



KLINIČKE VODILJE ZA TRETMAN HIV-a I AIDS-a

Bosna i Hercegovina
Federacija Bosne i Hercegovine
Federalno ministarstvo zdravstva



Ministarstvo zdravlja i
socijalne zaštite
Republike Srpske

KLINIČKE VODILJE ZA TRETMAN HIV-a I AIDS-a

Sarajevo, 2021. godine

Bosna i Hercegovina
Federacija Bosne i Hercegovine
Federalno ministarstvo zdravstva



Partnerstvo za zdravlje
BOSNA I HERCEGOVINA



Ministarstvo zdravlja i
socijalne zaštite
Republike Srpske

Autori: Radna skupina za reviziju Kliničkih vodilja

Mr. sc. med. dr. Zlatko Čardaklja

Mr. Dragana Galić

Prim. mr. ph. Nataša Grubiša, spec.

Prim. dr. Vesna Hadžiosmanović

Doc. dr. med. sc. Rahima Jahić

Mr. sc. Ljubica Jandrić

Mr. Aida Kurtović

Vedran Marčinko, mag. iur.

Doc. dr. sc. Vlatka Martinović, dr. med.

Dr. med. Snežana Ritan

Mr. sc. Siniša Skočibušić, dr. med.

Dr. med. Sanja Stanić

Prof. dr. sci. Antonija Verhaz

Dr. stom. Aleksandra Vukadin

Urednik: Damir Laličić

Recenzija: Dr. Elena Vovc, MPH

Lektor: Rade Marković

DTP & grafički dizajn: Vanesa Husika

Izdanje: Prvo izdanje

Izdavač: Udruga „Partnerstvo za zdravlje“, Sarajevo

Godina izdavanja i štampanja: 2021.

Štamparija: Gamaprint

Naklada: 100 primjeraka

CIP - Katalogizacija u publikaciji

Nacionalna i univerzitetska biblioteka

Bosne i Hercegovine, Sarajevo

© Partnerstvo za zdravlje/Partnerships in Health. Sva prava pridržana.

Korištenje i objavljivanje ove publikacije ili njenih pojedinih dijelova na bilo koji način i bilo kojim sredstvima komunikacije i informiranja nije dozvoljeno bez pismenog odobrenja Partnerstva za zdravlje/Partnerships in Health.

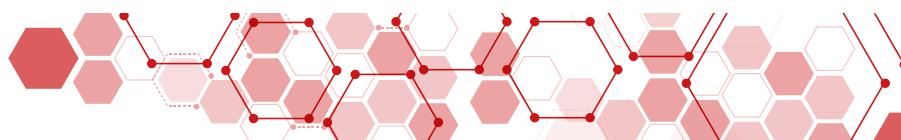
Stavovi izneseni u ovoj publikaciji ne odražavaju nužno stavove i mišljenje Partnerstva za zdravlje, kao ni ostalih partnera koji su podržali izdavanje ove publikacije.

Sadržaj

RECENZIJA.....	11
PREDGOVOR	13
1. UVOD U KLINIČKE VODILJE	17
2. ANTIRETROVIRUSNO LIJEČENJE.....	21
2.1 Bazična evaluacija	21
2.2 Testiranje rezistencije na lijekove.....	24
2.3 Testiranje koreceptora tropizma	24
2.4 Kada uključiti ARV tretman.....	26
2.5 Tretman kao prevencija (eng. Treatment as Prevention – TasP).....	27
2.6 Koristi od ranog uvođenja ART-a	28
2.7 Specifični problemi kod pacijenata s jednom od oportunističkih infekcija.....	28
2.8 Komponente ARV režima	29
2.9 Odabir inicijalnog ARV režima	29
2.10 Pregled najčešće upotrebljavanih komponenti ARV režima.....	30
2.11 Izbor između režima zasnovanih na INSTI, NNRTI ili PI	35
2.12 Raspoloživi ARV lijekovi.....	36
2.13 ARV režimi preporučeni za započinjanje terapije kod ART-naive pacijenata.....	38
2.14 Monitoring ART-a	44
2.15 ARV lijekovi dostupni u Bosni i Hercegovini.....	48
2.16 Sindrom inflamatorne imunološke rekonstitucije (IRIS)	49
2.17 Postekspozicijska profilaksa (PEP)	49
2.18 Predekspozicijska profilaksa (PrEP) u HIV prevenciji	51
3. HIV INFEKCIJA KOD DJECE	59
3.1 Epidemiologija.....	59
3.2 Ostali putovi prijenosa.....	60
3.3 Simptomi i znakovi.....	61
3.4 Prognoza.....	65
3.5 Liječenje	65
3.6 Preporuke za doziranje ARV lijekova za novorođenčad	68
3.7 Prevencija	72
3.8 Socijalizacija djece zaražene HIV-om	74
4. HIV/AIDS TRETMAN I NJEGA OSOBA KOJE INJEKTIRAJU DROGE (PWID)	81
4.1 Zdravstvene i socijalne posljedice ubrizgavanja droga	81
4.2 Supstitucijska terapija opijatima	82
4.3 Organizacija i menadžment HIV tretmana kod PWID	82
4.4 Klinički menadžment HIV-inficiranih PWID	86
5. INTERAKCIJE ANTIRETROVIRUSNIH LIJEKOVA	91
5.1 Farmakokinetičke interakcije koje utječu na apsorpciju lijeka.....	91



5.2 Farmakokinetičke interakcije koje utječu na metabolizam jetre.....	91
5.3 Farmakokinetički pojačivači (busteri)	92
5.4 Ostali mehanizmi farmakokinetičkih interakcija	92
5.5 Uloga terapijskog praćenja lijekova u upravljanju interakcijama lijekova	92
5.6 Interakcije hrane i antiretrovirusnih lijekova.....	92
6. LIJEČENJE OBOLJELIH S KOINFEKCIJAMA	97
6.1 Dijagnoza HBV/HIV koinfekcije	98
6.2 Liječenje HBV/HIV koinfekcije	99
6.3 Osobe s HIV-om i hepatitisom C	102
6.4 Liječenje HCV/HIV koinfekcije	103
6.5 Trenutno odobreni lijekovi za liječenje kronične HCV infekcije u BiH	116
6.6 Akutni virusni hepatitis C i reinfekcija	118
6.7 Oportunističke infekcije	120
6.8 Tuberkuloza i HIV	138

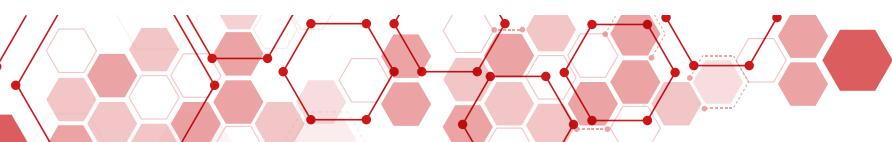


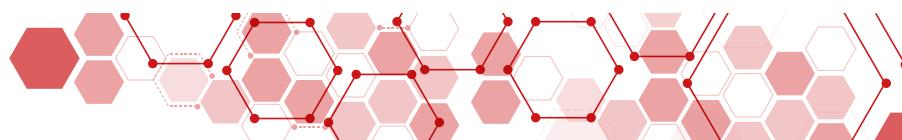


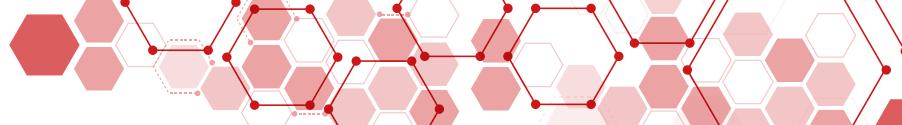
Rodna komponenta

Ove Kliničke vodilje podrazumijevaju jednak i ravnopravan odnos oba spola, bez obzira na gramatički rod u kojem su u ovim vodiljama navedene osobe koje mogu biti oba spola. Izrazi napisani samo u muškome rodu odnose se podjednako na muški i ženski rod. U označavanju funkcija, zvanja i titula upotrebljavat će se jezik prilagođen rodu¹.

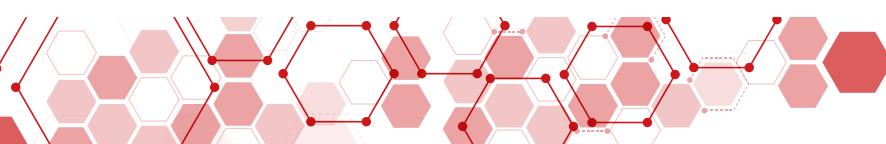
¹ Priručnik za usklađivanje zakona sa Zakonom o ravnopravnosti spolova i s međunarodnim standardima u oblasti ravnopravnosti spolova





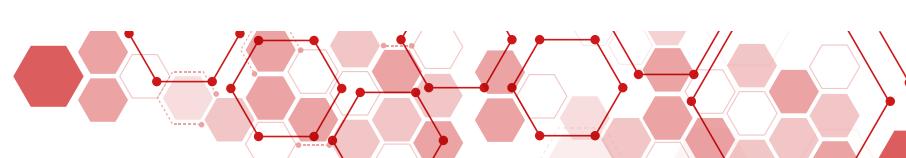


Kratice i objašnjenja	
3TC	Lamivudin
ABC	Abakavir
ARV	Antiretrovirusni
ART	Antiretrovirusna terapija
ATV	Atazanavir
AZ	Azidotimidin, Zidovudin
BID	Dva puta dnevno
CCR5	CCR5 je protein koji se nalazi na stanicama imunološkog sustava, koreceptor je za HIV prilikom ulaska virusa u stanicu.
CD4	Test kojim se broji koliko ima CD4 limfocita u kubnom milimetru krvi (mm^3). CD4 su stanice limfocita koje HIV izravno napada. Njihova uloga je slanje signala drugim stanicama imunološkog sustava, kako bi znale što i kada raditi.
CD8	Limfociti su stanice čija uloga je ciljanje i ubijanje inficirane, tj. izmijenjene stanice. Stanice imunološkog sustava imaju sposobnost razlikovanja stranih materija od onih koje pripadaju organizmu, s ciljem eliminacije svih stranih tvari.
CMV	Citomegalovirus
Cobi	Kobicistat
CVD	Kardiovaskularna bolest
d4T	Stavudin
ddI	Didanozin
DLV	Delavirdin
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenc
ETR	Etravirin
EVG	Elvitegravir
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabin
HAART	Visokoaktivna antiretrovirusna terapija (eng. Highly Active Antiretroviral Therapy)
HBV	Virus hepatitisa B
HCV	Virus hepatitisa C
HDL	HDL kolesterol
HIV	Virus humane imunodeficijencije
HLA-B*5701	Humani leukocitni antigen koji se povezuje s hipersenzitivnošću na Abakavir
HSR	Hipersenzitivna reakcija
IDV	Indinavir
IGRA	Test interferon- γ <i>release assay</i>
IM	Infarkt miokarda
INSTI	Klasa antiretrovirusnih lijekova koji blokiraju HIV enzim integrazu
IRIS	Imunološki rekonstitucijski inflamatorni sindrom
LDL	LDL kolesterol

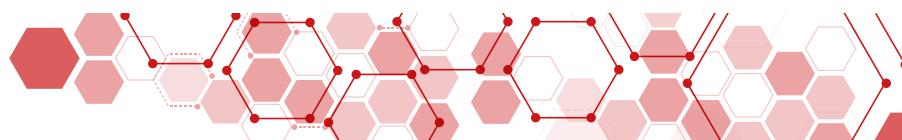




LPV/r	Lopinavir/ritonavir
MSM	Muškarac koji ima seks sa muškarcima
MVC	Maraviroc
NHL	Non-Hodžkinov limfom
NNRTI	Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze
NRTI	Nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze
NVP	Nevirapin
OI	Oportuničke infekcije
PCR	Laboratorijski test koji se koristi za utvrđivanje broja kopija virusa u krvi (eng. polymerase chain reaction)
PEP	Postekspozicijska profilaksa (eng. post-exposure prophylaxis)
PML	Progresivna multifokalna leukoencefalopatija
PMTCT	Prevencija prijenosa HIV-a sa majke na dijete tijekom trudnoće, poroda ili dojenja
PrEP	Predekspozicijska profilaksa
PWID	Osobe koje injektiraju droge pomoću igle i šprice izravno u krv (eng. people who inject drugs)
RAL	Raltegravir
RTV	Ritonavir
SPI	Seksualno prenosive infekcije
SQV	Saquinavir
SW	Seksualne radnice/radnici
T20	Enfuvirtid
TDF	Tenofovir
TPV	Tipranavir
UNAIDS	Program Ujedinjenih naroda za borbu protiv HIV-a i AIDS-a (eng. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS)
VL	Razina virusa u krvi/viremija (eng. viral load)
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija
ZDV	Zidovudin







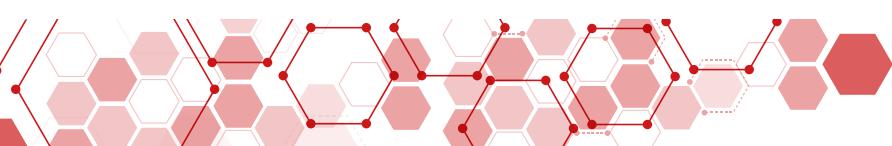


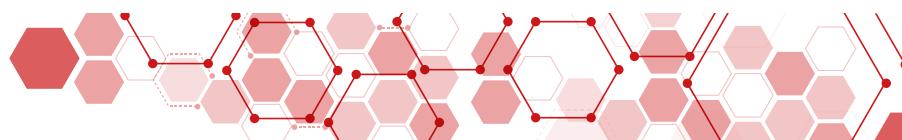
RECENZIJA

Standardizirano, kvalitetno i učinkovito liječenje HIV-a i AIDS-a je stup učinkovitog odgovora na HIV. Svjetska zdravstvena organizacija želi pohvaliti Bosnu i Hercegovinu za njezine napore da kontinuirano poboljšava dostupnost i kvalitetu liječenja HIV-a i AIDS-a. Prepoznajemo napore tima stručnjaka, kliničara, civilnog društva, ministarstava zdravlja, koji su neumorno radili na razvoju ažuriranog Kliničkih vodilja za liječenje HIV-a i AIDS-a. Svjetska zdravstvena organizacija zahvaljuje Federalnom ministarstvu zdravstva i Ministarstvu zdravlja i socijalne zaštite u Vladi Republike Srpske na vodstvu i podršci u izradi Kliničkih vodilja za liječenje HIV-a i AIDS-a.

Revidirane kliničke vodilje su sveobuhvatan dokument koji će ponuditi smjernice kliničarima u liječenju HIV-a i AIDS-a u različitim populacijama. Ovaj dokument će pomoći pružateljima zdravstvenih usluga u svim fazama liječenja i skrbi, pružajući smjernice za liječenje djece, odraslih i različitih skupina stanovništva. Također, revidirane kliničke vodilje nude solidan temelj za uvođenje PrEP-a u cijeloj zemlji i poboljšavaju njegovu dostupnost i dostupnost osobama s visokim rizikom od infekcije HIV-om. Ovaj pristup posebno je relevantan u vrijeme kada se zdravstveni sustavi i društva suočavaju s pandemijom COVID-19. Svjetska zdravstvena organizacija cjeni priliku da bude dio Radne skupine za izradu kliničkih vodilja za liječenje HIV-a i AIDS-a u Bosni i Hercegovini.

*Dr. Elena Vovc, MPH
Svjetska zdravstvena organizacija*







PREDGOVOR

Primjena kliničkih vodilja u pristupu i tretmanu određenih bolesti je općeprihvaćena praksa u suvremenoj medicini, koja osigurava kvalitetu i standardizaciju pruženih usluga.

U cilju osiguranja kvalitetne zdravstvene usluge, kao i standardizacije dijagnostike i terapije HIV-a i AIDS-a, Udruga „Partnerstvo za zdravlje“ je među prvima na području Bosne i Hercegovine pokrenula proces pripreme Kliničkih vodilja za tretman HIV-a i AIDS-a u suradnji sa Ministarstvom zdravlja i socijalne zaštite u Vladi Republike Srpske i Federalnim ministarstvom zdravstva, i uz podršku Svjetske zdravstvene organizacije i Globalnog fonda za borbu protiv AIDS-a, tuberkuloze i malarije.

Formirana je ekspertna skupina, čiji su članovi obradili teme, svako iz svoje oblasti, odnosno procedure, postupke i smjernice koje su prilagođene situaciji u Bosni i Hercegovini, a koje su komparabilne sa suvremenim vodiljama koje se primjenjuju u svijetu.

Dijagnostički i terapeutski stavovi utemeljeni su na velikim multicentričnim studijama i/ili konsenzusima ekspertnih timova ili radnih skupina. Vodilje treba provoditi tako da liječnicima pomažu svojim uputama zasnovanim na znanstvenim dokazima.

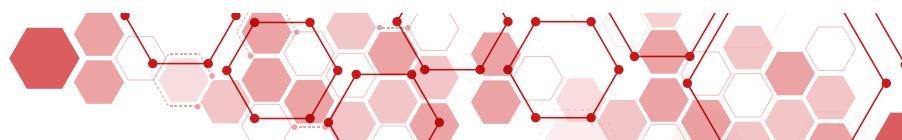
Cilj kliničkih vodilja je:

- ▶ Primjena suvremenih doktrinarnih stavova u dijagnostici i terapiji,
- ▶ Standardizacija dijagnostičkih i terapijskih procedura,
- ▶ Usvajanje standarda za medicinski nadzor,
- ▶ Racionalizacija troškova zdravstvene zaštite,
- ▶ Razvijanje i revidiranje liste esencijalnih lijekova za tretman HIV-a i AIDS-a,
- ▶ Razvijanje edukacijskih programa,
- ▶ Razvijanje i provedba dobre liječničke prakse i dobre kliničke prakse,
- ▶ Educiranje medicinskog osoblja i pacijenata.

Razvoj kliničkih vodilja će dati zdravstvenim profesionalcima okvir za odgovarajući standard zdravstvene zaštite koju pružaju svojim pacijentima; dat će „standarde“ na temelju kojih zdravstveni profesionalci mogu pratiti vlastitu kliničku praksu; te olakšati i racionalizirati rad liječnika koji se bave liječenjem HIV-a i AIDS-a.

Kliničke vodilje će se revidirati, izmijeniti/dopuniti po potrebi, po mogućnosti svake druge godine u skladu s novim spoznajama o postojećim antiretroviralnim lijekovima, uzimajući u obzir dostupnost novih lijekova i najnovije vodilje za antiretroviralno liječenje u Bosni i Hercegovini.





1. UVOD U KLINIČKE VODILJE





1. UVOD U KLINIČKE VODILJE

U stručnoj literaturi postoji veliki izbor termina za kliničke vodilje. Kada se prevede s engleskog, onda termin „guidelines for clinical practice“ postaje na našem jeziku kliničke vodilje, smjernice za kliničku praksu, vodič i sl.

Američki institut za medicinu je 2011. godine kliničke vodilje definirao kao: „izjave koje sadrže preporuke namijenjene optimizaciji njegove za pacijente, a koje su dobivene iz sistematskog pregleda dokaza i procjene koristi i štete od alternativnih opcija njegove. Pouzdane kliničke vodilje su utemeljene na sistematskom pregledu literature, urađenom od strane panela multidisciplinarnih eksperata, pružaju jasno objašnjenje logističkih odnosa između mogućnosti alternativne njegove i zdravstvenih ishoda, te pokazuju razinu kvalitete dokaza i snage preporuka“ (A. Novo: Kliničke vodilje, AKAZ, Sarajevo, 2017). Naravno, sve ovo zahtijeva i odgovarajuće resurse koje nažalost Bosna i Hercegovina nema.

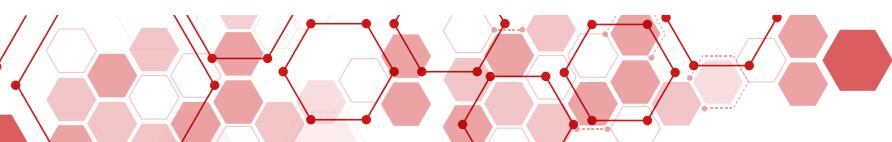
Također, Bosna i Hercegovina za razliku od drugih ima vrlo mali broj slučajeva HIV infekcija koji ne dopuštaju ozbiljna i velika istraživanja, što također smanjuje mogućnost razvoja lokalnih vodilja. No, da ne bi došlo do prevelike raznolikosti, Radna skupina za izradu kliničkih vodilja se suglasila da napravi pregled i izradi kliničke vodilje za HIV infekcije na temelju postojećih vodilja (WHO; CDC; EACS).

S obzirom na to da kliničke vodilje trebaju služiti zdravstvenim profesionalcima i pacijentima ali i kupcima usluga (Fond zdravstvenog osiguranja Republike Srpske, Zavod zdravstvenog osiguranja i reosiguranja Federacije Bosne i Hercegovine), donositeljima političkih odluka i sl., Radna skupina se dogovorila da preporuke trebaju služiti i da se koriste na temelju raspoloživih i registriranih lijekova u Bosni i Hercegovini.

Ovo ističemo iz razloga da ne nastane zabuna u tijeku interpretiranja vodilja, jer se u njima nalaze i lijekovi koji nisu raspoloživi u Bosni i Hercegovini. No, u slučaju potrebe za hitnim uvozom takvih lijekova, ove vodilje mogu poslužiti i kupcima usluga da njihova tijela (povjerenstva za lijekove i sl.) procijene potrebu hitne nabave ili poduzimanje mjera da se izvjesni lijekovi dodaju na listu lijekova ili izbrišu s nje.

Osamdesetih godina prošloga stoljeća, svijet je pogodila pandemija HIV-a. Prema podacima UNAIDS-a, u 2019. godini je procijenjeno da je od početka epidemije 77,5 milijuna osoba zaraženo HIV-om u svijetu (55,9 do 100 milijuna). Procjenjuje se da je od tog broja dosada umrlo 32,7 milijuna od AIDS-a (24,8–42,2 milijuna). Sve države su reagirale i nakon Deklaracije o posvećenosti borbi protiv AIDS-a iz Durbana 2001. godine, osnovan je Globalni fond za borbu protiv AIDS-a, tuberkuloze i malarije (GFATM) i započela je sistematska borba s pandemijom. Usپoredo s pandemijom, cijela znanstvena zajednica u svijetu se angažirala na boljem shvaćanju prirode epidemije HIV-a u cilju prevencije i liječenja. Poduzimanjem navedenih mјera, postignuti su iznimni rezultati u obuzdavanju i kontroli epidemije i liječenju oboljelih. Od početaka liječenja s prвim antiretrovirusnim lijekom AZT (zidovudin), do razvoja visoko aktivne antiretrovirusne terapije (eng. skr. HAART) uporabom različitih kombinacija tri i više aktivnih antiretrovirusnih tvari, do danas su se razvijale različite klase antiretrovirusnih lijekova. Tako se posljednjih godina pored nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI), nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NNRTI), inhibitora proteaze (PI), uvode u prvu liniju liječenja i inhibitori integraze (INI).

Ciljevi koje su proglašili Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) i UNAIDS pod nazivom „90–90–90“ „Okončati HIV epidemiju do 2030. godine“ su se dobro ostvarivali, tako da se HIV infekcija danas smatra kroničnom bolesti. No, i pored ostvarenih izvanrednih rezultata, pandemija SARS-CoV-2 i bolest COVID-19 koju je izazivao, snažno su usporili ostvarivanje ciljeva. Detaljne analize će pokazati koliko je pandemija COVID-19 utjecala na ostvarivanje zacrtanih ciljeva. Pored navedenog, od početka pandemije HIV-a imali smo nekoliko većih epidemija izazvanih virusima SARS, MERS, ebole, te pticje i svinjske gripe, no niti jedna od njih nije izazvala toliko panike, brzo širenje zaraze i smrti kao pandemija Covid-19. Ipak, svijet je vrlo brzo reagirao, kao i znanstvena zajednica i farmaceutske firme, i za otprilike jednu godinu razvili su cjepiva



kojima je otpočeo proces imunizacije širom svijeta u cilju zaustavljanja ove pandemije koja je uzdrmala svjetski zdravstveni i ekonomski sustav.

Bosna i Hercegovina nije iznimka, a borba protiv HIV infekcije – već i inače oslabljena povlačenjem podrške Globalnoga fonda – dodatno se usporila problemima izazvanim epidemijom COVID-19.

Ipak, i u ovako otežanim okolnostima, nastavlja se rad na borbi protiv HIV infekcije, a najbolji je primjer upravo skorašnji rad na osvremenjivanju vodilja za testiranje na HIV i vodilja za liječenje HIV infekcija.

2. ANTIRETROVIRUSNO LIJEČENJE





2. ANTIRETROVIRUSNO LIJEČENJE

U liječenju HIV infekcije se od 1996. godine u praksi uvodi potentna visokoaktivna antiretrovirusna terapija (ART). Ova terapija omogućava snažnu i dugotrajnu supresiju virusne replikacije, uz mogućnost rekonstitucije imunološkog sustava, čak i u slučajevima teške imunodeficijencije. ART ima i neka ograničenja: ne eradicira HIV, lijekovi su skupi, mogu uzrokovati mnoge nuspojave, zahtijevaju visoki stupanj adherencije kako bi bili učinkoviti i kako bi se spriječila pojava rezistencije. Pri donošenju odluke o započinjanju terapije, mora se voditi računa o očekivanoj koristi od ART-a u smislu morbiditeta i mortaliteta, o mogućim rizicima od toksičnosti, interakciji lijekova, rezistenciji na lijekove, kao i o rizicima za komorbiditete i adherenciju.

Najnovije smjernice preporučuju da se ART inicira što je moguće ranije nakon postavljanja HIV dijagnoze, bez obzira na vrijednost CD4 stanica, na dan dijagnosticiranja ili unutar nekoliko dana ili tjedana nakon dijagnosticiranja. Osim koristi od ranijeg iniciranja terapije za HIV-inficiranu osobu, dodatni razlog je i smanjenje spolne transmisije na HIV-neinficirane osobe.

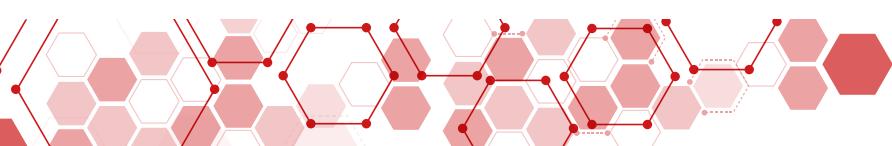
Brojna nova istraživanja daju nadu da će u budućnosti biti moguće pronaći funkcionalni lijek, gdje virus perzistira u organizmu u trajnom stanju latencije bez potrebe za uzimanjem ART-a.

2.1 Bazična evaluacija

Bazična evaluacija uključuje procjenu stanja pacijenta s HIV infekcijom na prvom i na narednim pregledima.

Prvi pregled

- ▷ Kompletna osobna anamneza, uključujući i obiteljsku anamnezu (CVD, dijabetes, hipertenzija), lijekovi koje pacijent uzima, životni stil (konsumacija alkohola, cigareta, zlouporaba droga), komborbiditeti, alergije;
- ▷ Anamneza o seksualnom i reproduktivnom zdravlju;
- ▷ Fizikalni pregled, uključujući podatke o visini, težini, BMI, krvnom pritisku;
- ▷ Laboratorijska analiza:
 - ▶ Serološki testovi na HIV (skrining i potvrđni test);
 - ▶ PCR HIV RNA;
 - ▶ Test genotipizacije i rezistencije;
 - ▶ Test R5 tropizma (ako je dostupan);
 - ▶ Apsolutni i relativni broj CD4 i CD8 limfocita;
 - ▶ HLA-B*5701;
 - ▶ KKS, hepatogram, proteinogram, glukoza, kreatinin, izračunavanje klirens kreatinina, amilaze, eGFR, HbA1C;
 - ▶ Lipidni status (ukupni kolesterol, LDL, HDL, trigliceridi);
 - ▶ Serologija na toksoplazmu, CMV;
 - ▶ Količina proteina i glukoze u urinu/*dipstick*;
 - ▶ 25 OH vitamin D, DXA;
 - ▶ PSA prema indikacijama za HIV-negativnu populaciju, alfa fetoprotein za osobe s cirozom (AFP).
- ▷ Skrining na seksualno prenosive infekcije (SPI): serologija na sifilis, NAAT na gonoreju i klastidije;
- ▷ Markeri na hepatitise: A, B, C, D, E;
- ▷ PAPA test, mamografija;





- ▷ PAPA test analni (MSM), anoskopija;
- ▷ Tuberkulin kožni test (TST) ako je broj CD4 >400 stanica/ μ L ili interferon- γ release assay (IGRA test);
- ▷ Rendgen pluća;
- ▷ EKG, procjena rizika (Framinghamov skor);
- ▷ Ultrazvuk i po potrebi FibroScan;
- ▷ Pregled fundusa;
- ▷ Procjena socijalnog i psihološkog stanja bolesnika: pružanje potpore i savjetovanje ako je potrebno;
- ▷ Cijepljenje za hepatitis A i B (ovisno o serološkom nalazu), te cijepljenje protiv pneumokoka, godišnje cijepljenje protiv gripe.

Naredni pregledi:

- ▷ Najmanje svakih 3–6 mjeseci:
 - ▶ KKS, absolutni i relativni broj CD4 i CD8 limfocita, PCR HIV RNA
- ▷ Svake godine:
 - ▶ Fizikalni pregled;
 - ▶ Procjena socijalne i psihološke podrške, zagovaranje prestanka pušenja;
 - ▶ Serologija na sifilis, hepatitis markeri B i C (ako su prethodno bili negativni ili prema epidemiološkoj indikaciji), PAPA test;
 - ▶ AST, ALT, LDH, lipidni status.

Ako ima indikacija, treba ponuditi savjetovanje o eventualnoj zlouporabi psihotaktivnih tvari te zdravstveno prosvjećivanje u odnosu na mentalno zdravlje. Edukacija pacijenata o prirodi njihove bolesti, metodama sprječavanja transmisije HIV infekcije i dostupnost tretmana bi trebali biti integralni dijelovi početnog menadžmenta liječenja.

Vrijednosti CD4

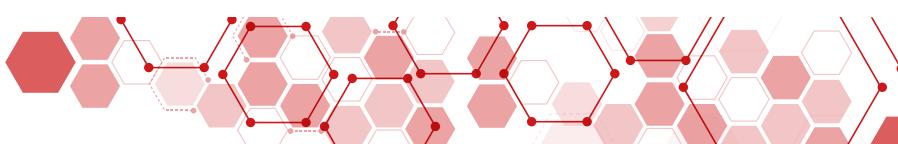
Vrijednost CD4 je glavni indikator imunološke funkcije kod pacijenata s HIV infekcijom i najbolji je predskazivač progresije bolesti. Jedan je od ključnih parametara pri donošenju odluke o iniciranju i isključivanju profilakse za oportunističke infekcije (OI), kao i za procjenu urgentnosti iniciranja ART-a.

Danas se ART preporučuje za sve pacijente s HIV-om bez obzira na vrijednosti *viral loada* ili CD4 stanica, te su razlozi za učestalost praćenja vrijednosti CD4 stanica postali manje važni. Ipak, praćenje vrijednosti CD4 je čimbenik u monitoringu terapijskog odgovora. Adekvatan odgovor CD4 na terapiju je definiran kao povećanje vrijednosti CD4 za 50–150 stanica/ μ L godišnje. Pacijenti kod kojih se inicira terapija uz niske vrijednosti CD4 ili koji su starije životne dobi mogu imati skromno povećanje usprkos VL supresiji.

Monitoring CD4: Kod pacijenata kod kojih nije iniciran ART, CD4 treba pratiti svakih 3–6 mjeseci kako bi se procijenila eventualna urgentnost iniciranja ART-a i potreba za profilaksom za OI. Testiranje vrijednosti CD4 nakon iniciranja ART-a treba raditi svakih 3–6 mjeseci tijekom prve dvije godine ili ako je broj CD4 <300 stanica/ μ L kako bi se procijenila imunološka rekonstitucija.

Poslije dvije godine na ART-u s održivom HIV RNA supresijom, a vrijednostima CD4 između 300 i 500 stanica/ μ L, monitoring treba raditi svakih 12 mjeseci, a kod vrijednosti CD4 >500 stanica/ μ L tijekom najmanje 2 godine. Kod pacijenata koji ne uspiju održati virusnu supresiju na ART-u, monitoring CD4 treba raditi svakih 3–6 mjeseci.

Odgovor CD4 na ART varira. Skroman odgovor CD4 na terapiju kod pacijenata s virusološkom supresijom u rijetkim slučajevima je indikacija za modifikaciju ARV režima. U slučaju konzistentne virusne supresije, vrijednosti CD4 daju limitirane informacije. Studija ARTEMIS je zaključila da CD4 monitoring nije bio od kliničke koristi kod pacijenata koji su imali suprimiran VL i vrijednosti





CD4 >200 stanica/ μ L nakon 48 tjedana terapije, a da je rizik od *Pneumocystis jiroveci* pneumonije ekstremno nizak kod pacijenata na supresivnom ART-u koji imaju vrijednosti CD4 između 100 i 200 stanica/ μ L. Pad vrijednosti CD4 se može u rijetkim slučajevima javiti kod virusološki suprimiranih pacijenata, što se može povezati s neželjenim kliničkim epizodama, kao što su kardiovaskularna bolest, malignomi itd.

Čimbenici koji utječu na apsolutne vrijednosti CD4 su: akutne infekcije, pušenje, stres, tjelesna aktivnost, sredstva za kontracepciju, menstrualni ciklus, doba dana ili godišnje doba, te uporaba lijekova. Relativni broj CD4 (postotak) ostaje stabilan i može biti prikladniji parametar za procjenu pacijentove imunološke funkcije.

HIV RNA testiranje

Viremija je najvažniji indikator početnog i održivog odgovora na ART i može biti korisna u predskazivanju kliničke progresije. Cilj ARV liječenja je postići i održavati trajnu virusnu supresiju ispod granice detekcije, npr. VL <20–75 kopija/mL, ovisno o tipu testa, i tako reducirati rizik od progresije bolesti u AIDS.

Predtretmanske vrijednosti *viral loada* su važan čimbenik za odabir inicijalnog ARV režima s obzirom na to da neki od odabranih ARV lijekova ili režima mogu biti povezani s lošijim odgovorom kod pacijenata s visokim početnim vrijednostima *viral loada*.

Izolirani „blipovi“ ili prolazno niske vrijednosti viremije, manje od VL 200 kopija/mL, nisu rijetki kod uspješno tretiranih pacijenata koji imaju visoki stupanj adherencije i ne smatra se da predstavljaju virusnu replikaciju ili da predskazuju virusološki neuspjeh. Uz suvremene ART režime, oko 10% osoba godišnje mogu doživjeti blipove, iako imaju dobru adherenciju na ART.

Blipove uzrokuju: način uzimanja uzorka krvi i njena obrada, laboratorijska greška (kontaminacija opreme za testiranje), interkurentne infekcije ili cijepljenje. Blipovi se moraju diferencirati od loše adherencije i ranog virusološkog neuspjeha.

Perzistentna viremija VL >200 kopija/mL se povezuje s povišenim rizikom od virusološkog neuspjeha, što u kontekstu „Terapija kao prevencija“ (TasP), može voditi ka povišenom riziku od spolne transmisije.

DHHS i AIDS Clinical Trials Group (ACTG) sada definiraju virusološki neuspjeh kao potvrđene vrijednosti VL >200 kopija/mL – granica koja eliminira mogućnost većine slučajeva evidentne viremije uzrokovane blipovima ili razlikama u limitima detekcije raznih vrsta testnih tehniki i proizvođača.

Kod pacijenata na ARV režimu, virusna supresija se postiže za 8–24 tjedna, iako kod nekih pacijenata to može trajati i duže.

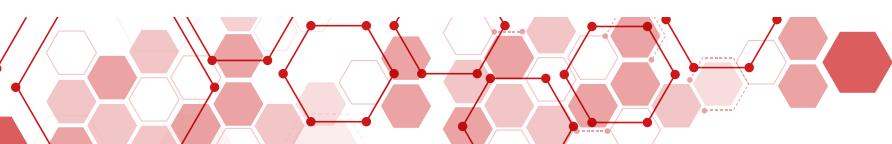
Preporuke za učestalost RNA monitoringa su:

- ▷ Nakon iniciranja ART-a ili modificiranja terapije zbog virusološkog neuspjeha – Plazma *viral load* se mjeri unutar 2–4 tjedna, a nakon toga svakih 4–8 tjedana sve dok se ne suprimira viremija,
- ▷ Kod virusološki suprimiranih pacijenata kojima je ART bio modificiran zbog toksičnosti ili pojednostavljenja režima – Mjerenje vrijednosti *viral loada* treba raditi unutar 4–8 tjedana nakon promjene terapije zbog potvrđivanja učinkovitosti novog režima.
- ▷ Kod pacijenata na stabilnom, supresivnom ARV režimu – Mjerenje vrijednosti *viral loada* treba ponavljati svakih 3–4 mjeseca s ciljem potvrđivanja kontinuirane virusne supresije. Može se razmotriti i mogućnost monitoringa svakih 6 mjeseci kod pacijenata sa stabilnom adherencijom i VL supresijom dužom od 2–3 godine.

Ako se ne postigne virusna supresija, treba realizirati test rezistencije kako bi se uključio alternativni režim.

HLA-B*5701

U sklopu bazične evaluacije, neophodno je prije iniciranja abakavira (ABC) realizirati probir test





na HLA-B*5701 kako bi se izbjegao rizik za hipersenzitivnu reakciju (HSR). HSR predstavlja multi-organski klinički sindrom koji se viđa unutar prvih 6 tjedana tretmana s ABC.

HLA-B*5701 pozitivnim pacijentima ne bi trebalo administrirati ABC, a pozitivan rezultat bi trebalo upisati u povijest bolesti i educirati pacijenta o značenju ovog testa.

Ako HLA-B*5701 test nije dostupan, ABC se može inicirati uz adekvatno kliničko savjetovanje i monitoring na bilo koji znak ABS HSR.

2.2 Testiranje rezistencije na lijekove

Testiranje rezistencije na ARV lijekove je dio rutinskog dijagnostičkog algoritma HIV infekcije. U rutinskoj se dijagnostici primjenjuju **genotipski testovi**. Njima se određuju mutacije u genima koji kodiraju reverznu transkriptazu i proteazu koji uzrokuju rezistenciju virusa na lijekove. Dobra strana genotipskih testova jeste njihova standardiziranost. Nalaz genotipskog testa daje popis ARV lijekova, te interpretaciju rezultata genetičke analize virusa, tj. podatak o tome je li virus rezistentan ili osjetljiv na pojedine lijekove. Genotipski testovi daju informaciju o rezistenciji na NRTI, NNRTI, INSTI i PI. Genotipsko testiranje je preferirano u odnosu na fenotipsko testiranje zbog niže cijene, kraćeg vremena čekanja rezultata i veće senzitivnosti u detekciji divljih tipova i rezistentnih virusa.

Fenotipski testovi mjere sposobnost rasta virusa u uvjetima različitih koncentracija antivirusnih lijekova. Fenotipski testovi su vrlo vrijedni u analizi rezistencije kod bolesnika liječenih velikim brojem lijekova, daju nam izravnu informaciju o rezistenciji bez obzira na multiple mutacije i jedina su mogućnost određivanja rezistencije za nove klase lijekova. Fenotipski testovi su skupi i nisu široko dostupni.

Testiranje rezistencije je indicirano u sljedećim situacijama:

- ▶ Novootkriveni HIV-inficirani pacijenti, bez obzira na to hoće li im terapija biti inicirana odmah ili odložena. Ako se odlaže, treba ponoviti testiranje u vrijeme kada se bude razmatralo iniciranje ART-a ako smatramo da postoji mogućnost zaraze rezistentnim virusom ili ako prevalencija rezistencije u populaciji prelazi 10%.
- ▶ Iniciranje ART-a se ne treba odlagati dok ne dođu rezultati testiranja rezistencije. Režim se može modificirati nakon što su rezultati testiranja dostupni.
- ▶ Bolesnici s virusološkim neuspjehom liječenja kod kojih je viremija veća od 1.000 kopija/mL. Testiranje rezistencije na lijekove treba realizirati dok je pacijent na ordiniranim ARV lijekovima ili unutar četiri tjedna po isključenju terapije.
- ▶ Bolesnici sa suboptimalnom supresijom viremije.
- ▶ HIV-inficirane trudnice, prije iniciranja ART-a, kao i kod onih koje su zatrudnjele uz detektibilnu viremiju dok su bile na terapiji.

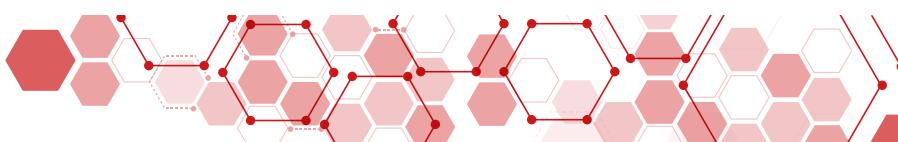
Kod pacijenata s niskim vrijednostima viremije, manje od 500 kopija/mL, testiranje rezistencije na lijekove se ne preporučuje.

Nakon pojave rezistencije je potrebno promijeniti kombinaciju ARV lijekova i odabrati novu, na koju je virus osjetljiv. Rezistencija je najčešće posljedica loše adherencije na lijekove, koja dovodi do smanjene koncentracije pojedinih ARV lijekova u organizmu koje više nisu dovoljne da zaustave umnožavanje virusa.

Rezultati određivanja rezistencije na određene ARV lijekove omogućavaju ciljani i djelotvorniji ART.

2.3 Testiranje koreceptora tropizma

Uporaba kemokinskih koreceptora CCR5 (protein koji se nalazi na imunološkim stanicama, koreceptor je za HIV prilikom ulaska virusa u stanicu) i/ili CXCR4 za ulazak HIV-a u stanicu naziva se koreceptorskim tropizmom. Sojevi HIV-a se, s obzirom na tropizam, dijele na R5 sojeve, koji koriste CCR5 koreceptor; X4 sojeve, koji koriste CXCR4 koreceptor; sojeve dvojnog tropizma koji koriste oba koreceptora, a kod bolesnika se pojavljuju i heterogene populacije R5 i X4 sojeva





(mješoviti tropizam).

Testiranje koreceptora tropizma treba uraditi ako se razmatra mogućnost iniciranja CCR5 inhibitora (maravirok) koji prevenira ulazak HIV-a u ciljne stanice putem vezanja za CCR5 receptor. Koriste se genotipski i fenotipski testovi.

Klinička indikacija za određivanje tropizma HIV-a je virusološki neuspjeh ARV liječenja. Preporučuje se istovremeno odrediti rezistenciju na inhibitore reverzne transkriptaze ili proteaze ili integraze, te određivanje tropizma kako bi se dobila potpuna informacija o svim aktivnim ARV lijekovima, uključujući i maravirok (MVC). Testiranje koreceptora tropizma se preporučuje i kod bolesnika kod kojih se zbog nuspojava liječenja drugim ARV lijekovima planira primjena CCR5 inhibitora.

Određivanje tropizma virusa je neophodno realizirati neposredno prije započinjanja liječenja maravirokom. Viremija u plazmi treba biti veća od 1.000 kopija HIV-1 RNA po mL plazme. Kod osoba s viremijom manjom od 1.000 kopija HIV-1 RNA po mL plazme ili s nemjerljivom viremijom, kod kojih se primjena maraviroka planira zbog težih nuspojava ART-a, preporučuje se genotipski test tropizma u kojem se analizira provirusna HIV-1 DNA.

HIV-2 infekcija

HIV-2 infekcija je endemska u zapadnoj Africi, ali je moguća i kod pacijenata koji dolaze iz država koje imaju socijalne i ekonomske veze sa zapadnom Afrikom (Francuska, Španjolska, Portugal, Brazil, Angola itd.). Nedostaju precizni podaci o prevalenciji HIV-2 infekcije u svijetu, pošto nema sustavnog nadzora nad HIV-2 infekcijom.

Mogućnost eventualne HIV-2 infekcije bi trebala biti razmotrena u određenim epidemiološkim uvjetima, kada osoba koja ima serološki potvrđenu HIV infekciju, ali su vrijednosti HIV-1 RNA niske ili nedetektibilne, kao i kod osoba koje imaju vrijednosti CD4 stanica koje se snižavaju usprkos virusološkoj supresiji na ART-u. Jedna trećina osoba koje nisu na tretmanu, a inficirane su s HIV-2, imaju VL ispod granica detekcije.

Kod HIV-2 infekcije, asimptomatska faza bolesti ima duži tijek, vrijednosti *viral loada* su niže u usporedbi s HIV-1 infekcijom i niža je stopa mortaliteta u usporedbi s HIV-1 infekcijom.

Strategija kada osobama s HIV-2 infekcijom uključiti ART i koji tretmanski režim bi bio najučinkovitiji nije konačno definirana pošto nije bilo kontroliranih, randomiziranih studija.

Smatra se da bi ART trebao biti uključen prilikom dijagnosticiranja HIV-2 infekcije, kao što je pravilo i za HIV-1 infekciju, ili neposredno nakon postavljanja dijagnoze, s ciljem preveniranja progresije bolesti i transmisije HIV-2 na druge osobe.

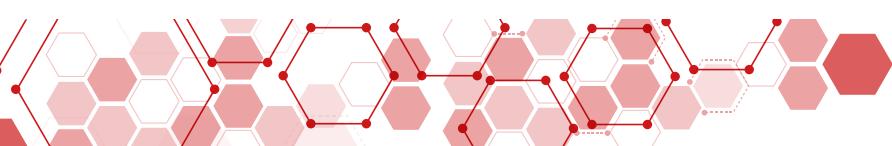
HIV-2 je rezistentan na NNRTI, te režimi zasnovani na NNRTI nisu preporučeni za tretman HIV-2. Inicijalni ART režim za ART-naive pacijente s HIV-2 monoinfekcijom ili HIV-1/HIV-2 koinfekcijom treba sadržavati jedan INSTI i dva NRTI, a alternativni režim je bustirani PI (darunavir ili lopinavir) s dva NRTI.

Oporavak vrijednosti CD4 stanica kod osoba s HIV-2 infekcijom koje su na ART-u je skromniji nego oporavak koji je opserviran kod osoba s HIV-1 infekcijom. Osobama s HIV-2 infekcijom treba u kontinuitetu povremeno kontrolirati vrijednosti CD4 stanica, čak i kada su vrijednosti VL suprimirane, jer se progresija bolesti može pojaviti usprkos nedetektabilnim vrijednostima *viral loada*.

Ciljevi terapije

Ciljevi ART-a se mogu različito definirati:

- ▷ Maksimalno i trajno održivo suprimiranje plazma HIV RNA;
- ▷ Rekonstitucija i očuvanje imunološkološke funkcije;
- ▷ Reduciranje stopa morbiditeta povezanog s HIV-om i prolongiranje preživljavanja, kao i poboljšavanje kvalitete života;
- ▷ Preveniranje transmisije HIV-a.





Predznaci virusološkog uspjeha su: potentni ARV režim, odlična adherencija, niska bazična viremija, više bazične vrijednosti CD4, rapidno snižavanje viremije u odgovoru na tretman.

2.4 Kada uključiti ARV tretman

Pravovremeni skrining omogućuje rano dijagnosticiranje HIV infekcije. Kako bi osoba s HIV-om iskoristila prednosti koje donosi rano dijagnosticiranje, smjernice preporučuju da se ART uključi odmah ili što je moguće ranije nakon dijagnosticiranja, s ciljem povećanja sveukupnog broja osoba koje su na ART-u, njihovo uključivanje u sustav njege, postizanje virusološke supresije, i na taj način reduciranje rizika od transmisije HIV-a na spolne partnere i prevenciju vertikalne transmisije.

Polazi se od pretpostavke da je pacijent spreman i da želi započeti terapiju, da razumije koristi od nje, ali i kratkoročne i dugoročne nuspojave, kao i neophodnost redovnog uzimanja lijekova u dužem razdoblju te da razumije neophodnost sigurnijeg ponašanja kako bi se prevenirala HIV transmisija.

Preporuke za uključivanje ART-a kod pacijenata bez iskustva s ARV lijekovima, koje su dali EACS, DHHS, IAS-USA, WHO i u BiH u 2020. godini su:

- ▶ ART se preporučuje za sve osobe koje žive s HIV-om, bez obzira na vrijednosti CD4 stanica, s ciljem reduciranja morbiditeta i mortaliteta, kao i radi preveniranja transmisije HIV-a na druge osobe.
- ▶ Preporučeno je uključiti ART što je moguće ranije nakon dijagnosticiranja HIV infekcije s ciljem ranijeg uključivanja u sustav njege i postizanja virusne supresije.
- ▶ Preporučeno je educirati pacijente o koristima koje donosi ART.

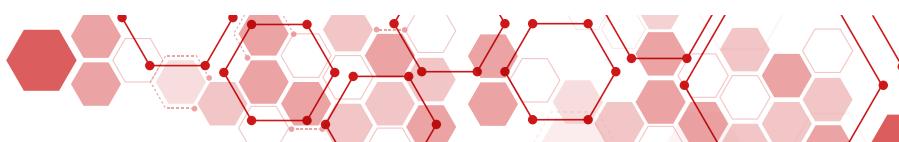
Uvijek treba odvojiti vrijeme za pripremu pacijenta kako bi se optimizirala adherencija. Genotipsko testiranje rezistencije se preporučuje prije iniciranja ART-a, u idealnoj situaciji u vrijeme postavljanja HIV dijagnoze, a ako to nije moguće, onda to testiranje treba uraditi prije iniciranja ART-a. Ako se ART mora inicirati prije nego su poznati rezultati genotipskog testiranja, preporučuje se uključiti lijekove s visokom barijerom za rezistenciju.

Primarni cilj ART-a je prevencija morbiditeta i mortaliteta povezanog s HIV-om. Trajna virusna supresija koja se postiže ART-om poboljšava imunološku funkciju, poboljšava kvalitetu života, smanjuje rizik od ozbiljnih zdravstvenih komplikacija, od AIDS i *non-AIDS* definirajućih komplikacija, reducira rizik od transmisije HIV-a na spolne partnere, prevenira perinatalnu transmisiju, te omogućava osobi s HIV infekcijom da dostigne životni vijek koji se ne razlikuje od životnog vijeka osoba koje nisu inficirane HIV-om.

Dvije velike, randomizirane, kontrolirane studije START i TEMPRANO su ispitivale optimalno vrijeme za iniciranje ART-a. Obje studije su zaključile da osobe koje žive s HIV-om imaju niži rizik od razvoja AIDS-a ili drugih težih bolesti ako im je ranije iniciran ART, kada su vrijednosti CD4 >500 stanica/ μ L, nego kada se odgodi iniciranje tretmana, sve dok vrijednosti CD4 ne padnu ispod 350 stanica/ μ L. Koristi od uključivanja ART-a u ranijim stadijima HIV bolesti su smanjenje rizika za razvoj teških infekcija i karcinoma povezanih s AIDS-om za 72%, te smanjenje rizika od razvoja *non-AIDS* definirajućih stanja za 39%.

Studije su dokazale da je oporavak CD4 stanica u izravnoj korelaciji s vrijednostima CD4 stanica u vrijeme iniciranja ART-a. Mnoge osobe kojima se tretman inicira pri vrijednostima CD4 <350 stanica/ μ L ne postignu vrijednosti CD4 >500 stanica/ μ L čak i nakon 10 godina na ART-u, i imaju kraći životni vijek nego osobe kojima je terapija inicirana pri višim vrijednostima CD4 stanica.

Najnovije smjernice preporučuju da se ART inicira što je moguće ranije nakon postavljanja HIV dijagnoze, bez obzira na vrijednosti CD4 stanica, na dan dijagnosticiranja ili unutar nekoliko dana ili tjedana nakon dijagnosticiranja, što je poznato pod nazivom **rapidni ART**.





2.5 Tretman kao prevencija (eng. Treatment as Prevention – TasP)

Randomizirane kliničke studije su dokazale da postizanje održive virusne supresije prevenira spolnu transmisiju HIV-a. Kada se ART uključi radi prevencije HIV transmisije, ta strategija se naziva "Tretman kao prevencija" – (*Treatment as Prevention* – TasP) ili „*Undetectable = Untransmittable*“ ili U=U, tj. Nedetektabilno = Neprenosivo.

HIV-inficirane osobe koje primaju ART moraju upotrebljavati i druge preventivne mjere sa svojim spolnim partnerom: kondome, predeksposičijsku profilaksu (PrEP) za HIV-negativne spolne partnere najmanje tijekom prvih 6 mjeseci po uvođenju tretmana i sve dok se ne postigne viremija <200 kopija/mL. HIV-inficirane osobe moraju održavati visoku stopu adherencije na ARV terapiju pošto je transmisija moguća u razdobljima loše adherencije ili prekidanja tretmana. Važno je znati da održavanje vrijednosti viremije <200 kopija/mL ne prevenira inficiranje ili transmisiju ostalih spolno prenosivih infekcija (SPI).

Ranije administriranje ART-a je superiorna opcija od koje imaju koristi i HIV-inficirane osobe i njihovi neinficirani partneri. ART smanjuje viremiju, tj. infektivnost HIV-zaraženih osoba, te smanjuje rizik od virusne transmisije. HPTN 052 je prva randomizirana multinacionalna klinička studija provedena od strane HIV Prevention Trials Network (HPTN), koja je pokazala da tretman HIV-inficiranih osoba ART-om može smanjiti rizik od seksualne transmisije HIV-a na nezaražene partnere. U studiji HPTN 052, u koju je bilo uključeno 1.763 HIV diskordantna heteroseksualna para iz Afrike, Azije i Amerike, ART koji je iniciran pacijentima s vrijednostima CD4 između 350 i 550 stanica/ μ L je smanjio HIV incidenciju kod njihovih HIV-neinficiranih partnera za 96%, u usporedbi s pacijentima kojima je uvođenje ART-a bilo odloženo do trenutka kada su vrijednosti CD4 bile ispod 250 stanica/ μ L. Među 877 parova, koji su bili u skupini s odgođenim iniciranjem ART-a, bilo je 27 transmisija HIV-a, za razliku od druge skupine, u kojoj nije bio neophodan tretman zbog njihovog vlastitog zdravlja, s hitnim uvođenjem ART-a javila se samo jedna transmisija HIV-a. HPTN 052 studija daje uvjerljive dokaze za nove pristupe u prevenciji i njezi HIV-a i dokaze da supresija viremije kod pacijenata s dobrom adherencijom na ART-u i bez istovremenih SPI drastično smanjuje rizik od transmisije HIV-a.

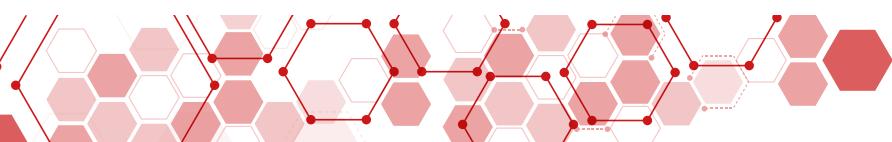
Plazma *viral load* je glavna determinanta u transmisiji HIV-a. Rizik od spolne transmisije HIV-a je u izravnoj korelaciji s vrijednostima plazma *viral loada*. Prospektivna kohort analiza među diskordantnim heteroseksualnim parovima u Africi je pokazala da je transmisija HIV-a bila rjeđa kod onih na ART-u. U ovoj studiji, većina transmisija HIV-a (70%) su se dogodile kada je viremija bila veća od 50 000 kopija/mL.

Uključivanje ART-a pacijentima koji su inficirani HIV-om može biti učinkovita strategija u smanjenju transmisije HIV-a. Imamo jake dokaze da ARV lijekovi sprječavaju infekciju virusom HIV-a. Povećan pristup HIV testiranju i savjetovanju, kao i ARV terapiji, doveo je do novih mogućnosti za integraciju prevencije i njege. Strategija „testiraj i tretiraj“, u kojoj se svim osobama s pozitivnim testom odmah uključuje ART bez obzira na vrijednosti CD4, može dovesti do suštinskog napretka u prevenciji.

Važno je naglasiti i neophodnost dobre adherencije na ordinirani režim uz konzistentnu uporabu kondoma. Transmisija je moguća tijekom razdoblja lošije adherencije ili tijekom privremenog prekida uzimanja tretmana. Europska studija PARTNER, koja je uključivala samo MSM populaciju i koja je objavila svoje rezultate u ožujku 2014. godine, navela je da nije bilo nijednog slučaja transmisije HIV-a nakon 44.500 spolnih odnosa bez kondoma.

Stope rizičnog ponašanja se mogu povećati kod primatelja moćne ART kombinacije. Jedna meta-analiza je pokazala da je prevalencija nezaštićenih spolnih odnosa bila povećana kod HIV-inficiranih osoba koje su vjerovale da ako primaju ART i imaju suprimiran *viral load*, samim tim i imaju zaštitu od transmisije HIV-a. Održivi *viral load* ispod granica detekcije može drastično smanjiti, ali ne i garantirati apsolutnu odsutnost HIV-a u genitalnim sekretima.

Konzistentna i učinkovita uporaba ART-a ima za rezultat smanjenje viral loada, uz konzistentnu uporabu kondoma, sigurnijih seksualnih odnosa, sigurnijeg konzumiranja narkotika, otkrivanje i liječenje SPI, sve zajedno su esencijalni za prevenciju transmisije HIV-a putem krvi ili spolnih odnosa.





2.6 Koristi od ranog uvođenja ART-a

Moguće koristi od ranog uvođenja terapije: Pri vrijednostima CD4 >500 stanica/ μ L, koristi su prevencija irreverzibilnih oštećenja imunološkog sustava, smanjenje rizika od komplikacija vezanih za HIV (TB, NHL, KS, periferna neuropatija, malignomi vezani za HPV, kognitivni poremećaji vezani za HIV), smanjen rizik od neoportunističkih komplikacija i *non-AIDS* komplikacija (CVD, bolesti bubrega, jetre, malignomi, infekcije), te snižavanje rizika za HIV transmisiju.

Nefropatija povezana s HIV-om (HIVAN): Može se javiti pri bilo kojim vrijednostima CD4 stanica. Virusna replikacija se povezuje izravno s renalnim oštećenjima. Stoga, ART bi trebao biti iniciran kod pacijenata s HIVAN već pri prvim znacima renalne disfunkcije, bez obzira na vrijednosti CD4.

Koinfekcija s HBV i HCV: Kod koinficiranih pacijenata, ART može usporiti progresiju bolesti jetre tako što će očuvati ili oporaviti imunološku funkciju i reducirati imunološku aktivaciju i inflamaciju povezanu s HIV-om. Neki lijekovi koji su aktivni protiv HIV-a aktivni su i protiv HBV-a (tenofovir – TDF, lamivudin – 3TC, emtricitabine – FTC) i mogu prevenirati razvoj teže bolesti jetre tako što će suprimirati HBV replikaciju. ARV lijekovi ne inhibiraju izravno HCV replikaciju. HCV tretman ima bolje rezultate kada je HIV replikacija pod nadzorom ili kada su vrijednosti CD4 povećane. Ranije iniciranje tretmana za HIV infekciju kod koinficiranih s HBV i HCV može smanjiti rizik za progresiju bolesti jetre.

Kardiovaskularna bolest: Netretirana HIV infekcija može biti povezana s povećanim rizikom za CVD. Rana kontrola HIV replikacije pomoću ART-a može biti korištena kao strategija za reduciranje rizika za CVD.

Neurološke bolesti: Ranije iniciranje ART-a može prevenirati disfunkciju SŽS-a.

Starosna dob: Uvođenje terapije u mlađoj životnoj dobi može dati bolji imunološki, a i klinički ishod nego uvođenje u starijoj životnoj dobi.

Inflamacija T-stanica: ARV tretman snižava razinu inflamacije i aktivacije T-stanica, što je povezano sa smanjenim rizikom za morbiditet i mortalitet koji je povezan s AIDS-om.

Prevencija perinatalne transmisije: Kombinirani ART tijekom trudnoće smanjuje stopu perinatalne transmisije HIV-a na 0,5%.

