

**EACS**

European AIDS Clinical Society

**Smjernice**

**EACS**

**Verzija 6 - listopad 2011**



Europsko kliničko društvo za AIDS (EACS) je neprofitno udruženje europskih liječnika, kliničara i istraživača u području HIV/AIDS-a. Cilj je okupiti znanstvenike iz cijele Eu-

rope kako bi razmijenili najnovija medicinska i znanstvena saznanja o kliničkim aspektima HIV/AIDS-a i komplikacijama ove bolesti.

---

## Članovi Izvršnog odbora

---

Peter Reiss ( <b>predsjednik</b> )	Amsterdam, <i>Nizozemska</i>
Manuel Battegay ( <b>potpredsjednik</b> )	Bazel, <i>Švicarska</i>
Nathan Clumeck ( <b>blagajnik</b> )	Bruxelles, <i>Belgija</i>
Fiona Mulcahy ( <b>tajnik</b> )	Dublin, <i>Irska</i>

---

José Arribas	Madrid, <i>Španjolska</i>
Antonella d'Arminio Monforte	Milano, <i>Italija</i>
José Gatell	Barcelona, <i>Španjolska</i>
Anna Maria Geretti	Londona, <i>Ujedinjeno Kraljevstvo</i>
Christine Katlama	Pariz, <i>Francuska</i>
Jens D. Lundgren	Kopenhagen, <i>Danska</i>
Anton Pozniak	Londona, <i>Ujedinjeno Kraljevstvo</i>
Jürgen Rockstroh	Bonn, <i>Njemačka</i>
Mike Youle	Londona, <i>Ujedinjeno Kraljevstvo</i>

# Sadržaj

▪ Članovi Izvršnog odbora.....	2	▪ Liječenje HIV bolesnika s cirozom.....	40
▪ Članovi panel skupine4		- Preporuke za doziranje antiretrovirotika u bolesnika sa zatajenjem jetre (Dodatak)	
▪ Popis kratica korištenih u tekstu5		- Dijagnoza i liječenje hepatorenalnog sindroma (HRS) (Dodatak)	
<b>Dio I Procjena stanja bolesnika s HIV-infekcijom kod prve i pri narednim vizitama.....</b>	<b>6</b>	▪ Lipodistrofija: dijagnoza, prevencija i liječenje.....	42
<b>Dio II Antiretrovirusno liječenje HIV-om zaraženih bolesnika.....</b>	<b>10</b>	▪ Putovanje.....	43
▪ Procjena i podrška bolesnikovoj spremnosti da započne s antiretrovirusnim liječenjem.....	10	▪ Cijepljenje.....	44
▪ Komentari o tablici "Procjena bolesnikove spremnosti na početak antiretrovirusnog liječenja"11		- Lijekovi protiv malarije i CART (Dodatak)	
▪ Preporuke za početak ART u HIV-pozitivnih bolesnika bez prethodnog izlaganja ART-u.....	12	▪ Hiperlaktatemija: dijagnoza, prevencija i liječenje.....	45
▪ Kombinacije antiretrovirusnih lijekova za početno liječenje HIV-naivnih bolesnika.....	13	- Liječenje hiperlaktatemije i laktičke acidoze (Dodatak)	
▪ Primarna HIV-infekcija.....	14	▪ Procjena seksualne disfunkcije u osoba koje žive s HIV-om.....	46
▪ Zamjena strategija za virološki suprimirane pacijente.....	15	▪ Liječenje seksualne disfunkcije u muškaraca koji boluju od HIV-a.....	47
▪ Liječenje u slučaju virusološkog neuspjeha.....	16	▪ Neurokognitivna oštećenja: dijagnoza i liječenje.....	48
▪ Liječenje trudnica zaraženih HIV-om.....	17	- IADL ljestvica (Instrumenti aktivnosti svakodnevnog života) (Dodatak)	
▪ ART kod TBC/HIV koinfekcije.....	18	<b>Dio IV Opće preporuke za bolesnike koinficirane HIV-om i virusima hepatitisa.....</b>	<b>50</b>
▪ Postekspozicijska profilaksa.....	19	▪ Opće preporuke za bolesnike a koinfekcijom s HIV-om i hepatitisom.....	50
▪ Antiretrovirusni lijekovi i skupine lijekova: učestale/teške nuspojave.....	20	▪ Procjena indikacija za liječenje HBV infekcije u HIV-pozitivnih bolesnika.....	52
▪ Interakcije između lijekova za HIV i ne-HIV lijekova.....	22	▪ Liječenje kronične HBV infekcije kod HIV-pozitivnih bolesnika.....	53
- Interakcije antidepresiva i antiretrovirusnih lijekova (Dodatak)		▪ Preporuke za liječenje hepatitisa C kod koinfekcije HIV-om.....	54
- Preporuke za doziranje antiretrovirotika u bolesnika sa zatajenjem jetre (Dodatak)		▪ Dijagnostički postupci za dokazivanje hepatitisa C kod HIV koinfekcije.....	56
- Prilagodba doze antiretrovirusnih lijekova kod oštećene bubrežne funkcije (Dodatak)		▪ Prijedlog optimalnog trajanja liječenja HCV-infekcije kod bolesnika koinficiranih HCV/HIV-om.....	57
<b>Dio III Smjernice za prevenciju i liječenje neinfektivnih komorbiditeta kod HIV-infekcije.....</b>	<b>24</b>	▪ Algoritam liječenja akutnog hepatitisa C u HIV-om zaraženih bolesnika.....	58
▪ Problemi povezani s HIV-om na koje treba obratiti pozornost kod liječenja "neinfektivnih" komorbiditeta.....	24	▪ Definicije odgovora na liječenje u bolesnika sa zatajenjem jetre.....	59
- Ovisnost o lijekovima i naviknutost na lijekove (Dodatak)		▪ Klasifikacija i postupci kod bolesnika koinficiranih HCV/HIV-om koji nisu povoljno odgovorili na ranije liječenje ili se HCV ponovo pojavio s obzirom na prethodno primijenjeno liječenje koje se temeljilo na interferonu.....	60
▪ Metode probira na karcinom.....	25	<b>Dodatak</b>	
- Promjene životnih navika (Dodatak)		▪ Promjene životnih navika.....	III
▪ Prevencija kardiovaskularne bolesti.....	26	▪ Interakcije antidepresiva i antiretrovirusnih lijekova.....	II
▪ Hipertenzija: dijagnoza i liječenje.....	27	▪ Prilagodba doze antiretrovirusnih lijekova kod oštećene bubrežne funkcije.....	III
▪ Diabetestipa 2: dijagnoza i liječenje.....	29	▪ Indikacije i testovi za određivanje proksimalne bubrežne tubulopatije (PBT).....	V
▪ Intervencije za liječenje dijabetesa.....	30	▪ Preporuke za doziranje antiretrovirotika u bolesnika sa zatajenjem jetre.....	VI
▪ Dislipidemija: liječenje.....	31	▪ Dijagnoza i liječenje hepatorenalnog sindroma (HRS).....	VIII
▪ Depresija: dijagnoza i liječenje.....	32	▪ Lijekovi protiv malarije i CART.....	IX
▪ Klasifikacija, doziranje, sigurnost i nuspojave antidepresiva.....	34	▪ Ovisnost o lijekovima i naviknutost na lijekove.....	X
- Interakcije antidepresiva i antiretrovirusnih lijekova (Dodatak)		▪ Liječenje hiperlaktatemije i laktičke acidoze.....	XI
▪ Bolesti kostiju: dijagnoza, prevencija i liječenje.....	35	▪ IADL ljestvica (Instrumenti aktivnosti svakodnevnog života)....	XII
▪ Nedostatak vitamina D: dijagnoza i liječenje.....	36	▪ Liječenje bolesnika oboljelih od HIV-a i ciroze jetre.....	XIV
▪ Bolesti bubrega: dijagnoza.....	37	▪ Reference.....	XVI
▪ ART: Nefrotoksičnost uzrokovana lijekovima.....	38	▪ Sukob interesa.....	XVII
- Prilagodba doze antiretrovirusnih lijekova kod oštećene bubrežne funkcije (Dodatak)			
- Indikacije i testovi za određivanje proksimalne bubrežne tubulopatije (PBT) (Dodatak)			
▪ Dijagnostički postupak i liječenje HIV-bolesnika s povišenim vrijednostima ALT/AST.....	39		

---

## Članovi panel skupine

---

### Liječenje HIV-a

---

<b>Predsjedavajući: Nathan Clumeck</b>	Bruxelles, <i>Belgija</i>
Antonella d'Arminio Monforte	Milano, <i>Italija</i>
José Arribas	Madrid, <i>Španjolska</i>
Manuel Battegay	Bazel, <i>Švicarska</i>
Nikos Dedes	Atena, <i>Grčka</i>
José Gatell	Barcelona, <i>Španjolska</i>
Anna Maria Geretti	Londona, <i>Ujedinjeno Kraljevstvo</i>
Christine Katlama	Pariz, <i>Francuska</i>
Jens D. Lundgren	Kopenhagen, <i>Danska</i>
Anton Pozniak	Londona, <i>Ujedinjeno Kraljevstvo</i>
François Raffi	Nantes, <i>Francuska</i>

### Komorbiditeti

---

<b>Predsjedavajući: Jens D. Lundgren</b>	Kopenhagen, <i>Danska</i>
Manuel Battegay	Bazel, <i>Švicarska</i>
Georg Behrens	Hannover, <i>Njemačka</i>
Mark Bower	Londona, <i>Ujedinjeno Kraljevstvo</i>
Paola Cinque	Milano, <i>Italija</i>
Simon Collins	Londona, <i>Ujedinjeno Kraljevstvo</i>
Juliet Compston	Cambridge, <i>Ujedinjeno Kraljevstvo</i>
Gilbert Deray	Pariz, <i>Francuska</i>
Stéphane De Wit	Bruxelles, <i>Belgija</i>
Christoph A. Fux	Bern, <i>Švicarska</i>
Giovanni Guaraldi	Modena, <i>Italija</i>
Patrick Mallon	Dublin, <i>Irska</i>
Esteban Martinez	Barcelona, <i>Španjolska</i>
Socrates Papapoulos	Leiden, <i>Nizozemska</i>
Renaud du Pasquier	Lausanne, <i>Švicarska</i>
Neil Poulter	Londona, <i>Ujedinjeno Kraljevstvo</i>
Peter Reiss	Amsterdam, <i>Nizozemska</i>
Alessandra Vigano	Milano, <i>Italija</i>
Ian Williams	Londona, <i>Ujedinjeno Kraljevstvo</i>
Alan Winston	Londona, <i>Ujedinjeno Kraljevstvo</i>