Prevencija seksualne transmisije: Tretman HIV-inficiranih osoba može značajno smanjiti seksualnu transmisiju HIV-a. Niža vrijednost plazma viremije je povezana sa smanjenim koncentracijama virusa u genitalnom sekretu. Rani ART je učinkovitiji u prevenciji transmisije HIV-a nego što su promjene ponašanja ili biomedicinske intervencije, kao što su uporaba kondoma, cirkumcizija, vaginalni mikrobicidi, te PEP. Supresija viremije kod pacijenata s dobrom adherencijom smanjuje rizik od transmisije HIV-a, iako ART nije zamjena za uporabu kondoma i promjenu ponašanja.

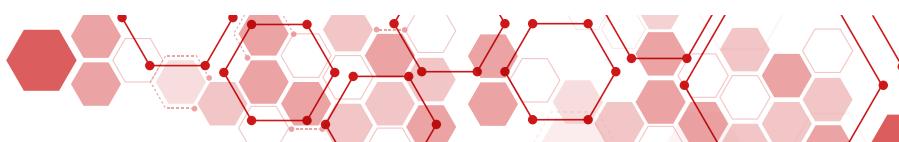
Malignomi: Iniciranje ART-a radi supresije HIV replikacije i održavanje vrijednosti CD4 >350–500 stanica/ μ L može smanjiti incidenciju kako AIDS definirajućih, tako i *non-AIDS* definirajućih malignoma.

Loša adherencija: Adherencija na terapiju je krucijalna za postizanje virusne supresije i preveniranje pojave mutacija koje su rezistentne na lijekove.

Troškovi: Jedna studija je zaključila da su godišnji troškovi njege 2,5 puta veći za pacijente s vrijednostima CD4 <50 stanica/ μ L nego za pacijente s vrijednostima CD4 >350 stanica/ μ L. Veliki dio troškova medicinske njege kod pacijenata s uznapredovalom infekcijom odnosi se na hospitalizaciju i ARV lijekove.

2.7 Specifični problemi kod pacijenata s jednom od oportunističkih infekcija

U uznapredovalom stadiju HIV bolesti, OI ili malignomi mogu zahtijevati hitan menadžment prije nego se uključi ART. Optimalno vrijeme za iniciranje ART-a kod osoba s nekom OI nije precizirano, iako podaci za većinu OI, uključujući i TB, govore u prilog iniciranja tretmana odmah po uvođenju tretmana za OI, jer to poboljšava stope preživljavanja, iako incidencija inflamatorne reakcije imunološke rekonstitucije može biti povećana.





Danas se smatra da je rano uvođenje liječenja korisno osim u slučaju OI CNS-a tipa kriptokokni meningitis i tuberkuloza CNS-a. U slučajevima TB, PCP, kriptokoknog meningitisa, hitno uvođenje terapije može povećati rizik od IRIS-a (imunološki rekonstitucionalni inflamatorični sindrom), te bi kraće odlaganje iniciranja ART-a bilo neophodno. Poželjno je uključiti ART unutar dva tjedna od postavljanja dijagnoze OI. Kod pacijenata za koje nema učinkovite terapije osim za oporavak imunološke funkcije, kao rezultat ART-a (npr. *Cryptosporidiosis*, *Mycosporidiosis*, PML, HIV udružena demencija), koristi od moćnog ART-a prevažu u odnosu na povećani rizik, te stoga terapiju treba inicirati što je moguće prije.

Za pacijente s malignomima se iniciranje ART-a ne smije odgađati. Virusna supresija koja se postiže uz ART se povezuje s produženim preživljavanjem osoba kojima su uključeni tretmani za limfome povezane s AIDS-om.

2.8 Komponente ARV režima

Za tretman HIV infekcije, Food and Drug Administration (FDA) je odobrila više od 30 antiretrovirusnih lijekova, koji su podijeljeni u više klase:

nukleozidni/nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze (NRTI), nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI), proteaza inhibitori (PI), inhibitori integraze (INSTI), inhibitori fuzije, CCR5 antagonisti. Dva lijeka, ritonavir (RTV) i kobicistat (Cobi) se koriste kao busteri, da poboljšaju farmakokinetički profil PI, te INSTI elvitegravira (EVG).

Kako bi se postigli ciljevi tretmana putem supresije HIV replikacije na najnižu moguću razinu, potrebno je istovremeno uključiti više ARV lijekova. Inicijalni ARV režimi za ART-naive pacijente je sastavljen od dva NRTI, a to su abakavir/lamivudin (ABC/3TC) ili tenofovir alafenamid/emtricitabin (TAF/FTC) ili tenofovir dizoprolsil fumarat / emtricitabin (TDF/FTC) plus neki lijek iz jedne od sljedeće tri klase: INSTI, NNRTI ili bustirani PI. Najnovije smjernice podržavaju uporabu režima s dva lijeka za inicijalni tretman osoba s HIV-om: dolutegravir (DTG) plus lamivudin (3TC). Učinkovitost režima s dva lijeka je slična učinkovitosti režima s tri lijeka: DTG + TDF/FTC.

Uspješan menadžment HIV infekcije podrazumijeva uključivanje moćnih ARV kombinacija. ARV režim se mora uzimati kako je propisano i kontinuirano, odnosno doživotno, s ciljem suprimiranja kronične i neizlječive infekcije. Dizajn ARV režima je relativno jednostavan u inicijalnoj terapiji osim ako postoji početna rezistencija, iako može postati kompleksniji ako tretman doživi neuspjeh, odnosno ako se razvije rezistencija na lijekove ili ako se kod pacijenta pojave neočekivane i teške nuspojave ili interakcije lijekova.

Izbor ARV režima je krucijalan, s obzirom na to da dobar izbor, individualiziran za svakog pacijenta i skrojen prema njegovim potrebama, može imati za rezultat oporavak od bolesti i dati dugotrajne koristi za pacijenta.

2.9 Odabir inicijalnog ARV režima

Čimbenici koje treba razmotriti prije izbora inicijalnog režima su:

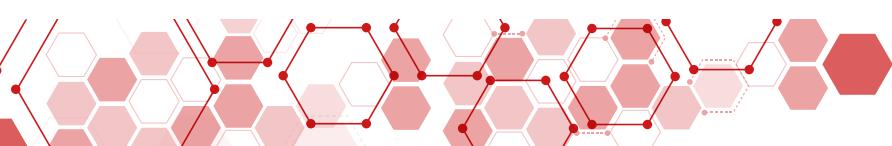
Karakteristike pacijenta: HIV RNA, CD4 stanice, rezultati testiranja HIV rezistencije, HLA-B*5701 status, očekivani stupanj adherencije.

Komorbiditeti: kardiovaskularna bolest, hiperlipidemija, renalna bolest, bolest jetre, osteoporiza, psihijatrijska bolest, trudnoća ili moguće začeće, koinfekcije HCV, HBV, TB.

Karakteristike režima: genetička barijera na rezistenciju, mogući neželjeni učinci, interakcije s ostalim lijekovima, broj tableta, učestalost doziranja, kombinacije u fiksnoj dozi, neophodnost uzimanja uz obrok hrane, cijena i dostupnost režima.

ARV lijekovi koje treba izbjegavati u nekim kliničkim situacijama:

- ▷ **CD4 <200 stanica/ μ L:** Ne uključivati zbog viših stopa virusološkog neuspjeha RPV; DRV/r + RAL;
- ▷ **HIV RNA >100 000 kopija/mL:** Ne uključivati zbog viših stopa virusološkog neuspjeha RPV; ABC/3TC + EFV ili ATV/r; DRV/r + RAL;





- ▷ **HIV RNA >500 000 kopija/mL:** Ne uključivati zbog viših stopa virusološkog neuspjeha DTG/3TC;
- ▷ **HLA-B*5701 pozitivan:** Ne uključivati zbog rizika od hipersenzitivnosti ABC.

2.10 Pregled najčešće upotrebljavanih komponenti ARV režima

Inicijalni ARV režimi tipično sadrže dvojnu NRTI "osnovicu" i treći, „podržavajući“ lijek.

Režimi zasnovani na NRTI

Preferirane kombinacije NRTI su koformulacije dva lijeka u jednoj tabletici: ABC/3TC, TAF/FTC, TDF/3TC, TDF/FTC. Koformulacija poboljšava primjenjivost i adherenciju pacijenta. Lijek 3TC može biti uključen kao pojedinačni NRTI uz DTG ili uz bustirani DRV. Dvojni NRTI se koriste u kombinaciji s jednim INSTI, NNRTI i PI bustiranim s RTV i kobicistatom; ili s CCR5.

U kliničkoj praksi se više ne preporučuju stariji NRTI lijekovi (ZDV, ddI, d4T) zbog toksičnosti kao što su periferna neuropatija, mitohondrijalna toksičnost, hepatična steatoza, laktička acidoza, lipoatrofija, te supresija koštane srži.

abakavir (ABC) + lamivudin (3TC)

Ova koformulacija se dozira jedanput dnevno. Lijek ABC je moćan NRTI, bez većih interakcija s drugim lijekovima. Dobro se tolerira u dužem roku uporabe, iako može uzrokovati ponekad ozbiljne HSR. Hipersenzitivnost na ABC je usko povezana s HLA-B*5701, te treba uraditi genetički skrining prije uvođenja ABC, s tim da se onima koji imaju pozitivan rezultat testa taj lijek ne uključuje. Pacijenti s negativnim rezultatom HLA-B*5701 testa imaju puno manje šanse da dožive HSR i treba im savjetovati da prate eventualne simptome ove reakcije. ABC se povezuje s nepoželjnim kardiovaskularnim učincima u nekim ali ne i u svim studijama; uporaba ABC-a povezana je s povišenim rizikom za IM, osobito kod pacijenata s prethodno egzistirajućim kardijalnim čimbenicima rizika. Kod pacijenata s visokim HIV VL prije uključivanja tretmana (>100 000 kopija/mL), po jednoj studiji, režimi koji sadrže ABC/3TC nisu bili toliko djelotvorni u supresiji HIV viremije u usporedbi s onima koji sadrže TDF/FTC. Ipak, kombinacija ABC/3TC je i nadalje dobra alternativna opcija dvojnog NRTI kod nekih ART-naive pacijenata. ABC ne uzrokuje renalnu disfunkciju i može biti ordiniran umjesto TDF kod pacijenata koji imaju aktivnu renalnu disfunkciju ili kod onih koji su pod rizikom od renalne disfunkcije.

Uključivanje ABC/3TC uz EFV, ATV/r, ATV/c, DRV/c DRV/r ili uz RAL se preporučuje isključivo za pacijente s predtretmanskim vrijednostima HIV RNA <100 000 kopija/mL. Rezistencija na ABC je slična onoj kod TDF-a, uz K65R mutaciju. TAM (timidin analogna mutacija) može sniziti snagu ABC-a.

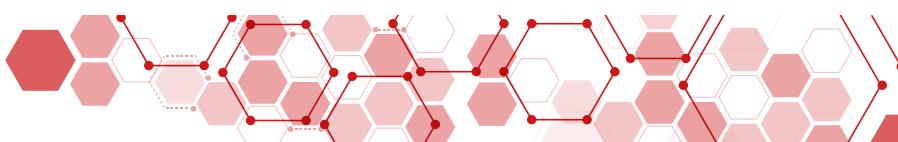
DTG/ABC/3TC je dostupan u fiksnoj kombinaciji.

tenofovir (TDF) + emtricitabin (FTC)

To je moćna koformulacija koja se uzima jednom dnevno, te je i po američkim i po europskim smjernicama preporučena kao preferirana NRTI kombinacija kod većine pacijenata. Također je dostupna u koformulaciji s EFV, EVG/c i s RPV kao kombinacija tri lijeka u jednoj tabletici. Kod ARV-naive pacijenata, ova koformulacija je pokazala moćnu virusološku supresiju. ABC/3TC ima inferioran virusološki odgovor u komparaciji s TDF/FTC kod pacijenata koji su imali predtretmanske vrijednosti HIV RNA >100 000 kopija/mL.

TDF je obično dobro toleriran u kratkoročnoj uporabi, iako se povezuje s koštanom i renalnom toksičnosti, te je potreban monitoring renalne funkcije.

Čimbenici rizika su uznapredovala HIV bolest, povijest dugotrajnog uzimanja tretmana, mala tjelesna težina, te prethodno egzistirajući renalni poremećaji. Postoji veći rizik od renalne disfunkcije kada se TDF uključi u režime zasnovane na PI ojačane s PK busterima (RTV ili Cobi), koji povećavaju koncentraciju TDF-a. TDF ima interakcije, osobito s ATV (snižava njegove razine). TDF u kombinaciji ili s FTC ili s lamivudinom, jeste preferirana kombinacija NRTI, osobito kod pacijenata s HIV/HBV koinfekcijom, pošto su ovi lijekovi aktivni protiv oba virusa.





Režimi koji sadrže TDF se povezuju sa smanjenjem mineralne gustoće kostiju (BMD), osobito ako se TDF/FTC koadministira s busterima RTV ili Cobi. Veći pad BMD je registriran kod primatelja TDF/FTC nego kod primatelja ABC/3TC. Kliničari moraju pratiti renalne i koštane parametre kada uključe TDF, osobito s busterima radi sigurnosti tijekom terapije.

HIV rezistencija TDF-a uključuje K65R mutaciju, koja može dovesti do unakrsne rezistencije s nekim drugim lijekovima iz ove klase.

tenofovir alafenamid/emtricitabin (TAF/FTC)

Kombinacija TAF/FTC je virusološki neinferiorna u usporedbi s TDF/FTC. TAF manje utječe nego TDF na mineralnu gustoću kostiju i manje utječe na markere renalne tubularne disfunkcije. Iniciranje lijeka TAF kod ART-naive pacijenata je povezano s povećanjem tjelesne težine u usporedbi s TDF i ABC. TAF/FTC je dostupan u koformulaciji s BIC, DRV/r, EVG/c i RPV.

Lijekovi TAF i FTC su preporučeni kao NRTI kombinacija za inicijalni ART za većinu osoba s HIV-om u kombinaciji s BIC, DTG ili RAL. Aktivni su protiv HBV. Vrijednosti LDL i HDL i triglicerida su više povećane u skupini primatelja TAF nego u skupini primatelja TDF, bez promjena omjera između ukupnog kolesterola i HDL.

tenofovir (TDF) + lamivudin (3TC)

Nema značajnih razlika vezano za uspješnost tretmana između primatelja 3TC i primatelja FTC u kombinaciji s TDF. Virusološka učinkovitost TDF/FTC je bila usporediva s TDF/3TC kada se kombiniraju s nekim NNRTI ili s nekim bustiranim PI. TDF/3TC je dostupan u fiksnoj dozi s DOR 100 mg, EFV 600 mg i EFV 400 mg.

TDF/3TC i TDF/FTC su preporučene NRTI kombinacije za većinu osoba s HIV-om ako se kombiniraju s DTG ili s RAL.

lamivudin (3TC) i emtricitabin (FTC)

U NRTI klasi, lijekovi 3TC i FTC su slični i mogu biti upotrebljavani kao alternative. Ili jedan ili drugi su uključeni u dvojnu NRTI „osnovicu“. Oba lijeka se veoma dobro toleriraju, iako FTC može uzrokovati hiperpigmentaciju, osobito kod osoba s tamnjom bojom kože. Pojedinačna mutacija, M184V, odnosi se na visoki stupanj HIV rezistencije na 3TC i FTC. Oba ova lijeka su također aktivna protiv hepatitis B virusa, iako kod osoba s HBV koinfekcijom uz ove lijekove treba obvezno uključiti i neki HBV aktivni lijek.

lamivudin (3TC) kao pojedinačan lijek iz NRTI klase

Preporučeni režim za inicijalnu terapiju za većinu osoba s HIV-infekcijom u najnovijim smjernicama je fiksna kombinacija DTG/3TC, koja je neinferiorna u usporedbi s DTG + TDF/FTC kod pacijenata s vrijednostima HIV RNA <500 000 kopija/mL, koji nemaju HBV koinfekciju ili imaju nepoznat HBV status. Ne preporučuje se osobama kojima se ART inicira prije nego su poznati rezultati HIV rezistencije.

U slučajevima kada se ne mogu uključiti ABV, TDF ili TAF, može se ordinirati 3TC/DTG ili 3TC/DRV/r.

zidovudin (ZDV) + lamivudin (3TC) koformulacija

Ova kombinacija se pojavila kao prva koformulacija i bila je u širokoj primjeni, uz doziranje dvaput dnevno. U studiji o ABC/3TC i ZDV/3TC (oba u kombinaciji s EFV), virusološki odgovori su bili približno isti u obje skupine, a povećanje vrijednosti CD4 je bilo izraženije kod primatelja ABC/3TC. ZDV može uzrokovati makrocitnu anemiju, ponekad veoma tešku, osjećaj zamorenosti, mitohondrijalnu toksičnost, uključujući i laktičnu acidozu, hepatalnu steatozu i lipoatrofiju. S obzirom na to da ZDV/3TC ima veću toksičnost nego TDF/FTC ili ABC/3TC, te da se dozira dvaput dnevno, preporučuje se ZDV/3TC kao prihvatljiva opcija dvojnog NRTI. S obzirom na to da je bio predmet istraživanja brojnih studija o prevenciji perinatalne transmisije, zidovudin je i nadalje preferirani NRTI za tretman kod trudnica. Ova koformulacija ima minimalne interakcije s ostalim ARV lijekovima. Barijera rezistencije ZDV-a je prilično široka.





Režimi zasnovani na INSTI

Inhibitori integraze u koadministraciji s dva nukleozidna ili nukleotidna inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI) su preporučeni kao prva linija u tretmanu HIV-infekcije, a kombinacije u fiksnoj dozi su preferirane radi postizanja što bolje adherencije na režim. Lijekovi iz klase INSTI odbreni za uporabu su: dolutegravir, biktegravir, raltegravir i elvitegravir.

Ovi režimi imaju visoku stopu virusne supresije, minimalnu toksičnost i nizak rizik od interakcije s drugim lijekovima. Režimi zasnovani na BIC i DTG imaju višu barijeru za rezistenciju i mogu se ordinirati u slučajevima rapidnog iniciranja ART-a, odmah po dijagnosticiranju HIV-a, prije nego su dostupni rezultati testiranja na rezistenciju. Imaju manji broj tableta u usporedbi s režimima koji sadrže RAL. Ipak, režimi zasnovani na RAL mogu biti preferirani za fertilne osobe koje žele zatrudnjeti.

INSTI režimi dovode do povećanja tjelesne težine. U osam randomiziranih studija s ART-naive pacijentima povećanje tjelesne težine u 96. tjednu je bilo podjednako u skupini primatelja režima temeljenih na BIC i skupini primatelja režima temeljenih na DTG, oko 3,5 kg. Izraženije povećanje je opservirano nakon iniciranja TAF-a, kao i prilikom prelaska s TDF na TAF, a osobito kod INSTI.

biktegravir (BIC)

Biktegravir je lijek iz klase INSTI koji ima moćnu antiretrovirusnu aktivnost, pokazao je visoke stope virusološke supresije, dozira se jednom dnevno uz emtricitabin i tenofovir alafenamid, ima visoku genetičku barijeru za rezistenciju, nizak potencijal za moguće interakcije s drugim lijekovima, ima manje neželjenih učinaka vezanih za tretman (incidencije >5% su bile dijareja, nausea i glavobolja), te dugoročnu tolerabilnost.

Važna prednost lijeka koji je fiksna kombinacija biktegravir/emtricitabin/tenofoviralafenamid (TAF) je što sadrži tenofovir alafenamid (TAF) koji ima značajno manje nuspojava od tenofovir dizoprosil fumarata (TDF). TAF znatno manje i rjeđe snižava glomerularnu filtraciju u odnosu na TDF. Također, proteinurija, albuminurija i sniženje gustoće kostiju su rjeđa pojave ili su odsutni kod osoba koje primaju TAF.

Fiksna kombinacija: biktegravir / emtricitabin / tenofovir alafenamid ima prednost u odnosu na fiksnu kombinaciju dolutegravir / abakavir / lamivudin, pošto je abakavir povezan s infarktom miokarda, što nije slučaj s tenofovirom. Fiksna kombinacija biktegravir, emtricitabin i tenofovir alafenamid će naći primjenu kod bolesnika starije životne dobi kod kojih primjena abakavira nije poželjna zbog kardiovaskularnog rizika, a primjena TDF nije poželjna zbog oštećenja funkcije bubrega.

Režimi zasnovani na BIC su bili neinferiori u usporedbi s režimima zasnovanim na DTG. Kod žena u fertilnoj dobi koje namjeravaju zatrudnjeti, DTG bi mogao biti jedna od alternativa zbog prevalencije NTD koja se povezuje s eksponcijom na DTG u vrijeme začeća.

Nema dovoljno podataka da bi se utvrdilo je li uporaba BIC-a sigurna u vrijeme začeća i trudnoće.

dolutegravir (DTG)

Dolutegravir je inhibitor integraze kojem nije potrebno bustiranje i koji je pokazao učinkovitost i poslije razvoja rezistencije na raltegravir, prvog lijeka u klasi INSTI. Iako je opisana unakrsna rezistencija između dolutegravira, raltegravira i elvitegravira, tri lijeka iz klase, rezistencija na dolutegravir se sporo razvija. Imo višu generičku barijeru za rezistenciju od ostalih INSTI i mali broj interakcija s drugim lijekovima. DTG ima visoku učinkovitost u postizanju HIV supresije. Režimi zasnovani na DTG (s TAF/FTC ili s ABC/3TC) su pokazali podjednaku virusološku učinkovitost onoj kod BIC/TAF/FTC. Daje se jednom dnevno, uz obrok ili bez hrane. Dobro se tolerira. U kombinaciji s ABC/3TC ili s TDF/FTC je preporučeni režim za ART-naive pacijente. Imo dokazanu superiornu učinkovitost u odnosu na efavirenc i darunavir/ritonavir i na lijek raltegravir kod pacijenata koji su prethodno bili na ART-u, ali nisu primali druge inhibitore integraze. Najčešće neželjene reakcije su mučnina (13%), dijareja (18%) i glavobolja (13%) koji su rijetko bili razlog odustajanja od dalje primjene lijeka. Žene u fertilnoj životnoj dobi bi trebale raditi test trudnoće prije iniciranja





DTG. DTG je imao dobre rezultate kod pacijenata koji su inicirali tretman pri vrijednostima VL >100 000 kopija/mL.

Najnovije smjernice preporučuju režim s dva lijeka DTG/3TC za inicijalnu terapiju. DTG/3TC je bio neinferioran u usporedbi s režimom s tri lijeka DTG + TDF/FTC u pogledu virusološke učinkovitosti. DTG/3TC je preporučeni režim za većinu osoba s HIV-om osim za: osobe s predtretmanskim vrijednostima HIV RNA >500 000 kopija/mL; CD4 <200 stanica/ μ L s potvrđenom hepatitis B virus koinfekcijom ili osobama kojima će ART biti iniciran prije nego budu dostupni rezultati HIV genotipskog testiranja.

raltegravir (RAL)

Raltegravir je prvi INSTI odobren kod ART-naive pacijenata i kod pacijenata s ARV iskustvom. Ima najduže iskustvo u primjeni. Dozira se dva puta dnevno i jedna je od preferiranih opcija za trudnice. Njegovi nedostaci su veći broj tableta, dozira se dva puta dnevno, nema ga u STR, ima nižu barijeru za rezistenciju u usporedbi s BIC ili DTG, a dovoljne su dvije mutacije za razvoj rezistencije prema raltegraviru. Pokazao je sličnu djelotvornost u usporedbi s efavirencem, uz istovremenu primjenu tenofovira i emtricitabina. Raltegravir je doveo do bržeg pada viremije od efavirensa. Dobro se podnosi i nisu opažena značajnija povišenja lipida. Od svih inhibitora integraze ima najmanje interakcija s drugim lijekovima. Najznačajnija nuspojava je povišenje vrijednosti kreatin-kinaze.

elvitegravir (EVG)

Elvitegravir je dostupan kao fiksna kombinacija s kobicistatom, tenofovir/emtricitabinom. Kobicistat djeluje kao PK osnaživač za lijek elvitegravir, te omogućava doziranje jednom dnevno. Mora se uzimati uz hranu. Odobren je samo kod bolesnika s klirensom kreatinina >70 mL/min. Ima nižu barijeru za rezistenciju u usporedbi s režimima koji sadrže DTG ili BIC i ima veći potencijal za interakcije s drugim lijekovima zbog kombinacije EVG s kobicistatom, koji je inhibitor cytochrome P (CYP)3A4.

Režimi zasnovani na NNRTI

Režimi zasnovani na NNRTI (DOR, EFV, RPV) mogu biti jedna od opcija za neke pacijente, iako ovi lijekovi, a osobito EFV i RPV imaju nisku barijeru za rezistenciju. Pojedinačne mutacije mogu prenijeti unakrsnu rezistenciju unutar klase. Imaju interakcije s mnogim drugim lijekovima, uključujući i ostale ARV lijekove. Režimi zasnovani na NNRTI se koriste kod pacijenata koji dožive neželjene učinke uz uporabu INSTI ili dožive prekomjerno povećanje tjelesne težine uz uporabu INSTI. Pokazali su virusološku snagu i dugotrajnost.

Odobreni NNRTI lijekovi su: DLV, EFV, DOR, ETR, NVP i RPV. Režimi zasnovani na DOR, EFV i RPV spadaju u kategoriju *Preporučeni inicijalni režim u nekim kliničkim situacijama za ART-naive pacijente*.

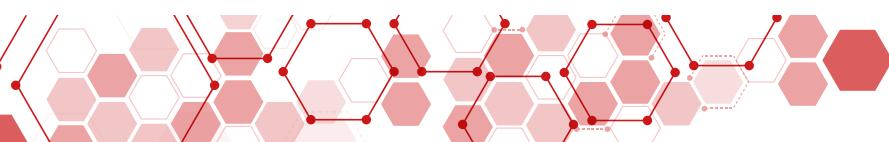
doravirin (DOR)

Doravirin je treća generacija NNRTI koji je dostupan kao pojedinačna tableta i kao fiksna kombinacija s 3TC/TDF, a dozira se jednom dnevno. Ima dobar profil rezistencije u usporedbi s ostalim NNRTI, a nije neophodno uzimati ga uz obrok hrane. Neinferioran je u usporedbi s EFV i s DRV/r. Ima bolji CNS sigurnosni profil u usporedbi s EFV i povoljniji lipidni profil u usporedbi s DRV/r i EFV. Ima manji broj interakcija s drugim lijekovima nego EFV ili RPV, a za razliku od RPV, njegova virusološka učinkovitost nije kompromitirana kod pacijenata s visokom viremijom i niskim vrijednostima CD4 stanica.

Režimi zasnovani na DOR nisu bili predmet izravne usporedbe s režimima zasnovanim na INSTI u kliničkim studijama. Trenutno nema podataka o sigurnosti uporabe DOR u trudnoći.

efavirenc (EFV)

Efavirenc je dugo bio preferirani NNRTI zbog svoje snage i tolerantnosti, a dozirao se jednom dnevno. Kratkotrajna toksičnost je obično tranzistorna i ne zahtijeva prekidanje tretmana. Naјčešći neželjeni učinci koji se pojave na početku liječenja su CNS simptomi, uključujući nemirne,





košmarne snove, vrtoglavicu, nesanici i gubitak pamćenja. EFV se obično dobro tolerira u dužem vremenskom razdoblju. Virusološki je superioran u odnosu na neke režime koji su zasnovani na PI. Virusološka prednost EFV je najizraženija kod pacijenata čije su vrijednosti VL prije uključivanja ART-a $>100\,000$ kopija/mL. EFV može uzrokovati povišene vrijednosti LDL kolesterola i triglicerida.

Rezistencija na EFV je slična kao i kod ostalih lijekova u klasi. Čak i uz pojedinačne mutacije, osobito K103N i Y 181 C ili I, obično dolazi do rezistencije visokog stupnja na NVP. S druge strane, dugi serumski poluživot EFV-a može omogućiti trajnu aktivnost i limitiranu rezistenciju, čak i s kompromitiranom adherencijom. EFV je neinferioran u usporedbi s RPV, a ipak je EFV uzrokovao više isključivanja zbog neželjenih učinaka. U kliničkim studijama, neki režimi su demonstrirali superiornost u usporedbi s EFV na temelju manjeg broja isključivanja zbog neželjenih učinaka: DTG je bio superioran u usporedbi s EFV; RAL je bio superioran u usporedbi s EFV nakon 4–5 godina zbog čestih isključivanja zbog neželjenih učinaka u skupini EFV nego u skupini RAL.

EFV ima minimalne interakcije s rifamicinima, što ga čini opcijom za pacijente kojima je neophodan TB tretman. Kao režim u jednoj tableti, EFV 600 mg je dostupan s TDF/FTC ili s TDF/3TC i kao EFV 400 mg s TDF/3TC.

EFV u reduciranoj dozi od 400 mg je neinferioran u usporedbi s EFV 600 mg (i s DTG) po stopama virusne supresije. Neželjeni učinci i isključivanje tretmana su se javljali rjeđe u skupini primatelja EFV 400 mg, a prijavljen je i manji broj CNS nuspojava. Doza od 400 mg EFV je odobrena za inicijalni tretman u HIV infekciji.

rilpivirin (RPV)

Rilpivirin je znatno poboljšao svoj sigurnosni profil u usporedbi s efavirencom, ima manje nuspojava u koje spadaju nemirni, košmarni snovi i vrtoglavice. Režim koji sadrži rilpivirin je bio preferirana opcija u EACS smjernicama iz 2017. godine. Indiciran je u kombinaciji s ostalim ARV lijekovima u tretmanu ART-*naive* pacijenata s vrijednostima VL $<100\,000$ kopija/mL i vrijednostiima CD4 >200 stanica/ μ L. Dostupan je i u koformulacijama s emtricitabin/tenofovir DF. Ordinira se jednom dnevno uz obrok hrane.

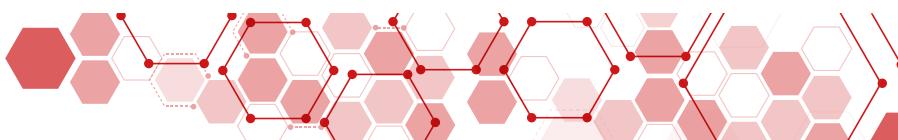
Ne smije se ordinirati zajedno s inhibitorima protonske pumpe, te mora biti doziran odvojeno od H2 blokatora i antacida. Rilpivirin ima manje nuspojava nego EFV, veoma dobar lipidni profil i aktivnost i protiv hepatitis B infekcije. Među pacijentima s virusološkim neuspjehom, razvoj rezistencije i na NNRTI i NRTI je bio češći kod primatelja rilpivirina nego kod primatelja efavirena.

nevirapin (NVP)

Nevirapin se ordinira dvaput dnevno, a dostupan je kao tableta koja se uzima jedanput dnevno. Njegova kratkotrajna toksičnost uključuje osip, ali ne i CNS nuspojave koje prate EFV. Ipak, NVP može uzrokovati ponekad tešku ili čak fatalnu hepatičnu HSR u prvim tjednima tretmana. Prema nekim studijama, ovo se češće dešavalo kod žena s većim vrijednostima CD4 stanica prilikom iniciranja NVP (žene s vrijednostima CD4 >250 stanica/ μ L, muškarci s vrijednostima >400 stanica/ μ L), te NVP ne treba ordinirati kod ovakvih osoba. Pacijenti koje dožive povećanje vrijednosti CD4 iznad ovog praga mogu sigurno nastaviti s terapijom bez rizika od nuspojava. Rezistencija na NVP je slična onoj kod EFV-a. U širokoj primjeni je tijekom trudnoće, s obzirom na to da smanjuje rizik transmisije HIV-a na fetus. Prvih 14 dana, NVP se dozira 200 mg dnevno, a potom 400 mg dnevno kao terapija održavanja. Preporučuje se monitoring serumskih transaminaza na početku, nakon dva tjedna poslije povećanja doze, te jedanput mjesечно tijekom prvih 18 tjedana tretmana.

Režimi zasnovani na PI

Režimi zasnovani na PI, a osobito kada su ojačani s PK, ili s ritonavirom (RTV) ili s kobicistatom (Cobi), pokazali su virusološku snagu i visoku barijeru za rezistenciju. Režimi zasnovani na PI se preporučuju kada je neophodno rano iniciranje ART-a, prije nego su dostupni rezultati testiranja rezistencije i kada se radi o pacijentima kojima je adherencija na terapiju upitna. Bustiranje RTV-om dodaje snagu i daje pogodnost, omogućava manje često doziranje i manji broj tableta po dozi, iako to može imati dodatne i neželjene učinke ili interakcije među lijekovima. S uporabom





PI povezane su tranzitorne gastrointestinalne smetnje i metabolički poremećaji, kao što su hiperlipidemija i inzulinska rezistencija. Njihova incidencija varira od jednog do drugog PI. Noviji PI se razlikuju u smislu sklonosti da uzrokuju metaboličke komplikacije, koje ovise o dozi RTV. Dvije velike opservacijske cohort studije sugeriraju da LPV/r, IDV, FPV ili DRV/r mogu biti povezani s povećanom stopom IM.

Kriteriji za klasificiranje preferiranih PI kod ART-naive pacijenata su: pokazana superiornost u virusološkoj učinkovitosti, doziranje jednom dnevno, manji broj tableta nego stariji režimi zasnovani na PI i dobra tolerabilnost. Na temelju ovih kriterija, jednom dnevno dozirani DRV/r, DRV/c, ATV/c ili ATV/r u kombinaciji s dva NRTI su preporučeni PI. DRV/c/TAF/FTC je sada dostupan i kao režim u jednoj tabletici.

Ostali PI, LPV/r, FPV/r nebustirani ATV i SQV/r, više nisu preporučene terapijske opcije za inicijalnu terapiju pošto imaju veći broj tableta, manju učinkovitost i povišenu toksičnost.

atazanavir (ATV)

ATV se uključuje jedanput dnevno uz obrok hrane, a može se upotrebljavati s RTV-om ili s kobicistatom. Bustiranje ritonavirom podiže razine lijeka bez dodatne toksičnosti i ima poboljšanu virusološku aktivnost u usporedbi s nebustiranim ATV-om. U smjernicama, ATV/r ili ATV/c je alternativna terapijska opcija. Obično se dobro tolerira i ima manji broj GI i lipidnih učinaka nego ostali PI; često uzrokuje neizravnu hiperbilirubinemiju. Nebustirani ATV ne treba uključivati s TDF-om, s obzirom na to da taj NRTI spušta njegove razine koncentracije, a apsorpcija može biti smanjena zbog istovremene uporabe lijekova koji suprimiraju gastričnu kiselinu.

darunavir (DRV)

DRV mora biti uključen uz bustiranje RTV-om ili kobicistatom. DRV/r se upotrebljava i u inicijalnoj terapiji i u "režimu spasa". ARTEMIS studija je poredila DRV/r s LPV/r, oba u kombinaciji s TDF/FTC, i dokazala da DRV/r nije bio inferioran u odnosu na LPV/r. U 96. tjednu, virusološki odgovor na DRV/r je bio superioran u odnosu na LPV/r. Među sudionicima čije su početne vrijednosti viremije bile veće od 100 000 kopija/mL, stope virusološkog odgovora su bile niže uz LPV/r nego uz DRV/r.

Studija FLAMINGO je poredila DRV/r i DTG, oba u kombinaciji s dva NRTI i dokazala da su stope virusološke supresije u 96. tjednu bile veće kod primatelja DTG.

Studija DRIVE-FORWARD je poredila DRV/r i DOR u kombinaciji s dva NRTI. DOR je bio neinferioran u usporedbi s DRV/r.

DRV/r je preporučeni PI za inicijalni ART. Relativno se dobro tolerira, iako može uzrokovati GI poremećaje i hiperlipidemiju. Ima visoku genetičku barijeru na rezistenciju. Administrira se jednom dnevno uz obrok hrane.

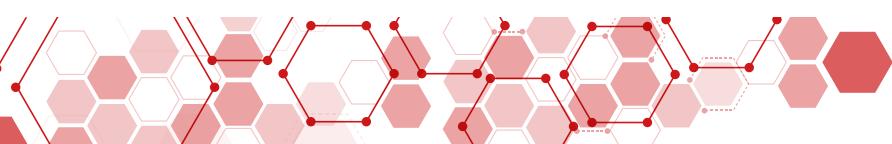
DRV/c/TAF/FTC je sada dostupan i kao režim u jednoj tabletici, ne preporučuje se kod pacijenata s CrCl <30 mL/min, a kombinacija DRV/c + TDF/FTC se ne preporučuje kod pacijenata s CrCl <70 mL/min.

lopinavir (LPV)/ritonavir (RTV)

Ovaj koformulirani bustirani PI se može uključivati jedanput ili dvaput dnevno. Povezuje se s više metaboličkih komplikacija (hiperlipidemija, osobito hipertrigliceridemija) i gastrointestinalnih nuspojava nego ATV ili DRV koji su pojačani s PK. Povezan je i s povećanim rizikom za kardiovaskularne epizode, te se preporučuje u kategoriji Ostali PI/r. ACTG 5142 studija je pokazala da je režim s LPV/r uz dva NRTI imao sniženu virusološku učinkovitost kada se poredi s EFV, ali da je CD4 odgovor bio bolji uz LPV/r, a bilo je i manje rezistencije prilikom virusološkog neuspjeha. Moćan je i ima široku barijeru rezistencije. Preporučeni je PI za uporabu kod trudnica; doziranje jedanput dnevno ne treba primjenjivati kod trudnica, osobito tijekom trećeg trimestra.

2.11 Izbor između režima zasnovanih na INSTI, NNRTI ili PI

Izbor između nekog INSTI, NNRTI ili PI kao trećeg lijeka u inicijalnom ARV režimu zasniva se na profilu učinkovitosti režima, genetičkoj barijeri za rezistenciju, neželjenim učincima lijekova,





pacijentovim komorbiditetima i mogućim interakcijama među lijekovima. Režimi koji se zasnivaju na INSTI su veoma učinkoviti, imaju malo nuspojava, nemaju značajnih interakcija koji su povezani s CYP3A4 i bolje se toleriraju u usporedbi s režimom zasnovanim na DRV/r kao PI. Zbog ovih razloga, sva tri dostupna INSTI su uključena u kategoriju *Preporučeni režimi*.

Alternativni režimi su zasnovani na NNRTI ili PI.

Za neke pacijente su režimi zasnovani na NNRTI optimalni, jer imaju niske genetičke barijere za rezistenciju, a osobito kod pacijenata sa suboptimalnom adherencijom. Režimi zasnovani na EFV-u imaju veliku virusološku učinkovitost i kod pacijenata s visokom viremijom (osim kada se EFV asocira s ABC/3TC). Zbog CNS nuspojava, režimi zasnovani na EFV se slabije toleriraju. RPV ima manje neželjenih učinaka nego EFV, ima poželjan lipidan profil i dostupan je u koformuliranoj tabletii. Ali, RPV ima nižu virusološku učinkovitost kod pacijenata s bazičnim vrijednostima HIV RNA >100 000 kopija/mL i niskim vrijednostima CD4 <200 stanica/ μ L.

Prednost bustiranih PI režima je da veoma mali broj pacijenata koji dožive virusološki neuspjeh razviju mutacije (zahtjeva multiple mutacije). Većina režima zasnovanih na PI uključuju RTV ili kobicistat; mogu biti dozirani jedanput ili dvaput dnevno i imaju veći broj tableta nego NNRTI režimi. Interakcije među lijekovima kod PI režima bustiranih s RTV-om ili kobicistatom su češće nego kod režima zasnovanih na NNRTI. Ako se donese odluka da se ART započne s bustiranim PI, bustirani DRV bi bio najbolja opcija. Što se tiče nuspojava, veća učestalost gastrointestinalnih nuspojava i povećanje triglicerida i ukupnog kolesterola su zabilježeni kod pacijenata koji su primali LPV/r nego što je bio slučaj s DRV/r.

ATV/r je pokazao izvrsnu virusološku učinkovitost u kliničkim studijama i ima mali broj metaboličkih nuspojava u usporedbi s ostalim PI režimima. Najnovije kliničke studije su pokazale da je ATV/r imao veće stope neželjenih učinaka povezanih s prekidima uzimanja lijeka nego je to bio slučaj s lijekovima DRV/r i RAL/r. Zbog navedenih činjenica, režimi zasnovani na EFV, RPV i ATV/r nisu preferirani režimi, nego su svrstani u kategoriju *Alternativni režimi*. Ipak, neki alternativni režimi mogu biti optimalni za neke pacijente.

CCR5 antagonisti

Maravirok (MVC) je jedini dostupan lijek u ovoj klasi. Aktivan je samo protiv HIV-a koji isključivo koristi CCR5 koreceptor, te se mora uraditi skupo testiranje na tropizam koreceptora kako bi se odredilo je li tretman s ovim lijekom primjereno. Dozira se dvaput dnevno, a njegove doze moraju biti prilagođene sukladno ostalim koadministriranim lijekovima u terapiji. U početku je primarno bio upotrebljavan kao jedna komponenta u „režimu spasa“. Ima malo poznatih neželjenih učinaka; nema podataka o njegovoj dugoročnoj sigurnosti. Opisana je rezistencija na MVC. Virusološki slab odgovor na MVC obično se javlja zbog prisutnosti virusnog tropizma CXCR4 koreceptora.

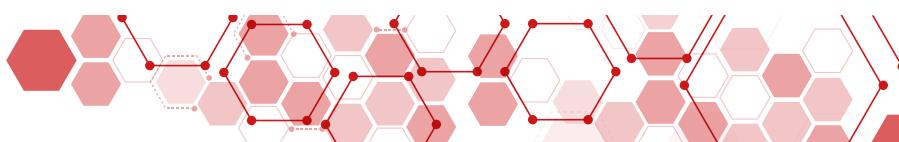
Inhibitori fuzije

Enfuvirtid (ENF, T-20) se daje subkutano dvaput dnevno; obično uzrokuje reakcije na mjestu injektiranja. Aktivan je protiv HIV-a koji je rezistentan na druge klase ARV lijekova, te se upotrebljavao u „režimima spasa“. S obzirom na to da su postale dostupne novije klase za tretman rezistentnog HIV-a, smanjila se uporaba enfuvirtida.

2.12 Raspoloživi ARV lijekovi

ARV lijekovi su svrstani u šest klasa prema mehanizmu djelovanja:

1. NRTI – Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze;
2. INSTI – Inhibitori integraze (Integrase strand transfer inhibitor);
3. NNRTI – Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze;
4. PI – Inhibitori proteaze;
5. Inhibitori fuzije;
6. CCR5 antagonisti.





ARV LIJEKOVI: DOZIRANJE I NUSPOJAVE				
INN ARV lijeka	Kratica	Tvornički naziv i oblik	Doziranje	Nuspojave
NRTI i NtRTI – Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze				
abakavir	ABC	Ziagen tbl.	2x300 mg ili 1x600 mg	Hipersenzitivna reakcija, mučnina, osip, glavobolja
emtricitabin	FTC	Emtriva kap.	1x200 mg	Proljev, osip, glavobolja, laktična acidzoza
lamivudin	3TC	Epivir tbl.	2x150 mg ili 1x300 mg	Proljev, laktična acidzoza, osip, glavobolja
zidovudin	ZDV	Retrovir kaps.	3x200 mg ili 2x300 mg	Anemija, neutropenija, laktična acidzoza, hepatitis, miozitis, glavobolja
ABC + 3TC	KVX	Kivexa tbl.	1x600/300 mg	
TDF + FTC	TVB	Truvada tbl.	1x300/200 mg	
ZDV + 3TC	CBV	Combivir tbl.	2x300/150 mg	
tenofovir/dizoprosil fumarat	TDF	Viread tbl.	1x300 mg	Renalna insuficijencija
tenofovir-alafenamid	TAF		Samo kao fiksne komb; TAF/FTC; TAF/FTC/RPV; TAF/FTC/BIC; TAF/FTC/ELV/c	Pogoršanje hepatitisa B nakon tretmana
NNRTI – Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze				
efavirenc	EFV	Stocrin tbl.	1x600 mg	Vrtoglavica, glavobolja, nesanica, noćne more, gubitak koncentracije, hepatitis
nevirapin	NVP	Viramune tbl.	1x200 mg 14 dana potom 2x200 mg	Osip, hepatitis
		Viramune XR tbl.	1x200 mg 14 dana potom 1x400 mg	
etravirin	ETV	Intelence tbl.	2 x 200 mg	Osip, mučnina
rilpivirin	RPV	Edurant tbl.	1x25mg	Depresija, manje nuspojava nego EFV
doravirin	DOR	Pifeltro tbl.	1x100 mg	Nesanica, depresija, glavobolja
PI - Inhibitori proteaze				
atazanavir	ATV	Reyataz kap.	1x400 mg 1x300 mg + 1x100 mg RTV	Hiperbilirubinemija, mučnina, osip
lopinavir/ritonavir	LPV/r	Kaletra tbl.	2x400/100 mg ili 1x800/200 mg	Proljev, meteorizam, povraćanje, dislipidemija, hiper-glikemija
ritonavir	RTV	Norvir tbl.	2x300 mg 10 dana, potom postupno povećavati do 2x600 mg	Dislipidemija, hepatitis, proljev
darunavir	DRV	Prezista tbl.	2x600 mg + 100mg (DRV/RTV; ili 1x800 mg /+ 1x150 mg DRV/Cobi)	Osip, mučnina, glavobolja, hiperglikemija, hepatotoksičnost, povišen kreatinin (Cobi)





Inhibitori integraze				
raltegravir	RAL	Isentress tbl.	2x400 mg	Mučnina, glavobolja, proljev, CPK elevacija
dolutegravir	DTG	Tivicay tbl.	1x50 mg; ili 2x50 mg ako se uzima s EFV, NVP ili TPV	Mučnina, proljev, osip, insomnija, vrtoglavica
elvitegravir	EVG	Vitekta tbl.	1x85 mg s ATV/r ili s LPV/r; 1x150 mg s DRV/r ili s FPV/r	Stomačni bolovi, povraćanje, osip, depresija, insomnija
biktegravir	BIC	Biktarvy tbl.	1x50/200/25 mg (BIC/FTC/TAF)	Glavobolja, dijareja
Inhibitori fuzije				
enfuvirtid	ENF	Fuzeon inj.	2x90 mg sc	Iritacija kože
CCR5 antagonisti				
maravirok	MVC	Selzentry tbl.	2x150; ili 2x300; ili 2x 600, u ovisnosti o kombinaciji	Bol u trbuhu, vrtoglavica, osip, hepatotoksičnost, ortostatska hipotenzija

2.13 ARV režimi preporučeni za započinjanje terapije kod ART-naive pacijenata

Treba primijeniti snažnu kombinaciju lijekova. Primjenjuju se tri glavne kombinacije:

- ▶ 1 INSTI + 2 NRTI
- ▶ 1 PK-bustirani PI + 2 NRTI
- ▶ 1 NNRTI + 2 NRTI

Inhibitor fuzije, CCR5 antagonist, nije preporučljiv za inicijalnu ARV terapiju.

Režimi za ART-naive pacijente

Režimi zasnovani na INSTI su preferirani za ART-naive pacijente zbog svoje virusološke učinkovitosti, odličnog profila sigurnosti i tolerantnosti, te zbog manjeg broja interakcija s ostalim lijekovima. Za pacijente koji imaju lošu adherenciju, preferirani lijekovi iz klase INSTI su BIC i DTG, kao i režimi koji su zasnovani na PI/r s obzirom na visoku genetičku barijeru za rezistenciju.

Smjernice EACS 2020. godine

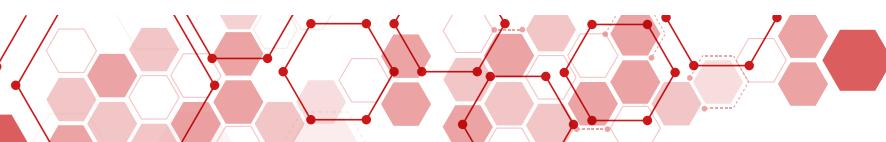
Režim za inicijalnu kombinaciju kod ART-naive HIV-pozytivnih odraslih osoba

Režim	Posebni zahtjevi	Dodatne upute
Preporučeni režimi		
2 NRTI + INSTI		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*5701 negativan HBsAg negativan	ABC: HLA-B*5701, kardiovaskularni rizik; Povećana tjelesna težina (DTG)
TAF/FTC ili TDF/FTC ili TDF/3TC + DTG		Povećana tjelesna težina (DTG, TAF) TDF: Renalna i koštana toksičnost. TAF doziranje
TAF/FTC/BIC		Povećana tjelesna težina (BIC)
TAF/FTC ili TDF/FTC ili TDF/3TC + RAL qd ili bid		TDF: Renalna i koštana toksičnost. TAF doziranje RAL: Doziranje





1 NRTI + INSTI		
3TC + DTG ili 3TC/DTG	HBsAg negativan HIV-VL <500 000 kopija/mL	
Alternativni režimi		
2 NRTI + NNRTI		
TAF/FTC ili TDF/FTC ili TDF/3TC + DOR ili TDF/3TC/DOR		TDF: Renalna i koštana toksičnost. TAF doziranje DOR: HIV-2
TAF/FTC ili TDF/FTC ili TDF/3TC + RPV ili TAF/FTC/RPV ili TDF/FTC/RPV	CD4 broj >200 stanica/ μ L HIV-VL <100,000 kopija/mL Ne smije biti na inhibitoru protonске pumpe	TDF: Renalna i koštana toksičnost. TAF doziranje RPV: HIV-2
2 NRTI + PI/r ili PI/c		
TAF/FTC ili TDF/FTC ili TDF/3TC + DRV/c ili DRV/r ili TAF/FTC/DRV/c	Uz obrok hrane	TDF: Renalna i koštana toksičnost. TAF doziranje DRV/r: Kardiovaskularni rizik
Ostale kombinacije		
2 NRTI + INSTI		
ABC/3TC + RAL qd ili bid	HBsAg negativan HLA-B*57:01 negativan	ABC: HLA-B*5701, kardiovaskularni rizik RAL: Doziranje
TDF/FTC/EVG/c ili TAF/FTC/EVG/c	Uz obrok hrane	TDF: Renalna i koštana toksičnost EVG/c: Uporaba kod renalnog oštećenja
2 NRTI + NNRTI		
ABC/3TC + EFV	HLA-B*5701 negativan HBsAg negativan HIV-VL <100,000 kopija/mL Prije spavanja ili 2 sata prije večere	ABC: HLA-B*5701, kardiovaskularni rizik EFV: Neuropsihijatrijske neželjene epizode HIV-2 ili HIV-1 skupina 0
TAF/FTC ili TDF/FTC ili TDF/3TC + EFV ili TDF/FTC/EFV	Prije spavanja ili 2 sata prije večere	TDF: Renalna i koštana toksičnost. TAF doziranje EFV: Neuropsihijatrijske neželjene epizode HIV-2 ili HIV-1 skupina 0
2 NRTI + PI/b		
ABC/3TC + ATV/c ili ATV/r	HLA-B*5701 negativan HBsAg negativan HIV-VL <100,000 kopija/mL; Nije na inhibitoru protonске pumpe; Uz obrok hrane	ABC: HLA-B*5701, kardiovaskularni rizik ATV/b: Renalna toksičnost, hiperbilirubinemija
ABC/3TC + DRV/c ili DRV/r	HLA-B*5701 negativan HBsAg negativan Uz obrok hrane	ABC: HLA-B*5701, kardiovaskularni rizik VIII DRV/r: Kardiovaskularni rizik
TAF/FTC ili TDF/FTC ili TDF/3TC + ATV/c ili ATV/r	Ne smije biti na inhibitoru protonске pumpe Uz obrok hrane	TDF: Renalna i koštana toksičnost. TAF doziranje ATV/b: Renalna toksičnost, hiperbilirubinemija
1 INSTI + PI/b		
RAL 400 mg bid + DRV/c ili DRV/r	HBsAg negativan HIV-VL <100,000 kopija/mL CD4 >200 stanica/ μ L Uz obrok hrane	DRV/r: Kardiovaskularni rizik





Smjernice DHHS 2020. godine Preporučeni i alternativni ARV režimi

Preporučeni inicijalni režimi za većinu osoba s HIV-om

INSTI + 2 NRTI

- ▷ BIC/FTC/TAF
- ▷ DTG/ABC/3TC (ako je HLA-B*5701 negativan)
- ▷ DTG +(TAF ili TDF) + (FTC ili 3TC)
- ▷ RAL + (TAF ili TDF) + (FTC ili 3TC)

INSTI + 1 NRTI

- ▷ DTG/3TC, osim kod osoba s HIV-1 RNA > 500 000 kopija/mL, HBV koinfekcijom ili onih kojima još uvijek nisu poznati rezultati HIV genotipskog testiranja

Preporučeni režimi u nekim kliničkim situacijama

INSTI + 2 NRTI

- ▷ EVG/c/(TAF ili TDF)/FTC

Bustirani PI + 2 NRTI

Bustirani DRV je preferiran u odnosu na bustirani ATV.