### Koinfekcije

---

<b>Predsjedavajući: Jürgen Rockstroh</b>	Bonn, <i>Njemačka</i>
Sanjay Bhagani	Londona, <i>Ujedinjeno Kraljevstvo</i>
Raffaele Bruno	Pavia, <i>Italija</i>
Diego García	Alicante, <i>Španjolska</i>
Maxime Journiac	Pariz, <i>Francuska</i>
Karine Lacombe	Pariz, <i>Francuska</i>
Stefan Mauss	Dusseldorf, <i>Njemačka</i>
Lars Peters	Kopenhagen, <i>Danska</i>
Massimo Puoti	Brescia, <i>Italija</i>
Vicente Soriano	Madrid, <i>Španjolska</i>
Cristina Tural	Barcelona, <i>Španjolska</i>

Zahvala: Panel primio je korisne komentare i prijedloge od sljedećih osoba:  
T. Brown, D. Burger i C. Marzolini



# Popis kratica korištenih u tekstu

## ARV KRATICE

- 3TC = lamivudin
- ABC = abakavir
- ATV = atazanavir
- d4T = stavudin
- ddl = didanozin
- DRV = darunavir
- EFV = efavirenz
- ENF = enfuvirtid
- ETV = etravirin
- FDC = kombinacija fiksne doze
- FPV = fos-amprenavir
- FTC = emtricitabin
- IDV = indinavir
- LPV = lopinavir
- MVC = maravirok
- NFV = nelfinavir
- NRTI = nukleoz(t)idni analozi - inhibitori reverzne transkriptaze
- NNRTI = nenukleozidni analozi - inhibitori reverzne transkriptaze
- NVP = nevirapin
- PI = inhibitori proteaze
- PI/r = inhibitori proteaze farmakološki pojačani ritonaviro
- RAL = raltegravir
- RTV = ritonavir (ako se koristi kao booster = /r)
- SQV = sakvinavir
- TDF = tenofovir
- TPV = tipranavir
- ZDV = zidovudin

## DRUGE KRATICE

- ACE = angiotenzin-konvertirajući enzim;
- ALP = alkalna fosfataza;
- ALT = alanin aminotransferaza
- aMDRD = promjena prehrane kod bubrežnih bolesti (engl. Modification of Diet in Renal Disease)
- ART = antiretrovirusna terapija
- AST = aspartat aminotransferaza
- BMD = gustoća koštane mase (engl. bone mineral density);
- BMI = indeks tjelesne mase
- CMV = citomegalovirus
- CSL = cerebrospinalni likvor
- CXR = rendgen prsa
- DXA= dvoenergijaska rendgenska denzitometrija;
- EKG = elektrokardiogram
- eGFR = procijenjena stopa glomerularne filtracije
- FBC = kompletna krvna slika
- FRAX = alat za procjenu rizika prijeloma
- HBV = hepatitis B virus
- HCV = hepatitis C virus
- HDL-c = HDL-kolesterol
- HIVAN = S HIV-om povezana nefropatija
- HPV = humani papiloma virus
- HSR = reakcija preosjetljivosti
- IBS = ishemijska bolest srca
- IGRA = ispitivanje otpuštanja gama interferona
- IV = intravenski
- KBB = kronična bubrežna bolest
- KOPB = kronična opstruktivna plućna bolest
- KVB = kardiovaskularna bolest
- LDL-c = LDL-kolesterol
- LGV = lymphogranuloma venereum
- Mg = magnezij
- MSM = muškarci koji stupaju u spolne odnose s drugim muškarcima
- PPD = derivat pročišćenog proteina
- PSA = antigen specifičan za prostatu
- PTH = paratiroidni hormon
- RBV = ribavirin
- SPI = spolnoprenosive infekcije
- SŽS = središnji živčani sustav
- TC = ukupni kolesterol
- TDM = terapijsko praćenje lijeka
- TG = trigliceridi
- UA/C = omjer albumina/kreatinina u urinu;
- UP/C = omjer proteina/kreatinina u urinu;
- VL = broj virusnih kopija
- WB = western blot
- Zn = cink

# Dio I Procjena stanja bolesnika s HIV-infekcijom kod prve i pri narednim vizitama

	Procjena	Kod dijagnoze HIV-a	Prije početka CART	Učestalost kontrolnih vizita	Napomena	Vidi str.
<b>ANAMNEZA</b>						
<b>Medicinska</b>	Potpuna medicinska anamneza uključujući	+	+		Ponoviti procjenu kod prijenosa skrbi	
	• Obiteljska anamneza (npr. rana KVB, dijabetes, hipertenzija, KBB)	+			Rana KVB: Kardiovaskularni incident u prvom muškom koljenu <55 godina ili prvom ženskom koljenu < 65 godina	<u>26</u>
	• Lijekove koje bolesnik uzima <sup>(1)</sup>	+	+	Na svakoj viziti		<u>22</u>
	• Prošli i sadašnji komorbiditeti	+	+		U slučaju ranije plućne bolesti dolazi u obzir učiniti rendgen pluća	
	• Anamneza cijepjenja	+			Izmjerite titar protutijela i u slučaju potrebe ponudite cijepjenje bolesniku	<u>44</u>
<b>Psihosocijalni</b>	• Sadašnji način života (konzumacija alkohola, pušenje, prehrana, aerobne vježbe, uporaba droga)	+	+	6-12 mj.	Učestalije provoditi procjenu štetnih životnih navika	Dodatak: Promjene životnih navika
	• Zaposlenje	+	+			
	• Društveni status i dobrobit	+	+	Prema indikaciji	Pružanje potpore i savjetovanje, ukoliko je potrebno	
	• Psihološki morbiditet	+	+	Na svakoj viziti	Organizirajte savjetovanje prema potrebi	
	• Partner i djeca	+			Testirajte partnera i djetete postojni rizik	
<b>Seksualno i reproduktivno zdravlje</b>	• Seksualna anamneza	+		6-12 mj.	Obratite pozornost pitanjima seksualne disfunkcije	<u>46</u>
	• Sigurniji seks	+		Prema indikaciji	Prema potrebi treba ispitati rizik od prijenosa spolnih bolesti	
	• Partnerov status i otkrivanje stanja	+		Prema indikaciji		
	• Problemi sa začećem	+	+	Prema indikaciji		

	Procjena	Kod dijagnoze HIV-a	Prije početka CART	Učestalost kontrolnih vizita	Napomena	Vidi str.
<b>HIV BOLEST</b>						
<b>Virologija</b>	• Potvrda pozitivnim testom na HIV protutijela	+				
	• određivanje količine HIV RNK u plazmi	+	+	3-6 mj.	Češće praćenje HIV RNK na početku antiretrovirusne terapije	<a href="#">12-21</a>
	• Test genotipske rezistencije i određivanje podtipa	+	+	Prilikom virološkog neuspjeha	Provedite testiranje genotipske rezistencije prije početka antiretrovirusne terapije ako se bolesnik nije prethodno testirao ili ako postoji rizik od superinfekcije	
	• R5 virusni tropizam (ako je dostupno)	+/-	+		Napravite probir ako razmatrate uključivanje R5 antagonista u liječenje	
<b>Imunologija</b>	• Određivanje apsolutnog broja i postotka CD4 limfocita (po izboru: broj i % CD8)	+	+	3-6 mj. <sup>(ii)</sup>	Uzmite u obzir rjeđe praćenje za stabilne bolesnike na ART s visokim brojem CD4 stanica <sup>(ii)</sup>	
	• HLA B5701 (ako je dostupno)	+	+/-		Napravite probir prije početka liječenja abakavirom ako se niste prethodno testirali	<a href="#">12-21</a>
<b>KOINFEKCIJE</b>						
<b>STI</b>	• Serologija sifilisa	+		Godišnje/prema indikaciji	Uzmite u obzir češći probir ako postoji rizik	
	• STI probir	+		Godišnje/prema indikaciji	Proberite ako postoji rizik	
<b>Virusni hepatitis</b>	• Serologija hepatitisa A	+			Proberite bolesnike pod rizikom te ih cijepite ako nisu otporni	<a href="#">44</a>
	• Probir na hepatitis C	+		Godišnje/prema indikaciji	Obavite probir godišnje ako je rizik stalno prisutan Izmjerite količinu HCV RNK ako se sumnja na pozitivan test na protutijela HIV-a ili na akutnu infekciju Ako je bolesnik pozitivan na HCV RNK	
	• Probir na hepatitis B	+	+		Cijepite ako nije imun Godišnji probir kod podložnih bolesnika Ako je bolesnik pozitivan na površinski antigen virusa hepatitisa B	<a href="#">52</a>
<b>Tuberkuloza</b>	• Rendgen prsa	+			Uzmite u obzir rutinsku RTG snimku prsa u bolesnika	
	• PPD ako je broj CD4 > 400	+			Ponovite probir u slučaju izlaganja	
	• IGRA u odabranih visokorizičnih populacija	+				