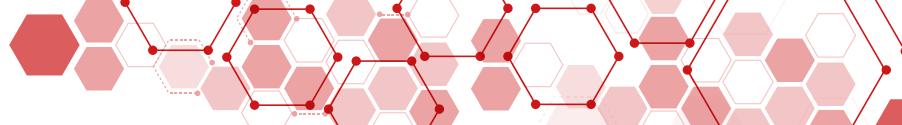
- ▷ (DRV/c ili DRV/r) + (TAF ili TDF) + (FTC ili 3TC)
- ▷ (ATV/c ili ATV/r) + (TAF ili TDF) + (FTC ili 3TC)
- ▷ (DRV/c ili DRV/r) + ABC/3TC (ako je HLA-B*5701 negativan)

NNRTI + 2 NRTI

- ▷ DOR/TDF/3TC ili DOR + TAF/FTC
- ▷ EFV + (TAF ili TDF) + (FTC ili 3TC)
 - ▶ EFV 600 mg + TDF + (FTC ili 3TC)
 - ▶ EFV 400 mg/TDF/3TC
 - ▶ EFV 600 mg + TAF/FTC
- ▷ RPV/(TAF ili TDF)/FTC (ako je HIV-1 RNA < 100 000 kopija/mL i CD4 > 200 stanica/ μ L)

Kada ABC, TAF i TDF ne mogu biti uključeni

- ▷ DTG/3TC osim kod osoba s HIV-1 RNA > 500 000 kopija/mL, HBV koinfekcijom ili onih kojima još uvijek nisu poznati rezultati HIV genotipskog testiranja
- ▷ DRV/r + RAL (ako je HIV-1 RNA <100 000 kopija/mL i CD4 >200 stanica/ μ L)
- ▷ DRV/r + 3TC



Smjernice IAS-USA 2020. godine

Preporučeni režimi za većinu osoba s HIV-om

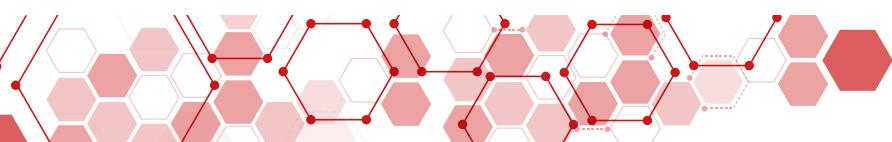
- ▷ **BIC/FTC/TAF**
- ▷ **DTG plus:**
 - ▶ **FTC/TAF**
 - ▶ **TDF/FTC**
 - ▶ **TDF/3TC**
- ▷ **DTG/3TC**

WHO: Preferirani i alternativni ART režimi iz druge linije

Populacija	Neuspješan režim iz prve linije	Preferirani režimi iz druge linije	Alternativni režimi iz druge linije
Odrasli i adolescenti	TDF + 3TC (ili FTC) + DTG	AZT + 3TC + ATV/r (ili LPV/r)	AZT + 3TC + DRV/r
	TDF + 3TC (ili FTC) + EFV (ili NVP)	AZT + 3TC + DTG	AZT + 3TC + ATV/r (ili LPV/r ili DRV/r)
	AZT + 3TC + EFV (ili NVP)	TDF + 3TC (ili FTC) + DTG	TDF + 3TC (or FTC) + ATV/r (ili LPV/r ili DRV/r)
	ABC + 3TC + DTG	AZT+ 3TC + LPV/r (ili ATV/r)	AZT + 3TC + DRV/r

ART iz prve linije: Usporedba međunarodnih smjernica

DHHS	IAS-USA	EACS	WHO
<u>Preporučeni inicijalni režimi za većinu PLWH</u>	<u>Općenito preporučeni inicijalni režimi</u>	<u>Preporučeni režimi (Preferirani)</u>	<u>Preferirani režim iz prve linije</u>
▷ BIC/FTC/TAF	▷ BIC/FTC/TAF	▷ BIC/FTC/TAF	▷ DTG+XTC/TDF
▷ DTG/ABC/3TC	▷ DTG+FTC/TAF	▷ DTG/ABC/3TC	
▷ DTG+(FTC ili 3TC)+(TAF ili TDF)	▷ DTG+TDF/FTC	▷ DTG+FTC/TAF ili FTC/TDF	
▷ RAL+(FTC ili 3TC)+(TAF ili TDF)	▷ DTG+TDF/3TC	▷ RAL+FTC/TAF ili FTC/TDF	
▷ DTG/3TC	▷ DTG/3TC	▷ DTG/3TC	





Preporučeni i alternativni ARV režimi u BiH 2020. godine

Preporučeni inicijalni režimi za većinu osoba s HIV-om

INSTI + 2 NRTI

- ▷ DTG + TDF/FTC
- ▷ DTG + TDF + 3TC
- ▷ DTG/ABC/3TC (ako je HLA-B*5701 negativan)
- ▷ RAL + TDF/FTC ili TDF + 3TC
- ▷ BIC/FTC/TAF

INSTI + 1 NRTI

- ▷ DTG/3TC, osim kod osoba s HIV-1 RNA >500 000 kopija/mL, HBV koinfekcijom ili onih kojima još uvijek nisu poznati rezultati HIV genotipskog testiranja

Preporučeni alternativni režimi

Bustirani PI + 2 NRTI

- ▷ LPV/r + TDF/FTC
- ▷ LPV/r + ABC/3TC (ako je HLA-B*5701 negativan)
- ▷ LPV/r + 3TC

NNRTI + 2 NRTI

- ▷ RPV/TDF/FTC (ako je HIV-1 RNA < 100 000 kopija/mL i CD4 >200 stanica/ μ L)
- ▷ EFV a 600 mg + TDF/FTC
- ▷ EFV a 600 mg + TDF+ 3TC

Kada ABC, TAF i TDF ne mogu biti uključeni

- ▷ DTG/3TC osim kod osoba s HIV-1 RNA >500 000 kopija/mL, HBV koinfekcijom ili onih kojima još uvijek nisu poznati rezultati HIV genotipskog testiranja
- ▷ LPV/r + 3TC

Preporučeni režimi za rapidni ART

IAS-USA Preporučeni režimi za rapidni ART

Preporučeni režimi

- ▷ DTG + (FTC ili 3TC)/(TAF ili TDF)
- ▷ BIC/FTC/TAF
- ▷ DRV/RTV + (FTC ili 3TC)/(TAF ili TDF)

Režimi koji se ne preporučuju

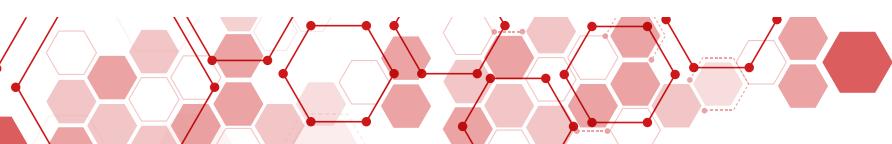
- ▷ Režimi koji su zasnovani na NNRTI zbog potencijalne transmisije rezistencije na lijekove (K103N).
- ▷ Režimi koji sadrže ABC sve dok ne budu spremni rezultati testiranja HLA-B*5701





Prednosti i nedostaci INSTI ARV komponenti preporučenih za inicijalnu ARV terapiju

INN ARV lijeka	Godina odobrav.	Prednosti	Nedostaci
biktegravir	2018	<ul style="list-style-type: none">▷ STR jednom dnevno s FTC/TAF▷ Neinferioran u usporedbi s dolutegravirom u komparativnim studijama▷ Doziranje jednom dnevno▷ Visoka barijera za rezistenciju▷ Relativno mali broj interakcija s lijekovima▷ Može se uzimati uz ili bez obroka hrane▷ Može se uključiti bez testiranja HLA-B*5701	<ul style="list-style-type: none">▷ Koformulacija onemogućava kombiniranje s ostalim ARV lijekovima▷ Ne može se uključivati s rifampinom▷ Kraće iskustvo u dužem razdoblju uporabe lijeka u praksi nego kod drugih lijekova u klasi InSTI▷ Povisuje vrijednosti serum kreatinina ($\approx 0.1 \text{ mg/dL}$) putem inhibicije tubularne sekrecije kreatinina▷ Nedovoljno podataka za uporabu kod trudnica
dolutegravir	2013	<ul style="list-style-type: none">▷ Neinferioran u usporedbi s biktegravirem u 2 komparativne studije i superioran u usporedbi s darunavirom i efavirencom u komparativnim studijama▷ Doziranje jednom dnevno▷ Dostupan kao pojedinačan lijek, što mu omogućava uporabu u ostalim kombinacijama▷ Visoka barijera za rezistenciju▷ Može se uzimati sa ili bez obroka hrane▷ Superioran u usporedbi s raltegravirem kod pacijenata s ARV iskustvom	<ul style="list-style-type: none">▷ Povisuje vrijednosti serum kreatinin ($0.1\text{--}0.15 \text{ mg/dL}$) putem inhibicije tubularne sekrecije kreatinina▷ Više stope insomnije i glavobolje nego kod usporednih lijekova u nekim studijama▷ Koformuliran s abakavir/ lamivudin, u obliku najveće tablete među koformuliranim režimima u jednoj tableti; za abakavir je neophodno testiranje na HLA-B*5701▷ Otvoreno pitanje vezano za defekte neuronske cijevi kod djece čije su majke zatrudnjene u vrijeme kada su primale dolutegravir;
elvitegravir	2012	<ul style="list-style-type: none">▷ Doziranje jednom dnevno▷ Koformuliran s TDF/ emtricitabin ili TAF/emtricitabin u obliku komplettnog režima	<ul style="list-style-type: none">▷ Neophodno farmakološko bustiranje za kobicistat za doziranje jednom dnevno.▷ Niža barijera za rezistenciju nego kod biktegravira i dolutegravira▷ Česte interakcije s lijekovima zahvaljući bustiranju kobistata▷ Kobicistat povisuje vrijednosti serum kreatinina ($0.1\text{--}0.15 \text{ mg/dL}$) putem inhibicije tubularne sekrecije kreatinina▷ Mora se uzimati uz obrok hrane▷ Ne uključivati trudnicama





ARV lijek	Godina odobrav.	Prednosti	Nedostaci
raltegravir	2007	<ul style="list-style-type: none">▷ Superioran u usporedbi s ATV/r ili DRV/r ritonavirom bustiranim darunavirom u komparativnim kliničkim studijama▷ Podaci o sigurnosti u dugom vremenskom razdoblju▷ Najmanji broj interakcija s drugim lijekovima▷ Može se uzimati sa ili bez hrane	<ul style="list-style-type: none">▷ Nema koformulacije kao dio kompletног režima▷ Niža barijera za rezistenciju nego kod biktegravira ili dolutegravira▷ Veći broj pilula nego kod ostalih InSTI

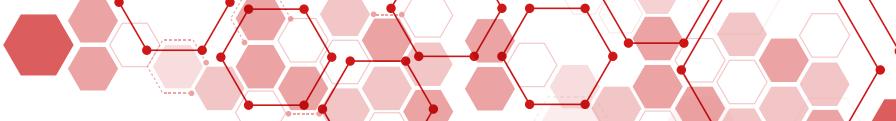
Inicijalni tretman s ARV režimima koji nisu zasnovani na InSTI

Režim	Prednosti	Nedostaci
darunavir (bustiran s kobicistatom ili ritonavirom) plus TAF/ emtricitabin ili TDF/ emtricitabin	<ul style="list-style-type: none">▷ Nizak rizik za rezistenciju s virusološkim neuspjehom, čak i uz umjerenu adherenciju▷ Dostupan u režimu u jednoj tabletu u Europi, a uskoro i u SAD-u (darunavir/kobicistat/TAF/emtricitabin)▷ Može biti iniciran i bez rezultata testiranja HLA-B*5701, hepatitis B i rezistencije	<ul style="list-style-type: none">▷ Neophodno farmakološko bustiranje; mnoge interakcije s ostalim lijekovima▷ Ritonavirom bustirani darunavir je bio inferioran u usporedbi s RAL i DTG u nekim komparativnim studijama, uglavnom zbog niske tolerancije▷ Kobicistat se ne smije uključivati u trudnoću radi neadekvatnih vrijednosti plazme
efaviren/TDF/ emtricitabin	<ul style="list-style-type: none">▷ Visoka učinkovitost kod pacijenata s bazičnim vrijednostima HIV RNA >100 000 kopija/mL▷ Veliko iskustvo u praksi kod pacijenata s TB koinfekcijom▷ Dostupan širom svijeta▷ Dostupan kao generička koformulacija sa 600 ili 400 mg s TDF/lamivudin	<ul style="list-style-type: none">▷ Relativno visoke stope osipa▷ Nije dostupan u jednoj tabletu s TAF▷ Efavirenc može uzrokovati neuropsihijatrijske neželjene učnike▷ Povišen rizik od suicida; izbjegavati uključivanje kod pacijenata s historijom depresije
rilpivirin/TAF (ili TDF)/emtricitabin	<ul style="list-style-type: none">▷ Najniži rizik od osipa u usporedbi sa svim režimima zasnovanim na NNRTI▷ Nizak rizik od metaboličkih neželjenih učinaka	<ul style="list-style-type: none">▷ Nije preporučen za pacijente s vrijednostima HIV RNA >100 000 kopija/mL ili broj CD4 stanica <200/µL s obzirom na povišen rizik od virusološkog neuspjeha▷ Mora se uzimati uz obrok hrane radi optimalne apsorpcije▷ Ne smije se uključivati zajedno s inhibitorima protonske pumpe; slabije doziranje ako se uključi s nekim od H2 blokatora

2.14 Monitoring ART-a

Ne postoje definirani standardi za laboratorijski monitoring ART-a. Većina ljekara provjerava VL unutar nekoliko tjedana po iniciranju ART-a kako bi procijenili inicijalni virusološki odgovor i adherenciju. U isto vrijeme, može se razgovarati o nuspojavama, s obzirom na to da one utječu na adherenciju u dužem vremenskom razdoblju i mogu biti reducirane promjenama u tretmanu ili simptomatskim tretmanima. Laboratorijsko testiranje uskoro nakon iniciranja ART-a je korisno





za detekciju toksičnosti lijekova. Rani nepoželjni učinci ARV lijekova su hepatotoksičnost, dislipidemija i anemija. Učestalost monitoringa toksičnosti ovisi o specifičnosti lijekova koji su uključeni, te od eventualnih kliničkih znakova ili simptoma, kao i od pacijentovih specifičnih problema.

Cilj inicijalnog ART-a – smanjenje plazma VL ispod granica detekcije – obično se postigne unutar 12 tjedana, ali može trajati i 24 tjedna od početka tretmana, osobito ako je početni VL bio ekstremno visok. Danas postoje osjetljivi testovi, čija je donja granica detektibilnosti 20–50 kopija HIV RNA u mL. Smatra se da je razvoj rezistencije virusa onemogućen ili vrlo ograničen ako je viremija manja od 50 kopija/mL. Prolongirana viremija u smislu eksponcije na ARV lijekove će imati za rezultat rezistenciju na lijekove, što će ograničiti mogućnost uspješnosti ART-a.

Prije započinjanja liječenja, preporučuje se mjerjenje HIV RNA u plazmi i vrijednosti CD4 stanica. Nakon četiri tjedna ponovo se određuju viremija i vrijednosti CD4 stanica, te se u slučaju uspješnog liječenja registrira izražen pad viremije za 1,5 do 2 log₁₀. Nakon toga se vrijednosti HIV RNA i CD4 stanica određuju svaka 3–4 mjeseca. Ako nakon 6 mjeseci perzistira viremija veća od 50 kopija u mL plazme kod bolesnika kod kojih kooperativnost nije problem, može se razmišljati o promjeni liječenja. Kod bolesnika koji su inicijalno imali više od 100 000 kopija/mL, do maksimalne supresije virusa obično dolazi kasnije.

Učestalost kliničkog i laboratorijskog monitoringa kod pacijenata s nedetektibilnim plazma HIV titrovima je varijabilna. Mnogi kliničari zakazuju termine svakih 3–6 mjeseci. Kod veoma stabilnih pacijenata, ovaj interval se može postupno produžiti na 6 mjeseci. Iako je skuplje, testiranje HIV *viral loada* je od krucijalne važnosti za registriranje virusološkog neuspjeha, te nedostatak mogućnosti ovog testiranja povećava rizik za neuspjeh tretmana, što neće biti otkriveno sve dok ne dođe do visoke stope ARV rezistencije.

Kod pacijenata kod kojih nije iniciran ART, CD4 treba pratiti svakih 3–6 mjeseci kako bi se procijenila eventualna urgentnost iniciranja ART-a i potreba za profilaksom za OI. Testiranje vrijednosti CD4 nakon iniciranja ART-a treba raditi svakih 3–6 mjeseci tijekom prve dvije godine ili ako je broj CD4 <300 stanica/µL kako bi se procijenila imunološka rekonstitucija.

Poslije dvije godine na ART-u s održivom HIV RNA supresijom, a vrijednostima CD4 između 300 i 500 stanica/µL monitoring raditi svakih 12 mjeseci, a kod vrijednosti CD4 >500 stanica/µL tijekom najmanje 2 godine. Kod pacijenata koji ne uspiju održati virusnu supresiju na ART-u, monitoring CD4 treba raditi svakih 3–6 mjeseci.

2.14.1. Virusološki neuspjeh

Virusološkim neuspjehom se smatraju perzistentne vrijednosti plazma HIV RNA >50 i <500–1.000 kopija/mL plazme.

Virusološki neuspjeh sve više postaje rijetka pojava uz najnovije preporučene ART režime. Za odabir novog režima neophodni su evaluacija neadekvatne adherencije, interakcije među lijekovima, kao i usporedba svih rezistentnih mutacija identificiranih po genotipu, te ART historije.

Kod pacijenata koji na ART-u ne postignu terapijski cilj, nemjerljivu viremiju, ili koji dožive virusološki skok, može doći do razvoja rezistente mutacije na jedan ili više komponenti ARV režima.

Virusološki neuspjeh može biti uzrokovan čimbenicima povezanim s pacijentom, ali i čimbenici koji su povezani s ARV tretmanom. Veće predtretmanske vrijednosti viremije, niži nadir CD4, prethodno dijagnosticiran AIDS, komorbiditeti (npr. aktivno konzumiranje narkotika, psihijatrijska bolest, neurokognitivni deficit), kao i prisutnost virusa koji je rezistentan na lijekove, bilo da je rezistencija prenesena ili stečena, loša adherencija, nedolazak na redovne kontrole jesu čimbenici koji mogu uzrokovati virusološki neuspjeh, a povezani su s **čimbenikom pacijent**.

Uzročnici virusološkog neuspjeha mogu biti povezani i s **ARV režimom**: suboptimalna virusološka snaga kombinacije lijekova, niska genetička barijera za rezistenciju, loša apsorpcija, neželjene interakcije među ARV lijekovima i drugim lijekovima koji se istovremeno uzimaju, nuspojave lijekova, veliki broj tableta i neophodnost uzimanja lijekova uz obrok hrane, prethodna eksponcija na suboptimalne režime.





Prilikom evaluacije mogućeg virusološkog neuspjeha, neophodno je podrobno procijeniti sve navedene čimbenike – najprije pacijentovu adherenciju na režim: identificirati i pokušati otkloniti uzroke koji utječu na nepotpunu adherenciju (netolerancija lijeka, depresija, aktivna konzumacija narkotika) te, ako je moguće, pojednostaviti režim. Procijeniti pacijentovu toleranciju na režim koji uzima, dužinu trajanja nuspojava, imajući na umu čak i minorne nuspojave koje mogu utjecati na adherenciju. Po potrebi, asocirati simptomatski tretman (antiemetici, crijevni eubiotici) ili preći na režim iz jedne u drugu klasu lijekova (npr. s NNRTI na PI ili na INSTI) ako je to neophodno.

Treba uraditi test rezistencije kod svakog slučaja nezadovoljavajuće supresije, ako je to moguće, dok je pacijent još uvijek na režimu koji doživljava neuspjeh ili unutar 4 tjedna nakon isključivanja terapije ako je pacijentova HIV RNA >1.000 kopija/mL ili ako je između 500 i 1.000 kopija/mL.

Kada se potvrdi virusološki neuspjeh, ARV režim treba što prije promijeniti kako bi se izbjegla progresija akumulacije rezistentnih mutacija.

Kada se mijenja neki ARV režim kod pacijenata s HVB/HIV koinfekcijom, ARV lijekovi koji su aktivni protiv HVB trebaju i nadalje ostati uključeni kao sastavni dio novog režima.

Isključivanje ovih lijekova može voditi ka reaktivaciji HVB, što za posljedicu može imati teška hepatocelularna oštećenja.

Novi ARV režim bi trebao sadržavati dva, a poželjno je tri nova aktivna lijeka iz klase koje imaju nove mehanizme djelovanja (inhibitor fuzije, CCR5 antagonist ili novi lijekovi iz postojećih klasa – **INSTI**: DTG, BIC; **NNRTI**: DOR, ETR, RPV; **PI**: DRV, TPV) uz prethodno realiziran test rezistencije. Uključivanje nekog lijeka koji pacijent nikada prije nije primao ne garantira da će taj lijek biti potpuno aktiviran. Postoji mogućnost unakrsne rezistencije među lijekovima iz iste klase. Nove aktivne lijekove treba odabrati na temelju pacijentove ART historije i analize rezultata rezistencije na lijekove.

Čimbenici koji su povezani s boljim virusološkim odgovorom na novi ARV režim su niže vrijednosti HIV RNA, više vrijednosti CD4 u vrijeme uvođenja nove terapije, te uključivanje lijekova s novim mehanizmima djelovanja koji će omogućiti suprimiranje vrijednosti HIV RNA ispod granice detekcije.

Menadžment virusološkog neuspjeha s prvim režimom

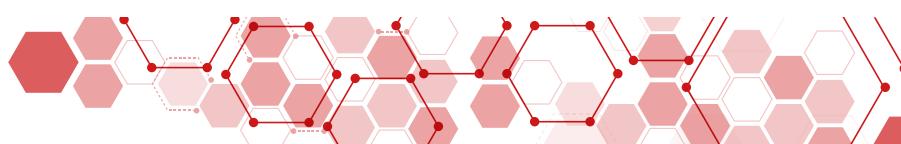
Prije svega treba razmotriti stupanj rezistencije na lijekove, trajanje virusološkog neuspjeha, viremiju, ekspoziciju na ART lijekove, te evaluirati stupanj adherencije.

HIV RNA iznad granice detekcije i <200 kopija/mL:

- ▷ Procijeniti adherenciju i interakcije između lijekova
- ▷ Pacijentima s tranzitornim povećanjem HIV RNA (blipovi) se ne mora mijenjati tretman
- ▷ Kod perzistirajuće vrijednosti HIV RNA iznad granice detekcije ali <200 kopija/mL, vjeruje se da je rizik od pojave rezistencije relativno nizak:
 - ▶ Ovakvi pacijenti trebaju ostati na trenutnom režimu, a njihove vrijednosti viremije treba kontrolirati svaka 3 mjeseca kako bi se procijenilo je li potrebno mijenjati njihov ART u budućem razdoblju.

HIV RNA > 200 ali < 1.000 kopija/mL

- ▷ Procijeniti adherenciju i interakciju između lijekova
- ▷ Kod pacijenata s vrijednostima koje su perzistentno >200 kopija/mL se često razvije rezistencija, osobito kod onih s vrijednostima HIV RNA >500 kopija/mL
- ▷ Perzistentne vrijednosti HIV RNA u rasponu između 200 i 1.000 kopija/mL bi trebalo tretirati kao virusološki neuspjeh; testirati rezistenciju, osobito ako su vrijednosti HIV RNA >500 kopija/mL.
 - ▶ Menadžment bi trebao biti isti kao i kod pacijenata s vrijednostima viremije >1.000 kopija/mL.





HIV RNA > 1.000 kopija/mL kada nije detektirana rezistencija

- ▷ Ako **nije detektirana rezistencija**, ovakvi slučajevi su povezani sa suboptimalnom adhärenjom.
- ▷ Neophodno je odrediti stupanj adherencije, identificirati i riješiti uzrok adherencije, po potrebi simplificirati režim.
- ▷ Ako je trenutni režim dobro toleriran i ako nema značajnijih interakcija između lijekova, **nastaviti tretman s istim režimom**.
- ▷ Ako se lijekovi slabije toleriraju ili ako ima značajnih interakcija između lijekova, razmotriti mogućnost **promjene režima**.
- ▷ Dva do četiri tjedna nakon nastavka iste terapije ili nakon iniciranja novog ARV režima ponoviti testiranje HIV RNA.
 - ▶ Ako je i nadalje HIV RNA >500 kopija/mL, uraditi genotipsko testiranje.

HIV RNA >1.000 kopija/mL, a detektirana je rezistencija

Ako se ponovo detektira viremija HIV RNA >1.000 kopija/mL **uz registriranu rezistenciju**, uključiti nove ARV lijekove s novim mehanizmom djelovanja. Cilj novog režima je HIV RNA <400 kopija/mL nakon tri mjeseca, HIV RNA <50 kopija/mL nakon šest mjeseci.

Neuspjeh s prvim režimom

Neuspješan režim s NNRTI + NRTI: Najčešće se radi o virusnoj rezistenciji na NNRTI, sa ili bez rezistencije na 3TC i FTC. Opcije za ovakve pacijente su bustirani PI s 2 NRTI ili s INSTI. Pacijenti s NRTI rezistencijom često mogu biti tretirani s PI/r + NRTI ili RAL. Druga generacija NNRTI (ETR) ili ostali INSTI (EVG ili DTG) u kombinaciji s PI/r mogu biti neke od opcija u ovakvima slučajevima. Režim koji sadrži LPV/r + RAL je bio podjednako efikasan kao i LPV/r + 2NRTI. Iako su podaci limitirani, DTG u kombinaciji s bustiranim PI može biti jedna od opcija.

Neuspješan režim s PI/r + NRTI: U ovom slučaju većina pacijenata ili nema nikakvu rezistenciju ili ima rezistenciju limitiranu na 3TC i FTC. Neuspjeh u ovakvoj situaciji je često uzrokovani lošom adherencijom ili interakcijama među lijekovima. Ostajanje na istom režimu, uz napore da se poboljša adherencija, jeste jednak učinkovito kao i prelazak na novi režim sa ili bez lijekova iz nekih drugih klasa. U ovakvima slučajevima, uz testiranje rezistencije, treba uraditi i procjenu adherencije i tolerabilnosti režima. Ako se režim dobro tolerira i nema interakcije među lijekovima, režim se može nastaviti. Ako netolerantnost i interakcije doprinose virusološkom neuspjehu, režim se može modificirati i uključiti drugi PI/r + 2 NRTI ili drugi PI/r + INSTI ili INSTI + 2 NRTI. DTG je preporučeni INSTI. Limitirani su podaci o učinkovitosti BIC ili EVG u ovakvima situacijama.

Neuspjeh tretmana s INSTI + NRTI: Virusološki neuspjeh tretmana koji sadrži RAL + NRTI ili EVG/c + TDF/FTC može biti povezan s rezistencijom na 3TC i FTC, a možda i na INSTI. Virusi koji su rezistentni na INSTI su često osjetljivi na DTG. Opcije kod neuspješnog tretmana INSTI + NRTI su: PI/r + 2 NRTI, PI/r + neki od INSTI (kod rezistencije na RAL i EVG može se uključiti DTG).

Rezistencija na više lijekova bez tretmanskih opcija koje omogućavaju potpunu virusološku supresiju: U ovom slučaju, ciljevi ART-a trebaju biti očuvanje imunološke funkcije i prevencija kliničke progresije. Produciranje terapije, čak i ako je prisutna viremija i kada nema povećanja vrijednosti CD4 stanica, reducira rizik od progresije bolesti. Studije sugeriraju da ima imunoloških i kliničkih koristi čak i od skromnih reduciranih vrijednosti HIV RNA. Sve ove moguće koristi treba izbalansirati sa stalnim rizikom od akumulacije dodatnih rezistentnih mutacija. Dodavanje jednog aktivnog ARV lijeka u režim se ne preporučuje zbog rizika od rapidnog razvoja rezistencije.

Pacijenti s detektibilnom viremijom koji nemaju dovoljno preostalih tretmanskih opcija mogu biti kandidati za uporabu **inhibitor ibalizumaba (IBA)**.

Ibalizumab, koji je anti-CD4 monoklonalno antitijelo koje inhibira HIV da uđe i poveže se s domaćinovom stanicom, aktiviran je protiv CCR5 i C-X-C chemokine receptora 4 (CXCR4)-tropičnog HIV izolata i može biti koristan kao i neki potpuno aktivni lijek kod pacijenata s virusom koji je rezistentan na više klase lijekova. Skoro 50% odraslih osoba s virusološkim neuspjehom i HIV-om



koji je rezistentan na veći broj lijekova je postiglo nedetektibilne vrijednosti HIV RNA nakon 24 tjedna po ordiniranju svakih 15 dana intravenoznog ibalizumaba (800 mg) uz još najmanje jedan drugi aktivni lijek.

2.14.2. Neuspješan ARV tretman

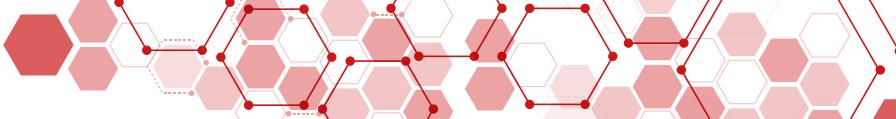
Virusološki neuspjeh	Virusološki neuspjeh: Neuspješno postizanje ili održavanje HIV RNA < 200 kopija/mL; Nepotpun virusološki odgovor: potvrđena HIV RNA >200 kopija/mL nakon 24 tjedna na ART-u; Virusološki rebound: potvrđen HIV RNA > 200 kopija/mL nakon virusološke supresije.
Imunološki neuspjeh	CD4 uvećanje <25–50 stanica/ μ L u prvoj godini terapije ili smanjenje vrijednosti CD4 ispod početnih vrijednosti <u>Primjedba:</u> Prosječno povećanje je oko 150 stanica/ μ L u prvoj godini uz terapiju kod ARV-naive pacijenata
Klinički neuspjeh	Pojava nekog događaja HIV >3 mjeseca nakon iniciranja ART-a <u>Primjedba:</u> Mora se isključiti mogućnost imunološkog sindroma rekonstitucije

2.15 ARV lijekovi dostupni u Bosni i Hercegovini

Lijekovi za terapiju iz sljedećeg pregleda dostupni su u Bosni i Hercegovini na teret sredstava zdravstvenog osiguranja:

Br.	INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV	KRATICA
1.	zidovudin*	ZDV
2.	lamivudin*	3TC
3.	abakavir	ABC
4.	tenofovir*	TDF
5.	tenofovir/emtricitabin*	TDF+FTC
6.	zidovudin/lamivudin*	ZDV/3TC
7.	abakavir/lamivudin*	ABC/3TC
8.	nevirapin*	NVP
9.	efavirenc*	EFV ili EFZ
10.	lopinavir/ritonavir*	LPV/r
11.	ritonavir	RTV
12.	raltegravir	RAL
13.	dolutegravir	DTG
14.	rilpivirin/tenofovir/emtricitabin	RPV/TDF/FTC

*Lijekovi dostupni u Republici Srpskoj



2.16 Sindrom inflamatorne imunološke rekonstitucije (IRIS)

Kod većine pacijenata, uvođenje ART-a poboljšava imunološki odgovor na široki spektar oportunističkih infekcija. Mali postotak pacijenata razvije inflamatorni odgovor na specifične OI (TBC, MAC, CMV, PCP, toksoplazmoza, HBV, VZV, kriptokokus) nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja ART-a. Inflamatorni odgovor je nazvan inflamatorni sindrom imunološke rekonstitucije (IRIS), koji se može manifestirati kao egzarcerbacija parcijalno ili u potpunosti tretirane oportunističke infekcije prije početka antiretrovirusnog liječenja, ali se nakon retrovirusnog liječenja bolest pogoršava i pojavljuju se novi simptomi i znakovi bolesti. To je **paradoksalni oblik IRIS-a**. Drugi oblik IRIS-a je **razotkrivajući** kod kojeg prethodno subklinički nedijagnosticirana i neliječena oportunistička bolest postaje vidljiva nakon započinjanja ARV liječenja.

IRIS se pretežno javlja unutar nekoliko mjeseci nakon uvođenja ART-a, i u kontekstu je brzog i značajnog povećanja vrijednosti CD4, koje su prije tretmana bile niske (često <50–100 stanica/mL).

IRIS je uzrokovan povećanim imunološkim odgovorom na antigene koji su specifični za neku bolest, što dovodi do proizvodnje inflamatornih medijatora. Ponekad ga je teško identificirati u kliničkoj praksi, s obzirom na to da mu klinička prezentacija nije specifična.

Mora se diferencirati od nove oportunističke infekcije, neuspjelog tretmana prethodno identificirane OI ili od toksičnosti lijekova. Tretman IRIS-a zahtijeva nastavak ART režima ako je to moguće, tretiranje OI, te uključivanje antiinflamatorne terapije, ako je potrebno, radi supresije inflamatornog procesa. Rizik od IRIS-a je veći ako se ART započne ubrzo nakon što je iniciran tretman OI i ako vrijednosti CD4 naglo rastu u prvim tjedнима ili mjesecima ART-a. Optimalno vrijeme za započinjanje ART-a u smislu tretmana OI je nakon dva tjedna od dijagnoze oportunističke infekcije.

2.17 Postekspozicijska profilaksa (PEP)

Postekspozicijska profilaksa (PEP) je urgentna medicinska intervencija kako bi se prevenirala transmisija HIV-a nakon moguće eksponacije. PEP podrazumijeva: evaluaciju rizika, HIV testiranje uz informativni pristanak i savjetovanje, a u ovisnosti o ishodu procjene rizika, uključuju se i 28-dnevni ARV tretman, prevencija spolno prenosivih bolesti (SPI) i prevencija neželjene trudnoće.

Zdravstveni radnici su pod rizikom od profesionalnog izlaganja HIV infekciji. CDC je predložio da se krv svake osobe smatra potencijalno infektivnom jer nije uvijek moguće znati tko je inficiran nekim od mikroorganizama koji se prenose krvlju. Stoga, na radnom mjestu zdravstveni radnici moraju koristiti sredstva zaštite (rukavice, maske, naočale, pregače itd.), ovisno o stupnju očekivane eksponacije tjelesnim tekućinama pacijenata, a u cilju preveniranja profesionalne eksponacije HIV-u u zdravstvenim ustanovama.

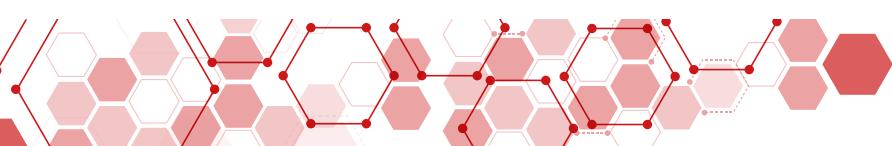
Kriteriji za primjenu PEP-a su:

- ▶ eksponacija se desila unutar posljednjih 72 sata;
- ▶ eksponirana osoba nije HIV-inficirana;
- ▶ izvor eksponacije je HIV-inficiran ili nepoznatog HIV statusa.

PEP se preporučuje u slučaju: profesionalne, neprofesionalne (spolne) izloženosti na HIV i eksponaciji u slučaju seksualnog nasilja, uključujući silovanje.

▷ Profesionalne eksponacije na HIV – kontakt s krvlju:

- ▶ Subkutana ili intramuskularna penetracija iglom ili intravaskularnim instrumentom ako je izvorni pacijent HIV pozitivan ili nepoznatog serostatusa uz prisutne rizične čimbenike;
- ▶ Perkutana ozljeda oštrim instrumentom (lancetom), intramuskularnom ili supkutanom igлом ako je izvorni pacijent zaražen HIV-om;
- ▶ Kontakt sluznice ili oštećene kože duži od 15 minuta ako je izvorni pacijent zaražen HIV-om.





- ▷ Neprofesionalna (spolna) ekspozicija na HIV, ekspozicija u slučaju seksualnog nasilja, uključujući silovanje – kontakt s genitalnim sekretima:
 - ▶ Receptivni analni ili vaginalni spolni odnos ako je izvor HIV-pozitivna osoba s viremijom ili nepoznatog serološkog statusa uz rizične čimbenike;
 - ▶ Receptivni oralni spolni odnos s ejakulacijom ako je izvor HIV-pozitivna osoba s viremijom;
 - ▶ Kontakt s napadačevom krvlju ili ejakulacija na sluznice ili na oštećenu kožu tijekom seksualnog nasilja;
 - ▶ Žrtva napada je bila pod utjecajem narkotika ili zbog drugih razloga nije bila pri svijesti u vrijeme napastovanja, te nije sigurna na koji način je eventualno moglo doći do ekspozicije.
- ▷ Ekspozicija se desila posredstvom zajedničke uporabe šprica, igala i pribora za injektiranje narkotika s HIV-pozitivnom osobom.

PEP je isključivo namijenjen HIV-negativnim osobama. PEP se treba isključiti ako se ispostavi da je eksponirana osoba HIV-pozitivna.

Kada se dogodi ekspozicija, prije svega je neophodno realizirati kliničku i epidemiološku **evaluaciju rizika osobe koja je izvor incidenta** na HIV, HVB, HVC infekcije, uz serološko testiranje.

Ako je izvor HIV bolesnik:

- ▶ prikupiti podatke o kliničkom stadiju HIV infekcije, vrijednostima CD4 stanica, viremiji (VL), te o trenutnoj i prijašnjoj ARV terapiji;
- ▶ ako je VL mjerljiv, uraditi test rezistencije na HIV;
- ▶ ako je VL nemjerljiv, HIV PEP se ne preporučuje.

Neophodno je provesti kliničku i epidemiološku **evaluaciju eksponirane osobe**, odnosno provesti testiranje na HIV, HVB i HVC infekcije, te u slučaju negativnog testa na HIV, ponoviti testiranje nakon 4 tjedna, 3 mjeseca i 6 mjeseci.

Razmotriti mogućnost trudnoće u trenutku ekspozicije, obvezno ponuditi test na trudnoću, a ako je test negativan, treba ponuditi urgentnu kontracepciju.

Testiranje i izvora ekspozicije i eksponirane osobe mora biti dobrovoljno, uz prethodni informativni pristanak.

Nakon incidenta, ponuditi postekspozicijsku profilaksu. PEP se ordinira samo ako je napravljena detaljna evaluacija prirode i načina ekspozicije, odnosno rizik od transmisije od strane ovlaštenog liječnika, koji će ordinirati PEP ako je to neophodno. Eksponirana osoba uz informativno savjetovanje treba potpisati formular „Informativni pristanak“. Neophodno je popuniti obrazac za prijavu ekspozicije, bez obzira na to je li PEP ordiniran ili nije.

PEP se definira kao ARV terapijainicirana neposredno nakon ekspozicije na HIV. PEP se treba uključiti unutar 2 do 72 sata.

PEP se provodi tijekom 28 dana i čini ga trojna ARV terapija u sljedećoj kombinaciji:

- ▶ tenofovir/emtricitabin 1x1 tbl. + raltegravir 2x1 tbl. ili dolutegravir 1x1 tbl. ili lopinavir/ritonavir 2x2 tbl.

Nakon uključenog PEP-a, neophodno je kliničko i serološko praćenje eksponirane osobe. Prvog, petnaestog i tridesetog dana realizirati laboratorijske pretrage: KKS, šuk, urea, kreatinin, ASAT, ALAT. Neophodni su redovni medicinski pregledi kako bi se pratile nuspojave terapije i uzima li se terapija redovno.

Nakon ekspozicije, eksponirana osoba narednih šest mjeseci mora imati zaštićene seksualne odnose, ne smije biti darivatelj krvi i organa, a majke ne smiju dojiti novorođenu djecu narednih šest mjeseci.

Neophodno je provjeriti cjepni status eksponirane osobe na hepatitis B, hepatitis C i tetanus.





Ako su markeri na hepatitis B negativni, treba provesti profilaksu za HVB infekciju sa specifičnim hepatitis B imunoglobulinom (HBIG) i HVB cjepivom u prva 24 sata. Nema profilakse za HVC, neophodno je serološko praćenje. Ako je izvorna osoba HVC pozitivna, realizirati HVC PCR RNA, HVC serologiju i transaminaze nakon četiri tjedna od ekspozicije. Rizik od HVC infekcije je veći nakon ekspozicije krvi osobe s HIV/HVC koinfekcijom. U tim slučajevima, preporučeno je praćenje za oba virusa do 12 mjeseci, jer su opisani slučajevi kasne serokonverzije.

Nakon akcidenta, preporučuju se sljedeći postupci na mjestu ekspozicije:

- ▷ Ubodni incident – neophodna obrada rane:
 - ▶ Pustiti da rana krvari nekoliko sekundi;
 - ▶ Ne isisavati, ne istiskivati krv s mjesta uboda, ne trljati;
 - ▶ Odmah isprati tekućom vodom, oprati sapunom i topлом vodom.
- ▷ Kontakt neozlijedene kože s krvlju:
 - ▶ Ukloniti kontaminiranu odjeću;
 - ▶ Kožu isprati tekućom vodom, zatim oprati sapunom i topлом vodom;
 - ▶ Kožu ne trljati; isprati i posušiti.
- ▷ Kontakt konjuktiva i sluznica s krvlju:
 - ▶ Odmah obilno isprati čistom vodom.

Procjena ekspozicijskog rizika i testiranje eksponirane osobe:

- ▶ Provjeriti cjepni status eksponirane osobe (hepatitis B i tetanus);
- ▶ Procjena i testiranje izvora/informirani pristanak.

Prijava i dokumentiranje akcidenta

Prijavljivanje seksualnog nasilja, uključujući silovanje, ne smije biti preduvjet za iniciranje PEP-a ili drugih usluga nakon seksualnog napada.

Rezultati testiranja krvi na HIV, bez obzira na to jesu li pozitivni ili negativni, uvijek se saopštavaju osobno, nikada preko telefona, kao ni putem e-adrese niti posredstvom neke druge osobe. Ako su dostupni „brzi testovi“, rezultati se mogu dobiti u roku od jednog sata. Ako „brzi testovi“ na HIV nisu dostupni, na rezultate se čeka jedan dan.

Krucijalni su adherencija na tretman i povjerljivost informacija. Klijent mora biti podrobno informiran da PEP ne daje zaštitu 100%. Važno je identificirati kliničke ustanove za pružanje inicijalne njegе i praćenja za osobe koje su preživjele seksualno nasilje. Neophodno je obaviti serologiju na SPI mjesec dana od seksualne ekspozicije.

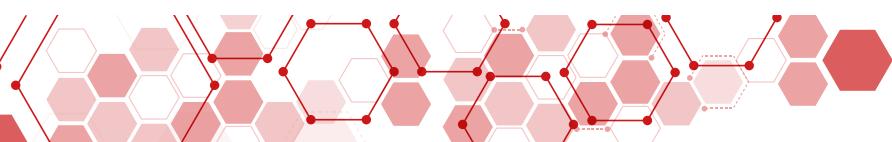
Rizik od HIV inficiranja: nakon jedne epizode receptivnog dobrovoljnog vaginalnog spolnog akta, rizik je između 0,1% do 1%. Nakon receptivnog analnog seksualnog akta, rizik je između 1% i 5%. Rizici mogu biti povišeni kod traumatičnog seksualnog čina. Rizici od transmisije su također povišeni ako je prisutna neka SPI.

2.18 Predeksposičijska profilaksa (PrEP) u HIV prevenciji

Na raspolaganju su brojne metode prevencije HIV-a: kondomi za muškarce i za žene, dobrovoljna medicinska cirkumcizija za muškarce, prevencija transmisije HIV-a s majke na dijete (PMTCT), te strategije za smanjenje štetnosti, kao što su podjela sterilnog pribora za injektiranje i terapije opijatskim supstitutima za PWID. Sve nabrojano je doprinijelo ublažavanju porasta stopa novih infekcija u nekim zemljama.

Dvije europske studije o predeksposičijskoj profilaksi (PrEP), pod nazivima PROUD i IPERGAY, koje su ispitivale učinkovitost predeksposičijske terapije tenofovir/emtricitabin (TDF/FTC), objavile su rezultate u veljači 2015. godine i dokazale da je PrEP bio izrazito učinkovit u HIV prevenciji, reducirajući nove infekcije za 86%.

Učinkovitost PrEP-a u studiji PROUD je 86%, što znači da je PrEP prevenirao više od 17 od svakih





20 potencijalnih HIV infekcija koje bi se desile da nije bilo zaštite PrEP-om. Nije bilo ni povećanja SPI kod učesnika koji su uzimali PrEP. Rezultati studije PROUD sugeriraju da primjena PrEP-a mora biti dio svih relevantnih primarnih HIV preventivnih strategija i mora biti dio spektra usluga koji se nudi u svim kliničkim programima koji se fokusiraju na seksualno zdravlje. PrEP se treba rutinski nuditi onima koji bi od njega mogli imati korist.

CDC smjernice preporučuju da se treba razmotriti uključivanje PrEP-a svim neinficiranim osobama koje su pod rizikom od inficiranja HIV-om. PrEP je način na koji osobe koje nisu inficirane HIV-om, uzimanjem jedne tablete TDF/FTC svaki dan, mogu prevenirati HIV infekciju. Pokazalo se da je to metoda koja je veoma učinkovita i jeftina, te da je rizik od inficiranja HIV-om čak i do 92% niži ako se lijekovi uzimaju konzistentno.

PrEP je jedna od strategija HIV prevencije, s ciljem okončanja HIV epidemije. Jedan od budućih ciljeva treba biti povećanje uporabe PrEP-a u populacijama koje su pod rizikom od transmisije HIV-a. Spolni partneri osoba zaraženih HIV-om nisu kandidati za PrEP ako njihov partner ima nemjerljivu viremiju u razdoblju dužem od 6 mjeseci.

2.18.1. Indikacije i preporuke za PrEP

Muškarci koji imaju spolne odnose s muškarcima (MSM)

- ▷ bez akutne ili aktivne HIV infekcije;
- ▷ bilo koji muški spolni partner u proteklih 6 mjeseci;
- ▷ nisu bili u monogamnoj vezi s nedavno testiranom HIV-negativnom muškom osobom;
- ▷ analni spolni odnos bez zaštite (insertivni ili receptivni) u proteklih 6 mjeseci;
- ▷ imao spolno prenosivu infekciju (sifilis, gonoreju, klamidiju) dijagnosticiranu u proteklih 6 mjeseci.

Heteroseksualne muške i ženske osobe

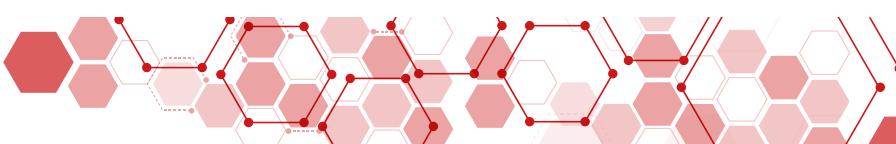
- ▷ bez akutne ili aktivne HIV infekcije koji nisu bili u monogamskoj vezi s nedavno testiranim HIV-negativnim partnerom i bilo koja vrsta spolnog odnosa s partnerom suprotnog spola u posljednjih 6 mjeseci;
- ▷ muškarci koji imaju biseksualno ponašanje;
- ▷ osobe koje rijetko upotrebljavaju zaštitu tijekom spolnog odnosa s jednim ili više partnera nepoznatog HIV statusa koji su pod HIV rizikom (IDU, biseksualni muški partner);
- ▷ partner koji je u spolnoj vezi s HIV-pozitivnim partnerom koji nema postignutu virusnu supresiju;
- ▷ imali infekciju (sifilis, gonoreju, hlamidiju) dijagnosticiranu u proteklih 6 mjeseci;
- ▷ zajednička uporaba opreme za injektiranje narkotika u proteklih 6 mjeseci;
- ▷ transrodne osobe.

FDA je u srpnju 2012. godine odobrila uporabu tenofovira DF-emtricitabin kao terapijsku opciju za PrEP. Podaci studije DISCOVER su pokazali da je tenofovir alafenamid-emtricitabin neinferioran u usporedbi s tenofovir DF-emtricitabin za PrEP kod MSM i FDA ga je odobrila za uporabu u listopadu 2019. godine. FTC/TAF ima prednost nad FTC/TDF vezano za postizanje učinkovite koncentracije iznad 90% unutar 1–2 sata naspram 3–4 dnevne doze koje su potrebne uz FTC/TDF. FTC/TAF je učinkovita strategija u HIV prevenciji, osobito kod osoba koje su pod rizikom od renalne disfunkcije ili od smanjene mineralne gustoće kostiju.

Tenofovir alafenamid-emtricitabin nije indiciran za receptivni vaginalni spolni odnos s obzirom na to da još uvijek nije evaluirana njegova učinkovitost u ovakvim slučajevima.

Dnevno oralno konzumiranje PrEP-a je izrazito učinkovito ako je praćeno dobrom adherencijom s 4 tablete tjedno.

Inovativni PrEP s integrase inhibitorom kabotegravir (CAB) je u fazi razvoja kao dugotrajno djejuća injekciona terapija, a također se evaluira i u preveniranju inficiranja.





Bazična laboratorijska testiranja

Kako bi se PrEP ordinirao, klijenti moraju biti pod rizikom od inficiranja HIV-om i mora im se uraditi bazična laboratorijska evaluacija koja uključuje:

- ▶ **HIV testiranje** na HIV-1/2 antigen/antitijela. Rapidni testovi nisu preporučeni zbog niske senzitivnosti ove vrste testova za dijagnosticiranje nedavne infekcije;
- ▶ **Renalnu funkciju:** kreatinin, kreatinin klirens. Osobe s vrijednostima klirens kreatinina nižim od 60 mL/min ne smiju primati tenofovir DF-emtricitabin kao PrEP tretman, a klijenti s vrijednostima klirens kreatinina nižim od 30 mL/min ne smiju primati tenofovir alafenamid–emtricitabin;
- ▶ **Serološko testiranje na spolno prenosive bolesti:** sifilis, gonoreju, klamidiju;
- ▶ **Testiranje na trudnoću** ženama u fertilnoj životnoj dobi;
- ▶ **Testiranje na hepatitis B** jer lijekovi za HIV PrEP služe i za tretman HBV, i kod osoba s aktivnom hepatitis B infekcijom moglo bi doći do razbuktavanja hepatitisa nakon isključivanja lijekova za PrEP. Osobe s aktivnim hepatitisom B mogu primati PrEP, ali nakon isključivanja PrEP-a moraju biti na kontinuiranom praćenju i evaluaciji na daljnji menadžment za hepatitis B infekciju;
- ▶ **Savjetovanje** o adherenciji.

Isključivanje PrEP-a

Razlozi za isključivanje PrEP-a su:

- ▶ smanjeno HIV rizično ponašanje klijenta;
- ▶ nuspojave povezane s lijekovima;
- ▶ zamorenost konzumiranjem tableta;
- ▶ pozitivan test na HIV ili trudnoću.

Pri isključivanju PrEP-a preporučuje se uvijek ponoviti testiranje na HIV.

Indikacije za prelazak s neokupacionog PEP-a na PrEP

- ▷ Nakon ekspozicije na HIV, započne se PEP režim, a tijekom evaluacije postane evidentno da će klijent imati vjerojatno značajan rizik od inficiranja HIV-om nakon što je kompletirao PEP terapiju u trajanju od 28 dana.
- ▷ Problem kod prelaska s PEP-a na PrEP je da je klijent mogao biti inficiran HIV-om nakon ekspozicije koja je iziskivala uključivanje neokupacionog PEP-a (režim s tri lijeka) i posljedičnog prelaska na PrEP (režim s dva lijeka), što znači da će imati samo parcijalni tretman za HIV, uz mogući razvoj HIV rezistencije na lijekove. Zato se predlaže da klijent nakon tretmana od 28 dana za PEP realizira rapidni HIV test pomoću HIV1/2 antigen/antitijelo testa. Ako je rezultat HIV testiranja pozitivan ili je suspektna akutna HIV infekcija, realizirati potvrđno testiranje i produžiti neokupacioni PEP s tri lijeka nakon 28 dana, dok ne budu poznati rezultati testiranja. Ako se potvrdi HIV infekcija, potrebna je bazična evaluacija koja je predviđena za novodijagnosticirane osobe s HIV infekcijom. Ako su rezultati HIV testa negativni, isključiti treći lijek iz neokupacionog PEP režima i nastaviti s PrEP režimom.
- ▷ Klijent je ponovo primio PEP, a zaključi se da bi uključivanje PrEP-a bila učinkovitija strategija za HIV prevenciju.





PrEP režim

PrEP se ordinira na razdoblje od tri mjeseca kako bi se osigurao odgovarajući monitoring.

PrEP se može uzimati na dva načina:

- ▷ Kontinuirano uzimanje TDF/FTC, jedna tableta dnevno. Smatra se da je potrebno uzimati lijek sedam dana prije prve ekspozicije (zbog postizanja adekvatne koncentracije), a isključuje se sedam dana nakon posljednje ekspozicije.
- ▷ Drugi način uzimanja PrEP-a je na „na zahtjev“, kada se uzimaju dvije tablete TDF/FTC 2–24 sata prije spolnog odnosa, potom po jedna tableta nakon 24 i 48 sati poslije prve doze lijeka. Važno je uvijek završiti s uzimanjem lijeka 48 sati nakon posljednjeg rizika.

Nakon ordiniranog PrEP-a, praćenje klijenta i vizite se realiziraju svaka tri mjeseca kako bi se uradilo: HIV testiranje četvrte generacije, savjetovanje o adherenciji na tretman, podrška u smanjenju rizika u seksualnom ponašanju, procjena nuspojava lijekova, procjena simptoma SPI.

U trećem mjesecu se vrši procjena renalne funkcije (nakon toga svakih 6 mjeseci). Svaka tri mjeseca realizirati testiranje na SPI (uraditi oralno i rektalno testiranje na SPI); procjena moguće trudnoće, test trudnoće svaka 3 mjeseca; procjena uporabe sterilnih igala i pribora.

Privrženost tretmanu je esencijalna. U raznim studijama, razina zaštite je varirala u ovisnosti koliko je adherencija bila dobra. Uzimanje tretmana tijekom 90% dana ili više dana trajanja ovog tretmana smanjuje rizik za inficiranje HIV-om za 73%, a u slučaju da je adherencija manja od 90% predviđenih dana tretmana, rizik za inficiranje HIV-om je smanjen za samo 21%.

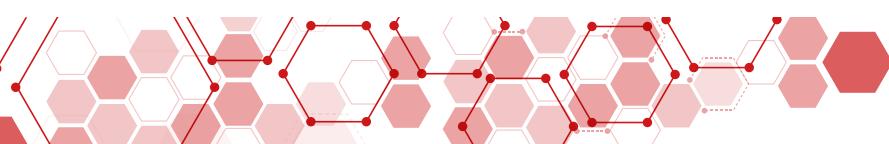
Osobe koje primaju PrEP trebaju koristiti i druge preventivne strategije kako bi se maksimalno smanjio rizik, a to su stalna, pravilna uporaba kondoma, zajedničko testiranje na HIV s partnerima, izbor manje rizičnog seksualnog ponašanja; za populaciju PWID i ulazak u programe odvikanja od ovisnosti i uporaba sterilnog pribora za injektiranje.





Literatura

1. Guidelines for the management of people living with HIV (PLWH) in Europe. The European AIDS Clinical Society (EACS), Guidelines Version 10.1 October 2020. Dostupno na: https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_finaljan2021_1.pdf
2. Update of recommendation on first- and second-line antiretroviral regimens. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019 (WHO/CDS/HIV/19.15). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Dostupno na: file:///C:/Users/pc/Downloads/WHO-CDS-HIV-19.15-eng%20(1).pdf
3. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services – Updated: Dec. 18, 2019. Dostupno na: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>
4. Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2020 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2020;324(16):1651-1669. Dostupno na: https://120qrk11gh163n79gg-1cg656-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/guidelines/arv/arv_2020.pdf
5. Costiniuk CT, Fergusson DA, Doucette S, Angel JB. Discontinuation of Pneumocystis jirovecii Pneumonia Prophylaxis with CD4 Count <200 Cells/ μ L and Virologic Suppression: A Systematic Review. *PLoS One*. 2011;6(12):e28570. Dostupno na: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0028570>
6. Coffey S, Bacchetti P, Sachdev D, et al. RAPID antiretroviral therapy: high virologic suppression rates with immediate antiretroviral therapy initiation in a vulnerable urban clinic population. *AIDS*. 2019;33(5):825-832. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30882490/>
7. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31834000/>
8. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet*. 2019;393(10167):143-155. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30420123/>
9. Stellbrink HJ, Arribas JR, Stephens JL, et al. Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: Week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2019;6(6):e364-e372. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31068272/>
10. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10107):2073-2082. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28867499/>
11. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10107):2063-2072. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28867497/>
12. Emu B, Fessel J, Schrader S, et al. Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1. *N Engl J Med*. 2018;379(7):645-654. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30110589/>



- 
13. Emu B, Fessel WJ, Schrader S, et al. 48-week safety and efficacy on-treatment analysis of Ibalizumab in patients with multi-drug resistant HIV-1. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5632088/>
 14. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med.* 2016;375(9):830-839. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27424812/>
 15. Ekouevi DK, Balestre E, Coffie PA, et al. Characteristics of HIV-2 and HIV-1/HIV-2 dually seropositive adults in West Africa presenting for care and antiretroviral therapy: The leDEA-West Africa HIV-2 Cohort Study. *PLoS One.* 2013;8(6):e66135. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23824279/>
 16. Benard A, Damond F, Campa P, et al. Good response to lopinavir/ritonavir-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naive HIV-2-infected patients. *AIDS.* 2009;23(9):1171-1173. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19349850/>
 17. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. (Published: Septembre 25, 2013, Updated May 23, 2018). Dostupno na: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/20711>
 18. Updated guidelines for antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection drug use, or other nonoccupational exposure to HIV—United States. (Published: April 18, 2016 Updated May 23, 2018). Dostupno na: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/38856>
 19. Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. ANRS IPERGAY Study Group. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373:2237-46. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26624850/>
 20. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, Sullivan AK, Clarke A, Reeves I, Schembri G, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet.* 2016;387(10013):53-60. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26364263/>
 21. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. PARTNER Study Group. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA.* 2016;316:171-81. Dostupno na: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2533066>
 22. Rodger AJ, Bruun T, et al. PARTNER Study Group. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet.* 2019;393:2428-2438. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6584382/>

3. HIV INFKECIJA KOD DJECE



3. HIV INFEKCIJA KOD DJECE

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), 1,7 milijuna djece u dobi 0–14 godina živjelo je s HIV-om na kraju 2018. godine, a 160.000 djece je bilo novoinficirano. Procjenjuje se da je 100.000 djece umrlo od bolesti povezanih s AIDS-om. Kako bi se smanjili smrtnost i morbiditet povezani s HIV-om među ovom vrlo ranjivom populacijom, rano testiranje i liječenje su neophodni. Bez pristupa testiranju i liječenju, 50% djece s HIV-om umrijet će do 2. godine, a 80% neće doživjeti petu godinu života.

Opći prirodni tijek i patofiziologija pedijatrijske infekcije HIV-om su slični onima kod odraslih osoba; međutim, način infekcije, klinička slika i liječenje se često razlikuju. Djeca zaražena HIV-om imaju jedinstvene poteškoće uključivanja u društvo.

3.1 Epidemiologija

U SAD-u se HIV kod djece pojavio gotovo istovremeno kad i kod odraslih, ali se nekoliko godina nije klinički prepoznao.

Više od 90% djece u SAD-u je infekciju dobilo od svoje majke, ili prije ili u doba poroda (vertikalni prijenos). Većina preostalih (uključujući bolesnike s hemofilijom ili drugim poremećajima koagulacije) je dobila zaraženu krv ili krvne derive. Nekoliko slučajeva je nastalo uslijed spolnog zlostavljanja. U manje od 5% izvor zaraze nije jasan. Danas je vertikalni prijenos odgovoran za gotovo sve novonastale slučajeve kod preadolescenata.

Širom svijeta živi oko 2,5 milijuna djece zaražene HIV-om (8% ukupnog broja slučajeva na svijetu), a svake godine se zarazi oko 700.000 djece (16% svih novonastalih slučajeva). U supersaharskoj Africi, gdje epidemija traje najduže, neke klinike za prenatalnu zaštitu prijavljuju kako je 25–40% žena reproduktivne dobi seropozitivno na HIV. Infekcija HIV-om se brzo širi u Indiji, Narodnoj Republici Kini, sjeveroistočnoj Aziji i nekim područjima istočne Europe i Ruske Federacije. Širom svijeta, svake godine od infekcije HIV-om umire oko 500.000 djece.

Svakodnevno se više od 1.500 djece inficira HIV-om. Velika većina ove djece (više od 90%) infekciju stekne od majke. Od početka pandemije, preko 5 milijuna novorođenčadi je bilo inficirano HIV-om, od kojih je 90% u Africi. Međutim, broj slučajeva u središnjoj Aziji, istočnoj Europi, Indiji i jugoistočnoj Aziji raste.

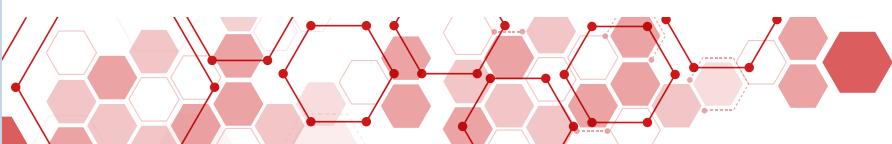
Prijenos HIV-a na dijete je najčešći putem:

- zaražene majke prije rođenja ili tijekom rođenja
- nakon rođenja, putem majčinog mlijeka, dojenjem

Kod male djece se HIV infekcija gotovo uvijek dobiva od majke. Više od 95% djece zaražene HIV-om u SAD-u je steklo zarazu od majke, bilo prije ili oko trenutka rođenja (nazvano vertikalni prijenos ili prijenos s majke na dijete (Mother-to-child transmission – MTCT)). Djeca koja nisu zaražena na ovaj način, a koja sada žive s AIDS-om, zarazu su stekla seksualnim aktivnostima, uključujući rijetko seksualno zlostavljanje. Zbog poboljšanih sigurnosnih mjera u pogledu probira krvi i krvnih pripravaka, posljednjih godina gotovo nijedna infekcija nije posljedica uporabe krvi i krvnih pripravaka u SAD-u, Kanadi ili zapadnoj Europi. Stručnjaci nisu sigurni koliko žena zaraženih HIV-om rodi svake godine u SAD-u, ali procjena Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC) iznosi oko 5.000.

Međutim, prijenos je u SAD-u znatno opao s oko 25% u 1991. godini na manje od 1% u 2018. godini. Prijenos s majke na dijete smanjen je zbog intenzivnih napora da se testiraju i liječe zaražene trudnice tijekom trudnoće i porođaja.

Procjenjuje se da opasnost od infekcije za dijete HIV-pozitivne majke koja u trudnoći nije prima la antiretrovirusnu (ARV) terapiju iznosi 13–39%. Opasnost je najveća za djecu majki kod kojih u trudnoći dođe do serokonverzije i onih s uznapredovalom bolešću, niskim brojem perifernih CD4+ T-limfocita, dugotrajnim puknućem plodovih ovoja i visokim koncentracijama virusa, oči-





toj HIV p24 antigenemiji, kvantitativnim kulturama virusa ili koncentraciji RNK. Kod vaginalnih poroda, prvi je blizanac u većoj opasnosti od drugoga, premda to možda i nije točno u zemljama u razvoju.

Carski rez može smanjiti opasnost od MTCT-a. Međutim, jasno je kako se MTCT može znatno smanjiti davanjem ARV lijekova (uključujući i zidovudin [ZDV, AZT]) majci i novorođenčetu. ZDV smanjuje MTCT na oko 8%; uz sadašnju jako aktivnu antiretrovirusnu terapiju (highly active anti-retroviral therapy – HAART), u SAD-u je stopa MTCT-a <2%.

ARV lijekovi dolutegravir i emtricitabin / tenofovir alafenamid fumarat (DTG + FTC / TAF) mogu sadržavati najsigurniji i najučinkovitiji režim liječenja HIV-a koji su trenutno dostupni tijekom trudnoće, objavili su istraživači danas. Njihovi nalazi dolaze iz multinacionalne studije više od 640 trudnica s HIV-om na četiri kontinenta. Rezultati istraživanja potvrđuju ažurirane preporuke koje je odredio WHO za HIV tretman trudnica. Prethodno istraživanje je pokazalo da ARV terapija sprječava perinatalni prijenos HIV-a. Sadašnja studija usporedila je tri ARV režima lijeka i otkrila da su režimi koji sadrže dolutegravir (DTG) učinkovitiji u suzbijanju HIV-a od uobičajenog režima koji sadrži efavirenc (EFV).

HIV je otkriven i u stanicama i u acelularnim komponentama majčinog mlijeka. Incidencija prijenosa dojenjem iznosi oko 6/100 dojene djece/god. Procjene sveukupne opasnosti od prijenosa dojenjem iznose od 12 do 14%, što je posljedica različitog trajanja dojenja. Čini se kako je prijenos dojenjem najveći kod majki s visokim koncentracijama virusa u plazmi.

Među inficiranom dojenčadi koja se ne doji, oko dvije trećine slučajeva MTCT-a se dogodi u vrijeme porođaja i ostatak tijekom trudnoće (uglavnom tijekom zadnja dva mjeseca). U društвima u kojima je dojenje norma, MTCT čini otprilike jednu trećinu svih prijenosa. Kao rezultat, udio novorođenčadi inficiranih preko MTCT-a u ovim je društвima veći od u onih u kojima majke s HIV infekcijom mogu sigurno izbjegavati dojenje.

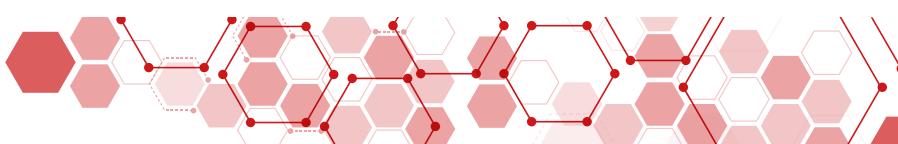
Najnovije preporuke američkog Ministarstva zdravstva i socijalne zaštite za sprječavanje MTCT-a u Sjedinjenim Državama mogu se naći na:

<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines>

3.2 Ostali putovi prijenosa

HIV infekcija se može prenijeti i krvlju transfuzija i uporabom kontaminiranih igala i šprica. U Europi, više od polovine djece sa AIDS-om živi u Rumunjskoj, gdje su inficirani u kasnim 80-im godinama prošlog stoljeća kroz kontaminirane proizvode od krvi (korištene tijekom transfuzije) i šprice. Strategije poput pregleda sve donirane krvi i izbjegavanja neprimjerene uporabe krvi i/ili njezinih proizvoda su uspostavljene i uspijevaju smanjiti prijenos na ovaj način. Smjernice WHO-a za prevenciju prijenosa HIV-a transfuzijom krvi u hitnim situacijama moraju biti provedene na svim područjima. Seksualno zlostavljanje djece je još jedan od značajnih uzroka infekcija HIV-om u djetinjstvu. Rasprava o seksualnom zlostavljanju djece je tabu u mnogim zemljama u razvoju. Bez obzira na ovo, podaci iz nekoliko studija ukazuju na to da seksualno zlostavljanje može biti problem slične veličine onom opisanom u industrijaliziranim zemljama.