	Procjena	Kod dijagnoze HIV-a	Prije početka CART	Učestalost kontrolnih vizita	Napomena	Vidi str.
<b>Drugo</b>	• Serologija virusa varicelle zoster	+			Prema potrebi ponudite cijepjenje	<u>44</u>
	• Serologija zaušnjaka/rubeole	+			Prema potrebi ponudite cijepjenje	<u>44</u>
	• Serologija toksoplazme	+				
	• Serologija citomegalovirusa	+				
	• Serologija Leishmanije	+/-			Obavite probir prema povijesti putovanja/podrijetlu	
	• Tropski paraziti: e.g. serologija strongiloidesa, schistosomijaza	+/-			Obavite probir prema povijesti putovanja/podrijetlu	
<b>NEINFektivni KOMORBIDITETI</b>						
<b>Hematologija</b>	• FBC	+	+	3-12 mj.		
	• Hemoglobinopatije	+			Provoditi probir među rizičnim bolesnicima	
	• G6PD	+			Provoditi probir među rizičnim bolesnicima	
<b>Tjelesna obilježja</b>	• Indeks tjelesne mase	+	+	Godišnje		Dodatak: Promjene životnih navika
<b>Kardio-vaskularne bolesti</b>	• Procjena rizika (Framinghamova formula <sup>(iii)</sup> )	+	+	Godišnje	Treba provesti u svih muškaraca starijih od 40 i žena starijih od 50 godina bez kardiovaskularne bolesti	<u>26</u>
	• EKG	+	+/-		Prije početka liječenja inhibitorima proteinaze pregledajte početni EKG, a u vezi mogućih problema s provođenjem	
<b>Hipertenzija</b>	• Krvni tlak	+	+	Godišnje		<u>27</u>
<b>Lipidi</b>	• TC, HDL-c, LDL-c, TG <sup>(iv)</sup>	+	+	Godišnje	Ponoviti dok je bolesnik natašte ukoliko se podatak koristi za medicinsku intervenciju (t.j. ≥ 8 sati bez kalorijskog unosa)	<u>31</u>
<b>Glukoza</b>	• Glukoza u plazmi	+	+	6-12 mj.	Uzmite u obzir test tolerancije oralne glukoze/HbA1c ako su razine glukoze prilikom gladovanja od 5,7 do 6,9 mmol/l (100-125 mg/dl)	<u>29</u>
<b>Bolesti jetre</b>	• Procjena rizikav <sup>(v)</sup>	+	+	Godišnje	Češće praćenje prije početka i tijekom liječenja hepatotoksičnim lijekovima	<u>39</u>
	• ALT/AST, ALP, bilirubin	+	+	3-12 mj.		
	• Procjena rizikav <sup>(vi)</sup>	+	+	Godišnje		<u>37</u>
<b>Bolesti bubrega</b>	• eGFR (amDRD) <sup>(vii)</sup>	+	+	3-12 mj.	Češće praćenje ukoliko su prisutni čimbenici rizika za nastanak KVB i/ili prije početka i tijekom liječenja nefrotoksičnim lijekovima <sup>(ix)</sup>	
	• Analiza mokraće test trakom <sup>(viii)</sup>	+	+	Godišnje	Svaki 6 mjeseci ukoliko je eGFR < 60 ml/min; ako je proteinurija ≥ 1+ i/ili eGFR < 60 ml/min izmjeriti UP/C ili UA/C <sup>(viii)</sup>	

	Procjena	Kod dijagnoze HIV-a	Prije početka CART	Učestalost kontrolnih vizita	Napomena	Vidi str.
<b>Bolesti kostiju</b>	• Profili kostiju: kalcij, PO4, ALP	+	+	6-12 mj.		<u>35</u>
	• Procjena rizika <sup>(x)</sup> (FRAX® <sup>(x)</sup> ) i kod bolesnika > 40 god	+	+	2 god.	Kod bolesnika pod rizikom razmotriti uporabu DXA	
<b>Vitamina D</b>	• 25-OH vitamina D	+		Prema indikaciji	Provoditi probir među rizičnim bolesnicima	<u>36</u>
<b>Neurokognitivna oštećenja</b>	• Pitanja o probiru	+	+	2 god.	Proberite sve bolesnike bez jakih interferirajućih stanja. U slučaju abnormalnosti ili pojave simptoma proučite stranicu s algoritmom za daljnje procjene	<u>48</u>
<b>Depresija</b>	• Pitanja o probiru	+	+	1-2 god.	Provoditi probir među rizičnim bolesnicima	<u>32</u>
	• Mamografija			1-3 god.	Žene 50-70 god. starosti	<u>25</u>
<b>Karcinom</b>	• Cervikalni obrisak (PAPA test)			1-3 god.	Spolno aktivne žene	
	• Anoskopija i PAP (Muškarci koji stupaju u spolne odnose s drugim muškarcima)			1-3 god.	Dokaz koristi je slab	
	• Pregled ultrazvukom i alfa fetoproteina			6 mj.	Osobe s cirozom	<u>40</u>
	• Drugo				Kontroverze postoje	

- i Pregledajte sve lijekove koje bolesnik uzima istodobno, akoji bi mogli stupiti u interakciju s ART lijekovima ili povećati komorbidnost.
- ii Ako je bolesnik stabilan na ART-u s nedetektabilnim VL te brojem CD4 stanica >350 x 10<sup>6</sup>/L, razmotrite rjeđe praćenje broja CD4 stanica svakih 6 do 12 mjeseci.
- iii Jednadžba za izračun rizika kod HIV-bolesnika je trenutno u izradi (vidi: [www.cphiv.dk/tools.aspx](http://www.cphiv.dk/tools.aspx)). Imajte na umu da ako pojedini bolesnik primi lijek za kontrolu dislipidemije i/ili hipertenzije, treba biti oprezan kod interpretacije procjene.
- iv Kalkulator za izračunavanje LDL-kolesterola u slučajevima gdje razina TG nije visoka može se naći na [www.cphiv.dk/tools.aspx](http://www.cphiv.dk/tools.aspx).
- v Čimbenici rizika za kroničnu bolest jetre su: alkohol, virusni hepatitis, pretilost, dijabetes, rezistencija na inzulin, hipertipidemija, hepatotoksični lijekovi.