Klasifikacija: Infekcija HIV-om izaziva niz bolesti, od kojih je najteža AIDS. Epidemiološka klasifikacija CDC-a definira napredovanje kliničkog i imunološkog propadanja. Kod djece <13 godina, klinička skupina N označava asimptomatsku, A blagu, B umjerenu, a C tešku simptomatsku infekciju HIV-om (podjela počiva na postojanju ili nepostojanju nekih čestih oportunističkih infekcija ili zločudnih tumora; vidi tablicu 1). Na sličan se način blaga imunokompromitiranost označava kao kategorija 1, umjerena kao 2, a teška kao 3. Podjela počiva na broju CD4+ T-limfocita, koji naravno ovisi o dobi djeteta (vidi tablicu 2). Stoga će dijete svrstano u stadij B3 prema klasifikaciji imati umjereno uznapredovale kliničke simptome i tešku imunokompromitiranost.





3.3 Simptomi i znakovi

Perinatalno zaražena djeca u prvi nekoliko mjeseci života obično nemaju simptoma. Premda srednja dob djece u kojoj se simptomi pojave iznosi oko 3 godine, neka djeca ostaju bez simptoma >5 godina, te se uz odgovarajuće ARV liječenje može očekivati da dožive duboku starost. Prije uvođenja ARV-a, kod oko 10–15% djece su simptomi bolesti brzo napredovali, pojavljivali su se u 1. godini života, a do smrtnog je ishoda dolazilo s 18 do 36 mjeseci. Smatralo se kako su ta djeca zaražena HIV-om ranije *in utero*. Međutim, većina je djece vjerojatno zaražena u vrijeme poroda, pa kod njih bolest sporije napreduje (preživljavanje >5 god. čak i prije rutinskog uvođenja ARV terapije).

Najčešći znakovi infekcije HIV-om kod djece su generalizirana limfadenopatija, hepatomegalija, splenomegalija, nenapredovanje, oralna kandidijaza, bolest CNS-a (uključujući i kašnjenje u razvoju, koje može biti progresivno), limfatični intersticijski pneumonitis, opetovana bakterijemija, oportunističke infekcije, opetovani proljevi, parotitis, kardiomiopatija, hepatitis, nefropatija i zločudne bolesti.

Uobičajeni simptomi HIV infekcije kod neliječene djece uključuju:

- Usporeni rast i kašnjenje sazrijevanja
- Povećanje limfnih čvorova u nekoliko područja tijela
- Opeljavani proljevi
- Infekcije pluća
- Povećanje slezene ili jetre
- Gljivična infekcija usta (drozd)

Ponekad djeca imaju ponovljene epizode bakterijskih infekcija, poput infekcije srednjeg uha (otitis media), sinusitisa, bakterija u krvi (bakterijemija) ili upale pluća.

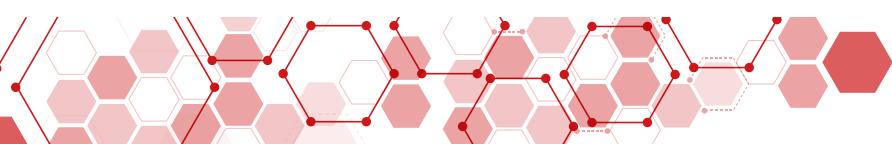
Kako se djetetov imunološki sustav pogoršava, mogu se pojaviti različiti simptomi i komplikacije. Otprilike trećina djece zaražene HIV-om razvija upalu pluća (limfoidni intersticijski pneumonitis), uz kašalj i otežano disanje.

Djeca rođena s HIV infekcijom obično imaju barem jednu epizodu upale pluća *Pneumocystis jirovecii*. Ova ozbiljna oportunistička infekcija se može dogoditi već u dobi od 4 do 6 tjedana, ali uglavnom se javlja kod novorođenčadi u dobi od 3 do 6 mjeseci koja su se zarazila HIV-om prije ili pri rođenju. Više od polovine neliječene djece zaražene HIV-om ubrzo razvije upalu pluća. *Pneumocystis* pneumonija je glavni uzrok smrti djece i odraslih oboljelih od AIDS-a.

Kod znatnog broja djece zaražene HIV-om, progresivno oštećenje mozga sprječava ili odgađa razvojne prekretnice, poput hodanja i govora. Ta djeca također mogu imati psihomotornu retardaciju i mikrocefaliju. Do 20% neliječene zaražene djece postupno gubi socijalne i jezične vještine i kontrolu mišića, te mogu postati djelomično paralizirana.

Anemija je česta među djecom zaraženom HIV-om. Oko 20% neliječene djece razvija srčane probleme, poput ubrzanog ili nepravilnog rada srca ili zatajenja srca.

Komplikacije: *Pneumocystis jirovecii* (prije *P. carinii*) pneumonija je najčešća, teška oportunistička infekcija kod djece zaražene HIV-om i ima visoku smrtnost. Dojenčad i djeca s *Pneumocystis* pneumonijom karakteristično razvijaju subakutni difuzni pneumonitis s dispnejom u mirovanju, tahipnejom, desaturacijom O₂, neproduktivnim kašljem i temperaturom (za razliku od imunkompromitirane djece i odraslih koji nisu zaraženi HIV-om, kod kojih bolest često počinje naglijie i burnije).



Tablica 1: Kliničke skupine za djecu <13 godina zaraženu HIV-om*

Skupina N: Bez simptoma
Djeca koja nemaju znakova ili simptoma za koje se smatra da su rezultat infekcije HIV-om ili imaju samo jedno od mjerila navedenih za Skupinu A
Skupina A: Blagi simptomi
Djeca s ≥2 sljedeća stanja, ali bez mjerila navedenih za Skupinu B ili C <ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis • Hepatomegalija • Limfadenopatija ($\geq 0,5$ cm na >2 mjesta; bilateralno = 1 mjesto) • Parotitis • Opetovana ili trajna infekcija gornjeg dišnog sustava, sinusitis ili upala srednjeg uha • Splenomegalija
Skupina B: Umjereni simptomi
Djeca sa simptomima koji se pripisuju infekciji HIV-om, osim onima navedenim za Skupinu A, ali ne onima navedenim za Skupinu C Primjeri stanja u kliničkoj Skupini B uključuju, ali nisu ograničeni na sljedeće: <ul style="list-style-type: none"> • Anemija (<8 g/dl), neutropenija (<1000/μl) ili trombocitopenija (<100.000/μl) koja traje ≥ 30 dana • Bakterijski meningitis, pneumonija ili sepsa (jednom) • Kandidijaza, orofaringealna (soor), trajna (>2 mj.) kod djece sa >6 mj. života • Kardiomiopatija • Citomegalovirusna infekcija koja počinje prije 1. mj. života • Proljev, opetovani ili kronični • Hepatitis • HSV stomatitis, opetovani (>2 puta u 1 god.) • HSV bronhitis, pneumonitis ili ezofagitis koji počinje prije 1. mj. života • Herpes zoster, barem 2 puta ili koji zahvaća >1 dermatoma • Leiomiosarkom • Limfatični intersticijski pneumonitis ili kompleks limfatične plućne hiperplazije • Nefropatija • Nokardioza • Trajna vrućica (>1 mj.) • Toksoplazmoza, počinje prije 1. mj. života • Varicela, diseminirana (komplikirane vodene kozice)
Skupina C: Teški simptomi
U teške simptome spadaju: <ul style="list-style-type: none"> • Teške bakterijske infekcije, višestruke ili opetovane (odnosno, bilo koja kombinacija potvrđena s barem 2 kulture u razdoblju od 2 godine) sljedeće vrste: septikemija, pneumonija, meningitis, infekcija kosti ili zgloba ili apscesom unutarnjeg organa ili tjelesne šupljine (osim otitis media, apcsesa kože i sluznica i infekcije izazvane trajnim kateterom) • Kandidijaza, ezofagealna ili plućna (bronhi, dušnik, pluća) • Kokcidiodomikoza, diseminirana (na druga mjesta osim, ili uz pluća ili vratne ili hilarne limfne čvorove) • Kriptokokoza, ekstrapulmonalna



Skupina C: Teški simptomi

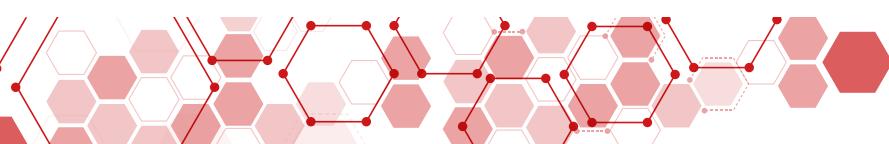
- Kriptosporidioza ili izosporijaza s proljevom koji traje >1 mjesec
- Citomegalovirusna bolest koja simptome izaziva u dobi od >1 mjesec (na mjestima osim jetre, slezene ili limfnih čvorova)
- Encefalopatija – najmanje jedan od progresivnih nalaza koji postoji barem 2 mjeseca, a istovremeno nema drugih bolesti osim infekcije HIV-om, kojom bi se moglo objasniti:
 - (1) nedostizanje ili gubitak osnovnih razvojnih točaka, ili gubitak intelektualnih sposobnosti utvrđen prema standardnoj krivulji za razvoj djece ili na temelju rezultata neuropsiholoških testova;
 - (2) poremećen rast mozga ili stečena mikrocefalija dokazana mjerjenjem opsega glave ili atrofija mozga dokazana sa CT ili MR (kod djece <2 god. treba izvršiti niz slikovnih pretraga);
 - (3) stečeni simetrični motorički deficit s ≥ 2 nalaza: pareza, patološki refleksi, ataksija, poremećaj držanja tijela
- HSV infekcija uzrokuje mukokutane vrijedove koji traju >1 mjesec; ili bronhitis, pneumonitis ili ezofagitis bez obzira na trajanje kod djeteta sa >1 mjesec života
- Histoplasmoza, diseminirana (na druga mjesta, ili uz pluća ili vratne ili hilarne limfne čvorove)
- Kapošijev sarkom
- Limfom, prvenstveno u mozgu
- Limfom (Burkittov) ili imunoblastični ili limfom velikih B stanica
- *Mycobacterium tuberculosis*, diseminiran ili ekstrapulmonalno
- *Mycobacterium*, druge vrste ili neidentificirane vrste, diseminiran (na druga mjesta, ili uz pluća, kožu ili vratne ili hilarne limfne čvorove)
- *Pneumocystis jirovecii* (prije *P. carinii*) pneumonija
- Progresivna multifokalna leukoencefalopatija
- *Salmonella* (netifusna) septikemija, opetovana
- Toksoplazmoza mozga koja počinje u >1 mjesec života
- Sindrom tjelesnog propadanja bez druge bolesti osim HIV infekcije kojom bi se mogao objasniti:
 - (1) trajni gubitak na težini od >10% početne težine *ili*
 - (2) pad s ukrštanjem barem dvije od sljedećih percentila na tablici težine s obzirom na dob (npr. 95., 75., 50., 25., 5.) kod djeteta s ≥ 1 god. života *ili*
 - (3) <5. percentile na tablici težine s obzirom na dob 2 mjerjenja zaredom u razmaku od ≥ 30 dana *plus* (1) kronični proljev (odnosno, najmanje dvije proljevaste stolice na dan ≥ 30 dana) *ili* (2) dokazana temperatura (≥ 30 dana, povremena ili trajna)

*Skupine su poredane po jednosmjernoj hijerarhiji.

Modificirali *Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for HIV infection in children less than 13 years of age; official authorized addenda: HIV infection codes and official guidelines for coding and reporting ICD-9-CM. MMWR 1994: 43 12.*

Druge česte oportunističke infekcije su *Candida* ezofagitis, diseminirana infekcija citomegalovirusom i kronične ili diseminirane infekcije herpes simpleks i varicela-zoster virusima, te rjeđe, infekcije *Mycobacterium tuberculosis* i *Mycobacterium avium* kompleksom, kronični enteritis uzrokovan *Cryptosporidiumom* ili drugim uzročnicima, te diseminirana infekcija ili infekcija CNS-a uzrokovana kriptokokom ili *Toxoplasmom gondii*.

Zločudne bolesti kod imunokompromitirane djece s HIV infekcijom su relativno rijetke, no leiomiosarkomi i neki limfomi, uključujući limfome CNS-a i ne-Hodgkin B stanične limfome (Burkittovog tipa) se pojavljuju puno češće nego kod imunokompetentne djece. Kapošijev sarkom je vrlo rijedak kod djece zaražene HIV-om.



Tablica 2: Imunološke skupine za djecu <13 godina zaraženu HIV-om

	BROJ CD4+ T-LIMFOCITA SPECIFIČAN ZA DOB I NJIHOV POSTOTAK U ODNOSU NA UKUPNI BROJ LIMFOCITA					
IMUNOLOŠKA SKUPINA	<12 mjeseci		1-5 god.		6-12 god.	
1: Nema znakova supresije	STANICA/ L	%	STANICA/ L	%	STANICA/ L	%
	≥1500	≥25	≥1000	≥25	≥500	≥25
2: Znakovi umjerene supresije	750-1499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
3: Teška supresija	<750	<15	<500	<15	<200	<15

Dijagnoza

Pretrage na HIV: Kod djece >18 mjeseci se dijagnoza postavlja pretragom seruma na antitijela (enzimski imunoesej [EIA] i potvrđni Western blot) kao i kod odraslih. Vrlo rijetko će starijem djetetu zaraženom HIV-om nedostajati antitijela na HIV zbog znatne hipogamaglobulinemije.

Djeca <18 mjeseci zadržavaju majčina antitijela, što daje lažno pozitivne rezultate EIA, tako da se dijagnoza postavlja pomoću PCR na DNK HIV-a, čime se može u vrijeme poroda dijagnostičari oko 30% slučajeva, a u dobi od 4 do 6 mj. gotovo svi. Uzgoj HIV-a u kulturi ima prihvatljivu specifičnost i osjetljivost ali je tehnički zahtjevniji i opasan, te je u većini laboratorija zamjenjen PCR-om na DNK. PCR na RNK HIV-a (pretraga na "opterećenje virusom" za nadzor učinkovitosti liječenja) je kod djece koja nisu primala ARV liječenje vjerojatno jednako osjetljiv kao i PCR na DNK. Međutim, zbog moguće neosjetljivosti uz ARV liječenje i moguće nespecifičnosti uz niže RNK koncentracije, PCR na RNK HIV-a se ne preporučuje za postavljanje dijagnoze kod dojenčadi. Prilagođena pretraga na p24 antigen je manje osjetljiva od PCR-a na DNK HIV-a i kulture.

Početni PCR na DNK bi trebalo učiniti unutar prva 2 tjedna života, s oko mjesec dana života te između 4 i 6 mjeseci. Pozitivni ishod pretrage bi odmah trebalo potvrditi pomoću iste ili druge pretrage (npr. uzgoja u kulturi). Ako su serijske PCR pretrage na DNK sve negativne, dijete treba smatrati nezaraženim, s točnošću od >95% (bez bilo koje bolesti koja definira AIDS). Za isključivanje HIV infekcije i potvrdu serokonverzije (gubitak pasivno stičenih HIV antitijela) se provodi praćenje pretragama antitijela (jedan EIA s >18 mj., ili 2 EIA između 6. i 18. mj.). Infekcija HIV-om se dijagnosticira ako dijete <18 mjeseci s pozitivnim nalazom antitijela ali negativnim virološkim pretragama razvije bolest koja definira AIDS (kategorija C – vidi tablicu 1). Novorazvijene brze pretrage na HIV antitijela koje pružaju rezultate za nekoliko minuta ili sati potječu od EIA pretraga. One se mogu provoditi na mjestu zbivanja na sekretima iz usta, punoj krvi ili serumu. U SAD-u su te pretrage možda najkorisnije u rađaonicama, za testiranje žena nepoznatog HIV serostatusa, omogućujući tako savjetovanje, započinjanje ARV liječenja za sprječavanje MTCT-a i testiranje djeteta. Brze pretrage treba potvrditi drugim pretragama, npr. Western blot testom. Ako je očekivana prevalencija HIV-a niska, čak i specifični brzi test će dati uglavnom lažno pozitivne rezultate (niska pozitivna prediktivna vrijednost). Međutim, ako je očekivana vjerojatnost HIV-a (ili seroprevalencije) visoka, pozitivna prediktivna vrijednost se povećava.

Prije testiranja djeteta na HIV, majka ili njegovatelj (i dijete, ako je dovoljno staro, tj. u dobi od 16 godina) se savjetuje o mogućim psihosocijalnim opasnostima i koristima od testiranja. Treba dobiti usmeni ili pismeni pristanak koji se bilježi u povijesti bolesti shodno državnim i/ili lokalnim zakonima ili bolničkim pravilnicima. Savjetovanje i dobivanje pristanka ne odgađa pretragu ako je ona medicinski indicirana; odbijanje roditelja ili skrbnika da odobri pristanak ne oslobađa liječnike njihove profesionalne i zakonske odgovornosti, a ponekad se odobrenje za pretragu mora dobiti drugim putem (npr. sudskom naredbom). Rezultate pretrage bi trebalo osobno raspraviti s obitelji, njegovateljem i, ako je dovoljno staro, s djetetom; ako je dijete HIV-pozitivno, mora se omogućiti odgovarajuće savjetovanje i naknadno praćenje. U svim slučajevima je od osnovne važnosti održavanje povjerljivosti.

Ostale pretrage: U cilju određivanja težine bolesti i prognoze, zaraženoj djeci treba odrediti broj T-pomoćničkih CD4+ i T-supresorskih CD8+ limfocita, te izmjeriti koncentraciju virusne RNK



u plazmi (opterećenje virusom). U početku, broj CD4+ može biti normalan (npr. iznad za dob specifičnih granica kategorije 1 u tablici 2), ali na kraju pada. Broj CD8+ se u početku obično povećava i ne pada sve do kasno tijekom infekcije. Ove promjene u staničnim populacijama dovode do povećanja omjera CD4+ : CD8+ stanica, karakterističnog za HIV infekciju (premda se ponekad zbiva i kod drugih infekcija). Koncentracije virusne RNK u plazmi su kod neliječene djece <12 mj. tipično vrlo visoke (srednja vrijednost oko 200.000 RNK kopija/ml). S 24 mjeseca, koncentracije virusa kod neliječene djece padaju (na prosječno 40.000 kopija/ml). Premda kod djece širok raspon koncentracija RNK HIV-a čini podatke manje prediktivnima u pogledu morbiditeta i smrtnosti nego što je to slučaj kod odraslih, određivanje koncentracije virusa u plazmi zajedno s brojem CD4+ limfocita ipak pruža točnije prognostičke podatke od određivanja samo jednog od ovih pokazatelja. Drugi, jeftiniji zamjenski pokazatelji poput ukupnog broja limfocita i razine albumina u serumu mogu također predvidjeti smrtnost od AIDS-a kod djece, što može biti korisno u zemljama u razvoju.

Premda se rutinski ne mijere, koncentracije imunoglobulina u serumu, osobito IgG i IgA, su često naglašeno povećane; ponekad djeca razviju panhipogamaglobulinemiju. Bolesnici mogu biti alergični na kožne antigenske testove.

3.4 Prognoza

Uz odgovarajuće ARV režime, većina perinatalno zaražene djece preživljava iznad 5 godina. Oko 10–15% neliječene djece iz industrijaliziranih zemalja umire prije 4. godine, a većina njih prije 18 mjeseci života. U zemljama u razvoju je smrtnost od pedijatrijskog AIDS-a tijekom prvih nekoliko godina života puno veća.

Oportunističke infekcije, osobito *Pneumocystis pneumonija*, progresivna neurološka bolest i teško tjelesno propadanje su povezani s lošom prognozom; kod *Pneumocystis pneumonije*, smrtnost uz liječenje iznosi 5–40%, a bez liječenja skoro 100%. Prognoza je isto loša kod bolesnika kod kojih je virus otkriven rano (odnosno, do 7. dana života) ili su se simptomi razvili u 1. godini života. Međutim, od uvođenja antiretrovirusne terapije (ART) i antibiotičke profilakse *P. jirovecii*, kod djece s dobrom kooperativnošću se incidencija oportunističkih infekcija i zločudnih bolesti drastično smanjila. Kod adolescenata koji dobiju infekciju HIV-om je napredovanje bolesti spori, slično onome kod odraslih.

3.5 Liječenje

Uz ART, djeca s HIV infekcijom ne moraju nužno razviti simptome HIV infekcije. ART je znatno promijenio način na koji se HIV infekcija manifestira kod djece. Iako se kod djece zaražene HIV-om bakterijska upala pluća i druge bakterijske infekcije (poput bakterijemije i ponavljajućih upala srednjeg uha) javljaju nešto češće, oportunističke infekcije i zatajenje rasta puno su rjeđi nego u doba prije ART-a.

Sva djeca s HIV infekcijom trebaju dobiti ART što je prije moguće, idealno u roku od 1 do 2 tjedna od dijagnoze. Djeca se liječe većinom istim ARV lijekovima kao i odrasli, tipično ART kombinacijom koja se sastoji od sljedećeg:

- Dva nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI) *plus*
- Inhibitor proteaze *ili* inhibitor integraze

Rijetko se nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze daje s dva NRTI.

Međutim, nisu svi lijekovi koji se koriste za stariju djecu, adolescente i odrasle dostupni maloj djeci, dijelom i zato što neki nisu dostupni u tekućem obliku.

Općenito, djeca razvijaju iste vrste nuspojava kao i odrasli, ali obično puno nižom stopom. Međutim, nuspojave lijekova također mogu ograničiti liječenje.

U SAD-u postoji gotovo dvadesetak ARV lijekova (vidi tablicu 3), uključujući pripravke s kombinacijom više njih, od kojih svaki ima neželjene učinke i interakcije s drugim ARV lijekovima ili često primjenjivanim antibioticima, antikonvulzivima i sedativima. Ispituju se novi ARV lijekovi, imunomodulatori i cjepiva.



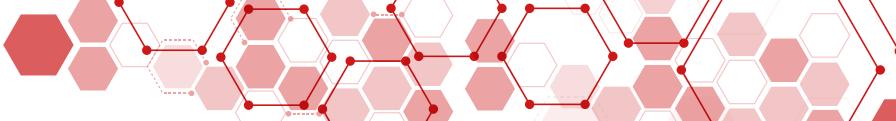


ART je standardna terapija koja se oslanja na kombinaciju lijekova radi postizanja maksimalne supresije virusa, a istovremeno svodi na najmanju moguću mjeru pojavu otpornih sojeva. Najčešće se ART sastoji od "osnove" koju čine 2 nukleotidna analoga inhibitora reverzne transkriptaze (ZDV plus lamivudin ili abakavir plus lamivudin ili tenofovir plus emtricitabin) u kombinaciji sa ili inhibitorom proteaze (lopinavir/ritonavir, darunavir, atazanavir) ili nenukleotidnim inhibitorom reverzne transkriptaze (nevirapin ili efavirenc ili rilpivirin) ili sa INSTI. Tu su i druge kombinacije (npr. ZDV, lamivudin i abakavir; režimi dvostrukog inhibitora proteaze; režimi koji sadrže tenofovir), ali za podržavanje njihove primjene kao režima 1. linije obrane postoji manje podataka. Ne preporučuje se monoterapija ili samo liječenje s dva inhibitora reverzne transkriptaze (osim kemoprofilakse ZDV-om kod djece izložene HIV-u). Budući da se mišljenja stručnjaka o strategijama liječenja brzo mijenjanju, preporučuju se stalno nadopunjavane upute iz kliničke prakse koje su dostupne na nekoliko web stranica, od kojih su najkorisnije www.aidsinfo.nih.gov, www.hivguidelines.org i www.unaids.org.

Tablica 3: Doziranje i primjena antiretrovirusnih lijekova kod djece*

LIJEK	PREPORUČENA DOZA (PERORALNO)	NEŽELJENI UČINCI
Nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTIs)		
abakavir (ABC)	<13 god.: 8 mg/kg svakih 12 h ≥13 god.: 300 mg svakih 12 h ili 600 mg svaka 24 h	Češći: Mučnina, povraćanje, vrućica, osip, anoreksija Rjeđi: ~5% sindrom preosjetljivosti, vrućica, zamor, malaksalost, mučnina, povraćanje, bol u trbuhi, limfadenopatija, osip – najčešće u prvih 6 tjedana. Ne ponavljati – opasnost od hipotenzije, smrti. Rijetki: Pankreatitis, laktacidoza, hepatomegalija sa steatozom
emtricitabin (FTC)	0–3 mj.: 50 mg/m ² svakih 12 h ≥18 god.: 200 mg svaka 24 h ili 300 mg svaka 24 h	Češći: Glavobolja, mučnina, proljev, osip, hiperpigmentacija Rjeđi: Laktacidoza, hepatomegalija sa steatozom
lamivudin (3TC)	0–3 mj.: 2 mg/kg svakih 12 h <13 god.: 4 mg/kg svakih 12 h ≥ 13 god.: 150 mg svakih 12 h ili 300 mg svaka 24 h	Češći: Glavobolja, zamor, mučnina, proljev, osip Rjeđi: Pankreatitis, neutropenija, periferna neuropatija, laktacidoza, hepatomegalija sa steatozom
tenofovir [†] (TDF)	<18 god.: nepoznato ≥2 god. do <12 god. 8 mg/kg 1x dnevno ≥18 god.: 300 mg svaka 24 h	Češći: Mučnina, povraćanje, proljev Rjeđi: Laktacidoza, hepatomegalija sa steatozom
zidovudin (ZDV, AZT)	0–3 mj.: 2 mg/kg svakih 6 h 3 mj.–13 god.: 160 mg/m ² svakih 8 h ≥13 god.: 300 mg svakih 12 h ili 200 mg svakih 8 h	Češći: Anemija, granulocitopenija, makrocitoza, glavobolja Rjeđi: Hepatotoksičnost, miozitis, miopatija Rijetki: Laktacidoza, hepatomegalija sa steatozom
Kombinirani pripravci NRTI		
ZDV/3TC	300/150 mg svakih 12 h	Vidi pojedini lijek
ZDV/3TC/ABC	300/150/300 mg svakih 12 h	Vidi pojedini lijek
3TC/ABC	300/600 mg svaka 24 h	Vidi pojedini lijek
FTC/TDF	200/300 mg svaka 24 h	Vidi pojedini lijek



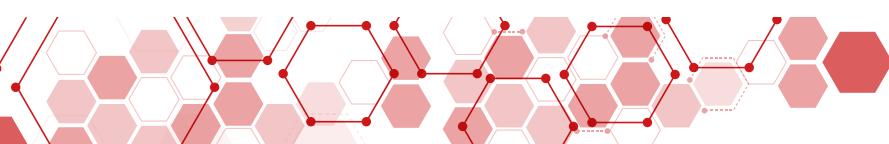


Nenukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)		
efavirenc (EFV)	>3 godine prema TT 1x dnevno <13 god.: 200–400 mg svaka 24 h ≥13 god.: 600 mg svaka 24 h	Češći: Osip, smetnje sa strane CNS-a (pretežito u odraslih – pospanost, nesanica, abnormalni snovi, smušenost); teratogen u primata; interakcije s drugim lijekovima
nevirapin (NVP)	<13 god.: 120–200 mg/m ² svakih 12 h ≥13 god.: 200 mg svakih 12 h (uvodni period s povećavanjem doze smanjuje komplikacije u svakoj životnoj dobi)	Češći: Osip (uključujući i Stevens–Johnsonov sindrom), vrućica, mučnina, glavobolja, interakcije s drugim lijekovima Rjeđi: Upala jetre (rijetko opasna po život), osobito uz aktivni hepatitis B, hepatitis C, trudnoću, reakcije preosjetljivosti
Inhibitori proteaze (PI)		
atazanavir (ATV)	<13 god.: nepoznato ≥13 god.: 400 mg svaka 24 h ili 300 mg svaka 24 h uz ritonavir (RTV) 100 mg svaka 24 h radi pojačavanja farmakokinetike	Češći: Asimptomatska indirektna hiperbilirubinemija (30%), žutica (10%), glavobolja, artralgija, mučnina, povraćanje, proljev, nesanica Rjeđi: Produženje PR intervala u EKG-u Rijetki: Hepatitis, hiperglikemija, dijabetes
lopinavir/ritonavir (LPV/r)	<13 god.: 10–12 mg/kg lopinavir svakih 12 h ≥13 god.: 400 mg lopinavir svakih 12 h (LPV se kombinira s malom količinom RTV-a koji pojačava farmakokinetiku)	Češći: Mučnina, povraćanje, glavobolja, osip Rjeđi: Preraspodjela masnog tkiva, poremećaji lipida Rijetki: Pankreatitis, hepatitis, hiperglikemija, ketoacidoza, dijabetes
ritonavir (RTV)	<13 god.: 400 mg/m ² svakih 12 h ≥13 god.: 600 mg svakih 12 h (uvodno razdoblje s povećavanjem doze smanjuje komplikacije u svakoj životnoj dobi)	Češći: Mučnina, povraćanje, proljev, anoreksija, glavobolja, višestruke interakcije s drugim lijekovima Rjeđi: Parestezije oko usta, preraspodjela masnog tkiva, poremećaji lipida Rijetki: Pankreatitis, hepatitis, ketoacidoza, dijabetes
Inhibitori spajanja		
enfuvirtid (T20)	<13 god.: 2 mg/kg SC svakih 12 h ≥13 god.: 90 mg SC svakih 12 h (NAPOMENA: Peroralna pripravka ne postoji.)	Češći: ~98% reakcija na mjestu injekcije (bol, neugoda, induracija, crvenilo, čvorovi, ekhimoze) Rijetki: Reakcija preosjetljivosti

* Navedene su najčešće preporučivane doze (uključujući i doze za dojenčad kad su poznate) i poznati neželjeni učinci; moguće su i druge doze, interakcije lijekova i neželjeni učinci. Opširnije u Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of the HIV-Infected Child convened by the National Pediatric and Family HIV Resource Center, Health Resources and Services Administration (HRSA), and the National Institutes of Health (NIH). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Dostupno na <http://www.aidsinfo.nih.gov>.

[†]TDF se funkcionalno svrstava s NRTI, a zapravo je po kemijskom sastavu nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze (NtRTI).

Američka Uprava za hranu i lijekove je odobrila prvu generičku formulaciju dolutegravira (DTG) 10 mg disperzibilnih tableta. Ovo je odobrenje rezultat inovativnog partnerstva između Unitaida, CHAI i ViiV Healthcare, zajedno s generičkim dobavljačima, koje je ubrzalo vremenski okvir razvoja za nekoliko godina. To sada znači da je poželjna prva linija ARV liječenja na temelju DTG,





koju preporučuje WHO, sada dostupna u cjenovno povoljnijim i djeci prilagođenijim generičkim formulacijama za malu djecu i novorođenčad do 4 tjedna starosti i težinu veću od 3 kg. Brzi prijelaz na ovaj način liječenja, u kombinaciji s poboljšanom dijagnozom HIV-a za djecu i ostalim mjerama podrške, pomoći će da se hitno smanji stopa od 95.000 smrtnih slučajeva djece повезane s AIDS-om.

Liječenje HIV-a temeljeno na DTG-u dovodi do boljih ishoda za djecu. Za DTG je manje vjerojatno da će utjecati na rezistenciju na lijek i prije se postiže suzbijanje viremije; disperzibilne tablete prilagođene djeci poboljšavaju adherenciju zbog manjeg opterećenja tabletama i jednostavnije primjene. Ovi čimbenici pomažu djeci da postignu i održe suzbijanje viremije, što je zlatni standard za mjerjenje učinkovitosti liječenja HIV-om. Liječenje temeljeno na DTG-u je standard njege za odrasle. Počevši od ovog režima od djetinjstva, smanjuje se potreba za promjenama u liječenju dok sazrijevaju kroz djetinjstvo, adolescenciju i odraslu dob. Manje režima i promjena režima pojednostavljuje upravljanje zdravstvenom zaštitom, poboljšava upravljanje zalihamama i smanjuje rasipanje.

WHO je od 2018. godine dojenčadi i djeci preporučio liječenje HIV-a temeljeno na DTG-u i pružio preporuke za doziranje dojenčadi i djece starije od 4 tjedna i više od 3 kg u srpnju 2020. godine.

Liječenje će biti uspješno samo ako se obitelj i dijete pridržavaju složenog terapijskog režima. Nekooperativnost vodi ne samo do neuspjeha u nadzoru HIV-a, već i do razvoja sojeva HIV-a otpornih na lijekove, koji ograničavaju buduće liječenje. O ograničenjima kooperativnosti treba raspraviti prije početka liječenja. Oni uključuju dostupnost i okus pilula ili suspenzija; interakcije lijekova s trenutnom terapijom, farmakokinetičke čimbenike poput potrebe primjene nekih lijekova s hranom ili natašte; činjenicu da djeca za uzimanje lijekova ovise o drugima (a roditelji zaraženi HIV-om i sami mogu imati poteškoća u provedbi vlastite terapije); a kod adolescenata poricanje ili strah od vlastite infekcije, nepovjerenje u zdravstveni sustav i nedostatak obiteljske potpore.

3.6 Preporuke za doziranje ARV lijekova za novorođenčad

Novorođenčad s niskim rizikom od perinatalnog prijenosa HIV-a

Preporučeni režim	Preporučeno trajanje
ZDV	ZDV se daje 4 tjedna u dole navedenim dozama.

Novorođenčad s visokim rizikom od perinatalnog prijenosa HIV-a

Preporučeni režim	Preporučeno trajanje
Terapija HIV-a s tri lijeka: ZDV plus 3TC plus (NVP ili RAL)	ZDV se primjenjuje 6 tjedana, bez povećanja doze na 12 mg/kg, osim ako dojenče nije potvrdilo HIV infekciju. Doziranje za 3TC, NVP i RAL opisano je u nastavku. Trajanje ova tri lijeka može varirati.

Novorođenčad s HIV infekcijom

Preporučeni režim	Preporučeno trajanje
Terapija HIV-a s tri lijeka: ZDV plus 3TC plus (NVP ili RAL)	Cjeloživotna terapija sukladno trenutnim liječenjem prema smjernicama. ARV režim treba biti individualiziran na temelju dobi dojenčeta i kliničkih odrednica. RAL se može koristiti kod dojenčadi koja su rođena nakon postmenstruacije starosti ≥ 37 tjedana (definirano kao vrijeme od prvog dana majčine posljednje menstruacije do rođenja plus vrijeme proteklo nakon rođenja) i koja imaju težinu ≥ 2 kg. LPV/r se može koristiti kada dojenče navrši postmenstrualnu dob ≥ 42 tjedna i postnatalnu dob ≥ 14 dana. DTG tablete za oralnu suspenziju (disperzibilne tablete) mogu zamijeniti LPV/r, NVP ili RAL u dojenčadi u dobi od najmanje 4 tjedna i tjelesne težine najmanje 3 kg.





Doze lijekova prema gestacijskoj dobi pri rođenju

ZDV

Napomena: Za novorođenčad koja ne podnose oralne lijekove, IV doza je 75% oralne doze uz zadržavanje istog intervala doziranja.

≥ 35 tjedana trudnoće pri rođenju

Rođenje do dobi od 4 tjedna:

- ZDV 4 mg/kg po dozi oralno, dva puta dnevno

Dob >4 tjedna:

- ZDV 12 mg/kg po dozi oralno, dva puta dnevno; povećajte ovu dozu samo za dojenčad s potvrđenom HIV infekcijom.

Pojednostavljeni doziranje u rasponu težine za novorođenčad u dobi ≥ 35 tjedana gestacije od rođenja do 4 tjedna

Težina	Volumen ZDV-a 10 mg/ml oralno Sirup dva puta dnevno
2 do <3 kg	1 ml
3 do <4 kg	1,5 ml
4 do <5 kg	2 ml

≥ 30 do <35 tjedana trudnoće pri rođenju

Od rođenja u dobi 2 tjedna:

- ZDV 2 mg/kg po dozi oralno, dva puta dnevno

Od 2 tjedna do 6 do 8 tjedana:

- ZDV 3 mg/kg po dozi oralno, dva puta dnevno

Dob >6 do 8 tjedana:

- ZDV 12 mg/kg po dozi oralno, dva puta dnevno; povećajte ovu dozu samo za dojenčad s potvrđenom HIV infekcijom.

<30 tjedana trudnoće pri rođenju

Rođenje do dobi od 4 tjedna:

- ZDV 2 mg/kg po dozi oralno, dva puta dnevno

Od 4 do 8–10 tjedana:

- ZDV 3 mg/kg po dozi oralno, dva puta dnevno

Dob >8 do 10 tjedana:

- ZDV 12 mg/kg po dozi oralno, dva puta dnevno; povećajte ovu dozu samo za dojenčad s potvrđenom HIV infekcijom

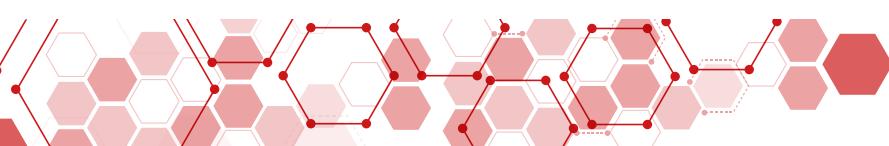
3TC ≥ 32 tjedna trudnoće pri rođenju

Rođenje do dobi od 4 tjedna:

- 3TC 2 mg/kg po dozi oralno, dva puta dnevno

Dob >4 tjedna:

- 3TC 4 mg/kg po dozi oralno, dva puta dnevno





NVP ≥37 tjedana trudnoće pri rođenju

Rođenje do dobi od 4 tjedna:

- NVP 6 mg/kg po dozi oralno, dva puta dnevno^c

Dob >4 tjedna:

- NVP 200 mg/m² BSA po dozi oralno dva puta dnevno; povećajte ovu dozu samo za dojenčad s potvrđenom HIV infekcijom.

≥34 do <37 tjedana trudnoće pri rođenju

Od rođenja u dobi 1 tjedan:

- NVP 4 mg/kg po dozi oralno, dva puta dnevno

Dob od 1 do 4 tjedna:

- NVP 6 mg/kg po dozi oralno, dva puta dnevno

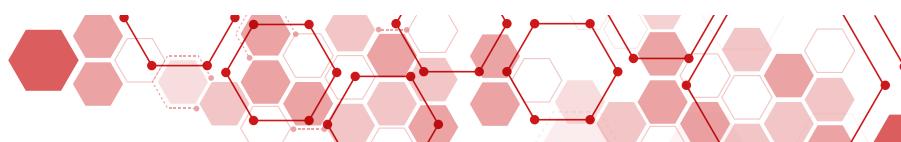
Dob >4 tjedna:

- NVP 200 mg/m² BSA po dozi oralno, dva puta dnevno; povećajte ovu dozu samo za dojenčad s potvrđenom HIV infekcijom.

≥37 tjedana trudnoće pri rođenju i vaganje ≥2 kg

Rođenje do 6 tjedana:

RAL Napomena: Ako je majka uzela RAL 2–24 sata prije poroda, prvu dozu RAL-a novorođenčeta treba odgoditi do 24–48 sati nakon toga	Tjelesna težina	Volumen tjelesne težine (doza) od RAL 10 mg/mL Suspenzija
	Rođenje do 1 tjedna: Doziranje jednom dnevno	Otprilike 1,5 mg / kg po dozi
	2 do <3 kg	0,4 ml (4 mg) jednom dnevno
	3 do <4 kg	0,5 ml (5 mg) jednom dnevno
	4 do <5 kg	0,7 ml (7 mg) jednom dnevno
	1 do 4 tjedna: Doziranje dva puta dnevno	Približno 3 mg/kg po dozi
	2 do <3 kg	0,8 ml (8 mg) dva puta dnevno
	3 do <4 kg	1 ml (10 mg) dva puta dnevno
	4 do <5 kg	1,5 ml (15 mg) dva puta dnevno
	4 do 6 tjedana: Doziranje dva puta dnevno	Približno 6 mg/kg po dozi
	3 do <4 kg	2,5 ml (25 mg) dva puta dnevno
	4 do <6 kg	3 ml (30 mg) dva puta dnevno
	6 do <8 kg	4 ml (40 mg) dva puta dnevno





Dob >4 tjedna i >3 kg:

DTG	Pedijatrijski Tjelesna težina	Preporučena doza dolutegravir disperzibilne tablete	Broj tableta
Napomena: Samo su tablete za oralnu suspenziju (disperzibilne tablete) odobrene za uporabu kod dojenčadi starije od 4 tjedna i >3 kg	3 do <6 kg	5 mg jednom dnevno	1
	6 do <10 kg	5 mg jednom dnevno	3
	10 do <14 kg	20 mg jednom dnevno	4
	14 do <20 kg	25 mg jednom dnevno	5
	≥20 kg	30 mg jednom dnevno	6

Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women with HIV Infection and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States (Updated Dec. 29, 2020; Reviewed Dec. 29, 2020)

Indikacije: ARV se preporučuje svoj djeci inficiranoj HIV-om bez obzira na vrijednosti CD4. Stručnjaci se razilaze u preporukama za ARV. Cilj je suzbiti (smanjiti) replikaciju HIV-a, te očuvati normalan broj i postotak CD4+ T-limfocita za dotičnu životnu dob.

ARV terapija se preporučuje svoj djeci starijoj od 12 mjeseci s teškom kliničkom ili imunološkom bolešću (klinička skupina C ili imunološka skupina 3 – vidi tablice 1 i 2), bez obzira na količinu HIV RNK u plazmi. Liječiti treba i djecu s blagim do umjerenim simptomima stariju od 12 mjeseci (klinička skupina A ili B ili imunološka skupina 2) i djecu koja u plazmi imaju >100.000 kopija/ml HIV RNK. Neki stručnjaci koriste niže granične vrijednosti (npr. >50.000 kopija/ml HIV RNK ili 15–20% CD4+ T-limfocita). Djecu bez kliničkih znakova bolesti ili imunosupresije (skupina N1) treba pažljivo pratiti bez ARV terapije ako je količina HIV RNK u plazmi <50.000 do 100.000 kopija/ml.

Svu djecu mlađu od 12 mjeseci s kliničkim simptomima ili imunosupresijom (klinička skupina A, B, C ili imunološka skupina 2 ili 3) treba liječiti bez obzira na količinu virusa u plazmi. Mnogi stručnjaci liječe mlađu od 12 mjeseci djecu bez simptoma (skupina N1) zbog toga što infekcija HIV-om može u prvoj godini života brzo napredovati.

Nadzor: Klinički i laboratorijski nadzor je važan zbog otkrivanja toksičnosti lijekova i terapijskog neuspjeha. Fizikalni pregled i kontrolu KKS, količinu HIV RNK i podskupinu limfocita bi trebalo odrediti svaka 3 do 4 mjeseca; biokemijske pretrage seruma, uključujući jetrene enzime, lipidogram te razinu amilaze i lipaze, trebalo bi ponavljati najmanje jednom do dvaput godišnje.

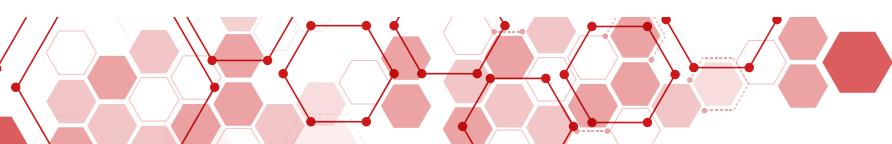
Gotovo sva djeca zaražena HIV-om trebala bi primati rutinska cjepiva u djetinjstvu, uključujući sljedeće:

- Difterija, tetanus i pertusis (DTaP)
- Inaktivirano cjepivo protiv djeće paralize
- Gripa (inaktivirano, ne živo cjepivo)
- *Haemophilus influenzae*
- *Streptococcus pneumoniae*
- Hepatitis A i hepatitis B

Odnedavno se konjugirano cjepivo protiv meningokoka preporučuje za rutinsku i nadoknadivu uporabu kod djece, adolescenata i odraslih zaraženih HIV-om.

Neka cjepiva koja sadrže žive bakterije, poput bacila Calmette-Guérin (koji se koristi za preventiju tuberkuloze u nekim zemljama) ili živih virusa, poput oralnog virusa djeće paralize, varicele i ospica-zaušnjaka-rubeole, mogu izazvati tešku ili fatalnu bolest kod djece s HIV-om čiji je imunološki sustav jako oslabljen. Međutim, živo cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubeole i živo cjepivo protiv varicele preporučuju se djeci s HIV infekcijom čiji imunološki sustav nije ozbiljno oštećen.

Godišnja inaktivirana (ne živa) imunizacija protiv gripe također se preporučuje za svu HIV





zaraženu djecu stariju od 6 mjeseci, a inaktivirana ili živa imunizacija preporučuje se članovima kućanstva.

Međutim, učinkovitost bilo kojeg cijepljenja manja je kod djece s HIV infekcijom. Djeca zaražena HIV-om s vrlo malim brojem CD4+ stanica smatraju se osjetljivima na bolesti koje se mogu sprječiti cjeplivima.

Cijepljenje u slučaju simptomatske infekcije HIV-om: Općenito, živa virusna cjeppiva (npr. oralno cjeppivo protiv polija, cjeppivo protiv varicelle) i živa bakterijska cjeppiva (npr. BCG) ne bi trebalo primjenjivati kod djece s AIDS-om ili drugim znakovima uznapredovale infekcije HIV-om koji ukazuju na imunosupresiju. Iznimka je cjeppivo protiv morbila-parotitisa-rubeole kod bolesnika koji nisu jako imunokompromitirani; ovo cjeppivo bi trebalo primijeniti u dobi od 12 mjeseci kako bi se povećala vjerojatnost imunološkog odgovora, odnosno po mogućnosti prije nego što dođe do propadanja imunološkog sustava. Druga doza se može primijeniti već 4 tjedna kasnije u pokušaju izazivanja što je moguće ranije serokonverzije. Ako je opasnost od izloženosti ospicama povećana, kao za vrijeme epidemije, cjeppivo treba primijeniti u mlađoj životnoj dobi, npr. u dobi od 6 do 9 mjeseci života.

Ostala cjeppiva koja se primjenjuju u djetinjstvu, npr. protiv difterije i tetanusa u kombinaciji s acelularnim cjeppivom protiv pertusisa (DTaP), hepatitisa B, *Haemophilus influenzae* tipa b i konjugirano cjeppivo protiv *Streptococcus pneumoniae* te inaktivirani poliovirus (IPV), se primjenjuju prema uobičajenom rasporedu cijepljenja. Isto tako, preporučuje se i pneumokokno polisaharidno cjeppivo u dobi od 2 godine i godišnje cijepljenje protiv gripe počevši od 6. mjeseca života.

Budući da djeca sa simptomatskom infekcijom HIV-om općenito slabo imunološki reagiraju na cjeppiva, kada budu izložena bolesti protiv koje su cijepljena, poput ospica ili tetanusa, treba ih smatrati podložnima, bez obzira na to što su cijepljena. Stoga, ako postoji indikacija, treba provesti pasivnu imunizaciju imunoglobulinom. Imunoglobulin također treba dati svim neimuniziranim članovima kućanstva koji su izloženi ospicama.

Cijepljenje u slučaju asimptomatske infekcije HIV-om: Takva bi djeca trebala dobiti cjeppivo protiv DTaP, IPV, *H. influenzae* tipa b i konjugirano cjeppivo protiv *S. pneumoniae*, cjeppivo protiv hepatitisa B te cjeppivo protiv morbila-parotitisa-rubeole, prema uobičajenom kalendaru cijepljenja. Premda je oralno cjeppivo protiv polija (OPV) kod ovakvih bolesnika primjenjivano bez neželjenih učinaka, živi virusi iz OPV-a se mogu izlučivati i prenijeti na imunosuprimirane osobe, stvarajući povećanu opasnost od paralitičkog poliomijelitisa (što više ne predstavlja problem u dijelovima svijeta kao što je SAD, gdje se primjenjuje samo IPV).

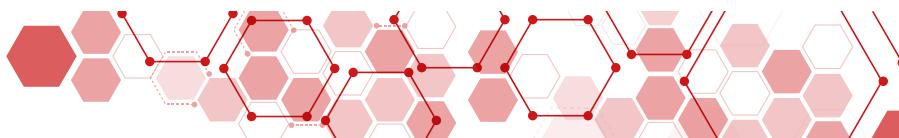
Cjeppivo protiv varicelle je bezopasno i preporučuje se za bolesnike s ranim stadijem infekcije HIV-om. Budući da su HIV-om zaražena djeca u dobi od ≥ 2 god. u povećanoj opasnosti od invazivne pneumokokne infekcije, trebala bi dobiti pneumokokno polisaharidno cjeppivo u dobi od 2 godine (uz niz konjugiranog pneumokoknog cjeppiva u dojenačkoj dobi). Preporučuje se docijepljenje jednom u svakih 3 do 5 godina. Inaktivirano cjeppivo protiv gripe bi kod HIV-om zaražene djece u dobi ≥ 6 mjeseci života trebalo primijeniti svake godine. U SAD-u i područjima s niskom prevalencijom TBC-a, ne preporučuje se primjena BCG cjeppiva. Međutim, u zemljama u razvoju, gdje je prevalencija TBC-a visoka, WHO preporučuje da se BCG primijeni kod sve djece bez simptoma u vrijeme rođenja, bez obzira na majčinu infekciju HIV-om. Opisano je nekoliko slučajeva diseminirane BCG infekcije kod teško imunokompromitiranih bolesnika od AIDS-a.

Savjetuje se pasivna imunizacija nakon izlaganja ospicama, tetanusu i variceli.

3.7 Prevencija

Prevencija perinatalnog prijenosa: Odgovarajućom prenatalnom ARV terapijom pokušava se poboljšati zdravlje majke, prekinuti MTCT i minimizirati *in utero* toksičnost lijekova. U SAD-u i zemljama gdje su ARV lijekovi dostupni a postoji infrastruktura za dijagnostiku HIV-a, ART je standardan za sve trudnice zaražene HIV-om.

Sve trudnice s HIV-om bi trebale uzimati ART tijekom trudnoće radi vlastitog zdravlja i radi sprečavanja MTCT-a. Većinu ARV terapije je sigurno koristiti tijekom trudnoće. Općenito, lijekovi





protiv HIV-a ne povećavaju rizik od urođenih mana. Općenito, trudnice s HIV-om mogu koristiti iste režime ART-a koji se preporučuju koji se preporučuju odraslim osobama osim ako rizik od bilo kakvih poznatih nuspojava na trudnicu ili njezino dijete nadmašuje dobrobiti režima. Sve trudnice s HIV-om trebaju početi uzimati ART što je prije moguće tijekom trudnoće. U većini slučajeva, žene koje su već na učinkovitom režimu ART-a, kada zatrudne, trebaju nastaviti koristiti isti režim tijekom cijele trudnoće. Trudnicama s visokim ili nepoznatim virusnim opterećenjem preporučuju se planirani carski rez, kako bi se spriječio prijenos HIV-a s majke na dijete. Carski rez se preporučuje za 38. tjedan trudnoće (2 tjedna prije očekivanog termina poroda).

HIV-om zaraženim ženama koje nisu prethodno primale ARV lijekove, a koje ne zadovoljavaju kriterije za ART, ZDV se daje oralno u dozi od 300 mg 2×/dan, počevši u 14. do 34. tjednu gestacije te se nastavlja u trudnoći, a prilikom poroda se primjenjuje IV u dozi od 2 mg/kg kroz 1. sat, a zatim u dozi od 1 mg/kg/h sve do poroda.

Bebe rođene od žena zaraženih HIV-om primaju ART što je prije moguće nakon rođenja, po mogućnosti unutar 6 do 12 sati nakon poroda. Testiranje na HIV se preporučuje za sve bebe rođene od žena s HIV-om u 14 do 21 dan života, u 1 do 2 mjeseca i opet u 4 do 6 mjeseci.

ART koji dijete prima ovisi o majčinom virusnom opterećenju i drugim čimbenicima. Bebe s većim rizikom od MTCT-a primaju tri ARV lijeka do 6 tjedana nakon rođenja.

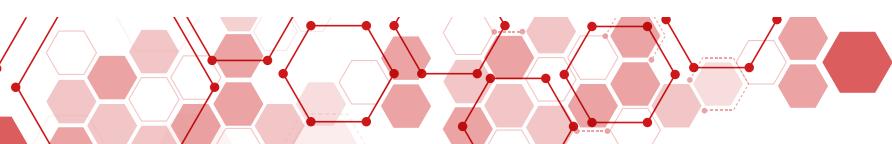
ARV režim za novorođenčad koji se primjenjuje u dozama primjerenim gestacijskoj dobi dojenčeta treba započeti što je moguće bliže vremenu rođenja, po mogućnosti unutar 6 sati od poroda. ARV režim novorođenčeta treba odrediti na temelju čimbenika majke i dojenčadi koji utječu na rizik od perinatalnog prijenosa HIV-a. Primjena ARV režima kod novorođenčadi uključuje: (1) ARV profilaksu: Primjenu jednog ili više ARV lijekova novorođenčetu bez dokumentirane HIV infekcije kako bi se smanjio rizik od perinatalnog stjecanja HIV-a. (2) Prepostavljenu terapiju HIV-a: Primjenu ARV režima s tri lijeka na novorođenčad koja su u najvećem riziku od perinatalnog stjecanja HIV-a. Prepostavljena terapija HIV-om je namijenjena prethodnom liječenju novorođenčeta za koje se kasnije dokumentira da ima HIV, ali također služi i kao profilaksa protiv stjecanja HIV-a za onu novorođenčad koja su izložena HIV-u u maternici, tijekom procesa rađanja ili tijekom dojenja i koja ne stječu HIV. (3) Terapija HIV-a: Primjena ARV režima s tri lijeka u dozama liječenja novorođenčadi s dokumentiranom HIV infekcijom. Režim prevencije uporabom zidovudina u trajanju od 4 tjedna može se koristiti kod novorođenčadi čije su majke primale ART tijekom trudnoće i imale suzbijanje virusa u blizini porođaja (definirano kao potvrđena razina HIV RNA <50 kopija/ml). Za novorođenčad s HIV infekcijom treba započeti ART. Uporaba ARV lijekova osim ZDV-a, lamivudina i nevirapina ne može se preporučiti za bilo kakve indikacije kod nedonoščadi (<37 tjedana gestacijske dobi) zbog nedostatka podataka o doziranju i sigurnosti.

Optimalno trajanje prepostavljene ART-a kod novorođenčadi koja su pod visokim rizikom od perinatalnog prijenosa HIV-a nije poznato. Ako je moguće, novorođenčad koja su pod visokim rizikom od zaraze HIV-om trebala bi primati ZDV tijekom 6 tjedana. Možda će se dodatni lijekovi, poput 3TC, RAL ili NVP, morati primjenjivati 2 do 6 tjedana. Novorođenčetu se daje ZDV u dozi od 2 mg/kg PO 4×/dan prvih 6 tjedana života. Ženama čije kliničko ili imunološko stanje ne zadovoljava kriterije za ART se preporučuje da bez obzira na to započnu s ART-om ako je količina virusa u plazmi >1000 kopija/ml. Neposredno nakon poroda se može odlučiti hoće li se liječenje majke nastaviti ili ne. Ženama čije kliničko ili imunološko stanje zadovoljava terapijske kriterije daje se režim od više lijekova, koji po mogućnosti uključuje ZDV.

Trudnoća nije kontraindikacija za ART režim, premda trudnica i njezin liječnik trebaju raspraviti moguće opasnosti i dobrobiti takvog liječenja jer ne postoje podaci o bezopasnosti. Mnoge ARV kombinacije smanjuju MTCT sa 25% na 8%. Uz postojeće režime ART-a, u SAD-u je stopa MTCT-a <2%. Stoga, premda konačna odluka o prihvaćanju ARV terapije ovisi o trudnici, treba naglasiti kako dokazana dobrobit terapije nadilazi teoretsku opasnost od toksičnosti za plod.

Većina stručnjaka smatra da HIV-om zaražena žena koja prima kombinirani ART, kada ostane u drugom stanju, treba nastaviti s liječenjem, čak i u 1. tromjesečju; druga je mogućnost ukidanje svih lijekova do početka 2. tromjesečja kad liječenje valja nastaviti.

Za smanjenje MTCT-a kod trudnica u porodu, bez prethodnog liječenja (ili čak za novorođenčad





neliječenih, HIV-om zaraženih žena), kliničari su primjenjivali i kombinacije ARV lijekova i car-ski rez. Brzo testiranje trudnica čiji je porod počeo, a koje nemaju dokumentaciju o svom serološkom statusu može omogućiti hitnu provedbu ovih mjera. U takvim okolnostima, treba se odmah savjetovati sa stručnjakom za pedijatrijsku ili majčinu infekciju HIV-om.

Dojenje (ili darovanje bankama mlijeka) kod žena zaraženih HIV-om treba odlučno obeshrabriti u zemljama gdje postoje sigurni i dostupni načini hranjenja. Međutim, u zemljama u kojima su zarazne bolesti i pothranjenost važni uzroci smrtnosti u ranom djetinjstvu, a mlječni pripravci nisu dostupni, korist koju dojenje pruža pri zaštiti od smrtnosti uzrokovane dišnim i probavnim infekcijama preteže nad opasnošću od prijenosa HIV-a. Za te zemlje u razvoju WHO preporučuje da majke nastave s dojenjem.

Prevencija prijenosa u adolescenciji: Budući da su adolescenti u posebnoj opasnosti od infekcije HIV-om, trebalo bi ih podučiti, imati dostupno testiranje na HIV i znati svoj serološki status. Podučavanje bi trebalo uključivati podatke o prijenosu, značenju infekcije i načinima prevencije, uključujući odustajanje od visokorizičnog ponašanja i provedbi sigurnih spolnih odnosa (dosljedna uporaba prezervativa) za one koji su spolno aktivni.

Prevencija oportunističkih infekcija: Profilaksa *Pneumocystis* pneumonije je indicirana kod HIV-om zaražene djece sa znatno oštećenim imunološkim sustavom (odnosno, kod imunološke skupine 3), premda stariji adolescenti i djeca na ART-u s oporavkom imunološkog sustava (odnosno, imunološka skupina 1 ili 2 tijekom nekoliko mjeseci) mogu prestati s profilaksom tako dugo dok ostaju u skupini 1 ili 2. *Pneumocystis* profilaksa se također preporučuje kod sve djece izložene HIV-u koja su rođena od majki zaraženih HIV-om, počevši sa 4 do 6 tjedana života. Profilaksa se može prekinuti kad je HIV isključen višekratnim ponavljanjem testova – PCR na HIV ili kulture. Lijek izbora je trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) u dozi od 75 mg TMP/375 mg SMX/m² PO 2×/dan kroz 3 dana u tjednu zaredom (npr. ponedjeljak–utorak–srijeda); druge mogućnosti uključuju jednaku ukupnu dozu jednom/dan tijekom 3 dana/tj. ili dvaput dnevno svaki dan u tjednu ili svaki drugi dan. Bolesnicima u dobi ≥5 god. koji ne podnose TMP-SMX se jednom mjesечно može davati pentamidin u obliku aerosola (300 mg posebnim inhalatorom). Pentamidin se primjenjuje i IV, no čini se da je manje učinkovit i potencijalno toksičniji. Druga mogućnost, posebno za djecu <5 god. je oralna primjena dapsona svakodnevno (2 mg/kg, ne više od 100 mg). Drugi korisni lijekovi su pirimetamin s dapsonom, pirimetamin-sulfadoksin i atovakon oralno. Međutim, iskustva s tim lijekovima su vrlo ograničena, pa ih treba uzeti u obzir samo kad se preporučeni režimi ne podnose ili se ne mogu primijeniti.