- vi Čimbenici rizika za kroničnu bolest bubrega su: hipertenzija, dijabetes, KVB, obiteljska anamneza, pripadnost crnom afričkom etnicitetu, virusni hepatitis, istovremena primjena nefrotoksičnih lijekova.
- vii eGFR (procijenjena brzina glomerularne filtracije): koristite skraćenu modifikaciju prehrane u formuli za bubrežne bolesti (aMDRD) na temelju serumskog kreatinina, spola, dobi i etničke pripadnosti (vidjeti: [www.cphiv.dk/tools.aspx](http://www.cphiv.dk/tools.aspx)).
- viii Neki stručnjaci preporučuju UA/C ili UP/C kao testove za probir na proteinuriju kod svih bolesnika. UA/C: omjer albumina/kreatinina u urinu (mg/mmol) prvenstveno detektira glomerularne bolesti. Koristiti kod bolesnika sa šećernom bolesti. UP/C: omjer ukupnog proteina/kreatinina u mokraći (mg/mmol) detektira ukupni protein kao posljedicu glomerularne i tubularne bolesti.

- ix Dodatni probir potrebno je obaviti kod bolesnika koji primaju tenofovir (vidi str. 38).
- x Klasični čimbenici rizika: starija dob, ženski spol, hipogonadizam, obiteljska anamneza frakture kuka, nizak indeks tjelesne mase (≤ 19 kg/m<sup>2</sup>), nedostatak vitamina D, pušenje, fizička neaktivnost, prethodna fraktura manjeg intenziteta, prekomjerno uzimanje alkohola (> 3 jedinice/dan), izloženost steroidima (minimalno 5 mg kroz > 3 mjeseca)
- xi Alat Svjetske zdravstvene organizacije za procjenu rizika od prijeloma (FRAX®): ([www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX)).



# Dio II Antiretrovirusno liječenje HIV-om zaraženih bolesnika

## Procjena i podrška bolesnikovoj spremnosti da započne s antiretrovirusnim liječenjem <sup>(i)</sup>

Cilj: Ubrzati donošenje odluke o početku ART-a kod bolesnika koji zadovoljavaju kriterije prema međunarodnim smjernicama.

### Prije početka ART, odrediti potencijalne prepreke za bolesnika pri donošenju odluke i pridržavanju terapiji:

Čimbenici povezani s bolesnikom:

Depresija <sup>(ii)</sup>

A. Štetna konzumacija alkohola ili rekreativna uporaba droga <sup>(iii)</sup>

B. Kognitivni problemi <sup>(iv)</sup>

C. Niska zdravstvena pismenost

Čimbenici povezani sa sustavom:

D. Zdravstveno osiguranje i opskrba lijekovima

E. Kontinuirana opskrba lijekovima

F. Socijalna podrška

Važno je prepoznati, prodiskutirati i smanjiti probleme gdje god je to moguće!

Procijenite bolesnikovu spremnost i podržite njegov napredak između faza: <sup>(v)</sup>

“Želim razgovarati o lijeku za HIV.” <pričekati> “Što mislite o tome?” <sup>(vi)</sup>

Podsjetnik:

• Odredite raspored prije svakog intervjua

• kad god je to moguće budite otvoreni u svojim pitanjima

• Koristite WEMS tehniku <sup>(vii)</sup>

**Predrazmišljanje:** “Ne trebam terapiju, dobro se osjećam” “Ne želim razmišljati o tome”

**Podrška:** Poštivati bolesnikov stav / Pokušati navesti bolesnika da razumije zdravstvenu i terapijsku korist / Uspostaviti odnos povjerenja / Pružiti individualiziranu kratku informaciju / Zakazati sljedeći sastanak

**Ponoviti fazu**

**Razmišljanje :** “Važem sve činjenice i osjećam se rastrganim pri odluci što da napravim”

NE



**Ponoviti fazu**

**Priprema:** „Želim započeti terapiju jer će mi lijekovi omogućiti da živim normalnim životom”

NE



**Podrška:** Dopustiti ambivalentnost/ Podrška pri odmjeravanju činjenica za i protiv zajedno s bolesnikom / Procijeniti potrebu bolesnika i poduprijeti njegovo traženje dodatnih informacija / Zakazati sljedeći sastanak

**Podrška:** Osnažiti bolesnikovu odluku o početku terapije / Zajednički odabrati najprikladniju terapijsku kombinaciju / Educirati bolesnika o pridržavanju terapiji, rezistenciji, nuspojavama liječenja / Razgovarati o integraciji u svakodnevni život / Procijeniti samo-učinkovitost

**Pitati:** Smatrate li da ćete moći uzimati ART kontinuirano kad jednom započnete s terapijom ?

**Koristiti:** VAS 0-10 <sup>(viii)</sup>

0 ..... 5 ..... 10

Bolesnici koji dolaze u kliniku mogu biti u različitim fazama spremnosti prihvaćanja terapije: predrazmišljanje, razmišljanje ili priprema [Transtheoretic model ; Prochaska JO. Am Psychol 47:1102-1114, 1992]. Prvi korak je odrediti fazu u kojoj se bolesnik nalazi te ga prema tome podržati / intervenirati. Iznimku čine bolesnici koji se prezentiraju kasno ili vrlo kasno, npr. < 200 ili < 50 CD4/μL. U tom slučaju početak ART se ne smije odgađati; kliničar bi trebao identificirati najvažnije moguće prepreke za pridržavanje terapiji te podržati bolesnika i pripremiti ga na brzi početak ART.