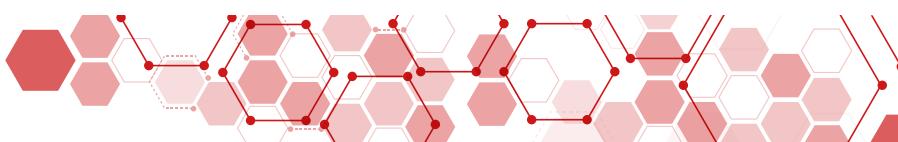
Profilaksa infekcije s *Mycobacterium avium* kompleksom kod djece ≥6 god. s brojem CD4 +<50/µl (ili djece u dobi od 2 do 6 god. s brojem CD4+ <75/µl, u dobi od 1 do 2 god. s <500/µl, ili <1 god. i <750/µl) provodi se azitromicinom 1×/tjedno ili klaritromicinom svakodnevno, a druga mogućnost je svakodnevna primjena rifabutina. Podaci o profilaksi drugih oportunističkih infekcija, npr. citomegalovirusne, gljivičnih infekcija i toksoplazmoznog encefalitisa, su ograničeni.

3.8 Socijalizacija djece zaražene HIV-om

Djeca koja žive s HIV-om i dalje ostaju zapostavljena globalnim odgovorom na AIDS. U 2019. godini je samo 53% (950.000) od 1,8 milijuna djece koja žive s HIV-om (u dobi 0–14 godina) globalno dijagnosticirano i nalazi se na liječenju, u usporedbi sa 68% odraslih. Preostalih 850.000 djece koja žive s HIV-om nije dijagnosticirano i ne primaju spasonosni tretman HIV-a. Dvije trećine nestale djece su u dobi 5–14 godina i ne posjećuju rutinski tradicionalne zdravstvene ustanove. Angažiranje zajednica i obitelji ljudi koji žive s HIV-om, tuberkulozom i drugim srodnim bolestima i pružanje obiteljskih usluga potrebbni su kako bi se pronašla i započela terapija nestale djece. Procjenjuje se da je 95.000 djece umrlo od bolesti povezanih sa AIDS-om 2019. godine, dijelom i zbog nedostatka rane dijagnoze HIV-a kod novorođenčadi i djece i neposredne povezanosti s optimalnim režimima liječenja HIV-a. Neliječeno, 50% novorođenčadi inficirane HIV-om tijekom ili oko trenutka rođenja umrijet će prije navršene dvije godine života.

Infekcija djeteta pogađa cijelu obitelj. Preporučuje se serološka pretraga braće i sestara, te roditelja. Liječnikov zadatak je podučavanje i trajno savjetovanje.

Zaraženo dijete treba podučiti održavanju higijene i ponašanju kako bi smanjilo opasnost po





druge. Koliko mu se kaže o njegovoj bolesti, ovisi o dobi i zrelosti. Starija djeca i adolescenti trebaju biti svjesni svoje dijagnoze i mogućnosti prijenosa spolnim putem, te ih shodno tome treba savjetovati. Obitelj ne mora obavijestiti o bolesti ljude izvan uskog obiteljskog kruga jer to može dovesti do društvene izolacije. Čest je osjećaj krvnje. Članovi obitelji, uključujući i djecu, mogu biti deprimirani, te im je potrebno savjetovanje.

Budući da se infekcija HIV-om ne dobiva uobičajenim dodirom do kojeg dolazi među djecom, odnosno putem sline ili suza, većini djece zaražene HIV-om treba dozvoliti pohađanje škole bez ograničenja. Isto tako, nema razloga za ograničavanje skrbništva, posvojenja i njegovanja djece zaražene HIV-om. Neka stanja mogu predstavljati opasnost po druge (npr. agresivnost s ugrijom ili promjene na koži koje vlaže, a ne mogu se prekriti), pa valja poduzeti posebne mјere predostrožnosti.

Broj zaposlenika škole kojima je poznata djetetova bolest treba svesti na najmanju mjeru kojom se može osigurati pravilna briga. Obitelj ima pravo obavijestiti školu, no osobe uključene u brigu i obrazovanje zaraženog djeteta moraju poštovati njegovo pravo na privatnost. Podaci se mogu otkriti samo uz informirani pristanak roditelja ili zakonskih skrbnika ili uz pristanak djeteta koje je tada u odgovarajućoj dobi.

Multidisciplinarni pristup

Djeca koja žive u obiteljima pogođenim HIV-om usto pate zbog socioekonomskih i psiholoških problema uz medicinske probleme s kojima se suočavaju. Mnogi će postati siročad. Samo medicinski pristup nije dovoljan za garantiranje učinkovite podrške ovoj djeci i njihovim obiteljima. Fleksibilni multidisciplinarni modeli njege koji uključuju zajednicu, socijalne radnike, savjetnike, medicinske sestre, liječnike i učitelje su potrebni da odgovore na raznolikost potreba djece koja žive s HIV/AIDS-om i njihovih obitelji.

Dječja prava

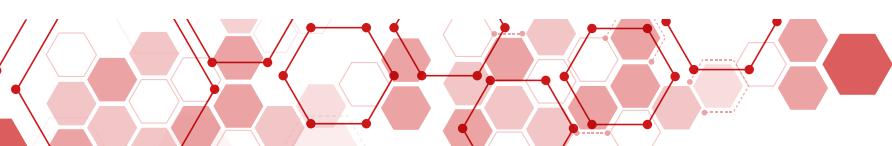
Sukladno Konvenciji UN-a o pravima djeteta, sva djeca koja žive s HIV-om moraju imati pristup liječenju, savjetovanju, obrazovanju, rekreaciji i socijalnoj potpori, te biti zaštićena od bilo kojeg oblika diskriminacije. Djeca ne bi trebala biti samo pasivni objekti kliničke i socijalne intervencije.

Kako odrastaju, treba im postepeno pružati priliku da igraju aktivnu ulogu u vlastitoj njezi. Poseban napor je potreban kako bi se djeci olakšalo sudjelovanje u svim pitanjima koja utječu na njih, uključujući HIV, i da svoja ljudska prava provode u djelu.

Integracija pedijatrijskih pitanja o agendi HIV-a

Potrebe i problemi inficirane i pogođene djece trebaju biti integrirani u aktivnosti povezane s HIV-om u sve sektore – posebno zdravstvo, obrazovanje, poljoprivredu, socijalne usluge i financije.

UNAIDS – Zajednička izjava koja poziva na hitno proširenje pristupa optimalnog liječenja HIV-a za dojenčad i djecu koja žive s HIV-om u zemlji (UNAIDS. Joint statement calling for urgent country scale-up of access to optimal HIV treatment for infants and children living with HIV, 22 December 2020, <https://www.unaids.org/en/keywords/children>)

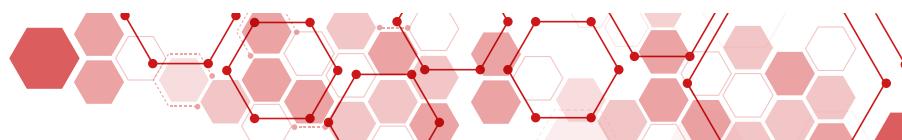




Literatura

1. Safety and efficacy of DTG vs EFV and TDF vs TAF in pregnancy: IMPAACT 2010 trial. L Chinula et al. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 11, 2020.
2. World Health Organization. Treatment of children living with HIV, <https://www.who.int/hiv/topics/paediatric/hiv-paediatric-infopage/en/>
3. UNAIDS. Paediatric HIV infection and AIDS. September 2002., https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/jc750-paediatric-pov_en_0.pdf
4. UNAIDS. Start Free Stay Free AIDS Free - 2020 report. 07 July 2020.
<https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/start-free-stay-free-aids-free-2020-progress-report>
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/pepfar/214521PI.pdf
5. UNITAID press release. Groundbreaking Agreement Reduces by 75% the Cost of HIV Treatment for Children in Low-and Middle-Income Countries. <https://unitaid.org/news-blog/groundbreaking-agreement-reduces-by-75-the-cost-of-hiv-treatment-for-children-in-low-and-middle-income-countries/#en>
6. World Health Organization. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV. Interim guidance. 1 December 2018
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-18.51>
7. World Health Organization. Considerations for introducing new antiretroviral drug formulations for children. Policy brief. 1 July 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007888>
8. Clinton Health Access Initiative. HIV new product introduction toolkit. Pediatric 10 mg dispersible, scored resources, <https://www.newhivdrugs.org/>
9. Centers for Disease Control and Prevention; Association of Public Health Laboratories. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2014
10. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV
11. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-arv/antiretroviral-management-new-borns-perinatal-hiv-exposure-or-hiv-infection?view=full>.
12. Committee on Pediatric Aids. Infant feeding and transmission of human immunodeficiency virus in the United States. Pediatrics. 2013
13. Katz IT, Leister E, Kacanek D, et al. Factors associated with lack of viral suppression at delivery among highly active antiretroviral therapy-naïve women with HIV: a cohort study. Ann Intern Med. 2015
14. Committee on Obstetric Practice HIV Expert Work Group. ACOG Committee Opinion No. 752: prenatal and perinatal human immunodeficiency virus testing. Obstet Gynecol. 2018





4. HIV/AIDS TRETMAN I NJEGA OSOBA KOJE INJEKTIRAJU DROGE (PWID)



4. HIV/AIDS TRETMAN I NJEGA OSOBA KOJE INJEKTIRaju DROGE (PWID)

Procjenjuje se da u svijetu ima oko 15,9 milijuna osoba koje su PWID; 47% ove populacije su iz samo pet zemalja: Narodne Republike Kine, Socijalističke Republike Vijetnam, Malezije, Ruske Federacije i Ukrajine. Globalno, oko 3 milijuna, ili 13,1% PWID žive s HIV-om. No, samo 4% njih prima antiretrovirusnu terapiju (ART). Među regijama u kojima je visoka prevalencija HIV-a među osobama koje koriste droge su istočna Europa, središnja Azija i istočna i jugoistočna Azija.

Stoga Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) snažno podupire programe smanjenja štete kao na dokazima utemeljen pristup HIV prevenciji, te tretman i njegu PWID, a što uključuje sljedećih devet intervencija:

1. Programi razmjene šprica i igala
2. Supstitucijska terapija opijatima i drugi načini liječenja bolesti ovisnosti
3. HIV testiranje i savjetovanje
4. ART
5. Prevencija i tretman seksualno prenosivih bolesti (SPI)
6. Dijeljenje kondoma PWID i njihovim seksualnim partnerima
7. Edukacija i informiranost ovisnika i njihovih seksualnih partnera
8. Cijepljenje, rana dijagnoza i liječenje virusnih hepatitisa
9. Prevencija, dijagnoza i liječenje tuberkuloze

Studije konstantno potvrđuju da programi razmjene šprica i igala rezultiraju smanjenjem prijenosa HIV-a i do čak za 33–42% u nekim slučajevima, dok je supstitucijska terapija opijatima (sa metadonom i buprenorfinom) visoko učinkovita u redukciji injektiranja, koje ovisnike dovodi u rizik od stjecanja HIV infekcije, a poboljšava pristup i adherenciju za liječenje ART-om, te smanjuje mortalitet. HIV testiranje i savjetovanje je osobito važan put ka HIV tretmanu i njezi oboljelih, koja uključuje i primjenu ART-a. Uopće, PWID imaju lošiju dostupnost ART-u u usporedbi s ostalima, usprkos činjenici da primjena ART-a kod PWID donosi korist široj zajednici, kao i dokazima da se PWID mogu uspješno podvrgnuti ovom tretmanu i imati koristi od njega.

Eksplozivni rast je jedna od karakteristika HIV epidemije utemeljene na ubrizgavanju droga. HIV prevalencija unutar ove populacije porasla je sa 12% na 60–70% u samo nekoliko godina.

PWID uobičajeno stječu HIV infekciju dok su još mlađi, češće muškarci, seksualno aktivni, koji onda infekciju prenose na svoje seksualne partnere, muškarce ili žene, koje infekciju prenose na svoju djecu (transmisija majka-dijete). SW, koji nude seksualne usluge za droge ili za podršku uzimanju droga, mogu se predstaviti kao transmisivni most između korisnika droga i populacije koja ih ne koristi!

Eksplozija HIV epidemije među PWID može biti posljedica nedostatka prevencije i tretmana u kombinaciji s transmisijom virusa krvlju tijekom međusobnog dijeljenja upotrijebljenih šprica i igala, te drugog pribora za ubrizgavanje droga. Bitna je i visoka viremija karakteristična za prve tjedne i mjeseca nakon serokonverzije.

Predekspozicijska profilaksa (PrEP) je profilaksa antiretrovirusnim (ARV) lijekovima koji se uzmaju prije mogućeg izlaganja HIV-u. Istraživanja su provedena o potencijalnoj uporabi PrEP-a za PWID u Bangkoku, a korištenjem tenofovira smanjio se prijenos HIV-a za 49%. Međutim, studije poput ove su rijetke, a WHO još ne preporučuje PrEP za PWID.

4.1 Zdravstvene i socijalne posljedice ubrizgavanja droga

- ▷ Zdravstveni problemi PWID:
 - ▶ Infekcije krvlju prenosivim virusima – virusima hepatitisa B, C i D, sa posljedičnom bolesti jetre





- ▶ Bakterijske infekcije: tuberkuloza, bakterijska pneumonija, endokarditis i sepsa
- ▶ Predoziranje (eng. overdose)
- ▶ Alkoholizam i alkoholna bolest jetre
- ▶ Psihijatrijski problemi, uključujući depresiju
- ▶ Ostali često prisutni zdravstveni problemi PWID: duboka venska tromboza i plućna embolija, infekcije mekih tkiva i krvnih sudova (apscesi kože, tromboflebitisi), te povećan rizik od kroničnih bolesti povezanih s pušenjem duhana!
- ▷ Socijalni problemi:
 - ▶ Stigmatizacija, diskriminacija i socijalna marginalizacija
 - ▶ Siromaštvo
 - ▶ Beskućništvo
 - ▶ Nezaposlenost
 - ▶ Obiteljska i socijalna disfunkcionalnost
 - ▶ Kriminalno ponašanje i boravci u zatvoru

4.2 Supstitucijska terapija opijatima

Ukupan broj opijatskih ovisnika koji primaju propisani metadon je veći od pola milijuna i povećava se praktično u svim regijama. U Europi, 76% supstitucijskih programa liječenja PWID koristi metadon, no povećava se broj onih koji uzimaju propisani buprenorfin.

4.3 Organizacija i menadžment HIV tretmana kod PWID

U tretmanu ovisnika koji žive s HIV/AIDS-om esencijalna su četiri servisa, međusobno uvezana i tijesno povezana:

1. Opća medicinska njega i/ili odjel za infektivne bolesti
2. Program smanjenja štete (eng. harm reduction)
3. Liječenje ovisnosti o drogama
4. Psihosocijalna podrška

1. Opća medicinska njega podrazumijeva:

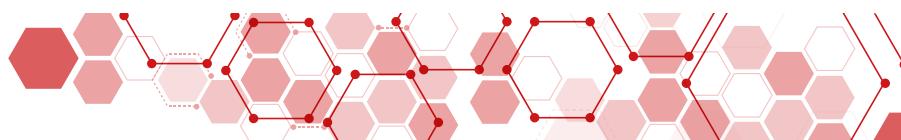
- ▷ dostupnost
- ▷ besplatnost
- ▷ prijateljski pristup pacijentu
- ▷ prilagođenost potrebama pojedinca
- ▷ kontinuiranu brigu o pacijentu kroz zdravstveni servis, zajednicu, obitelj...

Da bi se navedeno osiguralo, neophodan je multidisciplinarni pristup, kojeg i favorizira WHO, što znači da tim koji brine o ovim pacijentima moraju sačinjavati:

- ▷ kliničar, infektolog ili neki drugi specijalist
- ▷ medicinska sestra
- ▷ socijalni radnik
- ▷ savjetnik
- ▷ psihijatar ili psiholog

Medicinska njega mora biti sveobuhvatna i osiguravati:

- ▷ tretman HIV/AIDS-a





- ▷ liječenje ovisnosti, uključujući i supstitucijsku terapiju opijatima
- ▷ dijagnostiku i liječenje drugih pratećih i s ubrizgavanjem droga povezanih bolesti
- ▷ profilaksu/supresiju OI specifičnih za HIV
- ▷ cijepljenje protiv hepatitis B
- ▷ njegu i liječenje pacijenata s uznapredovalom bolesti

No, izuzetno je važno osigurati i:

- ▷ suradnju pacijenta
- ▷ smanjenje korištenja droga i seksualno rizičnog ponašanja
- ▷ obrazovanje o tehnikama korištenja injekcija u svrhu smanjivanja broja infekcija
- ▷ podršku seksualnim partnerima
- ▷ socijalnu podršku
- ▷ smanjenje stigmatizacije i diskriminacije uz garantiranu povjerljivost podataka

2. Program smanjenja štete („Harm Reduction“)

„Harm Reduction“ se odnosi na politike, programe i prakse čiji je primarni cilj smanjiti štetne socijalne i ekonomski posljedice korištenja legalnih i ilegalnih psihoaktivnih droga, što nužno ne uključuje smanjenje uporabe droga. Provedba programa smanjenja štete je korisna za ovisnike, njihove obitelji i zajednicu.

Ključne komponente ovog dijela su:

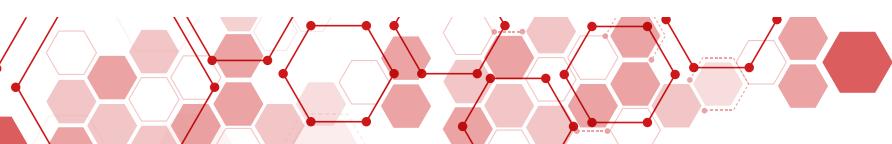
- ▷ terenski rad u zajednici, s naglaskom na skupine vršnjačke podrške
- ▷ proces promjene ponašanja različitim sredstvima komunikacije
- ▷ razmjena šprica i igala
- ▷ liječenje ovisnosti, osobito primjenom supstitucijske terapije opijatima
- ▷ HIV testiranje i savjetovanje
- ▷ distribucija kondoma, prevencija seksualno prenosivih bolesti i njihovo liječenje
- ▷ primarna zdravstvena njega, uključujući cijepljenje protiv hepatitis B, liječenje infekcija vezanih za ubrizgavanje droga, liječenje predoziranosti
- ▷ podrška u zakonskoj regulativi
- ▷ osigurana održivost rada *drop-in* centara
- ▷ programi psihosocijalne podrške, rehabilitacije, resocijalizacije i socijalne integracije

3. Liječenje ovisnosti

Ne postoji jedinstvena, razrađena učinkovita metoda liječenja ovisnosti o psihoaktivnim sredstvima. Budući da je ovisnost o psihoaktivnim sredstvima kompleksan medicinski i društveni problem, sukladno tome postoje raznoliki programi liječenja s pripadajućim različitim tehnikama koje se koriste u tretmanu. Liječenje započinje terapijom lijekovima radi uspostavljanja detoksikacije i inicijalne apstinencije kako bi uopće bilo moguće provoditi daljnje tehnike, a one uključuju individualnu i skupnu psihoterapiju, socioterapiju s radno-okupacionom terapijom, obiteljsku terapiju, skupine za podršku te psihosocijalne intervencije, te terapijsku zajednicu kao metodu dugoročne rehabilitacije i resocijalizacije.

Glavni put zaraze virusom hepatitis C (HCV-om) u Europi je ubrizgavanje droga. Prema procjenama, u Europi postoji oko milijun trenutnih ili bivših intravenskih korisnika droga za koje postoji mogućnost da imaju kroničnu infekciju HCV-om. Stope infekcije HCV-om često su vrlo visoke među intravenskim korisnicima droga, a kreću se od 12% do 85%.

Moguće se zaraziti hepatitisom C i pri samo jednom uzimanju droge injektiranjem nesterilnim





priborom; rizik zaražavanja svakako raste s dužinom staža injektiranja droge. Često je zabilježena i koinfekcija (istovremena infekcija) različitim tipovima virusa hepatitisa i HIV-a, što dovodi do ubrzanog propadanja jetre, razvitične ciroze, zatajenja jetre i smrti. Činjenica da većina zaraženih HCV-om nema jasne simptome bolesti i nije svjesna svoje zaraze otvara put širenja infekcije na ostalu populaciju korisnika droga i spolne partnere.

Zaraza hepatitisom B kod konzumenata droga jedna je od prvih infekcija nastalih kao posljedica korištenja tuđeg pribora za injektiranje, zabilježena već 70-ih i 80-ih godina prošlog stoljeća. S obzirom na postojanje efikasnog cjepiva koje sprječava zarazu virusom hepatitis B, a time i razvoj kroničnih komplikacija (ciroza jetre i karcinom jetre), cjepivo protiv hepatitis B dio je svih programa cijepljenja (u zemljama Europske unije) osoba pod povećanim rizikom zaražavanja hepatitisom B kao što su i intravenski korisnici droga.

Usprkos povećanom obolijevanju među korisnicima droga u odnosu na opću populaciju, uvođenje preventivnih programa i uključivanje organizacija civilnog društva doveli su do smanjenja broja novih zaraza u populaciji PWID. Preventivni programi uključuju višekomponentni pristup kroz programe smanjenja štete, savjetovanje i programe liječenja.

Preventivnim programima se utječe na promjenu ponašanja korisničke populacije kroz:

- ▷ usvajanje sigurnijih načina korištenja droge: osigurati legalan pristup čistom priboru za ubrizgavanje droga, uključujući i dovoljnu besplatnu dostupnost sterilnih igala i šprica
- ▷ cjepivo: cjepivo protiv hepatitis B, tetanusa, gripe, a posebno za HIV-om zaražene osobe
- ▷ liječenje ovisnosti o drogama: osigurati supstitucijsku terapiju opijatskim agonistima i drugim učinkovitim oblicima liječenja od ovisnosti o drogama
- ▷ testiranje: dobrovoljno i povjerljivo testiranje uz informirani pristanak za HIV, hepatitis B i C
- ▷ liječenje zaraznih bolesti: antivirusno liječenje hepatitis C i HIV infekcije
- ▷ liječenje drugih zaraznih bolesti
- ▷ usvajanje sigurnijih seksualnih navika (zaštićeni seksualni odnosi)

Kako bi se i nadalje smanjio broj oboljelih od zaraznih bolesti u populaciji PWID, nužna je kontinuirana provedba preventivnih programa kroz partnerski pristup svih sudionika uključenih u problematiku ovisnosti (zdravstveni, socijalni, javni, pravosudni, organizacije civilnog društva i drugi).

Ono također podrazumijeva multidisciplinarni pristup. Tim čine liječnici, sestre, savjetnici, socijalni radnici i farmaceuti. Tijela vlasti, udruge građana i zajednica trebaju biti uključeni u djelovanje ovih timova.

Liječenje ovisnosti, uključujući i supstitucijsku terapiju opijatima, osobito je korisno u prevenciji i liječenju HIV/AIDS-a:

- ▷ poboljšanjem pristupa tretmanu HIV-a i općoj zdravstvenoj njези
- ▷ zadržavanjem aktivnih PWID u liječenju
- ▷ smanjenjem prijenosa HIV-a, virusnih hepatitisa i bakterijskih infekcija
- ▷ smanjenjem potreba za hospitalizacijom
- ▷ poboljšanjem i poticanjem pristajanja na liječenje HAART-om

Također utječe na:

- ▷ smanjenje nezakonite uporabe droga
- ▷ smanjenje kriminalnih aktivnosti
- ▷ smanjenu smrtnost od predoziranja
- ▷ smanjenje visokorizičnog ponašanja za transmisiju HIV-a
- ▷ poboljšanu socijalnu integraciju





Koristi supstitucijske terapije mogu biti maksimalne ako se:

- ▷ propisuju više doze metadona ili buprenorfina
- ▷ program usmjerava ka održavanju, a ne apstinenciji
- ▷ ponudi procjena i tretman pratećih psihijatrijskih i socijalnih problema
- ▷ osigura lak pristup servisu pravilnim odabirom njegove lokacije, radnim vremenom i pristupačnom cijenom
- ▷ osigura prijateljsko okruženje i atmosfera

Kada je supstitucijska terapija dostupna, treba ponuditi medicinsku njegu HIV/AIDS-a i osigurati HAART na istom mjestu na kojem je osigurana supstitucijska terapija. Takav pristup može:

- ▷ polučiti maksimalan nivo supervizije tretmana
- ▷ poboljšati učinkovitost
- ▷ smanjiti rizik razvoja ARV rezistencije
- ▷ poboljšati nadzor nad interakcijama između metadona i HIV/AIDS lijekova

4. Psihosocijalna podrška

Psihosocijalni tretman uključuje savjetovališni rad, razne edukativne i preventivne aktivnosti. Usluge koje se pružaju obuhvaćaju usluge socijalnog i savjetodavnog rada, psihosocijalne pomoći i podrške, radne terapije i radno-okupacione aktivnosti, brige o zdravlju i psihološke podrške.

Podrazumijeva postojanje:

- ▷ servisa podrške za pravilno uzimanje propisane ARV terapije
- ▷ psihološke podrške, kao što je skupna terapija za PWID i članove njihovih obitelji
- ▷ skupina vršnjačke podrške
- ▷ programa edukacije
- ▷ psihijatrijsko/psiholoških servisa za dijagnostiku i liječenje narušenog mentalnog zdravlja
- ▷ socijalne službe koja će rješavati probleme koji se odnose na zapošljavanje, financije, legislativu, diskriminaciju...
- ▷ psihoterapijski i socioterapijski modeli podrške
- ▷ psihosocijalni servisi podrške kroz rad savjetovališta za prevenciju i tretman bolesti ovisnosti

5. Modeli sveobuhvatne HIV/AIDS njega PWID:

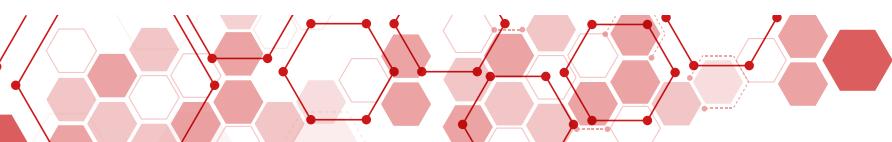
- ▷ Na jednom mjestu medicinska njega HIV/AIDS-a i liječenje ovisnosti
- ▷ Razdvojeni medicinska njega HIV/AIDS-a i liječenje ovisnosti, s dobrom koordinacijom i povezanošću
- ▷ Primarna njega za bolest ovisnosti i HIV/AIDS preko specijalista obiteljske medicine

6. Zatvori

Zatvorske ustanove moraju osigurati adekvatan tretman svim ovisnicima koji su na izdržavanju kazne, kao i onima kojima je izrečena sudska mjera obveznog liječenja. Kontinuitet zaštite i pomoći ovisnicima mora biti osiguran između svih stadija, od uhićenja, pritvora, izdržavanja kazne i nakon otpuštanja.

Potrebno je osigurati adekvatne uslove za tretman žena ovisnica u zatvoru.

Psihosocijalni tretman uključuje savjetovališni rad, razne edukativne i preventivne aktivnosti i drugo. Usluge koje se pružaju obuhvaćaju usluge socijalnog i savjetodavnog rada, psihosocijalne pomoći i podrške, radne terapije i radno-okupacijske aktivnosti, brige o zdravlju i psihološku podršku.





Sveobuhvatni programi medicinske njega zatvorenika uključuju:

- ▷ informacije, edukaciju i razgovore o HIV/AIDS-u
- ▷ dobrovoljno, savjetovano testiranje
- ▷ distribuciju kondoma
- ▷ program razmjene šprica i igala
- ▷ dostupnost dezinficijenasa
- ▷ supstitucijsku terapiju

4.4 Klinički menadžment HIV-inficiranih PWID

Briga o HIV-pozitivnom PWID mora biti usmjerena ka:

- ▶ tvari o kojoj je osoba ovisna
- ▶ psihičkim i socijalnim posljedicama ovisnosti
- ▶ medicinskim komplikacijama povezanim s ubrizgavanjem droga i HIV/AIDS-om

4.4.1. Utvrđivanje ovisnosti

Pacijent ovisnik mora biti prvo pregledan. Fizikalni pregled može uputiti na ovisnost o određenoj tvari ili na komplikacije vezane s uzimanjem droga. Precizno se mora definirati ovisnost, tj. mora se doznati sljedeće:

- ▶ koje tvari se koriste, uključujući i alkohol i kombinacije droga
- ▶ životna dob u kojoj je prvi put uzeta droga
- ▶ načini unošenja droga
- ▶ koliko se dugo droge uzimaju
- ▶ promjene u učincima droga s vremenom
- ▶ anamneza o toleranciji, predoziranju i sindromu ustezanja
- ▶ razdoblja apstinencije i pokušaji da se prekine
- ▶ komplikacije korištenja droga (hepatitis, apscesi...)
- ▶ tekući problemi, uključujući i težinu ovisnosti
- ▶ tipovi i ishodi ranijih tretmana ovisnosti

4.4.2. Utvrđivanje HIV/AIDS statusa

U zdravstvenoj njezi PWID mora se ponuditi dobrovoljno, savjetovano i informirano testiranje na HIV. Pacijent ima pravo odbiti test. Ako pristane na njega, obvezno je:

- ▶ savjetovanje prije testiranja i informiranje o HIV infekciji
- ▶ uraditi serološki HIV test (uobičajeno ELISA i/ili brzi test), s posljedičnim Western blot potvrđnim testom
- ▶ savjetovanje poslije testiranja, uključujući informacije o redukciji rizičnog ponašanja, bez obzira na to je li rezultat testa pozitivan ili negativan

4.4.3. Daljnja klinička evaluacija

Cilj je formuliranje strategije kliničkog menadžmenta PWID koji živi sa HIV-om, što uključuje:

- ▶ anamnezu
- ▶ fizikalni pregled
- ▶ procjenu mentalnog zdravlja i socijalnog statusa
- ▶ procjenu spremnosti za liječenje





- ▶ rutinske laboratorijske pretrage
- ▶ određivanje CD4 limfocita i procjenu težine imunodeficijencije
- ▶ određivanje PCR HIV RNA kvantitativno
- ▶ anamnezu o uzimanju kontracepcije i test trudnoće ako je indiciran
- ▶ testove na hepatitis B i C
- ▶ pregled na TB
- ▶ testiranje na SPI
- ▶ procjenu psihijatrijskog poremećaja
- ▶ tjelesnu težinu
- ▶ druga testiranja koja određuju pacijentovo trenutno zdravstveno stanje

Većina PWID dolazi na liječenje u uznapredovalom stadiju HIV infekcije, te je neophodno evaluirati i aktivne OI. Anamnezom i fizikalnim pregledom uobičajeno se utvrđuju:

- ▶ oralna kandidijaza i teškoće u gutanju, što upućuje i na ezofagealnu kandidijazu
- ▶ nezacjeljenje genitalne ili analne ulceracije, što upućuje na *herpes simplex*
- ▶ povišena tjelesna temperatura s kašljem i kratkim dahom, što upućuje na bakterijsku pneumoniju, TB pluća ili PCP

4.4.4. Psihosocijalna procjena

Istraživanja upućuju na to da 25–50% PWID ima narušeno mentalno zdravlje! Stoga inicijalna evaluacija treba biti fokusirana na:

- ▶ bilo koji izvor nestabilnosti koji može negativno utjecati na prijemčivost za tretman
- ▶ depresiju
- ▶ druge psihijatrijske probleme

Socijalni čimbenici bitni za procjenu uključuju:

- ▶ socijalnu stabilnost, podršku obitelji i zajednice
- ▶ beskućništvo
- ▶ finansijsku sigurnost
- ▶ ishranjenost

4.4.5. Menadžment ovisnosti o opijatima

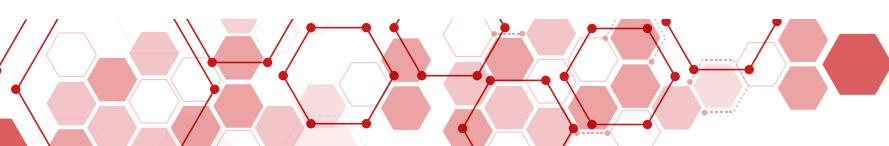
Menadžment ovisnosti je od ključne važnosti u njezi PWID koji žive s HIV-om; HIV infekcija i ovisnost iste osobe nisu izolirani problemi; svaki od njih utječe na progresiju drugog.

Liječenje ovisnosti kreće se u rasponu od potpune apstinencije do osiguranja sigurnog injektibilnog heroina.

4.4.5.1. Supstitucijska terapija opijatima

Dva su glavna modaliteta u tretmanu opijatske ovisnosti: farmakoterapijski i psihološki. Farmakoterapijski uključuje:

- ▶ terapiju održavanja agonistom, sa metadonom ili levo-alfa-acetil-metadolom (LAAM)
- ▶ terapiju održavanja s parcijalnim agonistom, sa sublingvalnim buprenorfinom ili kombinacijom buprenorfina i naloksona
- ▶ terapiju održavanja s antagonistom, oralnim naltreksonom
- ▶ programe detoksifikacije



U EUROPI SU NAJČEŠĆE DOSTUPNE DVIJE SUPSTITUCIJSKE TERAPIJE OPIJATIMA: metadonom i buprenorfinom. Visoke doze metadona (>60 mg) i buprenorfina bolje smanjuju razinu nedopuštenog uzimanja opijata u usporedbi s niskom dozom metadona (<60 mg).

Važno je imati na umu da:

- ▶ Stabilizacija ovisnosti o opijatima kroz supstitucijsku terapiju opijatima je ključna komponenta uspješnog HIV/AIDS tretmana, uključujući i HAART.
- ▶ Supstitucijska terapija opijatima nije svima dostupna, te većina HIV-pozitivnih PWID koji se javljaju na liječenje ART-om još uvijek uzima heroin ili druge droge.
- ▶ Nedostupnost supstitucijske terapije opijatima ne treba spriječiti PWID da se liječe ART-om.
- ▶ Aktivno ubrizgavanje droga ne treba isključivati HAART.

5. INTERAKCIJE ANTIRETROVIRUSNIH LIJEKOVA





5. INTERAKCIJE ANTIRETROVIRUSNIH LIJEKOVA

Liječenje HIV infekcije je zahtjevan proces koji pored svih aspekata liječenja povezanih s čovjekom zahtijeva i temeljno poznavanje interakcije među lijekovima i drugim pripravcima (hrana ili alternativni medicinski pripravci). Osobe koje žive s HIV-om vrlo često uzimaju lijekove za liječenje drugih zdravstvenih stanja ili dodatke prehrani s ciljem jačanja imuniteta. Uzimanje dva ili više različitih pripravaka zajedno može rezultirati promjenom učinkovitosti ili nuspojavama jednog ili više antiretovirusnih lijekova (ARV), a neki pripravci se ne smiju uzimati u kombinaciji s određenim ARV.

Farmakokinetičke interakcije između ARV međusobno kao i drugih lijekova su česte i mogu dovesti do povećanog ili smanjenog učinka ARV. Nerijetko može doći do povećanja toksičnosti ili utjecaja na terapijski odgovor pojedinog lijeka. Pri propisivanju ili promjeni jednog ili više ARV, kliničari moraju uzeti u obzir potencijal interakcija lijekova – kako onih koje utječu na ARV, tako i lijekova za druga zdravstvena stanja. Temeljiti uvid u cjelokupnu terapiju u dogovoru s kliničarjem koji propisuje ARV i kliničkim farmakologom će pomoći u dizajniranju režima ARV liječenja koji minimalizira neželjene interakcije. Upravljanje interakcijama uključuje razumno, medicinski opravdano i za pacijenta povoljno korištenje lijekova i drugih pripravaka s najmanjom razinom neugodnosti i štete po zdravlje pacijenta. Preporuke za upravljanje određenom interakcijom s lijekovima mogu se razlikovati ovisno o tome započinje li se novi ARV kod pacijenta sa stabilnom terapijom pratećeg zdravstvenog stanja ili se novi lijek za prateću bolest tek uvodi uz postojeći stabilni režim ARV-a. Veličinu i značaj interakcija teško je predvidjeti kada se istodobno propisuje nekoliko lijekova s konkurentnim metaboličkim putovima. Zato je potrebno postupno uvoditi liječenje, pojedinačno ili u skupinama za koje imamo pouzdane dokaze ili saznanja o podnošljivosti. Kada je potrebno propisati lijekove koji djeluju međusobno, kliničari bi trebali biti oprezni u praćenju terapijske učinkovitosti i/ili toksičnosti povezane s koncentracijom.

Farmakokinetičke interakcije se mogu pojaviti tijekom apsorpcije, metabolizma ili eliminacije ARV i/ili drugih lijekova. Najčešći primjeri interakcija izabrane ARV dostupne u Bosni i Hercegovini su snižavanje koncentracije biktegravira, dolutegravira i raltegravira istodobnom primjenom s polivalentnim kationima poput Ca, Mg, Al, Fe i Zn, a povišena želučana kiselost smanjuje apsorpciju rilpivirina.

5.1 Farmakokinetičke interakcije koje utječu na apsorpciju lijeka

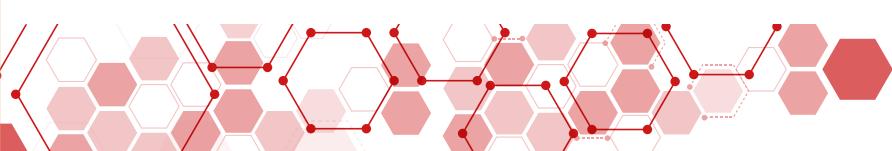
Na opseg oralne apsorpcije lijekova mogu utjecati sljedeći mehanizmi:

- ▶ Sredstva za smanjenje kiselosti, poput inhibitora protonske pumpe, antagonista H₂ ili antacidi, jer ona mogu smanjiti apsorpciju ARV kojima je za optimalnu apsorpciju potrebna kiselost u želudcu (npr. rilpivirin).
- ▶ Proizvodi koji sadrže polivalentne katione, poput dodataka prehrani, preparata željeza ili antacidi koji sadrže aluminij, kalcij ili magnezij, mogu se vezati za inhibitore integrase (INSTI) i smanjiti apsorpciju ovih ARV.
- ▶ Lijekovi koji induciraju ili inhibiraju enzim citokrom P450 (CYP) najčešće 3A4 ili transporter izljeva P-glikoproteina u crijevima mogu smanjiti ili pospješiti apsorpciju drugih lijekova.

5.2 Farmakokinetičke interakcije koje utječu na metabolizam jetre

Dva su glavnaenzimska sustava najčešće odgovorna za klinički značajne interakcije s lijekovima:

1. Enzimski sustav CYP450 je odgovoran za metabolizam mnogih lijekova, uključujući nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NNRTI), inhibitore proteaze (PI), antagonist CCR5 (maravirok) i neke INSTI. CYP3A4 je najčešći enzim odgovoran za metabolizam lijeka, iako u metabolizam lijeka može biti uključeno više enzima. ARV i popratni lijekovi mogu biti induktori, inhibitori i/ili supstrati ovih enzima.
2. Enzim uridin difosfat glukuronoziltransferaza (UGT) 1A1 je primarni enzim odgovoran za metabolizam INSTI raltegravira. Lijekovi koji induciraju ili inhibiraju enzim UGT mogu utjecati na farmakokinetiku ovog INSTI.





INSTI biktegravir i dolutegravir imaju mješovite metaboličke putove, uključujući i CYP3A4 i UG-T1A1. Lijekovi koji induciraju ili inhibiraju ove enzime mogu imati različit utjecaj na farmakokinetiku ova dva INSTI-a.

5.3 Farmakokinetički pojačivači (busteri)

Pojačavanje farmakokinetike je terapijska strategija koja se koristi za povećanje izloženosti željenom ARV istodobnom primjenom lijeka koji inhibira enzime koji metaboliziraju željeni ARV. Trenutno se kao farmakokinetički pojačivači koriste dva lijeka: ritonavir (RTV ili /r) i kobicistat (Cobi). Oba su lijeka snažni inhibitori enzima CYP3A4, pa zato istodobna primjena s ARV koji se metaboliziraju putem CYP3A4 rezultira većim učinkom primarnog ARV. Važno je da RTV i Cobi imaju različite učinke na druge enzime i metabolizme CYP- ili UGT-metabolizma. Složeni ili nepoznati farmakokinetski mehanizmi interakcija onemogućuju ekstrapolaciju interakcija RTV lijekova s određenim interakcijama Cobi, poput interakcija s varfarinom, fenitoinom, vorikonazolom, oralnim kontraceptivima i nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze.

5.4 Ostali mehanizmi farmakokinetičkih interakcija

Saznanja o prijenosnicima aktivnih molekula lijekova su u stalnom razvoju, čime se dodatno pojašnjavanju mehanizmi interakcija ARV s drugim lijekovima i pripravcima. Na primjer, DTG smanjuje bubrežni klirens metformina inhibirajući prijenosnike organskog kationa u bubrežnim tubularnim stanicama. Slični prijenosnici pomažu klirens jetre, bubrega i žući, a mogu biti osjetljivi na interakcije s lijekovima. ARV i popratni lijekovi mogu biti induktori, inhibitori i/ili supstrati ovih prijenosnika aktivnih molekula lijekova. Utjecaj prijenosnika lijekova na interakcije lijekova je složen, a klinički značaj tih interakcija nije posve razjašnjen i zato se stalno istražuje. Zato je potrebno kontinuirano istraživanje i razumijevanje putova prijenosa aktivne molekule i klinički značaj ovih mehanizma interakcije.

5.5 Uloga terapijskog praćenja lijekova u upravljanju interakcijama lijekova

Terapijsko praćenje lijekova (TDM) može se provoditi doziranjem određenih lijekova korištenjem izmjerjenih koncentracija ARV ili drugih lijekova kako bi se povećala vjerojatnost željenih terapijskih i sigurnosnih rezultata. Lijekove pogodne za TDM karakterizira poznati odnos izloženosti, odgovora i terapijski opseg koncentracija lijeka. Terapijski opseg je raspon koncentracija utvrđenih kliničkim ispitivanjima koji su povezani s većom vjerojatnošću postizanja željenog terapijskog odgovora i/ili smanjenja učestalosti nuspojava povezanih s lijekom. Određivanje koncentracije pojedinog ARV zahtijeva kvalitetan laboratorij koji može dati pouzdane podatke.

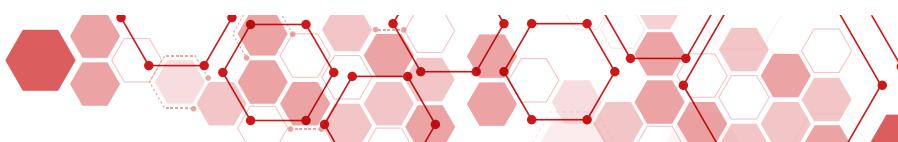
Kada je potrebno istodobno uzimanje ARV i drugog lijeka koje će vjerojatno rezultirati klinički važnom interakcijom, prvi je korak procijeniti mogu li se koristiti druge, jednako učinkovite mogućnosti liječenja kako bi se izbjegla interakcija. Ako to nije moguće, TDM može biti koristan u procjeni je li potrebna prilagodba doze.

Analize koncentracije lijekova za neke ARV komercijalno su dostupne. Međutim, izvještavanje o rezultatima može potrajati. Pri tumačenju rezultata ispitivanja, kliničari bi trebali uzeti u obzir poštivanje postojeće terapije pacijenta, vrijeme posljednje doze ARV i vađenja krvi, te vrijeme koje je proteklo od zajedničke primjene interakcije kombinacije lijekova. Ako je potrebno, prilikom tumačenja rezultata i odlučivanja koje radnje poduzeti, treba se obratiti kliničkom farmakologu koji poznaje ARV. Ako je potrebna prilagodba doze, TDM se mora ponoviti nakon što lijek prilagođen dozi dosegne stabilno stanje kako bi se osigurala terapijska koncentracija kroz odgovarajuće doziranje.

TDM podaci se ne smiju tumačiti i koristiti izdvojeno, već se moraju uzeti u obzir zajedno s ostalim kliničkim informacijama, uključujući virološki odgovor, znakove i simptome toksičnosti na lijekove, kako bi se osigurala sigurna i djelotvorna terapija.

5.6 Interakcije hrane i antiretrovirusnih lijekova

Osobe koje žive s HIV-om posljednjih godina sve više pozornosti posvećuju pravilnoj i raznolikoj prehrani, želeći time održati zdravu tjelesnu masu i kvalitetnu apsorpciju ARV i tako na nefarma-





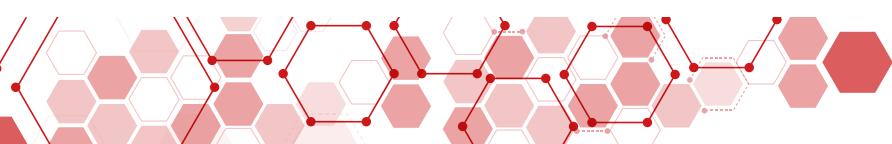
kološki način unaprijediti svoje zdravlje. Suvremeni prehrambeni proizvodi su nerijetko bogati pojedinim hranjivim tvarima i posjeduju pojačivače okusa i mirisa, koji mogu ostvariti neželjene reakcije s ARV. Iako novije aktivne molekule imaju dobar farmakološki profil i nemaju puno interakcija sa sastojcima hrane, može biti potrebno posavjetovati se s dijetetičarom oko pravilne ishrane tijekom ARV liječenja. U tablici 1 su prikazani načini prehrane uz ARV režime dostupne u Bosni i Hercegovini.

Tablica 1. ARV i način prehrane

Redni broj	Generičko ime	Kratica	Tvorničko ime	Način prehrane
1.	abakavir	ABC	Ziagen	uobičajen
2.	abakavir + lamivudin	ABC/3TC	Kivexa	uobičajen
3.	biktegravir + tenofovir alafenamid + emtricitabin	BIC/TAF/ FTC	Biktarvy	uobičajen
4.	dolutegravir	DTG	Tivicay	bolje uzimati uz obrok
5.	efavirenc	EFV	Stocrin	ne uzimati s masnim jelom ili 2 sata prije obroka
6.	lamivudin	3TC	Zeffix	uobičajen
7.	lopinavir + ritonavir	LPV/r	Aluvia, Kaletra	uzimati uz obrok
8.	nevirapin	NVP	Viramune	uobičajen
9.	raltegravir	RAL	Isentress	uobičajen
10.	rilpivirin + tenofovir dizoproksil fumarat + emtricitabin	RPV/TDF/ FTC	Eviplera	uzimati uz obrok
11.	tenofovir dizoproksil fumarat + emtricitabin	TDF/FTC	Truvada	uzimati uz obrok ili poslije
12.	zidovudin	ZDV	Retrovir	nikakve, uzimanjem uz obrok se smanjuje mučnina
13.	zidovudin + lamivudin	ZDV/3TC	Combivir	nikakve, uzimanjem uz obrok se smanjuje mučnina

U ovom pregledu su dane upute samo za one ARV koji su odobreni i koji se koriste u Bosni i Hercegovini. S obzirom na stalnu dinamiku u istraživanju interakcija u lijekovima i stalno obogaćivanje tržišta brojnim ljekovitim pripravcima, uputno je da kliničar kod svakog novog lijeka ili pripravka provjeri moguće interakcije. Besplatni mrežni alat visoke kvalitete Sveučilišta u Liverpoolu iz Ujedinjenog Kraljevstva je dostupan na adresi: <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>

Također, Radna skupina u razvoju kliničkih vodilja nije davala prednost niti jednoj skupini lijekova, smatrajući generičke i originatorske lijekove jednakom vrijednim.



Literatura

1. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Dostupno na: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/drug-interactions-between-non-nucleoside-reverse-transcriptase>; Pristupljen: 10. 7. 2021.
2. HIV Drug-Drug Interactions. Department of Health and Human Services. Dostupno na: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/overview>; Pristupljen: 21. 8. 2021.
3. HIV guidelines DHHS. Dostupno na: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>; Pristupljen: July 10 2021.
4. HIV guidelines. clinicalinfo.hiv.gov. Dostupno na: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/interactions-between-integrase-inhibitors-and-non-nucleoside>; Pristupljen: 21. 8. 2021.
5. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Drug Interactions between protease inhibitors and other drugs. Department of Health and Human Services. Department of Health and Human Services. Dostupno na: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/drug-interactions-between-protease-inhibitors-and-other-drugs>. Pristupljen: 21. 8. 2021.
6. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Drug Interactions between integrase inhibitors and other drugs. Department of Health and Human Services. Dostupno na: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/interactions-between-integrase-inhibitors-and-non-nucleoside>; Pristupljen: 21. 8. 2021.
7. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Drug Interactions between NRTIs and other drugs. Department of Health and Human Services. Dostupno na: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/drug-interactions-between-nucleoside-reverse-transcriptase>; Pristupljen: 21. 8. 2021.
8. Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med.* 2001. 344(13):984-996.
9. Rathbun RC, Liedtke MD. Antiretroviral drug interactions: overview of interactions involving new and investigational agents and the role of therapeutic drug monitoring for management. *Pharmaceutics.* 2011;3(4):745-781.
10. Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, i sur. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009. 53(7):2852-2856.

6. LIJEČENJE OBOLJELIH S KOINFEKCIJAMA





6. LIJEĆENJE OBOLJELIH S KOINFEKCIJAMA

Virusni hepatitis predstavlja upalu jetre koju uzrokuje virus. U Bosni i Hercegovini, najčešći uzroci virusnog hepatitisa su virus hepatitis A, virus hepatitis B i virus hepatitis C. Neki oblici virusnog hepatitisa mogu se dobiti na isti način na koji se može dobiti HIV – seksualnim kontaktom i dijeljenjem šprica, igala ili druge opreme za ubrizgavanje droge.

Hepatitis B virus (HBV), hepatitis D virus (HDV), hepatitis C virus (HCV) i HIV imaju vrlo slične putove prenošenja, ali se smatra da je virus hepatitisa B oko 100 puta infektivniji od HIV-a. Simultane infekcije tim virusima obično dovode do izraženije i progresivnije bolesti jetre, veća je učestalost ciroze, hepatocelularnog karcinoma (HCC) i smrtnost koinficiранe osobe. Stoga je više vjerojatno da je potrebno i važno rano liječenje koinficiраниh osoba. Općenito, dominantan virus je odgovoran za bolest jetre i treba identificirati početno liječenje ciljano prema tom virusu. Iz ovih razloga, prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), skoro 70% osoba koje žive s HIV-om će pokazati da imaju pozitivne markere hepatitisa koji ukazuju na prošli ili sadašnji kontakt s HBV-om. Sretna okolnost je da HBV ipak pokazuje manju učestalost u razvoju ciroze jetre nego hepatitis C. Naime, smatra se da će 5–10% razviti kronični hepatitis, a 30% kroničnih aktivnih hepatitisa B u narednih 30 godina preći će u cirozu jetre. Kod otprilike jedne četvrtine oboljelih od ciroze doći će do dekompenzacije u tijeku narednih pet godina, a nastanak karcinoma dogodit će se kod oko 5–10% pacijenata.

Osobe s HIV-om imaju povećani rizik od razvoja kroničnog virusnog hepatitisa i bolesti jetre. To znači da bi istovremeno mogle imati koinfekciju ili dvije ili više infekcija. Budući da ljudi mogu na isti način dobiti HIV i hepatitis B, veliki broj odraslih osoba kojima prijeti zaraza HIV-om također je u opasnosti od hepatitisa B.

Kako je hepatitis C virus koji se prenosi izravnim kontaktom s krvlju zaražene osobe, koinfekcija HIV-om i hepatitisom C česta je (62–80%) među PWID (ljudi koji ubrizgavaju drogu) s HIV-om. Iako je prijenos putem injekcijskih droga i dalje najčešći način na koji ljudi obolijevaju od hepatitis C, seksualni prijenos je važan način obolijevanja kod homoseksualnih i biseksualnih muškaraca. Hepatitis C jedan je od primarnih uzroka kronične bolesti jetre u svijetu, a oštećenje jetre povezano s hepatitisom C brže napreduje među osobama zaraženim HIV-om. Infekcija hepatitisom C također može utjecati na upravljanje HIV infekcijom. Smjernice preporučuju da se sve osobe s HIV-om pregledaju na hepatitis C i da se osobe s povećanim rizikom podvrgavaju godišnjem testiranju.

Osobe s HIV-om i hepatitisom A

Osobe s HIV-om su izložene riziku od teške bolesti od uzrokovane infekcijom hepatitisom A. Stoga CDC i ACIP preporučuju cijepljenje protiv hepatitis A za ovu populaciju.

Budući da bi se odgovor na cjepivo mogao smanjiti kod osoba s HIV infekcijom koje su imunosupresivne, potrebno je provesti serološko testiranje postcjepljenja za sve osobe s HIV infekcijom ≥ 1 mjesec nakon završetka cijepljenja protiv hepatitis A. Svim ljudima s HIV infekcijom koji primaju cjepivo protiv hepatitis A, bez obzira na rezultate serološkog testiranja nakon cijepljenja, treba objasniti da cjepivo možda neće pružiti dugoročnu zaštitu protiv hepatitis A. Stoga će možda biti potrebno primiti imunološki globulin (IG) nakon kontakata s visokim rizikom (npr. seksualni kontakt).

Kod imunokompromitiranih osoba, serološki odgovor na cijepljenje protiv HAV može biti smanjen. Kod osoba zaraženih HIV-om, stope serokonverzije se kreću od 52% do 94%.

Osobe s HIV-om i hepatitisom E

Klinička prezentacija kronične hepatitis E virusne (HEV) infekcije uglavnom je opisana u uvjetima transplantacije organa, ali je slična u drugim imunosupresiranim skupinama, uključujući pacijente s hematološkim poremećajima, osobe koje žive s HIV-om i pacijente s reumatskim poremećajima koji primaju jaku imunosupresiju.

Među bolesnicima s HIV infekcijom, kronična HEV infekcija je uglavnom opisana kod onih s brojem CD4+ T-stanica $<200/\text{mm}^3$. U drugim imunosupresiranim skupinama nisu utvrđeni prediktivni čimbenici za razvoj kronične HEV infekcije.





Seksualni prijenos HEV-a je opisan kod muškaraca koji imaju seksualne odnose s muškarcima (MSM), ali u drugom istraživanju kohorte bolesnika s HIV-om nisu pronađeni dokazi o seksualnom prijenosu.

Liječenje kronične infekcije HEV-om kod netransplantiranih imunosupresivnih bolesnika, tj. pacijenata s hematološkim poremećajima ili HIV-om, dokumentirano je u nekoliko slučajeva i malim serijama. Pegilirani interferon- α , ribavirin ili njihova kombinacija bili su učinkoviti u liječenju HEV infekcije kod bolesnika s hematološkim poremećajima i onih s HIV-om. Kamar i suradnici izvješćuju o učinku pegiliranog interferona- α -2a kod tri pacijenta s transplantiranom jetrom koji su imali kroničnu, aktivnu HEV infekciju. Tri pacijenta su primala tromjesečni režim pegilirani interferon 135 µg/tjedno nakon što su dali informirani pristanak.

Osobe s HIV-om i hepatitisom B

Virus hepatitis B i HIV su virusi koji se prenose prvenstveno seksualnim kontaktom i uporabom injekcija. Hepatitis B se širi kada krv, sjeme ili druge tjelesne tekućine osobe zaražene virusom uđu u tijelo osobe koja nije zaražena. To se može dogoditi seksualnim kontaktom; dijeljenjem igala, šprica ili druge opreme za ubrizgavanje lijekova; ili od majke na bebu pri rođenju. Nemaju svi ljudi koji su tek zaraženi HBV-om simptome, koji mogu uključivati umor, loš apetit, bolove u trbuhi, mučninu i žuticu. Za mnoge ljude, hepatitis B je kratkotrajna bolest. Za druge to može postati dugotrajna, kronična infekcija koja može dovesti do ozbiljnih, čak i po život opasnih zdravstvenih problema poput ciroze ili raka jetre. Rizik od kronične infekcije povezan je s dobi stjecanja infekcije: oko 90% novorođenčadi s hepatitisom B dalje razvija kroničnu infekciju, dok samo 2–6% ljudi koji se zaraze hepatitisom B u odrasloj dobi postaju kronično zaraženi. Zbog ovih zajedničkih načina prijenosa, visok udio odraslih osoba kojima prijeti zaraza HIV-om također je u opasnosti od infekcije HBV-om. Osobe s HIV-om koje se zaraze HBV-om izložene su povećanom riziku od kasnih komplikacija u smislu ciroze jetre i karcinoma jetre. Najbolji način za prevenciju hepatitis B jeste cijepljenje. Procjenjuje se da 5–15% od 34 milijuna HIV-om zaraženih osoba u svijetu imaju koinfekciju kroničnog hepatitisa B, a posebno u jugoistočnoj Aziji i supersaharskoj Africi.

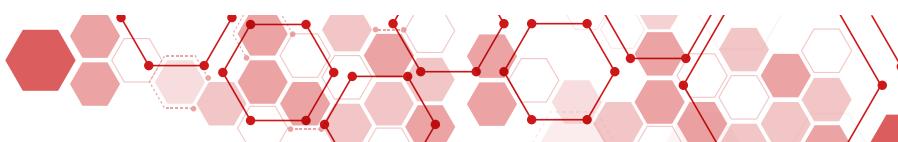
Postavlja se, naravno, pitanje međusobnog utjecaja ova dva virusa, tj. dovode li i na koji način do pogoršanja druge bolesti, odnosno infekcije. Dokazana je brža progresija kroničnog HBV-a hepatitis prema cirozi i/ili hepatocelularnom karcinomu ako se radi o HBV/HIV koinficiranim pacijentima nego ako se radi samo o HBV infekciji. U nekim kohortnim istraživanjima nađeno je da je smrtnost uslijed oštećenja jetre 2–3 puta veća kod HIV/HBV koinfekcije nego kod onih s monoinfekcijom HIV-om. Također, HIV može mijenjati i akutni tijek HBV infekcije, s manjom pojavom ikteričnog sindroma, i manjim postotkom spontanog uklanjanja HBV-a iz organizma. Osobe s koinfekcijom imaju više razine HBV DNK, niži postotak oslobađanja od HBeAg, kao i niže serumske razine transaminaza.

Kako bi spriječio infekciju HBV-om kod osoba s HIV-om, ACIP preporučuje univerzalno cjeplivo protiv hepatitisa B za sve osjetljive osobe zaražene HIV-om. Prva doza cjepliva može se primijeniti odmah nakon uzimanja krvi za serološko ispitivanje prije cijepljenja, bez obzira na broj CD4+ limfocita. Da bi se potvrdio adekvatan imunološki odgovor, potrebno je provesti serološka ispitivanja titra zaštitnih antitijela na površinski antigen hepatitisa B nakon cijepljenja, 1–2 mjeseca nakon završetka cijepljenja protiv hepatitisa B. Osobe s HIV-om koje imaju pozitivan test na HBV trebale bi primati HIV antivirusne lijekove s aktivnošću protiv HBV-a (npr. tenofovir i entekavir).