### Razmotriti učenje vještina:

- Obuka o načinu uzimanja lijekova, moguće MEMS (2-4 tjedna) <sup>(ix)</sup>
- direktno promatranje uzimanja terapije s podrškom u edukaciji
- korištenje pomoćnih sredstava: kutije za lijekove, alarm na mobitelu, uključiti odgovarajuće kontakt osobe

### POČETAK I KONTINUIRANO UZIMANJE TERAPIJE

**Probir:** Traženje problema u pridržavanju terapiji na svakom sastanku <sup>(x)</sup>

**Podrška:** Razmotriti nuspojave, educirati bolesnika o indirektnim pokazateljima tzv. "surogat markerima" HIV-infekcije, razmotriti integraciju rasporeda uzimanja lijekova u svakodnevni život bolesnika

**Osnaživanje:** pružiti pozitivnu povratnu informaciju

## Komentari o tablici "Procjena bolesnikove spremnosti na početak antiretrovirusnog liječenja"

- i Tablica bi trebala olakšati početak ART. Teme za razmatranje koje su navedene u tablici, kao npr. donošenje odluke o terapiji ili prepreke za pridržavanje terapiji moraju se klinički procjenjivati u njihovom kontekstu. Primjerice, kliničar mora procijeniti da li se ART mora započeti odmah unatoč prisustvu potencijalnih prepreka za pridržavanje terapiji ili je odgađanje početka terapije opravdano. Pri donošenju odluke u obzir treba uzeti i kulturološko podrijetlo bolesnika.
  - ii Pitati: "Da li ste se u posljednjih mjesec dana često osjećali neraspoloženo, deprimirano ili beznadno?" "Da li vas je u posljednjih mjesec dana brinuo česti osjećaj pomanjkanja interesa ili užitka u obavljanju nekih poslova?" "Da li je to nešto oko čega biste željeli da vam se pomogne?" Ako su odgovori pozitivni, onda je osjetljivost 96 % a specifičnost 89 % (Aroll B et al. BMJ 327:1144-1146. 2003)
  - iii Pitati: "Jeste li u posljednje vrijeme razmišljali o potrebi smanjenja pijenja? (smanjiti od engl. Cut down)"; "Da li vas uznemiravaju primjedbe iz okoline o vašem pijenju?"; "Jeste li ikad imali osjećaj krivnje radi pijenja?"; "Da li ste ikada popili alkoholno piće rano ujutro čim ste otvorili oči? (presudni trenutak od engl. Eye opener)?" Potvrđan odgovor na više od dva CAGE-pitanja znači da je osjetljivost i specifičnost na problematičnu konzumaciju alkohola viša od 90 % (Kitchens JM. JAMA 272(22): 1782-1787. 1994) Slična pitanja treba postaviti i bolesnicima koji rekreacijski koriste drogu.
  - iv Pitati: "Osjećate li poteškoće pri koncentraciji u svakodnevnom životu?"; "Smatrate li da su vam misli usporene?"; "Imate li problema pri pamćenju?"; "Da li su vaši najbliži ili prijatelji primijetili da imate problema s memorijom ili da se teško koncentrirate?"
  - v Bolesnici koji dolaze u kliniku mogu biti u različitim fazama spremnosti prihvatanja terapije: predrazmišljanje, razmišljanje ili priprema [Transtheoretic model; Prochaska JO. Am Psychol 47:1102-1114, 1992]. Prvi korak je odrediti fazu u kojoj se bolesnik nalazi te ga prema tome podržati / intervenirati. Iznimku čine bolesnici koji se prezentiraju kasno ili vrlo kasno, npr. < 200 ili < 50 CD4/μL. U tom slučaju početak ART se ne smije odgađati; kliničar bi trebao identificirati najvažnije moguće prepreke za pridržavanje terapiji te podržati bolesnika i pripremiti ga na brzi početak ART.
  - vi Ovo je preporučeno uvodno pitanje kako bi se ocijenila faza bolesnikove spremnosti za početak terapije. Daljnji razgovor će pokazati u kojoj od tri početne faze se trenutno bolesnik nalazi: on/ona je možda već spreman na uvođenje terapije.
  - vii WEMS: Čekanje (Waiting, > 3 sek), Ponavljanje (Echoing), Suočavanje (Mirroring), Sažimanje (Summarising) (Langewitz W et al. BMJ 325:682-683. 2002)
  - viii VAS (vizualno analogna ljestvica od engl. Visual Analogue Scale); raspon od 0 do 10 t.j. 0 = neću moći, 10 = siguran sam da ću moći).
  - ix MEMS, medication event monitoring system) se može vježbati s vitaminima prije početka same ART.
  - x Primjeri pitanja o pridržavanju terapiji: "Koliko puta ste u posljednjih 4 tjedna preskočili dozu svoje terapije: svaki dan, više od jednom tjedno, jednom tjedno, svaka dva tjedna, jednom u svakih 2 tjedna, jednom mjesečno, nikad?" "Jeste li ikad uzastopce preskočili više od jedne doze?" (Glass TR et al. Antiviral Therapy 13(1):77-85. 2008).
- Prilagođeno iz: J. Fehr, D. Nicca, F. Raffi, R. Spirig, W. Langewitz, D. Haerry, M.Battegay, NEAT, 2008.