6.1 Dijagnoza HBV/HIV koinfekcije

Pravilo je da se sve HIV-pozitivne osobe testiraju na prisutnost HbsAg. Ako su HbsAg negativni, trebalo bi u sljedećem koraku testirati na prisutnost HbcAb i HbsAb kako bismo mogli procijeniti kontrolu ranije infekcije ili cijepljenje. S obzirom na to da HBV DNK može ostati neograničeno dugo u organizmu, ako postoji prisutnost HbcAb, može doći do reaktivacije virusa čak i pored prisutnosti HbsAb ako se razvije ozbiljnija imunosupresija uslijed prisutnosti HIV-a. Što može izazvati izolirana HbcAb, čak i u odsutnosti HbsAg ili HbsAb:

1. Okultnu viremiju: HBV viremija se može dokazati kod 4–88% osoba koje su HbcAb pozitivne.



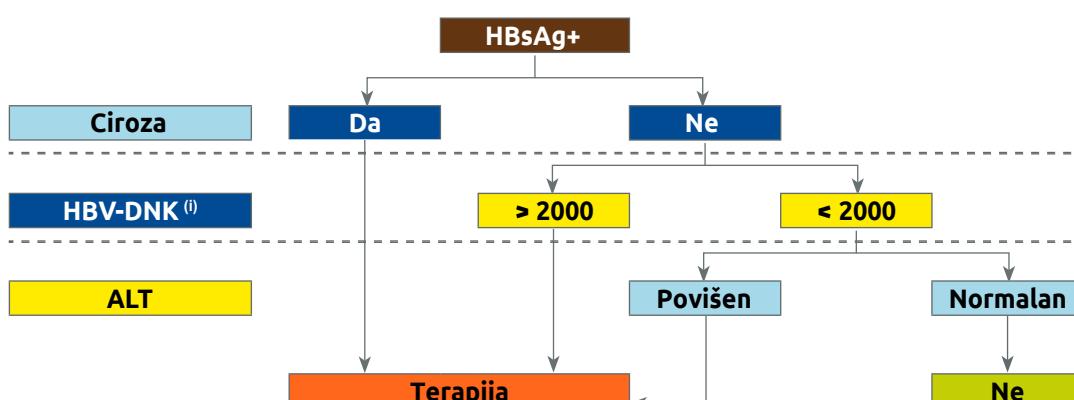


tivne. Klinički značaj ove okultne viremije nije poznat, ali ipak moramo uzeti u obzir da čak i niska viremija može dovesti do oštećenja jetre i nastanka oboljenja jetre. Iz ovoga razloga neki eksperti smatraju da i ove pacijente treba tretirati kao pacijente s kroničnom HBV infekcijom.

2. Slab HbsAb odgovor: Gubitak antitijela može se javiti s vremenom, a posebno ako pacijent ima oslabljeni imunološki sustav. Međutim, ovi pacijenti mogu odgovoriti pozitivno na buster cjepivo. Treba završiti kompletno cijepljenje s tri doze.
3. Prisutnost izoliranog rezultata anti-HBc testa obično znači infekciju HBV-om u prošlosti s naknadnim gubitkom anti-HBs i javlja se kod 7–19% bolesnika s HIV-om. Klinički značaj izoliranog anti-HBc nije poznat, ali kod osoba s HIV infekcijom može ukazivati na kroničnu ili, vjerojatnije, preboljelu infekciju HBV-om. U zemljama s niskom prevalencijom, poput Sjedinjenih Država, izolirani anti-HBc također može predstavljati lažno pozitivan rezultat.

Napomena: Slika Algoritam 1 je preuzeta iz "EACS Guidelines", version 6.1, November 2012

Algoritam 1. Procjena terapijskih indikacija za HBV infekciju kod HIV-pozitivnih osoba



ⁱ = IJ/mL

Napomena: Kod pacijenata sa značajnom kroničnom fibrozom jetre (F2–F3), HBV liječenje se može razmatrati čak i kada je serumski HBV/DNK ispod 2000 IJ/mL, a jetrini enzimi nisu povišeni.

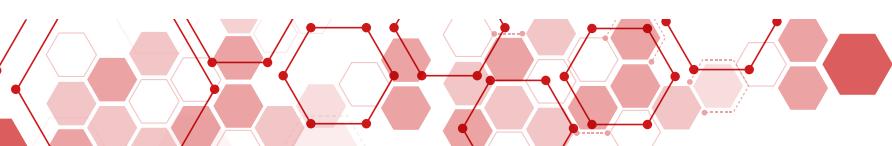
6.2 Liječenje HBV/HIV koinfekcije

Potrebno je svakom oboljelom savjetovati higijensko-dijjetetski režim (nekorištenje alkohola, dijeta, mirovanje, pošteda od težih tjelesnih napora), te pažljivo ispitati stanje obje infekcije (anamneza, klinički pregled, broj CD4 stanica i viral load, hepatitis markeri, tranzijentna elastiografija-FibroScan, te ako je indicirano i biopsija jetre). Ako liječnik zaključi da je potrebno liječiti oboljenje/a, mogu postojati različite mogućnosti.

Kod osoba s HIV/HBV koinfekcijom treba primijeniti punu antiretrovirusnu terapiju (ART), ali u liječenju se moraju primijeniti najmanje dva lijeka koja djeluju i na HBV. Lijekovi koji imaju potencijal da djeluju na oba virusa su FTC, 3TC i TDF.

Prema preporukama *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013, ažuriranim 2015. godine, kod HBV/HIV koinficiраних pojedincaca treba započeti ART kod svih onih s dokazima o teškim kroničnim bolestima jetre bez obzira na broj CD4 stanica i svih onih s brojem CD4 ≤500 stanica/mm³ bez obzira na fazu bolesti jetre.

Posljednje europske i američke smjernice iz 2017./18. godine o liječenju HIV-om zaraženih pacijenata preporučuju početak ART-a kod pacijenata koji su zaraženi HIV/HBV-om, bez obzira na broj CD4 stanica, zbog povećanog rizika od progresije fibroze, ciroze i HCC-a. Sve osobe s HIV/HBV koinfekcijom trebale bi primati ART, uključujući tenofovir dizoproksil fumarat (TDF) ili tenofovir alafenamid (TAF), koji imaju antivirusno djelovanje protiv HIV-a i HBV-a. Treba izbjegavati zaustavljanje ART-a koji sadrži TDF ili TAF kod osoba s HIV/HBV koinfekcijom zbog visokog rizika od teških komplikacija dekompenzacije jetre, nakon reaktivnog hepatitisa HBV. Toksičnost





lijekova (bubrege, gustoća kostiju, jetra) treba biti pažljivo praćena tijekom ART-a. ETV predstavlja alternativu liječenju HBV-a bez značajnijeg djelovanja na virus HIV-a. Postoje ograničeni podaci o primjeni TAF-a kod bolesnika s HIV/HBV-om. Osobe s cirozom jetre i niskim CD4 limfocitima zahtijevaju pažljiv nadzor u prvim mjesecima nakon početka ART-a kako se ne bi previdio sindrom imunološke rekonstitucije i naknadna dekompenzacija jetre zbog aktivacije bolesti, koja je praćena povišenom aktivnosti aminotransferaza.

Budući da TDF, TAF i ETV monoterapija može uzrokovati mutacije rezistencije na HIV, svi HbsAg pozitivni bolesnici trebaju biti testirani na HIV prije nego što se ovi lijekovi počnu koristiti u liječenju HBV infekcije.

Svi HIV-pozitivni bolesnici s HBV infekcijom trebaju započeti ART neovisno o razini CD4 stanica. Pacijente zaražene HIV/HBV-om treba liječiti režimom ART-a temeljenim na TDF-u ili TAF-u (EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection European Association for the Study of the Liver).

Nasuprot tome, izgleda da prisutnost HBV ne utječe na progresiju toka HIV infekcije. Ipak su opisane i neke komplikacije jetre koje mogu dovesti do ponovnog razbuktavanja HBV infekcije. Prekid dvostruko aktivne ART terapije ili toksičnost ART medikamenata može utjecati na liječenje HIV infekcije ako postoji koinfekcija HBV-om. To može izazvati sljedeće posljedice:

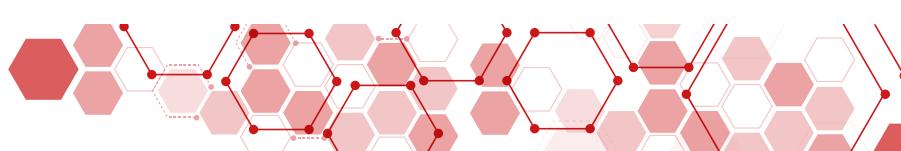
1. FTC, 3TC i TDF su lijekovi koji imaju dvostruku aktivnost i prema HIV-u i prema HBV-u. Prekid liječenja ovim lijekovima može dovesti do ozbiljnih hepatocelularnih oštećenja, što opet dovodi do reaktiviranja HBV-a.
2. Entekavir ima i učinak na HIV (mada znatno manje od TDF-a), ali njegova uporaba za liječenje HBV-a bez ART-a kod osoba s HIV koinfekcijom može dovesti do selekcije mutacija M184V, koju dijeli s FTC i 3TC. Zato se entekavir smije koristiti samo uz puni ARV režim liječenja kod HIV/HBV koinfekcije.
3. 3TC rezistencija se razvija nakon četiri godine kod 90% osoba koje primaju 3TC kao jedini lijek za HBV infekciju.

Tenofovir je temelj preporučenog liječenja. Tretman treba sadržavati tenofovir/lamivudin, emtricitabin/tenofovir ili (pod uvjetom da nema kontraindikacija za tenofovir), zajedno s trećim lijekom, efavirencom, kako bi se sprječio izbor HIV rezistentnih mutanata. Tenofovir je dostupan zajedno formuliran s lamivudinom ili emtricitabinom i efavirencom. Ova strategija liječenja je postigla visoke stope suzbijanja HBV DNK (90%), gubitka HBeAg (46%) i HBsAg gubitka (12%) kod HbeAg pozitivnih bolesnika nakon pet godina liječenja, bez dokaza o rezistenciji. Smanjena je progresija u cirozu, bez značajne razlike u odgovoru na one sa HIV koinfekcijom ili bez nje. Do danas, nije opisan slučaj virusne rezistencije na tenofovir *in vivo*. Iako je rizik od razvoja ciroze zanemarljiv kod HBV/HIV koinficiranih osoba na dugoročnoj terapiji tenofovira s emtricitabinom ili lamivudinom, rizik od HCC i dalje postoji, ali je nizak.

Kod osoba kod kojih se tenofovir ne može davati uslijed renalne insuficijencije ili neke druge netolerancije, može se primijeniti entekavir (kao druga linija režima) uz prilagodbu doze renalnoj funkciji, mada je njegov učinak na HIV slabiji.

Tablica 1: Preporuke za prvu liniju ART režimima za odrasle, adolescente, trudnice i dojilje i djecu, uključujući i osobe s HBV/HIV koinfekcijom

Prva linija ART-a	Preferirani režimi prve linije	Alternativni režimi prve linije ^{a,b}
Odrasli i adolescenti (uključujući trudnice i dojilje, te odrasle s TB koinfekcijom i HBV koinfekcijom)	TDF + 3TC (ili FTC) + EFV kao fiksna kombinacija <i>(Čvrsta preporuka, dokazi umjerene kvalitete)</i>	AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (ili FTC) + NVP <i>(Čvrsta preporuka, dokazi umjerene kvalitete)</i>





Prva linija ART-a	Preferirani režimi prve linije	Alternativni režimi prve linije ^{a, b}
Djeca ≥3 god.	ABC + 3TC + EFV	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (ili FTC) + EFV TDF + 3TC (ili FTC) + NVP
Djeca <3 god.	ABC (ili AZT) + 3TC + LPV/r	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + NVP

3TC – lamivudin; ABC – abakavir; ATV – atazanavir; AZT – zidovudin; d4T – stavudin; DRV – darunavir; EFV – efavirenc; FTC – emtricitabin; LPV – lopinavir; NVP – nevirapin; r – ritonavir; TDF – tenofovir

^a ABC ili pojačani PI (ATV/r, DRV/r, LPV/r) mogu se koristiti u posebnim okolnostima.

^b Države trebaju obustaviti uporabu d4T u režimima prve linije zbog njegovih dobro poznatih metaboličkih toksičnosti (*čvrsta preporuka, dokazi umjerene kvalitete*). Kod odraslih, korištenje d4T kao opcije u režimu prve linije treba obustaviti i ograničiti na specijalne slučajeve u kojima se drugi ARV lijekovi ne mogu koristiti, te ograničiti na najkraće moguće razdoblje uz neposredno praćenje. Kod djece, uporaba d4T treba biti ograničena na situacije u kojima se sumnja na toksičnost na AZT ili je ona potvrđena i nedostupnost ABC ili TDF. Trajanje terapije ovim lijekom treba biti ograničeno na najkraće moguće razdoblje.

Kod primjene ART-a često se primjećuje povećanje serumskih transaminaza, koje može biti rezultat hepatotoksičnog djelovanja lijekova, prirodnog tijeka hepatitisa, ali i imunološkog rekonstitutivnog upalnog odgovora (IRUO, eng. IRIS). Kakav je praktični značaj ovog povećanja, ne zna se sa sigurnošću jer i s nastavljanjem terapije može doći do poboljšanja tijeka bolesti i smanjenja transaminaza.

Ipak, neki autori preporučuju da se prekine liječenje ovim ART lijekovima ako se transaminaze (ALT) povise za 5–10 puta iznad najviših normalnih vrijednosti.

Uza sve ranije navedeno, povišenje vrijednosti transaminaza može biti i znak serokonverzije HbeAg, te prije prekidanja ovih lijekova treba neizostavno procijeniti stanje HbeAg.

Sve HIV-pozitivne osobe koje su HbsAg ili HbsAb negativne ili nemaju okultnu viremiju trebale bi se obvezno cijepiti.

Praćenje oboljelog

Kod HBV/HIV koinfekcije su neophodne česte kontrole. Za oboljele koji su na ART režimu s PI, ili NNRTI, a to su praktično svi, potrebno je pratiti razine serumskih aminotransferaza svaki mjesec prva tri mjeseca terapije, a potom svaka tri mjeseca kako bi se otkrila hepatotoksičnost vezana za lijekove. Broj CD4 stanica treba pratiti svakih 3–6 mjeseci, a razinu HIV DNK u plazmi svakih 6–12 mjeseci.

U zaključku

- ▷ Prije početka ART-a, svi pacijenti koji imaju pozitivan test na površinski antigen hepatitisa B (HBsAg) trebaju biti testirani na DNA virusa hepatitisa B (HBV) pomoću kvantitativnog ispitivanja kako bi se utvrdila razina replikacije HBV-a.
- ▷ Budući da emtricitabin (FTC), lamivudin (3TC), tenofovirdizoprosil fumarat (TDF) i tenofovir alafenamid (TAF) djeluju i protiv HIV-a i protiv HBV-a, ART režim za pacijente s HIV-om i HBV-om trebao bi uključivati TAF ili TDF plus 3TC ili FTC kao nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NRTI).
- ▷ Ako se TDF ili TAF ne mogu sigurno koristiti, alternativna preporučena terapija HBV-a je entekavir uz potpuno supresivni režim ARV-a.
- ▷ Entekavir djeluje protiv HIV-a; njegova primjena za liječenje HBV-a bez ART-a kod bolesnika s dvostrukom infekcijom može rezultirati odabirom mutacije M184V koja na 3TC i FTC daje HIV rezistenciju. Stoga se entekavir mora koristiti uz potpuno supresivni režim ARV-a kada se daje pacijentima s HBV/HIV koinfekcijom.
- ▷ Monoterapija peginterferonom alfa se također može razmotriti kod određenih bolesnika.





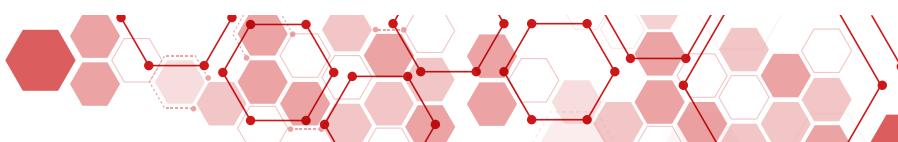
- ▷ Ostali režimi liječenja HBV-a, uključujući adefovir sam ili u kombinaciji s 3TC ili FTC i telbivudinom, ne preporučuju se pacijentima s HBV/HIV koinfekcijom.
- ▷ Prestanak uzimanja sredstava s anti-HBV aktivnošću može prouzrokovati ozbiljna heptoцитarna oštećenja koja proizlaze iz reaktivacije HBV-a; pacijente treba savjetovati da ne smiju prestati uzimati ove lijekove i pažljivo ih pratiti tijekom prekida liječenja HBV-a.
- ▷ Ako ART treba modificirati zbog virusološkog zatajenja HIV-a, a pacijent ima adekvatnu supresiju HBV-a, ARV lijekove aktivne protiv HBV-a treba nastaviti davati za liječenje HBV-a u kombinaciji s drugim prikladnim ARV agentima za postizanje supresije HIV-a.
- ▷ Reaktivacija HBV-a je uočena kod osoba s HBV infekcijom tijekom liječenja HCV-a bez interferona. Iz tog razloga svi pacijenti koji započinju terapiju HCV-a trebaju biti testirani na HBV. Osobe s HCV/HIV koinfekcijom i aktivnom HBV infekcijom (utvrđenom pozitivnim testom HBsAg) trebale bi primati ART koji uključuje dva sredstva s anti-HBV aktivnošću prije započinjanja terapije HCV-a.

6.3 Osobe s HIV-om i hepatitisom C

Većina ljudi koji obole od hepatitisa C razviju dugotrajnu (kroničnu) infekciju. Hepatitis C jedan je od primarnih uzroka kronične bolesti jetre u svijetu, a oštećenje jetre povezano s hepatitisom C brže napreduje kod osoba koje istovremeno imaju HIV. Mnogi ljudi koji imaju hepatitis C ne znaju da su zaraženi i nemaju simptome niti se osjećaju bolesno. Ako se ne liječi, kronični hepatitis C može uzrokovati ozbiljne zdravstvene probleme, uključujući oštećenje jetre, cirozu, rak jetre, pa čak i smrt. Najčešći način transmisije HCV infekcije je zajedničkom uporabom šprica, igala ili druge opreme za injekcije. Mnogi PWID koji imaju HIV također imaju hepatitis C. Rjeđe se širi seksualnim kontaktom. Seksualni prijenos hepatitis B događa se češće nego takav prijenos hepatitis C.

Prevalencija koinfekcije HCV/HIV znatno se razlikuje ovisno o rizičnoj skupini – npr. MSM, visokorizični heteroseksualci i PWID. Koinfekcija HIV-om i HCV-om česta je (62–80%) među korisnicima injekcijskih droga koji imaju HIV. Iako je prijenos putem injekcije droga i dalje najčešći način dobivanja HCV-a u Sjedinjenim Američkim Državama, seksualni prijenos je važan način među MSM, uključujući one koji imaju nezaštićene analne odnose ili su koristili seksualne igračke. HCV infekcija također može utjecati na upravljanje HIV infekcijom. Američka udruga za proučavanje bolesti jetre (AASLD) i Američko društvo za zarazne bolesti (IDSA) također preporučuju da se ljudima koji su zaraženi HIV-om i HCV-om pruži terapija antivirusnim lijekovima, i to izravno dje lujućim antivirusnim lijekovima za liječenje njihove HCV infekcije.

Prema podacima WHO-a, danas u svijetu živi oko 71 milijun osoba koje su kronični nositelji HCV-a. Ako promatramo europsku regiju, prevalencija HCV infekcije među osobama koje žive s HIV-om je u prosjeku 40%, ali u urbanim sredinama doseže i 50–90%. U BiH, u populaciji PWID je nažalost i dalje u visokom postotku prisutna praksa dijeljenja pribora za injektiranje. Broj osoba kod kojih je identificiran ovaj put prenošenja HIV-a pokazuje tendenciju opadanja s 14% na 8% u BiH, ali je i dalje prisutna visoka prevalencija HCV-a. Posljednja istraživanja rizičnih ponašanja među PWID, koje je proveo UNICEF, pokazuju prevalenciju HCV infekcije unutar ove populacije u urbanim sredinama koja se kreće od 19% do 46%. Ovo je zabrinjavajući podatak ako uzmememo u obzir činjenicu da su studije dugotrajnog praćenja osoba s kroničnim hepatitisom C pokazale da se kod 2–20% razvija ciroza jetre unutar 20 godina. Ovaj postotak se još uvećava ako je udružen s drugim čimbenicima rizika kao što su alkoholizam ili HIV infekcija ili ubrizgavanje droga, a uvećava se i sa starošću osobe. U metaanalizama se pokazalo da se u slučaju koinfekcije s HIV-om rizik razvijanja ciroze utrostručava, a dalje raste obrnuto proporcionalno broju CD4 stanica. Uzimajući u obzir ranije spomenutu činjenicu da većina ART ima i hepatotoksičan učinak, to dodatno usložjava liječenje HIV infekcije i doprinosi slabijim učincima ovih lijekova. Prognoza za ovu koinfekciju je znatno lošija u odnosu na sve druge i povezana je s većom smrtnošću i rizikom napredovanja HCV oštećenja jetre kod osoba koje su HIV-pozitivne. Jedna velika opservacijska kohortna studija o toksičnosti specifičnih ART režima nije pokazala znatne razlike, mada se uvijek mora voditi računa o interakcijama. Tako npr. ribavirin ima važne farmakološke interakcije s ABC, AZT, ATV, d4t i ddl koji povećavaju toksičnost ako se koriste istovremeno. Nove studije su pokazale da je održivi virusološki odgovor na HCV terapiju identičan kod osoba koinficiranih virusom HIV-a kao





i kada se radi o monoinfekciji HCV-om.

Procjena stanja

Sve osobe koje žive s HIV-om treba testirati na prisutnost HCV-a. Ako je test negativan, treba ga ponavljati barem jednom godišnje. Osobama koje su seropozitivne na HCV treba obvezno uraditi HCV RNK kvalitativno i kvantitativno da bi se utvrdilo postojanje akutne infekcije.

Svakom oboljelom od HCV/HIV koinfekcije treba, slično kod HBV/HIV koinfekcije, savjetovati higijensko-dijjetetski režim (nekorištenje alkohola, dijeta, mirovanje, procjena markera HBV-a), te po potrebi savjetovati i provesti imunizaciju na hepatitis A i B). Liječenje HCV infekcije prema strogo utvrđenim kriterijima je dostupno u BiH, bez obzira na to radi li se o samostalnom oboljenju ili koinfekciji s HIV-om. Naravno, mora se provesti kompletna procjena stanja HCV infekcije. Pored kompletног pregleda i procjene svih laboratorijskih parametara, a naročito procjene PCR metodom HCV RNK, također treba uraditi i genotipizaciju. Ovo je važno posebno ako se terapija provodi antivirusnim lijekovima koji nisu pangenotipski. Potrebno je uraditi tranzijentnu elastografiju, a ponekad je neophodna biopsija jetre da bi se utvrdilo postojanje *bridging* nekroze ili portalne fiboze.

6.4 Liječenje HCV/HIV koinfekcije

U smjernicama liječenja HCV infekcije, WHO od 2018. godine preporučuje za osobe starije od 12 godina liječenje izravno djelujućim antivirusnim lijekovima (eng. Direct-Acting Antiviral Medications – DAA) za sve genotipove, koji su se pokazali učinkovitijim (mogu izlječiti većinu osoba – 95% – s infekcijom HCV-om). Trajanje liječenja je njihovom uporabom skraćeno (obično 8–16 tjedana, ovisno o oštećenju jetre, odnosno nalazu ciroze) i imaju manje nuspojava, ali im je cijena visoka, te nisu svima dostupni.

Iako je dostupnost liječenja poboljšana, još ima prostora za napredak. Procjenjuje se da je u 2017. godini od 71 milijuna ljudi u svijetu koji žive s hepatitism C, njih 19% (13,1 milijuna) znalo za dijagnozu, a od onih koji su imali dijagnozu kroničnog hepatitisa C, njih oko 5 milijuna je bilo obuhvaćeno liječenjem DAA lijekovima.

Internacionalni vodiči - liječenje za sve

AASLD

Posljednji UPDATE svibanj 2016.

WHO

Posljednji UPDATE travanj 2016.

EASL

UPDATE rujan 2020.

Liječenje indicirano za:

sve pacijente s kroničnom HCV infekcijom, izuzev onih s kratkim životnim vijekom koji se ne mogu izlječiti

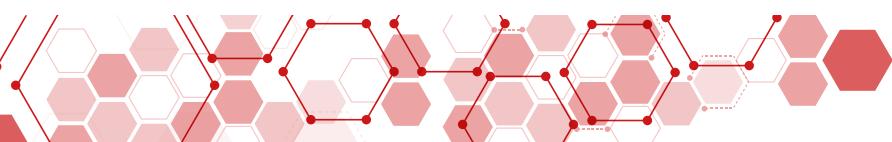
sve odrasle i djecu s kroničnom HIV infekcijom, uključujući PWID

sve pacijente s kroničnom HCV infekcijom, uključujući i terapijski naivne pacijente, kao i one koji nisu postigli SVR na prethodnom liječenju

U posljednjih nekoliko godina došlo je do velikih promjena na polju liječenja hepatitisa C, a s tim i koinfekcije hepatitis HCV/HIV. Naime, došlo je do uvođenja novih lijekova – izravno djelujućih antivirusnih lijekova. Vrijeme trajanja liječenja se znatno smanjilo, klinička obrada prije uvođenja antivirusne terapije je jednostavnija, manje je isključujućih čimbenika za uvođenje antivirusne terapije, monitoring terapije ne samo što je kraći nego je i jednostavniji, a liječenje je za pacijenta komforntnije, učinkovitije i sigurnije, s vrlo rijetkim neželjenim događajima.

Ovo su razlozi zbog kojih su DAA gotovo potpuno potisnuli raniju terapijsku opciju koje preporučuje liječenje hepatitisa C peginterferonom (pegilirani interferon alfa 2a ili alfa 2b) i ribavirinom. Neki od ranijih terapijskih modaliteta kao što su HCV NS3/4A inhibitor proteaze boceprevir ili telaprevir danas su prošlost.

Prema posljednjim smjernicama liječenja većine zemalja u Europi (tablica 2), kronično zaraženi se liječe antivirusnim lijekovima s izravnim djelovanjem (DAA). Međutim, kod nekih slučajeva se liječenje provodi kombinacijom pegiliranog interferona i ribavirina.





Tablica 2: Indikacije za liječenje kroničnog hepatitisa C u 2019. god: koga i kada liječiti?

Liječenje je indicirano kod:

- svih neliječenih i liječenih pacijenata s kompenziranom ili dekompenziranom bolesti jetre

Prednost u liječenju imaju:

- pacijenti sa značajnom fibrozom (F3 po Metaviru) ili cirozom (F4), uključujući dekompenziranu cirozu
- pacijenti s HBV ili HIV koinfekcijom
- pacijenti s indikacijom za transplantaciju jetre
- pacijenti s povratnom HCV infekcijom nakon transplantacije jetre
- pacijenti s HCV infekcijom prije i nakon transplantacije solidnih organa
- pacijenti s klinički značajnim ekstrahepatalnim manifestacijama infekcije

Liječenje se može odgoditi:

- kod pacijenata bez ili sa blagom fibrozom jetre (F0-F1 po Metaviru) i bez ekstrahepatalnih manifestacija

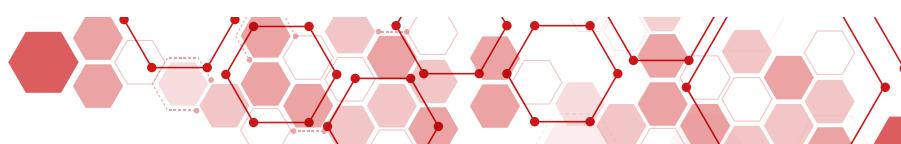
Liječenje se ne preporučuje:

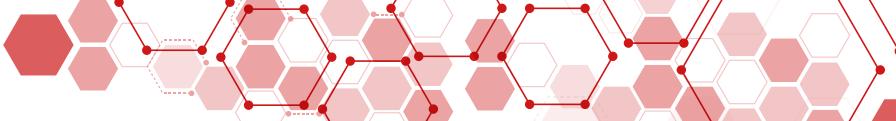
- pacijentima s očekivanim ograničenim životnim vijekom zbog drugog komorbiditeta

Tablica 3: Odobreni lijekovi za liječenje HCV-a u Europskoj uniji 2019. godine

Lijek	Oblik	Doziranje dnevno
ribavirin*	200 mg kapsule	2, 0, 3 kapsule (tjel. težina <75 kg) 3, 0, 3 kapsule (tjel. težina >75 kg)
sofosbuvir	400 mg tablete	1 tableta
voksilaprevir	100 mg u kombinaciji sa 400 mg sofosbuvira + 100 mg velpatasvira	1 tableta
daklatasvir	30 ili 60 mg tablete	1 tableta
sofosbuvir / ledipasvir	400 mg sofosbuvir + 90 mg ledipasvir tablete	1 tableta
paritaprevir / ombitasvir / ritonavir	75 mg paritaprevir + 12.5 mg ombitasvir + 50 mg ritonavir tablete	2 tablete
Lijek	Oblik	Doziranje dnevno
dasabuvir	250 mg tablete	1, 0, 1 tableta
grazoprevir / elbasvir	100 mg grazoprevir + 50 mg elbasvir tablete	1 tableta
sofosbuvir / velpatasvir	400 mg sofosbuvir + 100 mg velpatasvir tablete	1 tableta
glekaprevir / pibrentasvir	100 mg glekaprevir + 40 mg pibrentasvir	3 tablete

* Kao dodatak kombinacijama izravno djelujućih antivirusnih lijekova kod dekompenzirane ciroze





Isti režimi liječenja bez IFN-a, bez ribavirina, trebali bi se koristiti kod bolesnika zaraženih HIV-om kao i kod bolesnika bez HIV infekcije, jer su virološki rezultati terapije identični. Kod bolesnika zaraženih HIV-om potrebno je izvršiti izmjene liječenja ili prilagodbu doze u slučaju interakcija s ARV lijekovima.

Protokoli za primjenu pojedinih kombinacija lijekova

sofosbuvir i ledipasvir

Kombinacija sofosbuvira (400 mg) i ledipasvira (90 mg) u jednoj tableti primijenjenoj jednom dnevno kroz 12 tjedana. Terapija se ne preporučuje za prethodno liječene pacijente s genotipom 1a.

grazoprevir i elbasvir

Kombinacija grazoprevira (100 mg dnevno) i elbasvira (50 mg dnevno) u jednoj tableti primijenjenoj jednom dnevno kroz 12 tjedana. Terapija se ne preporučuje za pacijente s genotipovima 1a i 4 ako imaju viremiju HCV RNK $>800\,000$ IU/ml.

sofosbuvir i velpatasvir

Kombinacija sofosbuvira (400 mg dnevno) i velpatasvira (100 mg dnevno) u jednoj tableti primijenjenoj jednom dnevno kroz 12 tjedana. Pacijenti s kompenziranom cirozom liječe se kombinacijom sofosbuvira i velpatasvira uz dodatak ribavirina 12 tjedana (1000 ili 1200 mg ovisno o tjelesnoj težini, u podijeljenim dozama). Liječenje bez ribavirina dolazi u obzir ako pacijent nema Y93H mutaciju. Ako pacijent ne može uzimati ribavirin, a dokazana je prisutnost Y93H, liječenje traje 24 tjedna. Pacijenti s dekompenziranom cirozom liječe se kombinacijom sofosbuvira i velpatasvira uz dodatak ribavirina 12 tjedana (1000 ili 1200 mg ovisno o tjelesnoj težini, u podijeljenim dozama), odnosno 24 tjedna ako ne mogu uzimati ribavirin.

glekareprevir i pibrentasvir

Kombinacija glekareprevira (100 mg dnevno) i pibrentasvira (40 mg dnevno) u jednoj tableti. Primjenjuje se u dozi od 3 tablete (300 mg / 120 mg) jednom dnevno kroz 8 tjedana za pacijente bez ciroze ili 12 tjedana za pacijente s kompenziranom cirozom. Kod pacijenata s genotipom 3 i kompenziranom cirozom koji su prethodno neuspješno liječeni kombinacijom peginterferon + ribavirin/ \pm sofosbuvir ili kombinacijom sofosbuvir + ribavirin liječenje traje 16 tjedana.

sofosbuvir, velpatasvir i voksilaprevir

Kombinacija sofosbuvira (400 mg dnevno), velpatasvira (100 mg dnevno) i voksilaprevira (100 mg dnevno) u jednoj tableti primijenjenoj jednom dnevno kroz 12 tjedana za pacijente bez ciroze ili s kompenziranom cirozom, uključujući sve genotipove HCV-a.

Terapija se ne preporučuje za bolesnike s dekompenziranom cirozom.

Procjena terapijske učinkovitosti

SVR (HCV RNK) se određuje 12 tjedana po završetku liječenja.

Praćenje viremije (HCV RNK) tijekom primjene kombinacija lijekova bez interferona

Preporučuje se određivanje HCV RNK na završetku liječenja (end-of-treatment response – ETR), te 12 tjedana nakon završetka liječenja (sustained virologic response – SVR 12).

Preporučuje se uporaba "real-time" PCR testa koji ima donju granicu detekcije ≤ 15 IU/ml seruma.

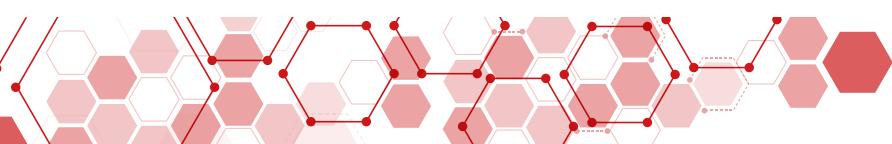
Procjena stadija fiboze prema nalazu fibroelastografije

F1 <7.0

F2 $\geq 7.0 < 9.5$

F3 ≥ 9.5

F4 ≥ 12.5





Pokazatelji ciroze (dovoljan je jedan od pokazatelja)

1. Biopsija: F4 (Metavir) ili F5/6 (Ishak)
2. Fibroleastografija ≥ 12.5 kPa u 2 navrata
3. APRI ≥ 2 u najmanje 2 navrata
4. Prisutnost portalne hipertenzije (varikoziteti ili ascites)

Kod bolesnika koji su zaraženi HIV-om i HCV-om, sofosbuvir/velpatasvir se može davati s većinom ARV. Iznimke su inducirajući lijekovi efavirenc, etravirin i nevirapin. Efavirenc uzrokuje 50% smanjenje izloženosti velpatasviru. Sofosbuvir/velpatasvir također povećava izloženost tenofoviru inhibicijom P-gp. To znači da će pacijentima na režimu koji sadrži TDF trebati praćenje neželjenih bubrežnih događaja.

Kod bolesnika koji su zaraženi HIV/HCV-om, sofosbuvir / velpatasvir / voksilaprevir se ne preporučuje s inducirajućim lijekovima efavirencom, etravirinom i nevirapinom i inhibitorima proteaze atazanavir/ritonavir i lopinavir/ritonavir. Potreban je oprez za darunavir/ritonavir, darunavir/kobicistat i atazanavir/kobicistat dva puta dnevno jer nema podataka. Efavirenc uzrokuje smanjenje izloženosti velpatasviru za 50%, a atazanavir četverostruko povećanje izloženosti voksilapreviru. Sofosbuvir / velpatasvir / voksilaprevir također povećava izloženost tenofoviru inhibicijom P-gp. To znači da pacijente na režimu koji sadrži TDF treba nadzirati zbog neželjenih bubrežnih događaja.

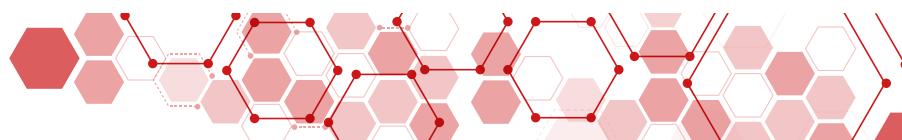
Kod HIV/HCV-a, glekaprevir/pibrentasvir je kontraindiciran s režimima koji sadrže atazanavir i ne preporučuje se s drugim inhibitorima HIV proteaze. Slično tome, inducirane nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze efavirensa, etravirina i nevirapina se ne preporučuje zbog očekivanog smanjenja izloženosti glekapreviru/pibrentasviru u plazmi. Svi drugi ARV lijekovi se mogu istovremeno davati, uključujući kobicistat, kada se koriste s inhibitorom integraze elvitegravirom.

Interakcije s lijekovima su ključni čimbenici u liječenju pacijenata zaraženih HIV/HCV-om. Kod liječenja HIV/HCV-a posebnu pažnju treba obratiti na interakciju ovih lijekova međusobno i na interakciju antivirusnih lijekova s lijekovima koje pacijent uzima u svezi s drugim akutnim ili kroničnim oboljenjima.

Značajno je poznavati i interakciju s lijekovima iz drugih skupina lijekova. Značajne podatke možemo dobiti u bazi podataka Liverpool HIV Interactions, <https://www.hiv-druginteractionslite.org>.

Tablica 4: Interakcije lijekova između HCV DAA i ARV lijekova

		SOF	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB	GZR/EBR
NRTI	Abakavir	♦	♦	♦	♦	♦
	Emtricitabin	♦	♦	♦	♦	♦
	Lamivudin	♦	♦	♦	♦	♦
	Tenofovir dizoproksil fumarat	♦	■*	■*	♦	♦
	Tenofovir alafenamid	♦	♦	♦	♦	♦
NNRTI	Doravirin	♦	♦	♦	♦	♦
	Efavirenc	♦	•	•	•	•
	Etravirin	♦	•	•	•	•
	Nevirapin	♦	•	•	•	•
	Rilpivirin	♦	♦	♦	♦	♦
Inhibitori proteaze	Atazanavir/ritonavir	♦	♦*	•	•	•
	Atazanavir/kobicistat	♦	♦*	•	•	•
	Darunavir/ritonavir	♦	♦*	■*	•	•
	Darunavir/kobicistat	♦	♦*	♦*	•	•
	Lopinavir/ritonavir	♦	♦*	•	•	•





		SOF	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB	GZR/EBR
Inhibitori integraze	Biktegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid (TAF)	♦	♦	♦	♦	♦
	Kabotegravir	♦	♦	♦	♦	♦
	Dolutegravir	♦	♦	♦	♦	♦
	Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir dizoprosil fumarat (TDF)	♦	■*	■*	♦	•
	Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir alafenamid (TAF)	♦	♦	♦	♦	•
	Maravirok	♦	♦	♦	♦	♦
	Raltegravir	♦	♦	♦	♦	♦

DAA – antivirusni lijekovi sa izravnim djelovanjem; EBR – elbasvir; GLE – glekprevir; GZR – grazoprevir; NNRTI – nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze; NRTI – nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze; PIB – pibrentasvir; SOF – sofosbuvir; VEL – velpatasvir; VOX – voksilaprevir

Legenda u boji

- ♦ Ne očekuje se klinički značajna interakcija.
- Potencijalna interakcija koja može zahtijevati prilagodbu doze, promjenu vremena primjene ili dodatno praćenje.
- Ovi lijekovi se ne smiju istovremeno primjenjivati.

Bilješke:

Neki lijekovi mogu zahtijevati prilagodbu doze ovisno o funkciji jetre. Upute za doziranje potražite na naljepnici proizvoda za pojedine lijekove.

Simbol (zeleni, jantarni, crveni) koji se koristi za rangiranje kliničkog značaja interakcije s lijekovima temelji se na www.hep-druginteractions.org (Sveučilište u Liverpoolu). Za dodatne interakcije lijekova i opsežniji raspon lijekova, detaljne podatke o farmakokinetičkim interakcijama i prilagodbe doziranja pogledajte na gore spomenutoj web stranici.

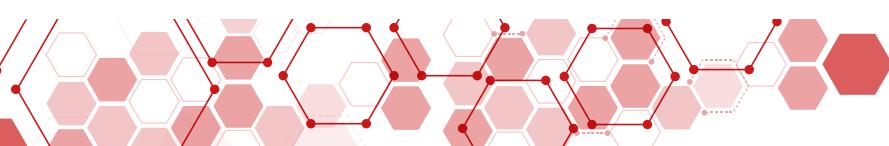
* Poznati ili očekivani porast koncentracije tenofovira u režimima koji sadrže tenofovirdizoprosil fumarat. Oprez i često praćenje bubrega.

Nije prijavljena nijedna interakcija lijek–lijek između sofosbuvira i ARV lijekova.

Fiksna kombinacija sofosbuvira i ledipasvira se može koristiti sa svim antiretroviralima. Međutim, ovaj režim ne treba koristiti s kombinacijom tenofovira/emtricitabina s atazanavirom/ritonavivrom, darunavirom/ritonavivrom, lopinavirom/ritonavivrom ili elvitegravirom/kobicistatom kad je god moguće, ili se pak treba oprezno koristiti i uz česti renalni nadzor.

Tablica 5: Interakcije lijekova između HCV DAA i ilegalnih/rekreacijskih droga

	SOF	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB	GZR/EBR
Amfetamin	♦	♦	♦	♦	♦
Kanabis	♦	♦	♦	♦	♦
Kokain	♦	♦	♦	♦	♦
Diamorfin	♦	♦	♦	♦	♦
Diazepam	♦	♦	♦	♦	♦
Fentanil	♦	♦	♦	■	■
Gama-hidroksibarbiturat	♦	♦	♦	■	■
Ketamin	♦	♦	♦	♦	♦
MDMA (ecstasy)	♦	♦	♦	♦	♦
Mefedron	♦	♦	♦	♦	♦
Metadon	♦	♦	♦	♦	♦
Metamfetamin	♦	♦	♦	♦	♦





	SOF	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB	GZR/EBR
Oksikodon	♦	♦	♦	■	■
Fenciklidin (PCP)	♦	♦	♦	♦	♦
Temazepam	♦	♦	♦	♦	♦

DAA – antivirusni lijekovi sa izravnim djelovanjem; EBR – elbasvir; GLE – glecaprevir; GZR – grazoprevir; PIB – pibrentasvir; SOF – sofosbuvir; VEL – velpatasvir; VOX – voksilaprevir

Legenda u boji

- ♦ Ne očekuje se klinički značajna interakcija.
- Potencijalna interakcija koja može zahtijevati prilagodbu doze, promjenu vremena primjene ili dodatno praćenje.
- Ovi lijekovi se ne smiju istovremeno primjenjivati.

Bilješke:

Neki lijekovi mogu zahtijevati prilagodbu doze ovisno o funkciji jetre. Upute za doziranje potražite na naljepnici proizvoda za pojedine lijekove.

Simbol (zeleni, jantarni, crveni) koji se koristi za rangiranje kliničkog značaja interakcije s lijekovima temelji se na www.hep-druginteractions.org (Sveučilište u Liverpoolu). Za dodatne interakcije lijekova i opsežniji raspon lijekova, detaljne podatke o farmakokinetičkim interakcijama i prilagodbu doziranja pogledajte na gore spomenutoj web stranici.

Tablica 6: Interakcije lijekova između HCV DAA i lijekova za snižavanje lipida

	SOF	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB	GZR/EBR
Atrovastatin	♦	■	●	●	■
Bezafibrat	♦	♦	♦	♦	♦
Ezetimib	♦	♦	■	■	♦
Fenofibrat	♦	♦	♦	♦	♦
Fluvastatin	♦	■	●	■	■
Gemfibrozil	♦	♦	♦	■	■
Lovastatin	♦	■	●	●	■
Pitavastatin	♦	■	●	■	♦
Pravastatin	♦	♦	■	■	♦
Rosuvastatin	♦	■	●	■	■
Simvastatin	♦	■	●	●	■

DAA – antivirusni lijekovi sa izravnim djelovanjem; EBR – elbasvir; GLE – glecaprevir; GZR – grazoprevir; PIB – pibrentasvir; SOF – sofosbuvir; VEL – velpatasvir; VOX – voksilaprevir

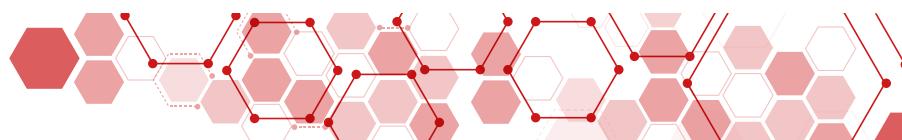
Legenda u boji

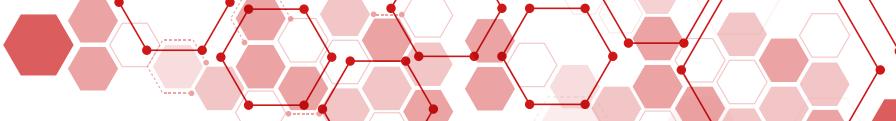
- ♦ Ne očekuje se klinički značajna interakcija.
- Potencijalna interakcija koja može zahtijevati prilagodbu doze, promjenu vremena primjene ili dodatno praćenje.
- Ovi lijekovi se ne smiju istovremeno primjenjivati.

Bilješke:

Neki lijekovi mogu zahtijevati prilagodbu doze ovisno o funkciji jetre. Upute za doziranje potražite na naljepnici proizvoda za pojedine lijekove.

Simbol (zeleni, jantarni, crveni) koji se koristi za rangiranje kliničkog značaja interakcije s lijekovima temelji se na www.hep-druginteractions.org (Sveučilište u Liverpoolu). Za dodatne interakcije lijekova i opsežniji raspon lijekova, detaljne podatke o farmakokinetičkim interakcijama i prilagodbu doziranja pogledajte na gore spomenutoj web stranici.





Tablica 7: Interakcije lijekova između HCV DAA i lijekova središnjeg živčanog sustava

		SOF	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB	GZR/EBR
Antidepresivi	Amitriptilin	♦	♦	♦	♦	♦
	Citalopram	♦	♦	♦	♦	♦
	Duloksetin	♦	♦	♦	♦	♦
	Escitalopram	♦	♦	♦	♦	♦
	Fluoksetin	♦	♦	♦	♦	♦
	Paroksetin	♦	♦	♦	♦	♦
	Sertralin	♦	♦	♦	♦	♦
	Trazodon	♦	♦	♦	♦	♦
	Venlafaksin	♦	♦	♦	♦	♦
Antipsihotici	Amisulprid	♦	♦	♦	♦	♦
	Aripiprazol	♦	♦	♦	■	■
	Klorpromazin	♦	♦	♦	♦	♦
	Klozapin	♦	♦	♦	■	♦
	Flupentiksol	♦	♦	♦	♦	♦
	Haloperidol	♦	♦	♦	♦	♦
	Olanzapin	♦	♦	♦	♦	♦
	Paliperidon	♦	♦	■	■	♦
	Kvetiapin	♦	♦	♦	■	■
	Risperidon	♦	♦	♦	♦	♦
	Zuklopentiksol	♦	♦	♦	♦	♦

DAA – antivirusni lijekovi sa izravnim djelovanjem; EBR – elbasvir; GLE – glecaprevir; GZR – grazoprevir; PIB – pibrentasvir; SOF – sofosbuvir; VEL – velpatasvir; VOX – voksilaprevir

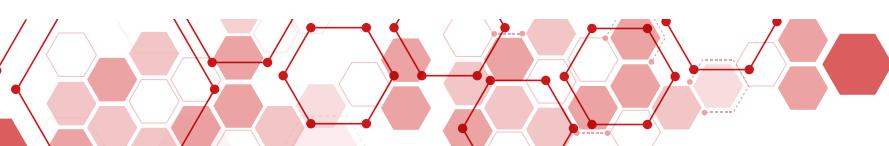
Legenda u boji

- ♦ Ne očekuje se klinički značajna interakcija.
- Potencijalna interakcija koja može zahtijevati prilagodbu doze, promjenu vremena primjene ili dodatno praćenje.
- Ovi lijekovi se ne smiju istovremeno primjenjivati.

Bilješke:

Neki lijekovi mogu zahtijevati prilagodbu doze ovisno o funkciji jetre. Upute za doziranje potražite na naljepnici proizvoda za pojedine lijekove.

Simbol (zeleni, jantarni, crveni) koji se koristi za rangiranje kliničkog značaja interakcije s lijekovima temelji se na www.hep-druginteractions.org (Sveučilište u Liverpoolu). Za dodatne interakcije lijekova i opsežniji raspon lijekova, detaljne podatke o farmakokinetičkim interakcijama i prilagodbu doziranja pogledajte na gore spomenutoj web stranici.



Tablica 8: Interakcije lijekova između HCV DAA i kardiovaskularnih lijekova

		SOF	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB	GZR/EBR
Antiaritmici	Amiodaron	•	•	•	■	■
	Digoksin	♦	■	■	■	♦
	Vernakalant	♦	♦	♦	♦	♦
	Flecainid	♦	♦	♦	♦	♦
Beta-blokatori	Atenolol	♦	♦	♦	♦	♦
	Bisoprolol	♦	♦	♦	♦	♦
	Karvedilol	♦	■	■	■	♦
	Propanolol	♦	♦	♦	♦	♦
Blokatori kalcijiskih kanala	Amlodipin	♦	♦	♦	♦	♦
	Diltiazem	♦	■	■	■	♦
	Nifedipin	♦	♦	♦	♦	♦
Sredstva za hipertenziju i zatajenje srca	Losartan	♦	♦	♦	♦	♦
	Doksazosin	♦	♦	♦	♦	♦
	Enalapril	♦	♦	■	■	♦

DAAs – antivirusni lijekovi sa izravnim djelovanjem; EBR – elbasvir; GLE – glekapeprevir; GZR – grazoprevir; PIB – pibrentasvir; SOF – sofosbuvir; VEL – velpatasvir; VOX – voksilaprevir

Legenda u boji

- ♦ Ne očekuje se klinički značajna interakcija.
- Potencijalna interakcija koja može zahtijevati prilagodbu doze, promjenu vremena primjene ili dodatno praćenje.
- Ovi lijekovi se ne smiju istovremeno primjenjivati.

Bilješke:

Neki lijekovi mogu zahtijevati prilagodbu doze ovisno o funkciji jetre. Upute za doziranje potražite na naljepnici proizvoda za pojedine lijekove.

Simbol (zeleni, jantarni, crveni) koji se koristi za rangiranje kliničkog značaja interakcije s lijekovima temelji se na www.hep-druginteractions.org (Sveučilište u Liverpoolu). Za dodatne interakcije lijekova i opsežniji raspon lijekova, detaljne podatke o farmakokinetičkim interakcijama i prilagodbe doziranja pogledajte na gore spomenutoj web stranici.



Tablica 9: Interakcije lijekova između HCV DAA i imunosupresiva

	SOF	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB	GZR/EBR
Azatioprin	♦	♦	♦	♦	♦
Ciklosporin	♦	♦	•	■	•
Etanercept	♦	♦	♦	♦	♦
Mikofenolat	♦	♦	♦	♦	♦
Sirolimus	♦	♦	■	■	■
Takrolimus	♦	♦	■	■	■

DAA – antivirusni lijekovi sa izravnim djelovanjem; EBR – elbasvir; GLE – glecaprevir; GZR – grazoprevir; PIB – pibrentasvir; SOF – sofosbuvir; VEL – velpatasvir; VOX – voksilaprevir

Legenda u boji

- ♦ Ne očekuje se klinički značajna interakcija.
- Potencijalna interakcija koja može zahtijevati prilagodbu doze, promjenu vremena primjene ili dodatno praćenje.
- Ovi lijekovi se ne smiju istovremeno primjenjivati.

Bilješke:

Neki lijekovi mogu zahtijevati prilagodbu doze ovisno o funkciji jetre. Upute za doziranje potražite na naljepnici proizvoda za pojedine lijekove.

Simbol (zeleni, jantarni, crveni) koji se koristi za rangiranje kliničkog značaja interakcije s lijekovima temelji se na www.hep-druginteractions.org (Sveučilište u Liverpoolu). Za dodatne interakcije lijekova i opsežniji raspon lijekova, detaljne podatke o farmakokinetičkim interakcijama i prilagodbu doziranja pogledajte na gore spomenutoj web stranici.

Tablica 10: Interakcije lijekova između HCV DAA i antitrombocita i antikoagulansa

	SOF	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB	GZR/EBR
Klopидogrel	♦	♦	♦	♦	♦
Dabigartan	♦	■	•	•	■
Tikagrelor	♦	■	■	■	■
Rivaroksaban	♦	■	■	■	■
Apiksaban	♦	■	■	■	■
Edoksaban	♦	■	•	■	■
Varfarin	■	■	■	■	■

DAA – antivirusni lijekovi sa izravnim djelovanjem; EBR – elbasvir; GLE – glecaprevir; GZR – grazoprevir; PIB – pibrentasvir; SOF – sofosbuvir; VEL – velpatasvir; VOX – voksilaprevir

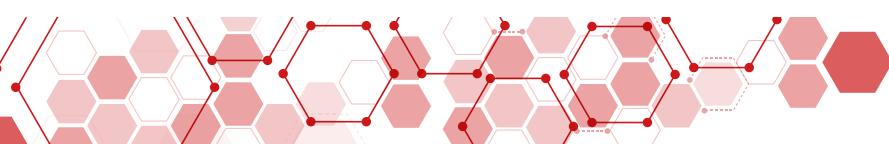
Legenda u boji

- ♦ Ne očekuje se klinički značajna interakcija.
- Potencijalna interakcija koja može zahtijevati prilagodbu doze, promjenu vremena primjene ili dodatno praćenje.
- Ovi lijekovi se ne smiju istovremeno primjenjivati.

Bilješke:

Neki lijekovi mogu zahtijevati prilagodbu doze ovisno o funkciji jetre. Upute za doziranje potražite na naljepnici proizvoda za pojedine lijekove.

Simbol (zeleni, jantarni, crveni) koji se koristi za rangiranje kliničkog značaja interakcije s lijekovima temelji se na www.hep-druginteractions.org (Sveučilište u Liverpoolu). Za dodatne interakcije lijekova i opsežniji raspon lijekova, detaljne podatke o farmakokinetičkim interakcijama i prilagodbu doziranja pogledajte na gore spomenutoj web stranici.





Tablica 11: Interakcije lijekova između HCV DAA i antikonvulziva

	SOF	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB	GZR/EBR
Karbamazepin	•	•	•	•	•
Klonazepam	♦	♦	♦	♦	♦
Eslikarbazepin	♦	•	•	•	•
Etosuksimid	♦	♦	♦	♦	♦
Gabapentin	♦	♦	♦	♦	♦
Lakosamid	♦	♦	♦	♦	♦
Lamotrigin	♦	♦	♦	♦	♦
Levetiracetam	♦	♦	♦	♦	♦
Okskarbazepin	•	•	•	•	•
Fenobarbital	•	•	•	•	•
Fenitoin	•	•	•	•	•
Primidon	•	•	•	•	•
Topiramat	♦	♦	♦	♦	♦
Valproat	♦	♦	♦	♦	♦
Zonisamid	♦	♦	♦	♦	♦

DAs – antivirusni lijekovi sa izravnim djelovanjem; EBR – elbasvir; GLE – glekprevir; GZR – grazoprevir; PIB – pibrentasvir; SOF – sofosbuvir; VEL – velpatasvir; VOX – voksilaprevir

Legenda u boji

- ♦ Ne očekuje se klinički značajna interakcija.
- Potencijalna interakcija koja može zahtijevati prilagodbu doze, promjenu vremena primjene ili dodatno praćenje.
- Ovi lijekovi se ne smiju istovremeno primjenjivati.

Bilješke:

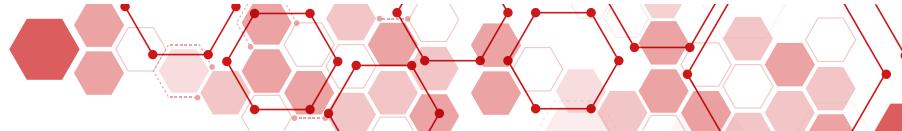
Neki lijekovi mogu zahtijevati prilagodbu doze ovisno o funkciji jetre. Upute za doziranje potražite na naljepnici proizvoda za pojedine lijekove.

Simbol (zeleni, jantarni, crveni) koji se koristi za rangiranje kliničkog značaja interakcije s lijekovima temelji se na www.hep-druginteractions.org (Sveučilište u Liverpoolu). Za dodatne interakcije lijekova i opsežniji raspon lijekova, detaljne podatke o farmakokinetičkim interakcijama i prilagodbu doziranja pogledajte na gore spomenutoj web stranici.

Tablica 12: Preporuke za pojednostavljeni liječenje odraslih (≥ 18 godina) i adolescenata (12–17 godina) bolesnika s kroničnim hepatitisom C bez ciroze ili s kompenziranom (Child-Pugh A) cirozom, monoinficiranih HCV-om ili HCV/HIV-om, uključujući bolesnike koji nisu bili liječeni (definirani kao pacijenti koji nikada nisu bili liječeni zbog HCV infekcije) i pacijente koji su prethodno liječeni (definirani kao pacijenti koji su bili prethodno liječeni pegiliranim IFN- α i ribavirinom; pegiliranim IFN- α , ribavirinom i sofosbuvirom; ili sofosbuvirom i ribavirinom)

Vrsta tretmana	Genotip	Status ciroze	Prethodno iskustvo tretmana	Sofosbuvir/velpatasvir	Glekprevir/pibrentasvir	Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir	Grazoprevir/elbasvir		
Pojednostavljeni tretman, bez utvrđivanja genotipa/ podtipa	Svi genotipi	Bez ciroze	Tretman-naivan	12 tjedana	8 tjedana	Ne	Ne		
			Tretman-iskusan						
		Kompenzirana ciroza (Child-Pugh A)	Tretman-naivan		12 tjedana				
			Tretman-iskusan						

IFN – interferon





Tablica 13: Preporuke za liječenje odraslih (≥ 18 godina) i adolescenata (12–17 godina) monoinficiranih HCV-om ili HCV/HIV-om zaraženih bolesnika s kroničnim hepatitisom C bez ciroze ili s kompenziranom (Child-Pugh A) cirozom, uključujući bolesnike koji nisu bili liječeni (definirani kao pacijenti koji nikada nisu bili liječeni zbog HCV infekcije) i pacijente koji su prethodno liječeni (definirani kao pacijenti koji su bili prethodno liječeni pegiliranim IFN- α i ribavirinom; pegiliranim IFN- α , ribavirinom i sofosbuvirovom; ili sofosbuvirovom i ribavirinom).

Vrsta tretmana	Genotip	Status ciroze	Prethodno iskustvo tretmana	Sofosbuvir/velpatasvir	Glecaprevir/pibrentasvir	Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir	Grazoprevir/elbasvir
Pojednostavljeni tretman, bez utvrđivanja genotipa/ podtipa	Genotip 1a, 1b, 2, 4, 5, i 6	Bez ciroze	Tretman-naivan	12 tjedana	8 tjedana	Ne	12 tjedana (samo genotip 1b)
			Tretman-iskusan				
		Kompenzirana ciroza (Child-Pugh A)	Tretman-naivan	12 tjedana	12 tjedana	Ne	Ne
		Tretman-iskusan					
	Genotip 3	Bez ciroze	Tretman-naivan	12 tjedana	8 tjedana	Ne	Ne
			Tretman-iskusan		12 tjedana		
		Kompenzirana ciroza (Child-Pugh A)	Tretman-naivan	12 tjedana s ribavirinom na bazi težine ^a	8-12 tjedana ^b	12 tjedana ^c	Ne
		Tretman-iskusan	16 tjedana				
	Podtip 1l, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v ili bilo koji drugi podtip koji prirodno sadržava nekoliko NS5A RAS	Bez ciroze	Tretman-naivan	Nepoznato	Nepoznato	12 tjedana	Ne
			Tretman-iskusan				
		Kompenzirana ciroza (Child-Pugh A)	Tretman-naivan				
		Tretman-iskusan					

IFN – interferon; RASs – resistance-associated substitutions

^a Ako se provodi ispitivanje rezistencije, samo se pacijenti s NS5A Y93H RAS na početku trebaju liječiti sofosbuvirovom/velpatasvirom i ribavirinom ili sofosbuvirovom/velpatasvirom/voksilaprevirovom, dok bolesnike bez Y93H RAS treba liječiti samo sofosbuvirovom/velpatasvirom.

^b Kod neliječenih bolesnika zaraženih genotipom 3 s kompenziranim (Child-Pugh A) cirozom, liječenje glecaprevirovom/pibrentasvirom može se skratiti na 8 tjedana, ali za konsolidaciju ove preporuke je potrebno više podataka.

Genotip	PANGENOTIPSKI REŽIM			GENOTIP SPECIFIČNI REŽIM		
	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r+DSV
1a	Da	Da	Ne*	Da†	Da†	Ne
1b	Da	Da	Ne*	Da	Da	Da
2	Da	Da	Ne*	Ne	Ne	Ne
3	Da [§]	Da	Da	Ne	Ne	Ne
4	Da	Da	Ne*	Da†	Da¶	Ne
5	Da	Da	Ne*	Da†	Ne	Ne
6	Da	Da	Ne*	Da†	Ne	Ne

* Trostruka kombinirana terapija učinkovita, ali nije korisna zbog učinkovitosti režima dvostrukе kombinacije;

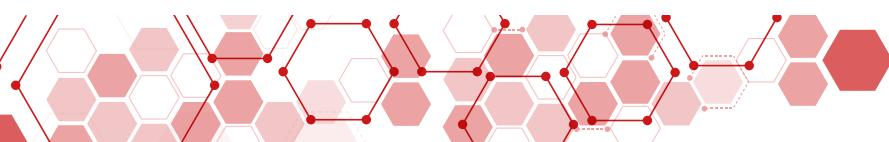
† TN pacijenti bez ciroze ili s kompenziranim (Child-Pugh A) cirozom;

‡ TN i TE pacijenti bez ciroze ili s kompenziranim (Child-Pugh A) cirozom s HCV RNA <800,000 IU/ml (5.9 Log10 IU/mL);

¶ TN i TE pacijenti bez ciroze;

§ TN i TE pacijenti s kompenziranim (Child-Pugh A) cirozom;

Journal of Hepatology 2020 vol. 1-49





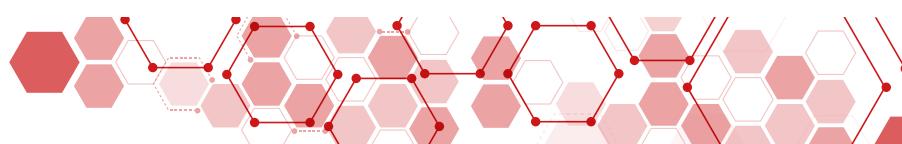
Tablica 14: Preporuke za liječenje bolesnika koji su monoinficirani HCV-om ili HCV/HIV koinficirani, s kroničnim hepatitisom C bez ciroze, uključujući pacijente koji nisu bili liječeni (definirani kao pacijenti koji nikada nisu bili liječeni od HCV infekcije) i pacijente koji su prethodno liječeni (definirani kao pacijenti koji su bili prethodno liječeni pegiliranim IFN- α i ribavirinom; pegiliranim IFN- α , ribavirinom i sofosbuvirovom; ili sofosbuvirovom i ribavirinom)

Pacijenti	Prethodno iskustvo u liječenju	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r+DSV
Genotip 1a	Tretman-naivan	12 tj.	8 tj.	Ne	8-12 tj.	12 tj. (HCV RNA \leq 800,000 IU/mL)	Ne
	Tretman-iskusan	12 tj.	8 tj.	Ne	Ne	12 tj. (HCV RNA \leq 800,000 IU/mL)	Ne
Genotip 1b	Tretman-naivan	12 tj.	8 tj.	Ne	8-12 tj.	8 tj. (F0-F2) 12 tj. (F3)	8 tj. (F0-F2) 12 tj. (F3)
	Tretman-iskusan	12 tj.	8 tj.	Ne	12 tj.	12 tj.	12 tj.
Genotip 2	Tretman-naivan	12 tj.	8 tj.	Ne	Ne	Ne	Ne
	Tretman-iskusan	12 tj.	8 tj.	Ne	Ne	Ne	Ne
Genotip 3	Tretman-naivan	12 tj.	8 tj.	Ne	Ne	Ne	Ne
	Tretman-iskusan	12 tj.	8 tj.	Ne	Ne	Ne	Ne
Genotip 4	Tretman-naivan	12 tj.	8 tj.	Ne	12 tj.	12 tj. (HCV RNA \leq 800,000 IU/mL)	Ne
	Tretman-iskusan	12 tj.	8 tj.	Ne	Ne	Ne	Ne
Genotip 5	Tretman-naivan	12 tj.	8 tj.	Ne	12 tj.	Ne	Ne
	Tretman-iskusan	12 tj.	8 tj.	Ne	Ne	Ne	Ne
Genotip 6	Tretman-naivan	12 tj.	8 tj.	Ne	12 tj.	Ne	Ne
	Tretman-iskusan	12 tj.	8 tj.	Ne	Ne	Ne	Ne

DAA – antivirusni lijekovi sa izravnim djelovanjem; DSV – dasabuvir; EBR – elbasvir; GLE – glekaprevir; GZR – grazoprevir; HCV – hepatitis C virus; HIV – virus humane imunodeficijencije; LDV – ledipasvir; OBV – ombitasvir; PIB – pibrentasvir; PTV – paritaprevir; r – ritonavir; SOF – sofosbuvir; VEL – velpatasvir; VOX – voksilaprevir

Tablica 15: Preporuke za liječenje bolesnika koji su monoinficirani HCV-om ili HCV/HIV koinficirani, s kroničnim hepatitisom C s kompenziranom (Child-Pugh A) cirozom, uključujući bolesnike koji još nisu liječeni (definirani kao pacijenti koji nikada nisu bili liječeni zbog HCV infekcije) i pacijente koji su bili prethodno liječeni (definirani kao pacijenti koji su prethodno bili liječeni pegiliranim IFN- α i ribavirinom; pegiliranim IFN- α , ribavirinom i sofosbuvirovom; ili sofosbuvirovom i ribavirinom)

Pacijenti	Prethodno iskustvo u liječenju	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r+DSV
Genotip 1a	Tretman-naivan	12 tj.	12 tj.	Ne	12 tj.	12 tj. (HCV RNA \leq 800,000 IU/mL)	Ne
	Tretman-iskusan	12 tj.	12 tj.	Ne	Ne	12 tj. (HCV RNA \leq 800,000 IU/mL)	Ne
Genotip 1b	Tretman-naivan	12 tj.	12 tj.	Ne	12 tj.	12 tj.	12 tj.
	Tretman-iskusan	12 tj.	12 tj.	Ne	12 tj.	12 tj.	12 tj.
Genotip 2	Tretman-naivan	12 tj.	12 tj.	Ne	Ne	Ne	Ne
	Tretman-iskusan	12 tj.	12 tj.	Ne	Ne	Ne	Ne
Genotip 3	Tretman-naivan	Ne	12 tj.	12 tj.	Ne	Ne	Ne
	Tretman-iskusan	Ne	16 tj.	12 tj.	Ne	Ne	Ne





Genotip 4	Tretman-naivan	12 tj.	12 tj.	Ne	12 tj.	12 tj. (HCV RNA ≤800,000 IU/mL)	Ne
	Tretman-iskusan	12 tj.	12 tj.	Ne	Ne	Ne	Ne
Genotip 5	Tretman-naivan	12 tj.	12 tj.	Ne	12 tj.	Ne	Ne
	Tretman-iskusan	12 tj.	12 tj.	Ne	Ne	Ne	Ne
Genotip 6	Tretman-naivan	12 tj.	12 tj.	Ne	12 tj.	Ne	Ne
	Tretman-iskusan	12 tj.	12 tj.	Ne	Ne	Ne	Ne

DAA – antivirusni lijekovi sa izravnim djelovanjem; DSV – dasabuvir; EBR – elbasvir; GLE – glecaprevir; GZR – grazoprevir; HCV – hepatitis C virus; HIV – virus humane imunodeficijencije; LDV – ledipasvir; OBV – ombitasvir; PIB – pibrentasvir; PTV – paritaprevir; r – ritonavir; SOF – sofosbuvir; VEL – velpatasvir; VOX – voksilaprevir

Za većinu HIV/HCV koinficiраниh pacijenata, uključujući i one s cirozom, koristi ART-a prevladavaјu zabrinutost zbog oštećenja jetre izazvanog lijekovima, te bi uvoђenje ART-a trebalo razmotriti kod svih HIV/HCV koinficiраниh bez obzira na broj CD4. Mogu se, istina, liječiti istovremeno oba oboljenja, ali se to ne preporučuje zbog veće količine lijekova te time slabije adherencije, povećane hepatotoksičnosti i jače interakcije lijekova.

Početna kombinacija ART-a je ista kao i kod osoba koje žive s HIV-om bez koinfekcije, ali se moraju uzeti u obzir interakcije lijekova i preklapanje toksičnosti, što liječnika treba usmjeravati u izboru ili modifikaciji liječenja. Mada bi liječenje trebalo poduzeti kod većine HCV/HIV koinficiраниh bez obzira na broj CD4 stanica, kod ART-naivnih pacijenata s brojem CD4 većim od 500/mm³, liječnik može razmotriti odlaganje ART-a dok se ne završi liječenje HCV-a (prema smjernicama DHHS vodiča iz 2012. godine).

Kod pacijenata s nižim brojem CD4 (npr. ispod 200/mm³) može biti prednost da se započne ART, a odloži liječenje HCV-a dok se ne poveća broj CD4 u tijeku ART-a.



6.5 Trenutno odobreni lijekovi za liječenje kronične HCV infekcije u BiH

Fiksna kombinacija (100 mg glekaprevir / 40 mg pibrentasvir): Odrasli i adolescenti u dobi od 12 do 18 godina. Preporučena doza tog lijeka je 300 mg / 120 mg (tri tablete od 100 mg / 40 mg odjednom), primijenjena peroralno jednom dnevno, s hranom.

Tablica 16: Preporučeno trajanje liječenja lijekom s fiksnom kombinacijom 100 mg glekaprevir/40 mg pibrentasvir, kod bolesnika koji prethodno nisu primali terapiju za HCV

Genotip	Preporučeno trajanje liječenja	
	Bez ciroze	S cirozom
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 tjedana	8 tjedana

Tablica 17: Preporučeno trajanje liječenja lijekom s fiksnom kombinacijom 100 mg glekaprevir/40 mg pibrentasvir, kod bolesnika koji nisu uspješno odgovorili na prethodnu terapiju kombinacijom peginterferon + ribavirin +/- sofosbuvir ili sofosbuvir + ribavirin

Genotip	Preporučeno trajanje liječenja	
	Bez ciroze	S cirozom
GT 1, 2, 4, 5, 6	8 tjedana	12 tjedana
GT 3	16 tjedana	16 tjedana

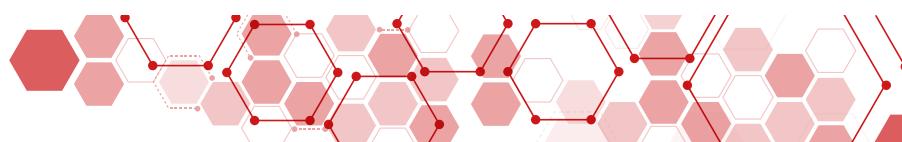
Tablica 18: Interakcije lijeka sa fiksnom kombinacijom 100 mg glekaprevir/40 mg pibrentasvir i antivirotika za liječenje HIV-a

atazanavir + ritonavir 300/100 mg jednom dnevno	Istovremena primjena s atazanavircem kontraindikirana je zbog rizika od povišenja vrijednosti ALT-a.
darunavir + ritonavir 800/100 mg jednom dnevno	Istovremena primjena s darunavircem se ne preporučuje.
efavirenc / emtricitabin / tenofovirdizoprosil fumarat 600/200/300 mg jednom dnevno	Istovremena primjena s efavirencem može dovesti do smanjenog terapijskog učinka lijeka s fiksnom kombinacijom 100 mg glekaprevir / 40 mg pibrentasvir i stoga se ne preporučuje. Ne očekuju se klinički značajne interakcije s tenofovirdizoprosil fumaratom.
elvitegravir / kobicistat / emtricitabin/ tenofovir alafenamid	Nije potrebno prilagođavati dozu.
lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvaput dnevno	Istovremena primjena se ne preporučuje.
raltegravir 400 mg dvaput dnevno	Nije potrebno prilagođavati dozu.

Fiksna kombinacija, 400 mg / 100 mg filmom obložene tablete – Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg sofosbuvira i 100 mg velpatasvira.

Fiksna kombinacija, 200 mg / 50 mg filmom obložene tablete – Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg sofosbuvira i 50 mg velpatasvira.

Doziranje: Kod odraslih, preporučena doza lijeka fiksne kombinacije (sofosbuvir/velpatasvir) je jedna tableta od 400 mg / 100 mg, peroralno, jednom dnevno s hranom ili bez nje. Kod bolesnika uzrasta od 6 do <18 godina i tjelesne težine najmanje 17 kg, preporučena doza lijeka fiksne kombinacije (sofosbuvir/velpatasvir) temelji se na tjelesnoj težini kako je navedeno.



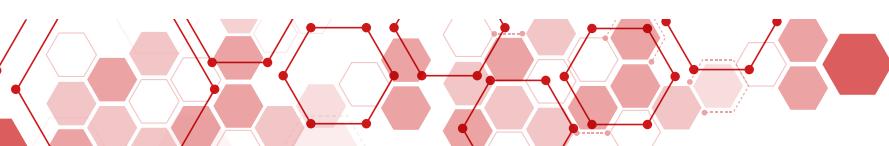


Tablica 19: Preporučeno liječenje i trajanje liječenja kod odraslih bez obzira na genotip HCV-a

Populacija odraslih bolesnika	Liječenje i trajanje
Bolesnici bez ciroze i bolesnici s kompenziranim cirozom	Fiksna kombinacija (sofosbuvir/velpatasvir) tijekom 12 tjedana Za bolesnike zaražene genotipom 3 s kompenziranim cirozom možda će se razmotriti dodavanje ribavirina
Bolesnici s dekompenziranim cirozom	Fiksna kombinacija (sofosbuvir/velpatasvir) + ribavirin tijekom 12 tjedana
ribavirin	Dvije kapsule ujutro i tri kapsule navečer ako je tjelesna težina <75 kg ili tri kapsule ujutru i tri kapsule navečer

Tablica 20: Interakcije lijeka fiksne kombinacije (sofosbuvir/velpatasvir) i antivirovika za liječenje HIV-a

tenfovirdizoprosil fumarat	Bolesnike koji istovremeno primaju tenfovirdizoprosil fumarat i lijek fiksne kombinacije (sofosbuvir/velpatasvir) treba pratiti radi štetnih reakcija povezanih s tenfovirdizoprosil fumaratom.
efavirenc / emtricitabin / tenfovirdizoprosil fumarat (600/200/300 mg jednom dnevno) / sofosbuvir / velpatasvir (400/100 mg jednom dnevno)	Očekuje se da će istovremena primjena lijeka fiksne kombinacije (sofosbuvir/velpatasvir) s efavirenzom / emtricitabonom / tenfovirdizoprosil fumaratom smanjiti koncentracije velpatasvira. Istovremena primjena lijeka fiksne kombinacije (sofosbuvir/velpatasvir) s režimima koji sadrže efavirenc se ne preporučuje.
emtricitabin / rilpivirin / tenfovirdizoprosil fumarat (200/25/300 mg jednom dnevno) / sofosbuvir / velpatasvir (400/100 mg jednom dnevno)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka fiksne kombinacije (sofosbuvir/velpatasvir) ili emtricitabina / rilpivirina / tenfovirdizoprosil fumarata.
atazanavir pojačan ritonavirom (300/100 mg jednom dnevno) + emtricitabin / tenfovirdizoprosil fumarat (200/300 mg jednom dnevno) / sofosbuvir / velpatasvir (400/100 mg jednom dnevno)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka fiksne kombinacije (sofosbuvir/velpatasvir).
darunavir pojačan ritonavirom (800/100 mg jednom dnevno) + emtricitabin / tenfovirdizoprosil fumarat (200/300 mg jednom dnevno) / sofosbuvir / velpatasvir (400/100 mg jednom dnevno)	Nije potrebna prilagodba doze.
raltegravir (400 mg dvaput dnevno) + emtricitabin / tenfovirdizoprosil fumarat (200/300 mg jednom dnevno) / sofosbuvir / velpatasvir (400/100 mg jednom dnevno)	Nije potrebna prilagodba doze.
elvitegravir / kobicistat / emtricitabin / tenfoviralafenamid fumarat (150/150/200/10 mg jednom dnevno) / sofosbuvir / velpatasvir (400/100 mg jednom dnevno)	Nije potrebna prilagodba doze.





elvitegravir / kobicistat / emtricitabin / tenofovirdizoprosil fumarat (150/150/200/300 mg jednom dnevno) / sofosbuvir / velpatasvir (400/100 mg jednom dnevno)	Nije potrebna prilagodba doze.
dolutegravir (50 mg/jednom dnevno) / sofosbuvir / velpatasvir (400/100 mg jednom dnevno)	Nije potrebna prilagodba doze.

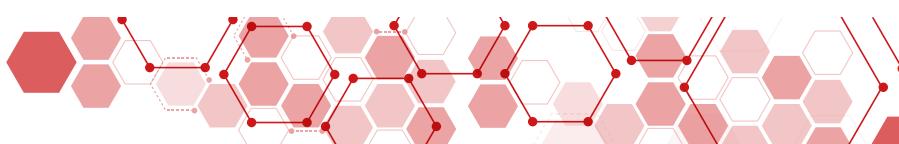
6.6 Akutni virusni hepatitis C i reinfekcija

Dijagnoza akutnog hepatitisa C se može pouzdano postaviti samo ako se može dokumentirati nedavna serokonverzija u anti-HCV antitijela, s obzirom na to da nema serološkog markera koji utvrđuje akutnu HCV infekciju. Neće svi pacijenti s akutnim hepatitisom C biti pozitivni na anti-HCV antitijela tijekom postavljanja dijagnoze. U takvim slučajevima, može se sumnjati na akutni hepatitis C ako su klinički znaci i simptomi kompatibilni s akutnim hepatitisom (razina alanin aminotransferaze (ALT) >10 puta od gornje granice normalnog i/ili žutica) u odsutnosti anamneze kronične bolesti jetre ili drugih uzroka akutnog hepatitis-a, i/ili ako se može identificirati vjerojatni skorašnji izvor prenošenja infekcije. U svim slučajevima, HCV RNK (ili antigen jezgre HCV-a) može se detektirati tijekom akutne faze, iako njihove razine mogu znatno varirati, a moguće su i pauze (do nekoliko tjedana) tijekom kojih je nedetektabilna HCV RNK (ili antigen jezgra HCV-a). Stoga se pojedinci negativni na HCV RNK (ili antigen jezgre HCV-a) trebaju opet testirati na HCV RNK (ili antigen jezgra HCV-a) 12 tjedana i 24 tjedna nakon negativnog rezultata kako bi se potvrdio definitivni klirens.

Reinfekcija virusom hepatitis-a C se može dogoditi nakon spontanog ili terapijom izazvanog klirensa HCV-a, u suštini – ako su ponovo izloženi pacijenti s velikim rizikom od infekcije. Reinfekcija se definira kao ponovna pojava HCV RNK (ili antigena jezgra HCV-a) nakon postizanja SVR i pokazivanja toga da je infekcija uzrokovana drugaćijim sojem HCV-a (različitim genotipom ili sojem koji je u dalnjem srodstvu, što se utvrđuje filogenetskom analizom ako je genotip isti). Na reinfekciju treba sumnjati u slučajevima rekurencije HCV infekcije nakon SVR12 ili SVR24 ako se rizično ponašanje nastavilo.

U zaključku:

- ▷ Pacijente s visokim rizikom od HCV infekcije treba pregledati svake godine i kad god se sumnja na incidentnu HCV infekciju.
- ▷ Antiretrovirusna terapija (ART) može usporiti napredovanje bolesti jetre očuvanjem ili obnavljanjem imunološke funkcije i smanjenjem imunološke aktivacije i upale povezane s HIV-om. Za većinu osoba s HCV/HIV koinfekcijom, uključujući one s cirozom, koristi ART-a nadilaze zabrinutost u svezi s oštećenjem jetre izazvane lijekovima. Stoga ART treba započeti kod svih bolesnika s HCV/HIV koinfekcijom bez obzira na broj CD4 T limfocita.
- ▷ Početni ART režimi koji se preporučuju većini pacijenata s HCV/HIV koinfekcijom jednaki su onima koji se preporučuju osobama bez HCV infekcije. Međutim, kada je indicirano liječenje i za HIV i za HCV, treba odabrati režime liječenja ART-om i DAA s posebnim osvrtom na potencijalne interakcije lijekova i preklapajuće toksičnosti.
- ▷ Kod svih pacijenata s HCV/HIV koinfekcijom treba procijeniti stadij njihove fiboze jetre kako bi se odredilo trajanje terapije i predvidio naknadni rizik od hepatocelularnog karcinoma i komplikacija bolesti jetre.
- ▷ Osobe s kroničnom HCV/HIV koinfekcijom treba pregledati na aktivnu i prethodnu infekciju virusom hepatitis-a B (HBV) testiranjem na prisutnost površinskog antiga HBsAg i antitijela na površini i u jezgri hepatitis-a B (HbsAb, ukupno ili imunoglobulin G). Osobe koje nisu imune na HBV infekciju (HbsAb negativan) trebaju se cijepiti protiv HBV-a.
- ▷ Reaktivacija HBV-a je primjećena kod osoba s HBV infekcijom tijekom liječenja HCV-a antivirnim lijekovima s izravnim djelovanjem (DAA). Sukladno tome, prije započinjanja HCV terapije, osobe s HCV/HIV koinfekcijom i aktivnom HBV infekcijom (HBsAg pozitivne) trebale bi dobiti ART koji uključuje dva sredstva s anti-HBV aktivnošću.



Literatura

1. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013. These guidelines will be updated in 2015.
2. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection: World Health Organization; March 2015. <http://www.who.int/topics/hepatitis/en/>
3. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection: World Health Organization; April 2015. <http://www.who.int/topics/hepatitis/en/>
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. <http://www.easl.eu/>
5. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection Journal of Hepatology 2012, 57: 167–185. <http://www.easl.eu/>
6. American Association for the Study of Liver Disease/Infectious Diseases Society of America. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Dostupno na: <https://www.hcvguidelines.org/external icon>. Pristupljeno: 6. 7. 2018.
7. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2018. Dostupno na: https://www.idsociety.org/.../adult_oi.pdf
8. AASLD/IDSA HCV guidance panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. Hepatology. 2015, (62): 932–954.
9. Wyles, D. L., Sulkowski, M. S., Eron, J. J., Trinh, R., Lalezari, J., Slim, J. et al. TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1coinfected patients treated with ABT-450/r/ombitasvir, dasabuvir and ribavirin. Hepatology 2014 (60): 1136A.
10. Kamar, N., Rostaing, L., Abravanel F., Garrouste C., Esposito L., Cardeau-Desangles I., Mansuy JM. et al. PEGylated Interferon- α for Treating Chronic Hepatitis E Virus Infection after Liver Transplantation. Clinical Infectious Diseases, Volume 50, Issue 5, 1 March 2010, Pages e30–e33. <https://doi.org/10.1086/650488>
11. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. J Hepatol. 2017, 66(1): 153–194.
12. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.
13. Dalton, H. R., Bendall, R., Keane, F., Tedder, R., Ijaz, S.. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. N Engl J Med, 361 (2009), 1025-1027
14. Dalton, H. R., Bendall, R., Keane, F., Tedder, R., Ijaz, S. Treatment of chronic hepatitis E in a HIV positive patient. Ann Intern Med, 155 (2011), 479-480
15. Neukam, K., Barreiro, P., Macias, J., Avellon, A., Cifuentes, C., Martin-Carbonero L. et al. Chronic hepatitis E in HIV patients: rapid progression to cirrhosis and response to oral ribavirin. Clin Infect Dis, 57 (2013), 465–468
16. Keane, F., Gompels, M., Bendall, R., Drayton, R., Jennings, L., Black, J. et al. Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. HIV Med, 13 (2012), 83–88
17. Centers for Disease Control and Prevention. Viral Hepatitis Surveillance – United States, 2015pdf icon. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2017.
18. Overton, E. T., Nurutdinova, D., Sungkanuparph, S., et al., Predictors of immunity after hepatitis A vaccination in HIV-infected persons. J Viral Hepat 2007; 14: 189.



6.7 Oportunističke infekcije

Oportunistička infekcija (fr. – opportunité, odnosno lat. – opportunitas) je infekcija uzrokovana patogenima koji obično ne uzrokuju bolesti ako je imunološki sustav zdrav. Ugroženi imunološki sustav, dakle, predstavlja pogodnu priliku za infekciju danim patogenom. Bilo koja oportunistička infekcija ili karcinom povezani sa sindromom stečene imunodeficijencije (AIDS) također se može pojaviti u odsutnosti HIV infekcije, iako se obično razvijaju kod bolesnika s nekim drugim oblikom imunosupresije ili defekta. Mogućnost zaraze HIV-om se mora razmotriti od slučaja do slučaja. Treba uzeti u obzir i druge uzroke imunološke supresije (npr. kemoterapija, imunološki poremećaji, teška kombinirana imunološka manjkavost, teška pothranjenost). Na primjer, mlada odrasla osoba s leukemijom koja je podvrgnuta kemoterapiji je pod visokim rizikom za mnoge oportunističke infekcije.

Oportunističke infekcije (OI) su infekcije koje se češće javljaju i teže su kod osoba s oslabljenim imunološkim sustavom, uključujući osobe s HIV-om. Mnoge se OI smatraju uvjetima koji definiraju AIDS. To znači da ako osoba s HIV-om ima jedno od ovih stanja, dijagnosticira joj se AIDS. Imunosupresija je oštećenje imunološkog sustava zbog kojeg se povećava opasnost od infekcije. Imunosupresija također može oslabiti upalni odgovor. Zbog svega toga, infekcija:

- ▶ se lakše razvija,
- ▶ je češće uzrokovana inače bezopasnim mikroorganizmima (OI),
- ▶ je češće uzrokovana rijetkim patogenima,
- ▶ se teže prepoznaje (odnosno, simptomi i znakovi su minimalni ili atipični),
- ▶ se teže iskorjenjuje ili nadzire.

Tko je u opasnosti od OI?

Ljudi koji žive s HIV-om (PLHIV) izloženi su najvećem riziku od OI kada njihov broj CD4 stanica padne ispod 200. Međutim, neke se OI mogu pojaviti kada je broj CD4 stanica ispod 500. To je zato što oslabljeni imunološki sustav otežava tijelu borbu protiv OI povezanih s HIV-om. OI su sada rjeđe nego u prvim danima HIV-a i AIDS-a kada nije bilo liječenja. Današnji HIV lijekovi (antiretrovirusna terapija ili ART) smanjuju količinu HIV-a u čovjekovom tijelu i održavaju imunološki sustav jačim i sposobnijim za borbu protiv infekcija.

Jesu li OI česte kod osoba s HIV-om?

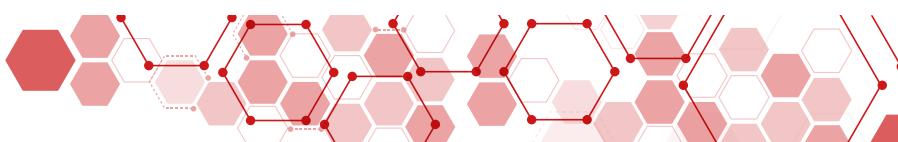
OI su rjeđe među ljudima s HIV-om u SAD-u sada nego u prošlosti. Budući da se HIV lijekovi danas široko koriste, sve manje ljudi s HIV-om dobiva OI. Međutim, OI i dalje predstavljaju problem mnogim ljudima s HIV-om. Neki ljudi s HIV-om dobivaju OI iz sljedećih razloga:

- ▶ Možda ne znaju da imaju HIV, pa se zbog toga ne liječe. OI su možda prvi znak da imaju HIV.
- ▶ Možda znaju da imaju HIV, ali se ne liječe od HIV-a.
- ▶ Možda se liječe, ali HIV lijekovi ne kontroliraju njihov HIV.

Sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS) je definiran u smislu ili broja CD4+ T-stanica ispod 200 stanica po μL ili pojave specifičnih bolesti u svezi s HIV infekcijom. U nedostatku specifičnog tretmana, oko polovina ljudi zaraženih HIV-om razvija AIDS u roku od deset godina. Najčešći početni uvjeti koji upozoravaju na prisutnost AIDS-a su Pneumocystis pneumonia (40%), kahek-sija i kandidijaza jednjaka. Drugi česti znaci uključuju ponavljajuće infekcije respiratornog trakta.

OI mogu biti uzrokovane bakterijama, virusima, gljivicama i parazitima koji se normalno kontroliraju od strane imunološkog sustava. Koje se infekcije javljaju, dijelom ovisi o tome koji su organizmi uobičajeni u okolini osobe. Ove infekcije mogu utjecati na skoro svaki sustav organa.

Ljudi s AIDS-om imaju povećan rizik od razvoja različitih vrsta raka izazvanih virusima, uključujući Kapošijev sarkom, Burkittov limfom, primarni limfom središnjeg živčanog sustava (SŽS) i rak grlića materice. Kapošijev sarkom je najčešći rak koji se javlja kod 10–20% osoba s HIV-om. Drugi najčešći rak je limfom, koji je uzrok smrti skoro 16% osoba s AIDS-om i predstavlja početni znak AIDS-a kod 3–4%. Oba ova karcinoma su povezana s humanim virusom 8 (HHV-8). Rak grlića





materice se češće javlja kod osoba s AIDS-om zbog povezanosti s humanim papiloma virusom (HPV). Rak konjunktive je također češći kod osoba s HIV-om.

Osim toga, osobe s AIDS-om često imaju sistemske simptome kao što su dugotrajne groznice, znojenje (naročito noću), otečene limfne čvorove, zimice, slabost i neželjeni gubitak težine. Proljev je još jedan čest simptom, prisutan kod oko 90% osoba s AIDS-om. Na njih također mogu utjecati različiti psihiatrijski i neurološki simptomi koji su neovisni o OI i raku.

HIV je postao odgovoran za znatan morbiditet i smrtnost zbog osnovne imunološke supresije koja dovodi do po život opasnih OI prirodnim tijekom. U znanstvenim člancima se navodi da oko 90% morbiditeta i smrtnosti povezanih s HIV-om uzrokuju OI u usporedbi sa 7% zbog oportunističkih karcinoma i 3% zbog drugih slučajeva.

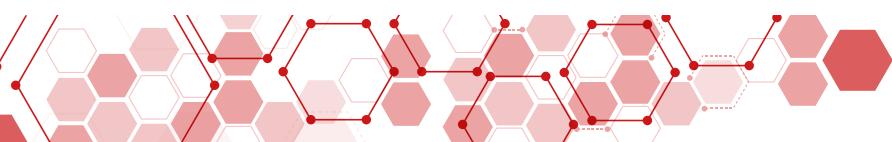
Od pojave visokoaktivnog antiretrovirusnog liječenja (HAART), incidencija OI kod PLHIV se smanjila. Međutim, OI i dalje uzrokuju morbiditet i smrtnost kod bolesnika s HIV/AIDS-om čak i nakon HAART-a. Oportunističke bolesti poput *Candida* ezofagitisa, pneumonije *Pneumocystis carinii* (PCP), aktivne plućne tuberkuloze, infekcije kompleksom *Mycobacterium avium* (MAC), citomegalovirusa (CMV), kriptokoknog meningitisa (CRM), Kapošijevog sarkoma (KS) i herpes zoster bile su prevalentne.

Infekcija virusom humane imunodeficijencije često je povezana s anemijom gdje su pacijenti s uznapredovalim HIV-om ili nižim brojem CD4 stanica imali veću stopu anemije. Teška anemija je povezana s mnogo bržom stopom progresije HIV bolesti i potvrđila je da je anemija snažni neovisni prediktor smrti. U različitim postavkama ispitivanja, procjenjuje se da je prevalencija anemije 30% kod bolesnika s asimptomatskom HIV infekcijom i 63–95% kod osoba s AIDS-om.

Utvrđeno je da je broj CD4 <200/mm³ neovisni prediktor za razvoj OI, jer CD4 stanice igraju središnju ulogu u aktivaciji humoralnog i staničnog imuniteta u borbi protiv infekcije.

Oportunističke infekcije i stanja uključuju sljedeće (* – dodano u definiciji slučaja nadzora AIDS-a iz 1993.):

- ▶ Kandidijaza bronha, dušnika ili pluća;
- ▶ Kandidijaza, jednjak;
- ▶ Rak vrata maternice, invazivni*;
- ▶ Kokcidiodomikoza, diseminirana ili ekstrapulmonalna;
- ▶ Kriptokokoza, izvanplućna;
- ▶ Kriptosporidioza, kronična crijevna (trajanje >1 mjesec);
- ▶ Bolest citomegalovirusa (osim jetre, slezene ili čvorova);
- ▶ Citomegalovirusni retinitis (s gubitkom vida);
- ▶ Encefalopatija, povezana s HIV-om;
- ▶ *Herpes simplex*: kronični čir ili čir (trajanje >1 mjesec) ili bronhitis, pneumonitis ili ezofagitis;
- ▶ Histoplazmoza, diseminirana ili ekstrapulmonalna;
- ▶ Izosporijaza, kronična crijevna (trajanje >1 mjesec);
- ▶ Kapošijev sarkom;
- ▶ Limfom, Burkitt (ili ekvivalentan pojam);
- ▶ Limfom, imunoblastičan (ili ekvivalentan pojam);
- ▶ Primarni limfom mozga;
- ▶ Kompleks *Mycobacterium avium* ili infekcija *Mycobacterium kansasii*, diseminirana ili ekstrapulmonalna;
- ▶ Tuberkulozna infekcija, bilo koje mjesto (plućno* ili izvan pluća);





- ▶ Infekcija mikobakterijama drugim vrstama ili neidentificiranim vrstama, diseminirana ili izvanplućna;
- ▶ Upala pluća *pneumocystis*;
- ▶ Upala pluća, ponavljajuća*;
- ▶ Progresivna multifokalna leukoencefalopatija;
- ▶ Septikemija salmonele, ponavlja se;
- ▶ Toksoplazmoza mozga;
- ▶ Sindrom propadanja zbog HIV infekcije.

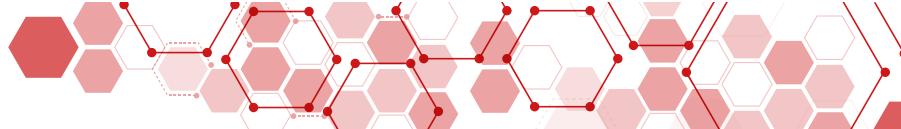
Iako se malarija obično ne smatra oportunističkom infekcijom, utvrđeno je da je njena učestalost znatno veća među djecom u Tanzaniji koja su perinatalno zaražena HIV-om od one koja nemaju HIV infekciju. To je vrijedilo za kliničku malariju koju je dijagnosticirao liječnik, vjerovatnu malariju koja uključuje laboratorijsko ispitivanje parazitemije, kao i malariju koja je potvrđena razmazom krvi.

Ljudi s AIDS-om imaju povećan rizik od razvoja različitih vrsta raka izazvanih virusima, uključujući Kapošijev sarkom, Burkittov limfom, primarni limfom SŽS-a i rak grlića materice.

Kapošijev sarkom (KS) je najčešći rak koji se javlja kod 10–20% osoba s HIV-om. KS je uzrokovani virusom nazvanim Kapošijev herpesvirus sarkoma (KSHV) ili humani herpesvirus 8 (HHV-8). KS uzrokuje nenormalni rast malih krvnih žila i može se dogoditi bilo gdje u tijelu. KS se pojavljuje kao čvrste ružičaste ili ljubičaste mrlje na koži koje mogu biti podignute ili ravne. KS može biti opasan po život kada utječe na organe u tijelu, poput pluća, limfnih čvorova ili crijeva.

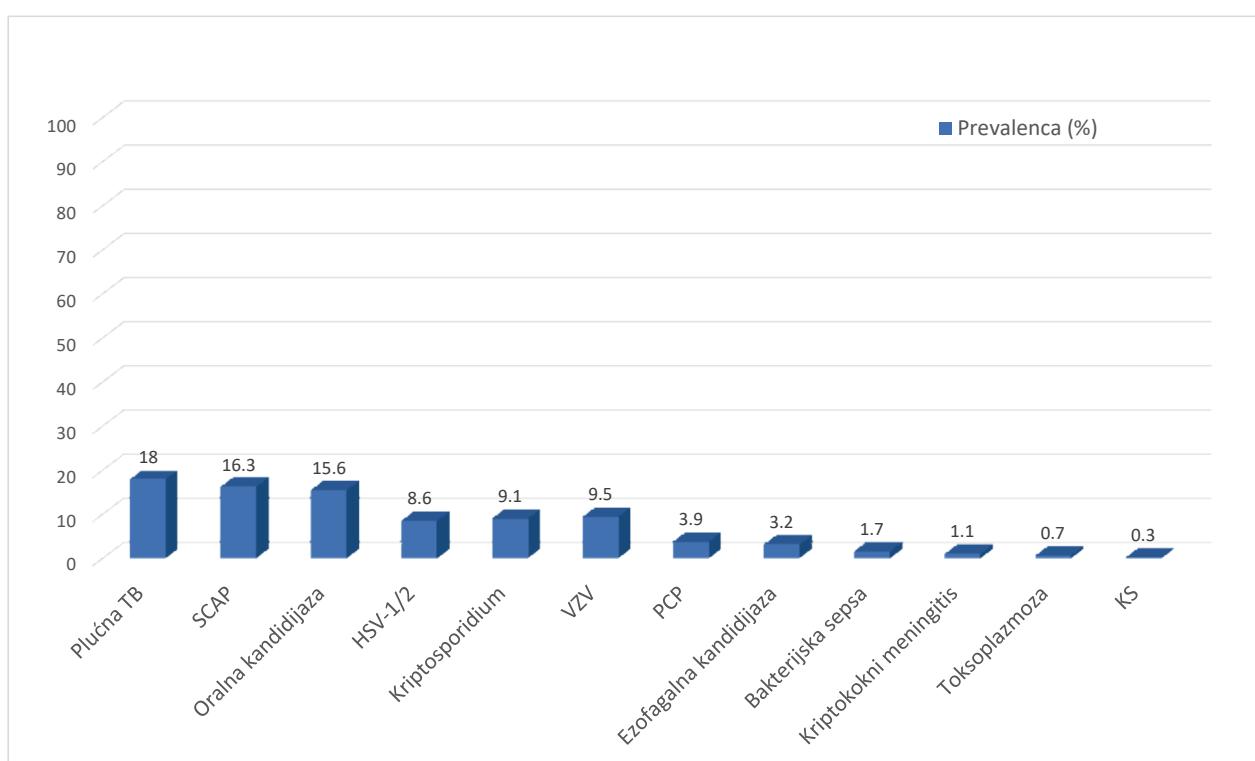
Drugi najčešći rak je **limfom**, koji je uzrok smrti skoro 16% osoba s AIDS-om i predstavlja početni znak AIDS-a kod 3–4%. I ovaj karcinom je povezan s humanim virusom 8 (HHV-8). Limfom se odnosi na rak limfnih čvorova i drugih limfoidnih tkiva u tijelu. Postoje mnoge vrste limfoma. Neke vrste, poput ne-Hodgkinovog limfoma i Hodgkinovog limfoma, povezane su s HIV-om. Rak grlića materice češće se javlja kod osoba s AIDS-om zbog povezanosti s humanim papiloma virusom (HPV). Rak konjunktive je također češći kod osoba s HIV-om.

U studiji na 6.036 pacijenata zaraženih HIV-om koji su postigli suzbijanje HIV-a ART-om, istraživači su otkrili da je učestalost ne-Hodgkinovog limfoma (NHL) i dalje visoka (171 na 100.000 osoba, daleko premašujući stopu od 10 do 20 na 100.000 osoba zabilježenih u HIV-neinficiranim populacijama. Visoka učestalost NHL opažena je čak i kod bolesnika s najmanjim brojem CD4 >200 stanica/ μ l (140 na 100.000). Uzimajući u obzir stariju dob, bijelu rasu, muški spol, HCV koinfekciju i vremenski promjenjiv broj CD4 stanica, rizik od NHL bio je veći kada je HIV viremija bila iznad granice otkrivanja (50 kopija/ml).



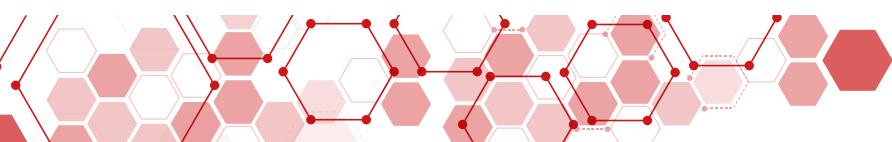


Infekcije i bolesti povezane sa HIV-om				
Bakterijske infekcije	Glijivične infekcije	Virusne infekcije	Parazitske infekcije	Druga bolesti
Tuberkuloza	<i>Candida</i> ezofagitis	Herpes simplex virus (HSV)	Toksoplazmoza	Kapošijev sarkom (KS)
Bakterijske respiratorne infekcije	Kriptokoza	Varicella-zoster virus (VZV)	Kriptosporoidoza	Ne-Hodgkinov limfom (NHL)
Bakterijske enterične infekcije	Histoplazmoza	Citomegalovirus (CMV)	Mikrosporoidoza	Rak grlića maternice
Atipična mikobakterioza	<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonija (PCP)	Humani herpes virus 8 (HHV8), također poznat kao herpes virus Kapošijevog sarkoma (KSHV)	Izosporijaza	Vakuolna mijelopatija
Bartoneloza	Kokcidiodiomikoza	Humani papiloma virus (HPV)	Lišmanijaza	
		Progresivna multifokalna leukoencefalopatija		
		Hepatitis B i C (prirodni tijek infekcije pogoršava koinfekcija HIV-om)		



Legenda: TB – tuberkuloza; KS – Kapošijev sarkom; PCP – *Pneumocystis carinii* pneumonija; SCAP – teška vanbolnička pneumonija; VZV – varicella zoster virus; HSV – herpes simplex virus.

BMC Research Notes volume 11, Article number: 604 (2018)





Trajno suzbijanje virusa eliminira većinu, ali ne i sve OI. Tuberkuloza, pneumokokna bolest i dermatomalni zoster primjeri su zaraznih bolesti koje se javljaju u većoj učestalosti kod osoba s HIV-om, bez obzira na broj CD4. Međutim, vjerojatnost da se dogodi svaka od ovih OI razlikuje se obrnuto od broja CD4. Kada se pojave određene OI – ponajprije tuberkuloza i sifilis – one mogu povećati virusno opterećenje plazme, što ubrzava napredovanje HIV-a i povećava rizik od prijenosa HIV-a. Stoga kliničari i dalje moraju biti upućeni u prevenciju i liječenje OI povezanih s HIV-om.

Budući da je većina AIDS-indikatorskih infekcija posljedica endogene reaktivacije prethodno stečenog patogena, učestalost prijavljenih OI djelomično odražava geografsku specifičnost endemskih infekcija. Na primjer, toksoplazmoza i kriptokokoza se češće razvijaju u Africi i na Haitiju. Slično tome, rizik od vanplućne tuberkuloze u SAD-u je među osobama rođenim u inozemstvu, najviše na Haitiju, Filipinima, u Srednjoj Americi i Africi. Među osobama rođenim u SAD-u, oni s povećanim rizikom za vanplućnu tuberkulozu uključuju stanovnike juga i sjeveroistoka, crnke i latinoamerikance, te intravenske korisnike droga.

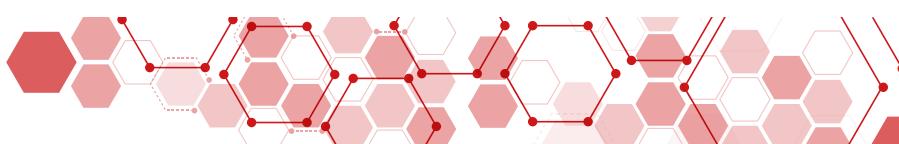
Broj CD4	Organizmi koje treba uzeti u obzir	Klinički tragovi
>500	Organizmi stečeni u zajednici	Veća vjerojatnost za dobivanje bakterijske pneumonije, veća vjerojatnost reaktivacije HSV i zoztera
200-500	Tuberkuloza	Hemoptiza, noćno znojenje, gubitak težine
	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Hipoksija izazvana aktivnošću, intersticijski infiltrati, ↑ LDH
	Kriptosporidija	Obilni vodenasti proljev
	Candida	Oralna kandidijaza, oralne lezije
<200	Gljivična pneumonija	Kavitarne lezije ili difuzni infiltrati na rendgenskom snimku
	Toksoplazmoza	Lezije koje povećavaju prsten na CT mozga
	Kandidozni, HSV ili CMV ezofagitis	Odinofagija, disfagija
	Citomegalovirus	Vizualne promjene, ezofagitis, enteritis, encefalitis
<50	Kriptokokoza	Glavobolja, promijenjen mentalni status
	<i>Mycobacterium avium</i> kompleks	Noćno znojenje, gubitak tjelesne težine, proljev, malaksalost
	Primarni CNS limfom (povezan sa EBV)	Fokalni neurodeficiti, napadaji, gubitak tjelesne težine, konfuzija

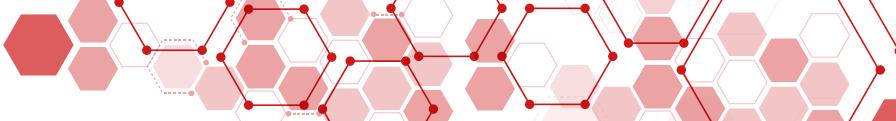
Board Certified Internal Medicine Hospitalist, GrepMed Editor in Chief <https://www.instagram.com/grepmed>

Bakterijska upala pluća i PCP su najčešći uzroci obolijevanja povezanog s HIV-om, a ponavljajuća pneumonija (dvije ili više epizoda u razdoblju od jedne godine) su stanja koja definiraju AIDS. Bakterijska pneumonija može biti prva manifestacija HIV infekcije i može se pojaviti u bilo kojoj fazi HIV bolesti i na bilo kojoj razini broja CD4. Visoke stope bakterijske pneumonije kod osoba zaraženih HIV-om vjerojatno su rezultat višestrukih čimbenika, uključujući kvalitativne defekte B-stanica koji umanjuju sposobnost proizvodnje antitijela specifičnih za patogene; oslabljena funkcija ili brojevi neutrofila ili oboje. Čimbenici rizika povezani s povećanim rizikom od bakterijske upale pluća uključuju nizak broj CD4 (<200 stanica/mm³), povremeni prekid primjene ART-a, pušenje cigareta, uporabu injekcijskih droga i kronični virusni hepatitis.

Ostali specifični uzročnici se javljaju relativno rijetko i uključuju infekcije citomegalovirusom (CMV), *Aspergillus*, *cryptococcus* i *herpes simplex* virus.

Korištenje kombinirane ART je smanjilo učestalost svih tih komplikacija, s dokazom o većem padu PCP-a nego u bakterijskoj pneumoniji. Dugotrajna primjena profilakse protiv *Pneumocystis* (posebno trimetoprim-sulfametoksazol-TMP/SMX) i *Mycobacterium avium* kompleksa (makrolidni antibiotici) smanjuje učestalost bakterijske pneumonije. Kod osoba inficiranih HIV-om, kao i kod osoba koje nisu inficirane HIV-om, vrste *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus* su





najčešće identificirani uzročnici bakterijske pneumonije stečene u zajednici. Atipični bakterijski patogeni kao što su *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydophila species* zabilježeni su kao rijetki uzročnici pneumonije stečene u zajednici.

S obzirom na povećanu učestalost tuberkuloze, kod osoba zaraženih HIV-om dijagnozu tuberkuloze treba uvijek uzeti u obzir kod pacijenata koji imaju upalu pluća. Cijepljenje protiv *S. pneumoniae* i gripe i primjena kombinacije ART-a su važne mjere u prevenciji bakterijske pneumonije. Osobe inficirane HIV-om koje nikada nisu primile pneumokokno cjepivo trebale bi primiti jednu dozu bez obzira na broj CD4. Bolesnici s brojem $CD4 \geq 200$ stanica/mm³ trebali bi zatim primiti dozu 23-valentnog PPV-a (PPV23) najmanje 8 tjedana kasnije.

Trajanje zaštitnog učinka PPV23 nije poznato; preporučuje se jednokratno ponovno cijepljenje s PPV ako je prošlo 5 godina od primjene prve doze. Inaktivirano cjepivo protiv gripe treba primijeniti godišnje tijekom sezone gripe svim HIV-om zaraženim osobama.

Pneumocystis pneumonia (PCP) je uzrokovana gljivicom *Pneumocystis jirovecii* (prije *Pneumocystis carini*). Inicijalna infekcija s *P. jirovecii* se obično javlja u ranom djetinjstvu; dvije trećine zdrave djece ima antitijela na *P. jirovecii* u dobi od 2 do 4 godine. Bolest se javlja uslijed stjecanja nove infekcije i reaktivacije latentne infekcije. PCP je povezan s 20–40% smrtnosti kod osoba s dubokom imunosupresijom. Približno 90% slučajeva PCP-a dogodilo se kod bolesnika s CD4 T-limfocitima <200 stanica/mm³. Učestalost PCP-a se znatno smanjila uz široku primjenu PCP profilakse i ART-a. Većina slučajeva se sada javlja kod bolesnika koji nisu svjesni svoje HIV infekcije i kod osoba s uznapredovalom imunosupresijom (broj CD4 <100 stanica/mm³). Pacijenti s PCP-om često imaju karakteristike respiratornog zatajenja kao što su otežano disanje i cijanoza. Simptomi mogu biti vrlo ozbiljni; napad PCP-a može dovesti do smrti ako se ne liječi rano i učinkovito. Hipoksemija, najkarakterističnija laboratorijska abnormalnost, može se kretati od blage do teške. Radiografija prsnog koša obično pokazuje difuznu, bilateralnu, simetričnu intersticijsku infiltraciju koji potječe iz hilusa u obliku leptira. Također se javljaju atipične radiografske prezentacije, kao što su čvorići, ciste, asimetrična lokalizacija gornjeg režnja, intratorakalna adenopatija i pneumotoraks. Spontani pneumotoraks kod bolesnika s HIV infekcijom treba podići sumnju na PCP. Kavitacija i pleuralni izljev su rijetki u odsutnosti drugih plućnih patogena ili malignosti. Kompjuterizirana tomografija (CT) je korisna dodatna metoda, pošto će čak i kod pacijenata s umjerenim simptomima i normalnim rendgenskim snimkom prsnog koša CT biti abnormalan, pokazujući promjene u vidu "mlječnog stakla" koje mogu biti neujednačene, dok normalan CT ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost. Budući da klinička slika, krvni testovi i rendgenske snimke prsnog koša nisu patognomonični za PCP, i zato što se organizam ne može rutinski kultivirati, histopatološka ili citopatološka dijagnostika organizama u tkivu, bronhoalveolarni lavat (BAL) ili inducirani uzorci sputuma su potrebni za konačnu dijagnozu. Lančana reakcija polimeraze (PCR) je alternativna metoda za dijagnosticiranje PCP-a. PCR je vrlo osjetljiv i specifičan za otkrivanje *Pneumocystisa*; međutim, PCR ne može pouzdano razlikovati kolonizaciju od bolesti. TMP-SMX je tretman izbora za PCP. TMP-SMX je jednako učinkovit kao i parenteralni pentamidin. Bolesnici s dokumentiranim ili sumnjivim PCP-om i umjerenom do teškom bolešću, definiranom $pO_2 <70$ mm Hg trebaju primiti pomoćne kortikosteroide što je prije moguće i svakako u roku od 72 sata nakon početka PCP terapije. Dosada nema dokaza o optimalnoj dozi ili trajanju kortikosteroidne terapije. Preporučen je sljedeći 21-dnevni oralni režim s prednizonom: 40 mg oralno dva puta dnevno tijekom 1–5 dana, 40 mg jednom dnevno 1–6 dana, i 10 i 20 mg jednom dnevno tijekom 11. do 21. dana. Ako je potrebna parenteralna primjena, preporučuje se uporaba metilprednizolona u 75% odgovarajuće doze prednizona. Preporučena doza prednizona za djecu je 1 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno tijekom 1–5 dana, 0,5 mg/kg jednom dnevno 6–10 dana i 0,5 mg/kg jednom dnevno tijekom 11. do 21. dana. Alternativni terapijski režimi uključuju dapson i TMP, koji mogu imati učinkovitost sličnu TMP-SMX i manje nuspojava. Odrasle osobe i adolescenti inficirani HIV-om, uključujući i trudnice, trebaju primiti kemoprofilaksu protiv PCP-a ako imaju broj CD4 <200 stanica/mm³, te osobe koje imaju postotak CD4 stanica $<14\%$. ART treba započeti kod pacijenata koji već nisu na njemu, u roku od dva tjedna od dijagnoze PCP-a. Paradoksalni imunološki rekonstruktivni sindrom (IRIS) je rijedak nakon PCP-a.

Mnogi gastrointestinalni poremećaji povezani s HIV-om kao što su *Candida esophagitis*, bilijarna kryptosporidioza i citomegalovirusni (CMV) kolitis, predstavljaju OI koje su rezultat napredne





imunosupresije, dok drugi gastrointestinalni procesi, kao što je kronični virusni hepatitis B ili C infekcije, mogu se pojaviti u bilo kojoj fazi HIV bolesti.

Promjene u ustima uključuju soor (uzrokovani gljivom *Candida*), oralnu vlasastu leukoplakiju (posljedica infekcije EBV-om) i aftozne ulceracije. **Oralna vlasasta leukoplakija** se javlja u vidu bijelih lezija duž lateralnih strana jezika.

Bolesti jednjaka često se javljaju među osobama s HIV-om i obično uzrokuju simptome disfagije, odinofagije, mučninu, anoreksiju i gubitak težine. Najčešći je **infektivni ezofagitis**, koji je rezultat infekcije s *Candida albicans*, ali također može biti uzrokovani virusima, kao što su virus *herpes simplex* (HSV), CMV i *varicella zoster* (VZV), a rjeđe drugim infektivnim agensima.

Česte su ulceracije jednjaka uzrokovane CMV i virusom *herpes simplex*.

Bolesnici s uznapredovalom HIV bolešću sa ili bez prisutnosti oralne kandidijaze trebaju biti empirijski tretirani za ezofagealnu kandidozu antifungalnom terapijom (npr. flukonazol 100 mg/dan). Najviše bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću (do 77%) koji ne reagiraju na antifungalnu terapiju imaju ulceracije jednjaka.

Rizik od **bakterijske dijareje** varira prema broju CD4 T-limfocita i najveći je kod osoba s <200 CD4 stanica/mm³. Bakterije koje se najčešće izoliraju iz kulture kod HIV-om inficiranih osoba su *Salmonella* (osobito *Salmonella enterica* i *Enteritidis*), *Shigella* i *Campylobacter*. Infekcija povezana s *Clostridium difficile* (CDI) česta je kod pacijenata zaraženih HIV-om; nizak broj CD4 (<50 stanica/mm³) je neovisni čimbenik rizika za bolesti uz tradicionalne rizične čimbenike kao što je izloženost zdravstvenoj ustanovi ili antibioticima.

Neke spolno prenosive **rektalne infekcije** (npr. proktitis zbog *lymphogranuloma venereum* ili *Neisseria gonorrhoeae*) mogu proizvesti simptome slične onima kod kolitisa zbog *Salmonelle*, *Shigelle* i *Campylobacter spp.* Ako kultura stolice ne uspije dati enterične bakterijske patogene kod bolesnika sa simptomima proktitisa ili kolitisa, treba razmotriti dijagnostičku procjenu spolno prenosivih bolesti s anoskopijom i biopsijom.

Bolesti žučnog mjehura i žučnog stabla koje pogađaju osobe s HIV-om uključuju uobičajena stanja koja nisu povezana s AIDS-om, kao što je holelitijaza, i stanja povezana s AIDS-om, kao što je akalkulozni holecistitis i holangiopatija. CMV, *Cryptosporidium* i *microsporidia* su patogeni koji su najčešće povezani s akalkuloznim holecistitisom. Uporaba inhibitora proteaze atazanavira može dovesti do razvoja žučnih kamenaca koji sadrže znatne koncentracije lijeka.

Bolest jetre može biti posljedica akutnog ili kroničnog virusnog hepatitisa (razmatra se u poglavljju o virusnim hepatitismima).

Toksoplazmatski encefalitis (TE) uzrokuje protozoa *Toxoplasma gondii*. Čini se da se bolest javlja gotovo isključivo zbog reaktivacije latentnih cista u tkivu. Primarna infekcija je povremeno povezana s akutnom cerebralnom ili diseminiranom bolešću. Klinička bolest je rijetka među pacijentima s brojem CD4 T-limfocita >200 stanica/ μ L. Pacijenti s brojem CD4 <50 stanica/ μ L su u najvećem riziku. Primarna infekcija nastaje nakon jedenja nedovoljno kuhanog mesa koje sadrži ciste tkiva ili ingestije oocista koje su izbačene u mačijem izmetu. U SAD-u je važan čimbenik rizika konzumiranje sirovih školjki i ostriga. Do 50% osoba s dokumentiranom primarnom infekcijom nema prepoznatljiv čimbenik rizika. Infekcija se može dogoditi u plućima, mrežnici oka, srcu, gušterići, jetri, debelom crijevu, testisima i mozgu.

Među pacijentima s AIDS-om, najčešći klinički prikaz infekcije *T. gondii* je žarišni encefalitis s glavoboljom, zbuњenošću ili motoričkom slabošću i povišenom temperaturom. Žarišne neurološke abnormalnosti mogu biti prisutne pri fizikalnom pregledu, a u nedostatku liječenja, napredovanje bolesti rezultira napadajima, omamljenošću, komom i smrću.

CT ili magnetska rezonancija (MRI) mozga obično će pokazati višestruke lezije koje pojačavaju kontrast u sivoj tvari korteksa ili bazalnih ganglija, često s pridruženim edemom. Pacijenti zaraženi HIV-om s TE su seropozitivni na antitijela protiv toksoplazme imunoglobulin G (IgG). Antitijela protiv toksoplazme imunoglobulin M (IgM) su obično odsutna. Otkrivanje *T. gondii* PCR-om u likvoru ima visoku specifičnost (96–100%), ali nisku osjetljivost (50%), posebno nakon što je započeta specifična antitoksoplazmatska terapija. Diferencijalna dijagnoza žarišne neurološke bolesti kod bolesnika s AIDS-om najčešće uključuje primarni limfom SŽS-a i progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju (PML). U nedostatku upalnog sindroma imunološke rekonstitucije





(IRIS), PML (ali ne i limfom) može se razlikovati na temelju slike dijagnostike. Kod bolesnika s *mass* lezijama, otkrivanje EBV i JCV PCR-om u likvoru sugerira limfom SŽS-a, odnosno PML.

HIV-om zaražene osobe bi trebale biti testirane na IgG antitijela na toksoplazmu ubrzo nakon što im se dijagnosticira HIV kako bi se otkrila latentna infekcija *T. gondii*. Također ih treba savjetovati u svezi s izvorima infekcije toksoplazmom, posebno ako im nedostaju IgG antitijela na toksoplazmu. Tokosoplazma-seropozitivni bolesnici koji imaju broj CD4 <100 stanica/ μL trebali bi dobiti profilaksu protiv TE. Svi pacijenti kojima prijeti toksoplazmoza također su u opasnosti od razvoja pneumonije *Pneumocystis jirovecii* (PCP) i trebali bi primiti PCP profilaksu. Njima treba upravljati na sljedeći način: pacijenti koji primaju trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) ili atovakon za PCP profilaksu ne zahtijevaju dodatne lijekove; pacijentima koji primaju dapson treba dodati režim pirimetamina i leukovorina ili prebaciti na TMP-SMX ili atovakon. Dnevna doza TMP-SMX tablete, koja je preferirani režim za PCP profilaksu, također je učinkovita protiv TE i preporučuje se. Alternativa je TMP-SMX, jedna tableta dvostrukog jačine tri puta tjedno. Ako pacijenti ne mogu tolerirati TMP-SMX, preporučena alternativa je dapson-pirimetamin plus leukovorin, koji je također učinkovit protiv PCP-a.

Profilaksu protiv TE treba prekinuti kod odraslih i adolescentnih bolesnika koji primaju ART i čiji se broj CD4 povećava na >200 stanica/ μL duže od 3 mjeseca.

Početna terapija izbora za TE se sastoji od kombinacije pirimetamina plus sulfadiazin i leukovorin. Pirimetamin učinkovito prodire u parenhim mozga, čak i u odsustvu upale. Pirimetamin plus klindamicin plus leukovorin je preferirani alternativni režim za pacijente s TE koji ne mogu tolerirati sulfadiazin ili ne reagiraju na terapiju prve linije. Ova kombinacija, međutim, ne sprječava PCP, te se stoga mora primijeniti dodatna PCP profilaksa. Međutim, ako pirimetamin nije dostupan, TMP-SMX treba koristiti umjesto pirimetamin-sulfadiazina ili pirimetamin-klindamicina. Ne postoji parenteralna formulacija pirimetamina, a jedini široko dostupan parenteralni sulfonamid je sulfametoksazol, TMP-SMX.

Iako se tuberkuloza može sprječiti i izlječiti, globalni je vodeći uzrok smrti od zarazne bolesti. Tuberkuloza je vodeći uzrok morbiditeta i smrtnosti među ljudima koji žive s HIV-om širom svijeta (vidjeti poglavje o tuberkulozi). Organizmi kompleksa ***Mycobacterium avium*** (MAC) su svugdje prisutni u okolišu. U doba prije dostupnosti učinkovitog ART-a, *M. avium* je bio etiološki agens kod >95% PLHIV s naprednom imunosupresijom kod kojih je nastala diseminirana MAC bolest. MAC bolest se obično javlja kod PLHIV osoba s brojem CD4 T-limfocita (CD4) <50 stanica/ mm^3 . Incidencija diseminirane MAC bolesti iznosi 20–40% kod PLHIV s naprednom imunosupresijom u odsutnosti učinkovitog ART-a ili kemoprofilakse. Ukupna incidencija MAC bolesti među PLHIV je nastavila opadati u modernoj ART eri na trenutnu razinu od <2 slučaja MAC-a kao prve OI. Uz broj CD4 <50 stanica/ mm^3 , čimbenici povezani s povećanim rizikom od MAC-bolesti su razina HIV RNA u plazmi >1.000 kopija/ml i kontinuirana replikacija virusa unatoč ART-u. Simptomi mogu uključivati povišenu temperaturu, noćno znojenje, gubitak kilograma, umor, proljev i bolove u stomaku. Laboratorijske abnormalnosti posebno povezane s diseminiranom MAC bolešću uključuju anemiju (često nerazmjeru onoj koja se očekuje u fazi HIV-a) i povišenu razinu alkalne fosfataze u jetri. Hepatomegalija, splenomegalija, ili limfadenopatija (paratrahealna, retroperitonealna, paraaortna ili rjeđe periferna) mogu se identificirati fizičkim pregledom ili CT ili MRI pretragom. Lokalizirani sindromi uključuju cervikalni, intraabdominalni ili medijastinalni limfadenitis, upalu pluća, perikarditis, osteomielitis, apscese kože ili mekih tkiva, burzitis, čireve genitalija ili infekciju SŽS-a. Dijagnoza diseminirane MAC bolesti se temelji na kompatibilnim kliničkim znakovima i simptomima povezanim s izolacijom MAC-a iz kultura krvi, limfnih čvorova, koštane srži ili drugih normalno sterilnih tkiva ili tjelesnih tekućina.

Primarna profilaksa protiv diseminirane MAC bolesti se ne preporučuje odraslima i adolescentima s HIV-om koji odmah započnu ART. Osobe s HIV-om koje ne primaju ART ili koje i dalje ostaju viremične na ART-u ali nemaju trenutne mogućnosti za potpuno supresivni režim ART-a, trebale bi primati kemoprofilaksu protiv MAC bolesti ako imaju broj CD4 <50 stanica/ mm^3 . Primarnu MAC profilaksu, ako je prethodno započeta, treba prekinuti kod odraslih i adolescenta koji nastavljaju s potpuno supresivnim ART režimom. Početno liječenje MAC bolesti bi se trebalo sastojati od dva ili više antimikrobacijskih lijekova za sprječavanje ili odgađanje pojave rezistencije. Klaritromicin je preferirano prvo sredstvo; azitromicin može zamijeniti klaritromicin kada





interakcije s lijekovima ili netolerancija isključuje uporabu klaritromicina. Testiranje MAC izolata na osjetljivost na klaritromicin ili azitromicin preporučuje se svim ljudima s HIV-om. Etambutol je preporučeni drugi lijek za početno liječenje MAC bolesti. Neki bi kliničari dodali rifabutin kao treći lijek. Jedno randomizirano kliničko ispitivanje je pokazalo da je dodavanje rifabutina u kombinaciju klaritromicina i etambutola poboljšalo preživljenje, a u dva randomizirana klinička ispitivanja je ovaj pristup smanjio pojavu rezistencije na lijekove kod osoba s AIDS-om i diseminiranom MAC bolešću.

Osobe s HIV-om će trebati kontinuirano antimikrobakterijsko liječenje osim ako ART rezultira imunološkom rekonstitucijom. S obzirom na složene interakcije lijekova, ako se koristi rifabutin, prilagodba doze je potrebna osobama s HIV-om koje primaju inhibitore proteaze (PI), efavirenc, rilpivirin ili doravirin; rifabutin se ne smije koristiti s elvitegravirom/kobicistatom ili biktegravirom.

Orofaringealna i ezofagealna kandidijaza je česta kod bolesnika zaraženih HIV-om. Veliku većinu takvih infekcija uzrokuje *Candida albicans*, iako su posljednjih godina zabilježene i infekcije uzrokovane drugim vrstama *Candida*. Pojava kandidoze orofaringeala ili jednjaka prepoznat je kao pokazatelj imunološke supresije i najčešće se opaža kod bolesnika s brojem CD4 T-limfocita <200 stanica/mm³. Pojava ART-a je dovela do drastičnog pada prevalencije orofaringealne i ezofagealne kandidoze.

Orofaringealnu kandidijazu karakteriziraju bezbolne, bijele lezije nalik plaku koje se mogu pojaviti na usnoj površini, tvrdom ili mekom nepcu, sluznici orofaringsa ili površini jezika. Lezije se lako mogu sastrugati pomoću depresora za jezik ili drugog instrumenta. Budući da dio bolesnika zaraženih HIV-om s orofaringealnom kandidijazom također očituje zahvaćenost jednjaka, kliničari bi trebali utvrditi postoje li simptomi koji upućuju na bolest jednjaka kod bolesnika s orofaringealnom kandidijazom. Kandidijaza jednjaka se obično javlja s retrosternalnom pekućom bolji ili nelagodom zajedno s odinofagijom. Endoskopskim pregledom se otkrivaju bjelkasti plakovi slični onima uočenim kod orofaringealne bolesti. Povremeno plakovi mogu napredovati do površinskih ulceracija sluznice jednjaka sa središnjim ili perifernim bjelkastim eksudatima.

Citomegalovirus (CMV) je dvolančani DNA virus u obitelji herpes virusa koji može uzrokovati diseminiranu ili lokaliziranu bolest kod HIV zaraženih pacijenata s naprednom imunosupresijom. Većina kliničkih bolesti javlja se kod osoba koje su prethodno zaražene CMV-om (seropozitivnim) i stoga predstavljaju ili reaktivaciju latentne infekcije ili ponovnu infekciju novim sojem. Bolest organa uzrokovana CMV-om javlja se kod bolesnika s naprednom imunosupresijom, obično s CD4 T-limfocitima <50 stanica/mm³, koji ili ne primaju ili nisu reagirali na ART. Ostali čimbenici rizika uključuju prethodne OI, visoku razinu CMV viremije (najčešće mjerenu lančanom reakcijom polimeraze [PCR]) i visoku razinu HIV RNA u plazmi (> 100 000 kopija/ml). Prije snažnog ART-a, približno 30% pacijenata s AIDS-om imalo je CMV retinitis. Incidencija novih slučajeva CMV-ove bolesti se smanjila za ≥95% s pojmom ART-a.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) je oportunistička infekcija SŽS-a, uzrokovana virusom poliomu JC (JCV) i karakterizirana fokalnom demijelinizacijom. Virus ima globalnu distribuciju, sa seroprevalencijom 39–69% među odraslima. Primarna JCV infekcija se obično javlja asimptomatski u djetinjstvu. Prije pojave kombinirane ART, PML se razvijao kod 3–7% bolesnika s AIDS-om i gotovo je uvijek bio smrtonosan; spontane remisije su bile rijetke. Rasprostranjenom primjenom ART-a u razvijenom svijetu, incidencija PML-a se znatno smanjila. Iako je većina OI SŽS-a gotovo u potpunosti spriječena kada se broj CD4 T-limfocita održava iznad 100–200 stanica/mm³, PML se i dalje ponekad može pojaviti kod pacijenata koji se učinkovito liječe ART-om. PML se očituje kao žarišni neurološki deficit, obično s podmuklim početkom i stalnim napredovanjem. Budući da demijelinizirajuće lezije mogu uključivati različita područja mozga, specifični se deficit razlikuju od pacijenta do pacijenta. Bilo koja regija SŽS-a može biti zahvaćena, iako se čini da su neka područja preferirana, uključujući zatiljne režnjeve (s hemianopsijom), frontalne i tjemene režnjeve (afazija, hemipareza i hemisenzorni deficit). Početno prepoznavanje PML-a se oslanja na kombinaciju kliničkih i neuroradioloških snimki: postojano napredovanje žarišnih neuroloških deficitova s MRI gotovo uvijek pokazuje izrazite lezije bijele tvari u područjima mozga koja odgovaraju kliničkim deficitima. Uobičajeni prvi korak u potvrđivanju dijagnoze je ispitivanje cerebrospinalne tekućine lančanom reakcijom polimeraze (PCR) na





prisutnost JCV DNA. Test je pozitivan kod približno 70–90% bolesnika koji ne uzimaju ART, za koje se pozitivan rezultat može smatrati dijagnostičkim u odgovarajućem kliničkom kontekstu, JCV može biti otkriven u likvoru kod samo 60% bolesnika liječenih ART-om. Budući da virusno opterećenje JCV DNA u likvoru može biti vrlo malo čak i s aktivnim PML-om, poželjne su vrlo osjetljive PCR performanse. Sada su dostupni osjetljivi testovi koji otkrivaju samo 50 kopija/ml. Otkrivanje virusa JCV u likvoru u bilo kojoj količini s odgovarajućim kliničkim nalazima snažno podržava dijagnozu PML.

Kriptokokozu uzrokuje infekcija gljivom *Cryptococcus neoformans*. Kriptokokoza obično zahvaća pluća ili SŽS (mozak i leđnu moždinu), ali može utjecati i na druge dijelove tijela. Nastaje udisanjem zemlje zagađene inkapsuliranim kvasnicama *Cryptococcus neoformans*. Upala moždanih ovojnica se u pravilu iskazuje mikroskopskim multifokalnim intracerebralnim lezijama. Meningealni granulomi i veće fokalne lezije mozga mogu biti prisutni. Inflamacija nije opsežna; bolesnik je obično subfebrilan, ali može biti afebrilan. Kriptokokni meningitis kod oboljelih od AIDS-a može izazvati minimalne ili nikakve simptome, a parametri likvora mogu biti normalni izuzev pozitivnog nalaza na mnoge kvasnice. Većina se simptoma kriptokoknog meningitisa pripisuje edemu mozga, a obično su nespecifični, uključujući glavobolju, nejasan vid, smetenost, depresiju, agitaciju ili druge promjene ponašanja. Izuzev klijenuti očiju ili lica (mišićna slabost, otežano ili nemoguće izvođenje kretnji, oduzetost), žarišni znakovi su rijetki sve do relativno kasnog stadija bolesti. Sljepilo se može razviti zbog edema mozga ili izravnog zahvaćanja optičkog trakta.

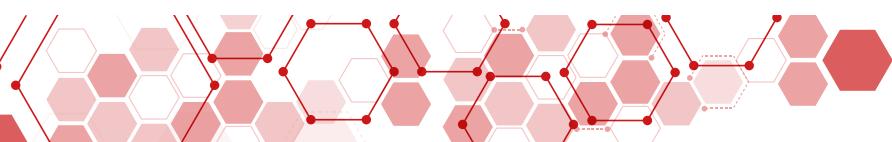
Plućna kriptokokoza se obično iskazuje asimptomatskim i primarnim lezijama pluća koje prolaze spontano. Kod imunokompetentnih ljudi, ove izolirane plućne lezije ponekad zacijele spontano, bez diseminacije, čak bez antimikotične terapije. Pneumonija obično uzrokuje kašalj i druge nespecifične respiratorne simptome. Međutim, kriptokokna infekcija pluća u sklopu AIDS-a može se manifestirati teškom, progresivnom pneumonijom s akutnom dispnejom i radiološkim nalazom koji upućuje na infekciju *Pneumocystis*. Diseminacija može nastati kod svake inficirane osobe. Dermatološko širenje je najčešće, a očituje se pustularnim, papularnim, nodularnim ili ulceriranim lezijama, koje katkad sliče na akne, *molluscum contagiosum* ili bazocelularni karcinom.

Kultura daje konačnu dijagnozu. Uzročnici se najčešće nalaze u likvoru, sputumu i mokraći, a hemokulture mogu biti pozitivne u teškim infekcijama, osobito kod oboljelih od AIDS-a. Kod diseminirane kriptokokoze s meningitisom, *C. neoformans* se često izoluje iz urinokulture, a prostatična žarišta infekcije ponekad perzistiraju unatoč uspješnom odstranjenju uzročnika iz SŽS-a. Na dijagnozu jako upućuje identifikacija inkapsuliranih pupajućih kvasnica u razmazima tjelesnih tekućina, sekreta, eksudata ili drugih uzoraka. Povećani proteini u likvoru i mononuklearna pleocitoza su uobičajen nalaz kod kriptokoknog meningitisa, a katkad prevladava neutrofilija. Glukoza je često niska. U slučaju izolirane bolesti pluća ili urotrakta, daje se flukonazol 400 mg PO 1×/dan. Za težu bolest, daje se flukonazol 400 mg PO 1×/dan plus flucitozin 25 do 37.5 mg/kg 4×/dan kroz 10 tjedana. Za meningitis, standardni režim je amfotericin B plus flucitozin 25 mg PO kroz 6 do 10 tjedana. Gotovo svi oboljeli od AIDS-a trebaju terapiju održavanja doživotno. Flukonazol 200 mg PO 1×/dan ima prednost, ali je prihvativ i itrakonazol u istoj dozi. Isto tako, mogu se IV davati tjedne doze amfotericina B.

Encefalopatija povezana s HIV-om – Ovaj poremećaj mozga se može pojaviti kao dio akutne HIV infekcije ili može biti posljedica kronične HIV infekcije. Njegov točan uzrok nije poznat, ali smatra se da je povezan s infekcijom mozga HIV-om i nastalom upalom.

Iako se specifični simptomi razlikuju od osobe do osobe, oni mogu biti dio jednog poremećaja poznatog kao AIDS demencijski kompleks ili ADC. Ostala imena za ADC su demencija povezana s HIV-om i HIV/AIDS encefalopatija. Uobičajeni simptomi uključuju pad u razmišljanju ili ili kognitivnim funkcijama kao što su pamćenje, razmišljanje, prosuđivanje, koncentracija i rješavanje problema. Ostali česti simptomi su promjene u ličnosti i ponašanju, govorni i motorički problemi poput nespretnosti i loše ravnoteže. Kada su ovi simptomi dovoljno ozbiljni da ometaju svakodnevne aktivnosti, može se opravdati dijagnoza demencije.

Kompleks AIDS demencije se obično javlja kada broj CD4+ padne na manje od 200 stanica/ μL . To je možda prvi znak AIDS-a. Pojavom ART-a, učestalost ADC-a je opala. ART ne samo da može spri-



ječiti ili odgoditi pojavu AIDS demencijskog kompleksa kod osoba s HIV-om, već može poboljšati i mentalnu funkciju kod ljudi koji već imaju ADC. Kompleks AIDS demencije je uzrokovani samim virusom HIV-a, a ne od OI koje se često javljaju u uznapredovalom HIV-u. Za razliku od gotovo svih ostalih oblika demencije, obično se javlja kod mlađih ljudi.

U demenciji koja je isključivo povezana s HIV-om, supkortikalne patološke promjene nastaju kada se zaraženi makrofagi ili mikrogljische stanice infiltriraju u duboku sivu tvar (tj. bazalne ganglije, talamus) i bijelu tvar. Prevalencija demencije u kasnoj fazi HIV infekcije kreće se od 7% do 27%, ali 30% do 40% može imati blaže oblike. Incidencija je obrnuto proporcionalna broju CD4. Simptomi i znakovi demencije povezane s HIV-om mogu biti slični onima kod drugih demencija. Rane manifestacije uključuju usporeno razmišljanje i izražavanje, poteškoće u koncentraciji i apatiju. Motorički pokreti su usporeni; ataksija i slabost mogu biti očigledni. Nenormalni neurološki znakovi mogu uključivati paraparezu, spastičnost donjih ekstremiteta, ataksiju i ekstenzorsko-planterne odgovore. Ponekad je prisutna manija ili psihosa. Kod akutnog pogoršanja je neophodna klinička procjena koja uključuje mjerjenje broja CD4 ćelija, HIV virusno opterećenje, MRI i lumbalnu punkciju. Ako pacijenti za koje je poznato da imaju HIV infekciju imaju simptome koji upućuju na demenciju, opća dijagnoza demencije se potvrđuje na temelju uobičajenih kriterija, uključujući sljedeće: Kognitivni ili bihevioralni (neuropsihijatrijski) simptomi ometaju sposobnost funkcioniranja na poslu ili obavljanja uobičajenih svakodnevnih aktivnosti. Ovi simptomi predstavljaju pad u odnosu na prethodne razine funkcioniranja. Treba uraditi MRI, s kontrastom i bez njega, kako bi se identificirali drugi uzroci demencije, a ako MRI ne utvrdi kontraindikacije za lumbalnu punkciju, također treba uraditi lumbalnu punkciju. Nalazi demencije povezane s HIV-om u kasnim fazama mogu uključivati difuzne hiperintenzitete bijele tvari koji ne pojačavaju, cerebralnu atrofiju i povećanje klijetke. Pacijenti s HIV infekcijom i neliječenom demencijom imaju lošiju prognozu (prosječno očekivano trajanje života 6 mjeseci) od onih bez demencije. Primarni tretman demencije povezane s HIV-om je ART, koja povećava broj CD4 i poboljšava kognitivne funkcije.

Antimikrobna profilaksa, uz ART, indicirana je i kod bolesnika s ozbiljnom imunosupresijom i rezultirajućim povećanim rizikom od OI. Antimikrobna profilaksa se može sigurno prekinuti kada broj CD4 stanica bude $>200/\mu\text{L}$ duže od šest mjeseci nakon početka ART-a. Sljedeća tablica prikazuje uobičajene organizme koji uzrokuju oportunističku bolest kod HIV/AIDS pacijenata ispod određenih pragova broja CD4 stanica.

Infektivne bolesti

HIV/AIDS i Oportunističke infekcije

Oportunističke infekcije

Sumarne preporuke profilakse oportunističkih infekcija za HIV u SAD-u (JAMA 2018.320.379)			
CD4	Oportunistička infekcija	Profilaksa	Kriterij za D/C
Bilo koji broj CD4	Influenza, HAV, HBV, HPV, VZV, <i>S. pneumoniae</i> , TB	Vax: Gripa, HAV, HBV, HPV, PCV 13, PPSV23 nakon 8 tj; bez živog uzročnika sa $\text{CD4}<200$; latentna TB: INH/B6 x 9 mj	nema
< 200	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (ili kandidijaza)	TMP-SMX DS QD (preferirano) ili 1 SS QD ili dapson 100 mg QD ili atovakon 1500 mg OD	$\text{CD4}>200 \times 3 \text{ mj.}$
< 150	<i>Histo</i> (samo ako je endemska; ne u MA)	Itrakonazol 200 mg PO QD	$\text{CD4}>150 \times 6 \text{ mj.}$
< 100	<i>Toxoplasma</i>	TMP-SMX DS QD ili dapson 50 mg QD + pirimetamin 50 mg qWk + leukovorin 25 qWk	$\text{CD4}>200 \times 3 \text{ mj.}$
< 50	<i>Mycobact. avium complex</i> (MAC)	Ppx više nije preporučen ako je započet ARV	$\text{CD4}>100 \times 3 \text{ mj.}$



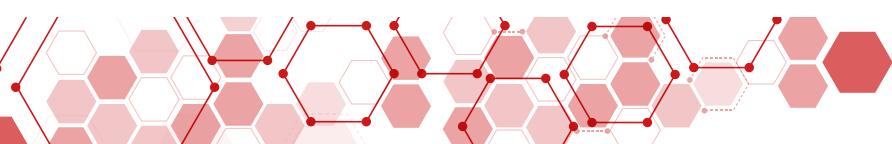
Liječenje OI kod odraslih sa HIV/AIDS-om – također pogledati „Invazivne gljivične infekcije“

Patogen	Dijagnoza	Liječenje prvom linijom lijekova
MAC	Cx (krvi/sputuma/bronha/srži/tkiva), AFB bojenje	Azitro 600 mg qdan ili Claritro 500 mg BID + etambutol 15 mg/kg QD
Pneumocystis jirovecii	Tipično inducirani sputum (osj 50-90%) ili BAL ispiranje (osj >90%) za dx; Cx nije pouzdan	TMP-SMX (15-20 mg/kg/dan TMP IV) x 21 dan, ±steroidi ako PaO ₂ <70 ili A-a >35
Toxoplasmosa gondii	CT/MRI: povećanje prstena, najviše bodova ima IgG+ ali ne IgM+, Bx mozga ako je Rx neuspješan (r/o CNS limfom)	Pirimet 200 mg x1; onda po težini + sulfadiazin + leukovorin x 6 tj.
Herpes simpleks virus (HSV)	Oralni/genitalni: DFA, PCR, virusni CX CNS: LP + CSF PCR	Acikl. 400 PO q8h ili valacicl. 1g PO q12h x5-10d; CNS: acikl. 10mg/kg IV q8h x3 tj.
Citomegalovirus (CMV)	Retinitis: pregled; Kolitis/ezofagitis: bx; PNA: bronha; Neuro: LP sa PCR, Bx mozga, Krv: PCR	Općenito: ganiciklovir ili foskarnet IV, prebaciti na PO sa poboljšanjima
PML	MRI: ne-povećavajuće lezije, LP sa JCV PCR	Samo tx koji modificira bolest je ARV
Kriptokokoza (rijetka u dijelovima SAD-a)	Serum i CSF CrAg, serum ili/i CSF kultura, ↑ tlak otvaranja CSF	Ambisome + flucitozin x 2 tj. →zatim visoka doza fluc x 8 tj. →zatim niska doza x 1 god.
Mukokutanata kandidijaza (ezofagalna/oralna)	Klinički dx. Bijeli plak uklonjen depresorom za jezik +KOH; EGD + Bx	Oralno: fluc 100 mg PO x7-14d vs nistatin S&S; Eso: fluc 100-400 mg PO/IV x14-21d)

Account created for the MGH Internal Medicine Housestaff Manual "White Book" <https://stk10.github.io/MGH-Docs/WhiteBook-2019-2020.pdf>

U pojedinim je slučajevima indicirana profilaksa specifičnih OI. Uspješni dugotrajni ART rezultira postepenim oporavkom broja CD4 T-stanica i poboljšanjem imunološkog odgovora i repertoara T-stanica (prethodno izgubljeni odgovori antigena mogu se obnoviti). Broj perifernih T-stanica se početno povećao nakon što je terapija započela, ali to predstavlja preraspodjelu aktiviranih T-stanica iz centara replikacije virusa u limfnim čvorovima umjesto stvarnog povećanja ukupnog broja CD4 T-stanica. Mjere za sprječavanje OI su učinkovite kod mnogih PLHIV. Osim poboljšanja postojećih bolesti, liječenje ART-om smanjuje rizik od razvoja dodatnih OI. Odrasli i adolescenti koji žive s HIV-om (čak i na ART-u) bez dokaza o aktivnoj tuberkulozi u okruženjima s visokim opterećenjem tuberkulozom trebaju primiti preventivnu terapiju izonijazidom (IPT), a a kao pomoć pri odlučivanju se može koristiti i tuberkulinski kožni test. Cijepljenje protiv hepatitisa A i B se preporučuje svim osobama izloženim riziku od HIV-a prije nego što se zaraze; međutim, može se dati i nakon infekcije. Preporučuje se trimetoprim/sulfametoksazol profilaksa u dobi između 4 i 6 tjedana i prestanak dojenja novorođenčadi HIV-pozytivnih majki. Također se preporučuje osobama da se sprječi PCP kada je CD4 ispod 200 stanica/µl i kod onih koji imaju ili su ranije imali PCP. Osobama sa značajnom imunosupresijom se također savjetuje da dobiju profilaktičke terapije za toksoplazmozu i MAC. Odgovarajuće preventivne mjere su smanjile stopu ovih infekcija za 50%. Cijepljenje protiv gripe i pneumokoka se preporučuje kod osoba s HIV/AIDS-om.

Strategije za sprječavanje oportunističkih infekcija HIV/AIDS-om: Prevencija OI kod HIV/AIDS-a podrazumijeva multidisciplinarni pristup koji uključuje liječnike u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, agense zaraznih bolesti i socijalne radnike za podršku. Rano započinjanje ART-a je i dalje najučinkovitija metoda za sprječavanje OI. Dodatne metode uključuju primjenu nekoliko strategija, uključujući cijepljenje, probir na koinfekcije, izbjegavanje izloženosti, edukaciju pacijenta i anti-biotsku profilaksu.





Postoji malo ili nimalo dokaza koji ukazuju na kliničku korist pokretanja antimikrobne profilaksе protiv sljedećih organizama: 1. Histoplazma kapsulirana; 2. Kompleks *Mycobacterium avium* (MAC); 3. *Bartonella spp*; 4. Citomegalovirus (CMV); 5. Kriptosporidij; i 6. *Candida spp*. Ti organizmi imaju malu učestalost kod bolesnika s HIV/AIDS-om i postoji mogućnost za značajne interakcije lijekova s ART-om ako se istovremeno započne s profilaksom. Stoga se smatra da pravovremeno započinjanje ART-a i naknadno poboljšanje broja CD4+ stanica pružaju odgovarajuću prevenciju bolesti.

Organizam	Bolest	Broj CD4 pod rizikom	Profilaksa
<i>Mycobacterium tuberculin</i>	Plućna ili ekstrapulmonalna TB	Bilo koji broj, ako je probir test pozitivan ili bolesnici imaju prethodnu povijest aktivne TB	Ako je probir test pozitivan, prvi je korak isključiti aktivnu bolest kroz RTG grudnog koša. Ako je negativan, započeti liječenje izoniazidom tijekom 9 mjeseci.
<i>Coccidioides sp.</i>	Kokcidiodiomikoza	< 250 stanica/microL I iz endemskih regija jugozapadnih Sjedinjenih Država	Flukonazol za bolesnike s pozitivnim serološkim testovima
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Pneumocistična pneumonija	< 200 stanica/microL	Trimetoprim-Sulfametoksazol Alternativni agensi: Dapson, atovakon ili pentamidin u obliku aerosola
<i>Toxoplasma gondii</i>	Toksoplazmoza	< 100 stanica/microL	Trimetoprim-Sulfametoksazol Alternativni agensi: Dapson + pirimetamin + leukovorin Atovakon + pirimetamin.

Jednom kada je započeto liječenje MAC-a i postoje naznake da se stanje poboljšava i lijekovi dobro podnose, treba započeti ART. Standardni postupak podrazumijeva započinjanje ART-a 4–6 tjedana nakon početka liječenja MAC-a. Nakon šest mjeseci s poboljšanim imunološkim odgovorom (broj CD4 >100 stanica/mm³), treba smanjiti liječenje MAC-a ili ga zaustaviti i upotrijebiti sekundarnu profilaksu. Zaustavljanje sekundarne profilaksе je moguće kad je imunološki sustav stabilan i reagira duže od 3–6 mjeseci. Liječenje MAC-a ili sekundarnu profilaksu treba primjenjivati šest mjeseci kako bi se osiguralo uspješno liječenje i izbjegao recidiv. Važno je započeti s liječenjem MAC-a kako bi se izbjegla zabuna oko toga dolaze li neke nuspojave od MAC-a ili ART-a.

Liječenje netipične mikobakterioze				
Antibiotik	Doza	Učestalost	Način	Trajanje
Liječenje prvom linijom lijekova (15,16)				
Klaritomicin	500 mg-1000 mg	BID	PO	6 mjeseci; odlučiti na temelju kliničkih procjena.
+ Etambutol	15 mg/kg	OD	PO	6 mjeseci; odlučiti na temelju kliničkih procjena.
+ Rifabutin	300-450 mg	OD	PO	6 mjeseci; odlučiti na temelju kliničkih procjena.





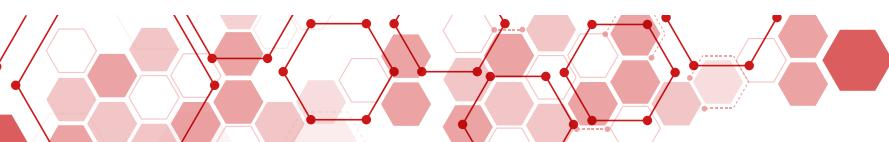
Drugi lijekovi aktivni protiv MAC^a

Azitromicin	500-1200 mg	OD	PO	6 mjeseci
Ciprofloksacin	500 mg	BID	PO	6 mjeseci
Amikacin	15 mg/kg/dan ili 7.5 mg/kg/dan	OD BID	IV IV	Ne dulje od 4 tjedna

^a Rimfapicin nije učinkovit protiv MAC.

Nakon pokretanja ART-a, moguće je prekinuti primarnu profilaksu ako je broj CD4 porastao preko odgovarajuće razine indikacije tijekom 3–6 mjeseci (npr. PCP: >200 stanica/mm³, toksoplazmosis: >100 stanica/mm³, MAI: >50 stanica/mm³). Prekid sekundarne profilakse bi također trebao biti moguć u istoj situaciji uz pomno praćenje. Uvijek je indicirano ponovno pokrenuti profilaksu kada broj CD4 padne ispod razine indikacije. U narednoj tablici su sažete najnovije preporuke za strategiju profilakse.

Profilaksa OI za pacijente inficirane HIV-om				
Patogen	Indikacija	Prvi izbor	Alternative	
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Broj CD4 <200 stanica/mm ³ ili orofaringealna kandidijaza	TMP-SMZ (kotrimoksazol) tabletta dvostrukih jačina PO ^a OD ^b	TMP-SMZ tabletta jednostrukih jačina PO OD (1)	TMP-SMZ tabletta dvostrukih jačina PO TIW ^c (ponedjeljak, srijeda i petak) Dapson 50 mg PO BID ^d Dapson 100 mg PO OD (2)
			Pirimetamin 50 mg + dapson 50 mg + folinska kiselina 15 mg OD	Inhalacija pentamidinom 300 mg svaka 3 tjedna (3)
			Također moguće: klindamicin ili atovakon (4, 5)	
<i>M. tuberculosis</i>	Pročišćeni proteinski derivat (PPD) reakcija ≥5 mm ili nedavni kontakt sa slučajem aktivne TB	Isoniazid (INH) 300 mg PO + piridoksin 50 mg PO OD tijekom 6 mjeseci (6)	Potrebna su daljnja istraživanja za razvoj alternativnog profilaktičkog liječenja tuberkuloze u područjima s visokom prevalencijom otpornosti na INH.	
<i>Toxoplasma gondii</i> , primarna	Broj CD4 <100 stanica/mm ³	TMP-SMZ tabletta dvostrukih jačina PO OD	TMP-SMZ tabletta jednostrukih jačina PO OD (7, 8)	Dapson 50 mg PO OD + pirimetamin 50 mg PO QW ^e + folinska kiselina 25 mg PO QW





<i>Toxoplasma gondii</i> , sekundarna	Broj CD4 <100 stanica/mm ³	TMP-SMZ tabletta dvostrukе jačine PO OD	Dapson 50 mg PO OD + pirimetamin 50 mg OD + folinska kiselina 15-25 mg OD
<i>M. avium complex</i>	Broj CD4 <50 stanica/mm ³	Azitromicin 1200 mg PO QW	Klaritromicin 500 mg PO BID (9, 10)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Broj CD4 <50 stanica/mm ³	Flukonazol 100-200 mg PO OD (11)	

^a PO: *per os*.

^b OD: jednom dnevno

^c TIW: tri puta tjedno

^d BID: dvaput dnevno

^e QW: jednom tjedno

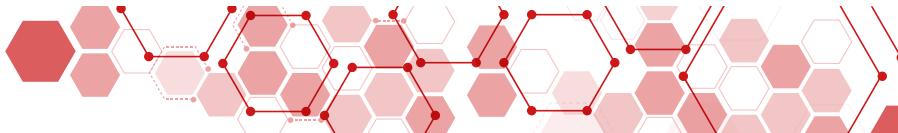
HIV/AIDS TREATMENT AND CARE CLINICAL PROTOCOLS FOR THE WHO EUROPEAN REGION

Terapijska učinkovitost ili imunogeni potencijal cjepiva nisu u potpunosti utvrđeni kod bolesnika s HIV/AIDS-om. Cijepljenje se snažno potiče u ovoj populaciji; potencijalna je korist u ublažavanju težine i smrtnosti od bolesti koju je moguće sprječiti cjepivom. Općenito, inaktivirana cjepiva se uglavnom preferiraju nad živim cjepivima zbog potencijalnog rizika od bolesti povezanih s cjepivom. Ako postoji bilo kakva sumnja u svezi s imunogenošću ili naknadno testiranje ne pokaže odgovarajući odgovor na antitijela, preporučuje se ponovno cijepljenje nakon što se postigne broj CD4+ stanica >200/ μ L. Sljedeća cjepiva se rutinski preporučuju bolesnicima s HIV/AIDS-om:

- ▶ Sezonski oblik cjepiva protiv gripe koji se inaktivira godišnje.
- ▶ Tetanus, difterija, acelularni hri pavac (TdaP): Preporučuje se svim pacijentima starijim od 11 godina i još ga nisu primili, nakon čega slijedi pojačana doza protiv tetanusa i difterije (Td) svakih 10 godina.
- ▶ Humani papiloma virus (HPV): Općenito se primjenjuje tijekom adolescencije od 11 do 12 godina, ali se kod HIV bolesnika preporučuje do 26 godina. Primjena ovog cjepiva čak i nakon 26 godina starosti se preporučuje pacijentima s visokorizičnim seksualnim ponasanjem.
- ▶ Pneumokokno cjepivo: Pacijentima starijim od dvije godine se preporučuje uzimanje konjugiranog cjepiva protiv pneumokoka (PCV13 ili Prevnar) s bilo kojim brojem CD4+ stanica, a zatim slijedi pneumokokno polisaharidno cjepivo (PPSV23 ili Pneumovax) nakon najmanje osam tjedana. Preporučuje se da se ovaj pojačivač daje nakon što se broj CD4+ stanica poveća na >200/ μ L. Daljnja doza PPSV23 se preporučuje nakon pet godina od prve primjene PPSV23.
- ▶ Cjepivo protiv hepatitis A i hepatitis B: Primjenjuje se pacijentima za koje se utvrđi da nisu imuni tijekom rutinskog pregleda. Preporučuje se provjera odgovarajućeg odgovora na antitijela nakon mjesec dana od primjene cjepiva. Ako se primjeti loš odgovor, preporučuje se primjena cjepiva nakon broja CD4+ stanica na >200/ μ L.
- ▶ Cjepivo protiv meningokoka: Primjena konjugiranog cjepiva protiv meningokoka sa serogrupama A, C, W, Y se preporučuje kod bolesnika starijih od dva mjeseca. Usto, cjepivo protiv serogrupe B se preporučuje bolesnicima s asplenijom, nedostatkom komplementa i tijekom meningokoknih izbijanja koja uključuju serogrupu B.

Određena cjepiva se preporučuju kada pacijenti ispunjavaju određene indikacije, kao što su:

- ▶ *Haemophilus influenza b*: indicirano samo za djecu u dobi od 5 do 8 godina ili za odrasle kod kojih postoji rizik od širenja hemofilnih infekcija poput asplenije ili nedostatka komplementa.





- Ospice, zaušnjaci, rubeola: Pacijentima bez ozbiljno oslabljenog imunološkog stanja (broj CD4 <200 stanica/ μ L kod odraslih ili manje od 15% kod djece mlađe od pet godina) preporučuju se dvije doze MMR cjepiva u razmaku od 28 dana ako nemaju bilo koji dokaz o prethodnom imunitetu. Za nekoga tko ima jasnou povijest prethodne imunizacije, laboratorijskog nalaženja imunološkog odgovora ili rođenja prije 1957. godine, cijepljenje nije potrebno.

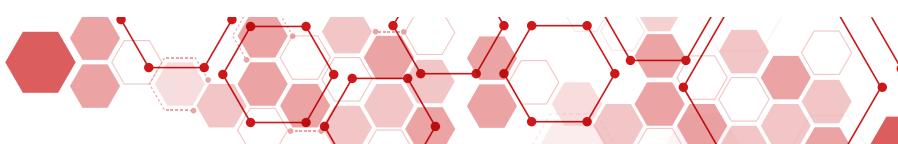
Pravovremeno uvođenje ART-a i poboljšanje broja CD4+ je najučinkovitija metoda smanjenja rizika od OI. Korištenje ART-a može, međutim, dovesti do IRIS-a zbog upalnog odgovora nakon što se uoči poboljšanje broja CD4+ stanica i postigne imunološki odgovor. Prikaz IRIS-a može biti nespecifičan i ovisi o vrsti OI, mjestu i ozbiljnosti upalnog odgovora. Zbog nespecifičnog prikaza, teško ga je razlikovati od aktivnih infekcija (npr. upale pluća stečene u bolnici), napredovanja prethodno dijagnosticiranih OI ili nuspojava povezanih s lijekovima. Nastavak ART-a i simptomatsko liječenje su temelj upravljanja IRIS-om. Korištenje steroida je rezervirano za teške oblike IRIS-a.

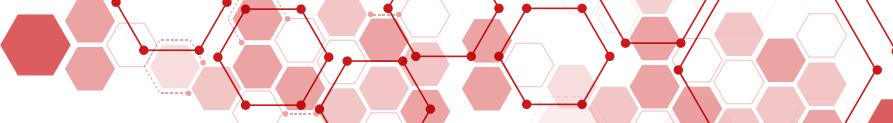
Neliječeni HIV pacijenti su skloni višestrukim OI zbog progresivnog snižavanja CD4+ T-stanica. Zbog visokog morbiditeta i smrtnosti od ovih infekcija, treba učiniti da ti pacijenti imaju dovoljno sredstava za ranu dijagnozu HIV-a i pravovremeno započinjanje ART-a. Tim bi pacijentima trebao upravljati multidisciplinarni tim koji uključuje specijalista za zaražne bolesti, internista, medicinsku sestruru, farmaceute i socijalne radnike. Također im je potrebno redovito praćenje laboratorijskih pretraga kako bi se procijenili poboljšanje broja CD4+ stanica, nuspojave povezane s lijekovima i pojava OI. Pacijenti s HIV-om se često suočavaju sa socijalnom stigmom zbog svojih infekcija. Tim mora dodatno osigurati odgovarajuću socijalnu i financijsku podršku i rehabilitaciju za intravenske korisnike droga, zajedno s edukacijom pacijenta o sigurnim seksualnim praksama i izbjegavanju visokorizičnog ponašanja.



Literatura

1. Agarwal, S. K., Makhij, A. International conference on AIDS. 2002 Jul 7–12; 14 Abstract no Thpe B7220; Department of Medicine, New Delhi, India
2. Badri, M., Wilson, D., Wood, R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. Lancet, 2002
3. Content Source: HIV.gov. Date last updated: July, 2019
4. Diro Ermies, Fekede Danial et al. Assessment of risk behavior with oral and per oral lesions in adult HIV patients at Tikur Anbesa hospital, Addis Ababa, Ethiopia. EPHA. 2008
5. Dominic, S., Nitika, G., Shalini, S., Vishwas, S. Prevalence of opportunistic infections in AIDS patients in Mangalore, Karnataka. J Trop Doct. 2008
6. Federal HIV/AIDS prevention and control office federal ministry of health. Guidelines for management of opportunistic infections and antiretroviral treatment in adolescents and adults in Ethiopia. 2007. http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/-ed_protect/-protrav/-ilo_aids/documents/legaldocument/wcms_125386.pdf. Accessed 15 Dec 2017
7. Federal HIV/AIDS Prevention and Control Office, Federal Ministry of Health. Guidelines for management of opportunistic infections and anti-retroviral treatment in adolescents and adults in Ethiopia. 2008. http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ethiopia_art.pdf. Accessed 8 Nov 2016.
8. Federal Ministry of Health. National guidelines for comprehensive HIV prevention, care and treatment. Addis Ababa: Federal Ministry of Health, 2017
9. Global HIV/AIDS. Response—epidemic update and health sector progress towards universal access—progress report, 2011
10. Hurry K, Shewa A, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active ARV therapy in Addis Ababa, Ethiopia. Jpn J Infect Dis., 2008
11. Kong, B. N., Harwell, J. I., Suos, P., Lynen, L., Mohiuddin, S., Reinertm S., Pugatch, D. Opportunistic infections and HIV clinical diseases among patients in Phnom Penh, Cambodia. South West Asian J Trop Med Public Health, 2007.
12. Lipton, S. A., Gendelman, H. E. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Dementia associated with the acquired immunodeficiency syndrome. [Review]. N Engl J Med, 1995
13. Masaisa, F., Gahutu, J. B., Mukibi, J., Delanghe, J., Philippé, J. Anemia in human immunodeficiency virus-infected and uninfected women in Rwanda. Am J Trop Med Hyg., 2011
14. Mitiku, H., Weldegebreal, F., Teklemariam, Z. Magnitude of opportunistic infections and associated factors in HIV-infected adults on antiretroviral therapy in eastern Ethiopia. HIV AIDS (Auckl), 2015
15. Moges, N. A., Kassa, G. M. Prevalence of opportunistic infections and associated factors among HIV positive patients taking anti-retroviral therapy in DebreMarkos Referral Hospital, Northwest Ethiopia. J AIDS Clin Res., 2014
16. Negass, H., Kefene, H. Profile of AIDS case in Ethiopia. Ethiop J Health Dev., 2009
17. Nissapatorn, V., Lee, C., Fatt, Q. K., Abdullah K. A. AIDS-related opportunistic infections in Hospital Kuala Lumpur. Jpn J Infect Dis. 2003
18. Nobre, A., Braga, E. Opportunistic infections at university hospital of Brazil. J Trop Med., 2003
19. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention,





the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America.

20. Seifu, L. Socio-demographic and clinical profiles of AIDS patients in Jimma referral hospital, South West Ethiopia. EPHA, 2004
21. Shimelis, T., Tassachew, Y., Lambiy, T. Cryptosporidium and other intestinal parasitic infections among HIV patients in Southern Ethiopia: significance of improved HIV-related care. *Parasites Vectors*, 2016
22. Staine, J. G. AIDS update 2007: an overview of acquired immune deficiency syndrome. New York: McGraw-Hill; 2008
23. Sun, H.Y., Chen, M. Y., Hsieh, S. M. et al. Changes in the clinical spectrum of opportunistic illnesses in persons with HIV infection in Taiwan in the era of highly active antiretroviral therapy. *Jpn J Infect Dis.*, 2006
24. Takahashi K, Wesselingh S, Griffin D, et al. Localization of HIV-1 in human brain using polymerase chain reaction/in situ hybridization and immunocytochemistry. *Ann Neurol*, 1996
25. UNAIDS. How AIDS changed everything; report 2015



6.8 Tuberkuloza i HIV

Tuberkuloza i HIV infekcije predstavljaju svaka za sebe ozbiljan problem. Udružene, one postaju još opasnije po zdravlje svake individue. Tuberkuloza (TB) je najčešća koinfekcija s HIV-om. Procjenjuje se da je rizik od razvijanja TB 16–27 puta veći kod osoba koje žive s HIV-om od osoba koje nemaju HIV infekciju. HIV infekcija može znatno utjecati na progresiju TB i dovesti također do prelaska iz latentnog u oblik aktivne TB. Osoba koja živi s HIV-om i kod koje je dokazana latentna tuberkuloza (LTBI) ima daleko veće šanse da oboli od aktivne TB nego osoba bez HIV-a. Naravno, kako HIV utječe na progresiju TB, dešava se i obratno, da TB može dovesti do brže progresije HIV-a.

WHO je proklamirala strategiju "Tri 'I'" za kontrolu TB:

1. Izoniazid prevencija (IPT) gdje je indicirana,
2. Jačanje napora u cilju otkrivanja aktivne TB (eng. intensified case finding – ICF),
3. Kontrola TB infekcije (IC).

Tri "I" bi trebali biti dio HIV njegе i liječenja u cilju jačanja ART-a.

Ono što je važno naglasiti odmah na početku je da se liječenje aktivne TB provodi na istim načelima bez obzira na to radi li se o koinfekciji s HIV-om ili ne. Druga nesporna činjenica je da se kod svih oboljelih od aktivne TB, a koji su uz to inficirani s HIV-om, liječenje TB provodi obvezno po načelima izravno kontroliranog kratkotrajnog liječenja (DOTS). DOTS se preporučuje za cijelo vrijeme liječenja TB, a najmanje u početnoj fazi. Ključno pitanje koje je stalno prisutno u brojnim raspravama je kada je optimalno vrijeme za uključivanje ARV terapije kod oboljelih od TB s HIV koinfekcijom. Nažalost, odgovor ostaje kao i ranije da to nije poznato. Preporuke su da se liječenje HIV infekcije odloži ako je to ikako moguće za 2–8 tjedana od početka liječenja TB. Neki autori vrijeme odlaganja određuju u odnosu na broj CD4 stanica/mm³. Odlaganje je poželjno jer u prvom redu smanjuje rizik od nastanka IRIS-a, a s druge strane olakšava liječenje i adherenciju oboljelog, izbjegava interakcije antiretrovirusnih lijekova i antituberkulotika, te izbjegava pojačanu toksičnost lijekova, uključujući hepatotoksičnost i neuropatije koje karakteriziraju obje skupine.

Procjena stanja

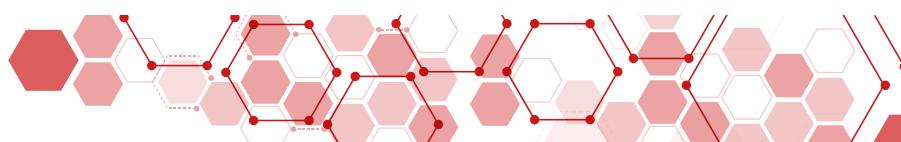
Svaku HIV-om inficiranu osobu treba obavezno ispitati na TB, čak i ako nemamo jasne anamnestičke podatke (kontakt s TB inficiranim, respiratorna simptomatologija i sl.). Ako je osoba inficirana s *Mycobacterium tuberculosis*, važno je ustanoviti radi li se o aktivnoj ili latentnoj TB. Po definiciji WHO-a, latentna tuberkuloza se definira kao stanje perzistentnog imunosnog odgovora na stimulaciju s *Mycobacterium tuberculosis* antigenom, ali bez dokaza o klinički aktivnoj TB. Za procjenu se koristi tuberkulinski test ili interferon gamma release assay (IGRA). Ako se otkrije da osoba ima latentnu TB (koja nije ranije liječena, a ispitivanjem se utvrđi da se ne radi o aktivnoj TB), koju možemo definirati tako da je TKT ≥5 mm induracije ili postoji pozitivna reakcija u IGRA testu, treba započeti preventivni tretman.

WHO preporučuje u preventivnom tretmanu za odrasle i djecu u zemljama s visokom ali i niskom incidencijom TB monoterapiju s izoniazidom u trajanju od 6 mjeseci. Za zemlje s visokom incidencijom TB se preporučuju i opcije kratkotrajnog tretmana.

Rifampicin plus izoniazid dnevno u tijeku tri mjeseca treba biti ponuđen kao alternativa za 6-mjesečnu monoterapiju s izoniazidom kao preventivni tretman za djecu i adolescente <15 godina u zemljama s visokom incidencijom TB (jaka preporuka, niska kvaliteta dokaza – **Nova preporuka**)

Rifapentin i izoniazid jednom tjedno u tijeku 3 mjeseca mogu se ponuditi kao alternativa za 6-mjesečnu monoterapiju izoniazidom, kao preventivni tretmani za odrasle i djecu u zemljama s visokom incidencijom TB (uvjetna preporuka, umjerena kvaliteta dokaza – **Nova preporuka**).

Sljedeće opcije se preporučuju za tretman latentne TB u zemljama s niskom incidencijom TB kao alternative za 6-mjesečnu monoterapiju s izoniazidom: 9 mjeseci izoniazida, ili 3-mjesečni režim jednom tjedno rifapentin i izoniazid, ili 3–4 mjeseca izoniazid plus rifampicin ili 3–4 mjeseca ri-





Fampicin sam (jaka preporuka, umjereni do visokokvalitetni dokazi – **Postojeća preporuka**)

U područjima s visokom incidencijom i prenošenjem TB, odrasli i adolescenti koji žive s HIV-om, a ne zna im se status ili imaju pozitivan tuberkulinski kožni test, te nije vjerojatno da imaju aktivnu TB, trebali bi dobivati izoniazid najmanje 36 mjeseci bez obzira na to dobivaju li ART. IZONIAZID BI TAKOĐER TREBALO DAVATI BEZ OBZIRA NA STUPANJ IMUNOSUPRESIJE, POVJESTI O PRETHODNOM LIJEČENJU TB ILI TRUDNOĆI (UVJETNA PREPORUKA, NISKA KVALITETA DOKAZA – **Postojeća preporuka**)

Za razliku od WHO-a, CDC preferira kratkotrajne režime u odnosu na 6 ili 9-mjesečnu terapiju s izoniazidom.

Restitucija imunosnog sistema uslijed ARV terapije može izmijeniti sliku, tj. može biti praćena konverzijom iz negativnog u pozitivni tuberkulinski kožni test, a isto tako i ako se radi o IGRA-i. Preporučuje se da se nakon procjene stupnja oporavka imunološkog sustava pod ART-om ponovi test (TKT ili IGRA, ako su prethodno bili negativni). Najlakši način provjere ovog oporavka je praćenje broja CD4 stanica i kada broj CD4 stanica poraste iznad $200/\text{mm}^3$, treba ponoviti test ako je prethodno bio negativan.

Moguće opcije

Još jednom je važno naglasiti činjenicu da se liječenje aktivne TB provodi na istim načelima bez obzira na to je li osoba HIV pozitivna ili negativna.

Ako je osoba HIV pozitivna, a TB dijagnosticirana kada je već pod ARV režimom, treba pažljivo procijeniti režim, uz mogućnost prilagodbe doza, a osobitu pažnju posvetiti ARV lijekovima i njihovim interakcijama s rifamicinom.

Ako osoba nije na ARV liječenju, treba što prije započeti liječenje TB, a ARV terapiju odgoditi ako je moguće za najmanje 2–8 tjedana. Ako se radi o HIV-om inficiranoj osobi s aktivnom TB koja nije bila nikada pod ARV režimom, neki autori se rukovode brojem CD4 stanica. Ako je broj CD4 stanica niži, terapija počinje ranije, ali ne prije 2 tjedna od početka liječenja TB, izuzev ako broj padne ispod $50 \text{ stanica}/\text{mm}^3$, a ako je viši ili visok, vrijeme između početka liječenje TB i početka ARV liječenja se produžava.

Tako npr., američki web sajt clinical info HIVgov navodi da bi svi pacijenti s HIV-om i aktivnom tuberkulozom koji nisu na ARV liječenju (ART) trebali započeti ART po sljedećoj shemi:

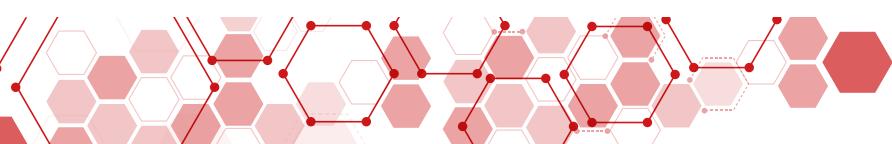
1. **CD4 <50 / mm^3** , započeti ART što je prije moguće, ali unutar 2 tjedna od početka liječenja TB,
2. **CD4 >50 stanica/ mm^3** , započeti ART unutar 8 tjedana od početka liječenja TB.
3. **U tijeku trudnoće**, bez obzira na broj CD4 stanica, započeti ART što je prije moguće,
4. **S tuberkuloznim meningitisom** kada se ART započne rano, pacijenti bi trebali biti stalno nadzirani i praćeni zbog visokog postotka neželjenih učinaka i smrti u randomiziranim pokusima.

(Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/inline-files/AdultandAdolescentGL.pdf>, K-14, 2019.)

Kod HIV-pozitivnih osoba s tuberkuloznim meningitisom, WHO preporučuje da se početak ART-a odloži do završetka intenzivne faze liječenja TB.

Kod HIV inficiranih osoba s dokumentiranom multi-drug rezistencijom (MDR) ili ekstenzivnom drug rezistencijom (XDR), ART bi trebalo početi 2–4 tjedna od utvrđivanja TB rezistentne na lijekove i započinjanja druge linije liječenja TB.

Uska suradnja infektologa koji liječi osobe koje žive s HIV-om i pulmologa je presudna u svim ovim okolnostima.





Liječenje tuberkuloze

Već je spomenuto da se liječenje nerezistentne TB kod osoba koje žive s HIV-om ne razlikuje od osoba bez HIV infekcije. Aktivna TB se liječi prema standardnim vodiljama, tj. kratkotrajnim režimom koji se sastoji od davanja rifampina (rifampicin) ili rifabutina (rifabutin) s IZONIAZIDOM (isoniazidom), pirazinamidom (pirazinamid) i etambutolom (etambutol) koji se daju u tijeku 2 mjeseca, a potom nastavlja izoniazid s rifamicinima (rifampicin ili sl.) još 4 mjeseca. Ako HIV inficirana osoba ima broj CD4 stanica manji od $100/\text{mm}^3$, preporučuje se – bez obzira na sve – najmanje tri tjedna liječenja rifamicinom (ako se daje kraće, izaziva u visokom postotku rezistenciju na rifamicin). Usprkos neželjenim interakcijama lijekova, rifamicin treba svakako uključiti u terapiju aktivne TB kod HIV inficiranih osoba, uz prilagodbu doze ako je potrebno.

DOTS je obvezan u liječenju aktivne TB kod HIV inficiranih osoba.

Liječenje HIV infekcije kod koinfekcije s tuberkulozom

Posljednje ažuriranje preporuka za prvu i drugu liniju režima antiretroviralnih lijekova koju je sačinio WHO 2019. godine temelji se na najnovijim dokazima o sigurnosti i učinkovitosti pri korištenju dolutegravira i efavirenca 400 mg kod trudnica i osoba s koinfekcijom TB. Rifamicini su nezaobilazni u liječenju TB.

Oni, međutim, predstavljaju snažne induktore jetrinog citochroma P-450 (CYP450), P-glycoproteina (P-gp) i UGT1A1 enzima. Rifabutin i rifapentin su snažni induktori CYP3A4. Kao snažni enzimski induktori, oni ubrzavaju metabolizam lijekova, snižavajući dužinu izlaganja antiretroviralnim lijekovima. Najviše su pogodjeni proteaza inhibitori ali i nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (efavirenc, nevirapin), te i integraza inhibitori i antagonist CCR5- lijek maravirok. Većina nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze, inhibitor fuzije – enfuviritid, te ibalizumab nemaju tako važne interakcije s rifamicinima. Tenofovir alafenamid (TAF) je P-gp supstrat i njegova primjena s rifamicinima se ne preporučuje dok se ne provedu detaljna istraživanja.

Kada se primjenjuju dolutegravir, raltegravir ili maravirok, preporučuje se povećanje doza. Ako se moraju primijeniti inhibitori proteaze, preporučuje se uporaba rifabutina. Neki autori to preporučuju i za inhibitore integraze.

WHO preporučuje da se započne ART kod osoba koje su pod tuberkulostaticima s jednim od režima prve linije (1st-line).

Tenofovir dizoproksil fumaratom (TDF) + emtricitabin (FTC) + raltegravir 400 ili 800 mg 2x dnevno

TDF/FTC/EFV ili TDF/3TC/EFV (pratiti koncentracije lijeka nakon 2 tjedna)

TDF/FTC/dolutegravir 50 mg dvaput dnevno s rifampicinom

TDF/FTC/ bustirani PI (umjesto rifampicina koristiti rifabutin 150 mg 1x dnevno)

Kao preferirani drugi režim (2nd-line) ako se koristi rifampicin

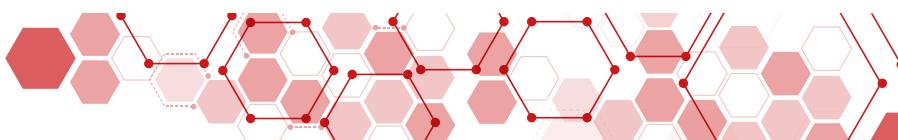
Optimizirani režim sa NRTI + dolutegravir 2x50 mg dnevno, ili

dvostruka doza lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg) 2x dnevno

Ili ako se koristi rifabutin

Optimizirani NRTI režim + dolutegravir ili bustirani PI u standardnoj dozi

IRIS se može pojaviti nakon započinjanja ART-a, pa se u tom slučaju liječenje TB i ART ne prekidaju nego se istovremeno tretira IRIS (jaka preporuka, slaba razina dokaza – ekspertno mišljenje). Kod liječenja aktivne TB, kod HIV inficiranih osoba se može pojaviti sa ili bez ART-a, ali u daleko većem postotku uz primjenu ART-a, dobro poznati IRIS. Ovaj sindrom se očituje povišenom temperaturom, groznicom, uvećanjem limfnih čvorova, pojavom plućnih infiltrata ili izljeva. IRIS može znatno doprinijeti pojavi veće smrtnosti kod HIV-om inficiranih na ART u tijeku prve godine liječenja. Mnogo veća vjerojatnost za pojavu IRIS-a su broj CD4 stanica manji od $50/\text{mm}^3$, teži oblici TB i ako započnemo liječenje s ARV lijekovima manje od 30 dana od početka liječenja TB. Zato se preporučuje, kada god je to moguće, odgoditi početak ART liječenja za 2–8 tjedana od početka liječenja aktivne TB, jer to može smanjiti učestalost pojave i težinu kliničke slike IRIS-a.



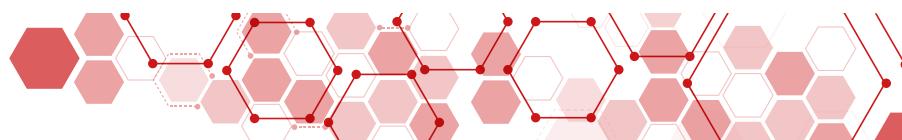


Ako se IRIS ipak javi u blažoj ili srednje teškoj formi, potrebno je nastaviti i ART i liječenje TB uz dodavanje režimu nesteroidnih antiupalnih lijekova. U teškim oblicima IRIS-a potrebne su visoke doze kortikosteroida (prednizon 1 mg/1 kg tjelesne težine u tijeku 1–4 tjedna).

Literatura

1. LATENT TUBERCULOSIS INFECTION – Updated and consolidated guidelines for programmatic menagement, WHO, 2018
2. Update of recommendatons of first-and second-line antiretroviral regimens,WHO, 2019
3. Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. MMWR Recomm Rep 2020;69(No. RR-1):1–11.
DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6901a1>,
4. Panel of Antiretroviral Guidelines of Adults and Adolescents. Guidelines for the Use od Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services, <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/inline-files/AdultandAdolescentGL.pdf>, 2019
5. Consolidated guidelines of HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations, WHO, 2016
6. Radna skupina za izradu kliničkih vodilja za tretman HIV-a i AIDS-a. Kliničke vodilje za tretman HIV-a i AIDS-a u Bosni i Hercegovini, Sarajevo, 2015.





#**sos_project**