## Preporuke za početak ART u HIV-pozitivnih bolesnika bez prethodnog izlaganja ART-u <sup>(i)</sup>

Preporuke se boduju dok se istovremeno uzima u obzir i stupanj napretka HIV-a i prisutnost visokog rizika za razvoj različitih tipova (komorbidnih) stanja

Stanje	Trenutačni broj CD4+ limfocita <sup>(ii,iii)</sup>	
	350-500	> 500
Asimptomatska HIV infekcija	C	D
Simptomatska HIV bolest (CDC B ili C stanje) uklj. tuberkulozu	R	R
Primarna HIV-infekcija	C	C
Trudnoća (prije trećeg trimestra)	R	R
Stanja (vjerojatno ili moguće) povezana s HIV-om osim stanja CDC stadija B ili C bolesti		
Bolest bubrega povezana s HIV-om	R	R
Neurokognitivno oštećenje povezano s HIV-om	R	R
Hodgkinov limfom	R	R
Karcinomi povezani sa HPV-om	R	R
Drugi karcinomi koji nisu povezani s AIDS-om, a zahtijevaju kemo i/ili radioterapiju	C	C
Autoimuna bolest - inače neobjašnjivo	C	C
Visoki rizik od kardiovaskularne bolesti (> 20% procijenjeno na 10 godina rizika) ili anamneza kardiovaskularne bolesti	C	C
Kronični virusni hepatitis		
HBV koji zahtijeva liječenje	R	R
HBV koji ne zahtijeva liječenje	C/R <sup>(iv)</sup>	D
HCV za koji se smatra da se liječi ili da se liječenje razmatra	R <sup>(v)</sup>	D <sup>(vi)</sup>
HCV koji nije moguće liječiti	R	C

i Razmatranja za početak ART mogu se individualizirati neovisno o broju CD4 stanica i plazmatskim razinama HIV RNK posebice ako bolesnik zahtijeva ART liječenje te je spreman za početak i/ili iz bilo kojih drugih osobnih razloga. **Kod serodiskordantnih parova, rana incijacija ART kao jednog aspekta ukupne strategije redukcije prijenosa HIV-a na seronegativnog partnera treba uzeti u obzir te aktivno raspraviti.**

Treba odvojiti dovoljno vremena za pripremu bolesnika kako bi se postigla što bolja suradljivost i pridržavanje terapijske sheme.

Testiranje genotipske rezistencije i određivanje podtipa preporučuje se prije početka ART-a; idealno bi bilo u trenutku dijagnoze HIV-a, a inače prije početka terapije ART-om. Ako testiranje genotipa nije dostupno, preporučuje se uključivanje ritonavir potpomognutih inhibitora proteinaze u prvom izboru liječenja.

Prije početka liječenja, potrebno je ponoviti razinu HIV RNK i broj leukocita kako bi se dobile informacije o početnim vrijednostima za procjenu naknadnog odgovora.

ii **ART se uvijek preporučuje u bilo koje HIV pozitivne osobe s trenutačnim brojem CD4 leukocita ispod 350 stanica po  $\mu$ L.**

iii **C**=treba uzeti u obzir uporabu ART-a; za bolesnike pod ovim uvjetima neki stručnjaci preporučuju početak ART-a dok drugi preporučuju suzdržavanje od ART-a, to treba uravnotežiti naspram rizika od poznatog ili neotkrivenih nuspojava za uporabu ART-a ze stoga i omjer koristi/rizika za uporabu ART-a pod ovim okolnostima još nije dobro definirana.

**D**=odgoditi liječenje ART-om.

**R**=preporučuje se uporaba ART-a.

iv Početak liječenja ART-om preporučuje se u onih koji su HBeAg pozitivni.

v Početak liječenja ART-om preporučuje se za optimizaciju ishoda liječenja hepatitisa C.

vi Liječenje HCV-a kako bi se pokušala eradicacija istog treba prioritizirati te odgoditi ART.

# Kombinacije antiretrovirusnih lijekova za početno liječenje HIV-naivnih bolesnika

## Preporučeni režimi (\*)

Lijek iz stupca A potrebno je kombinirati s lijekovima navedenim u stupcu B (\*\*)

A	B	Napomena
<b>NNRTI</b>	<b>NRTI</b>	
• EFV (i)	ABC/3TC (vi) ili TDF/FTC	• TDF/FTC koformulirana kombinacija • ABC/3TC koformulirana kombinacija • EFV/TDF/FTC koformulirana kombinacija
• NVP (iii)	TDF/FTC	• TDF/FTC koformulirana kombinacija
<b>PI potpomognut ritonavrirom</b>		
• ATV/r (iii) • DRV/r (iii) • LPV/r (iv)	ABC/3TC (vi) ili TDF/FTC	• ATV/r: 300/100 mg na dan • DRV/r: 800/100 mg na dan • LPV/r: 400/100 mg dva puta dnevno ili 800/200 mg na dan
<b>ITI</b>		
• RAL	TDF/FTC	• RAL: 400 mg dva puta dnevno

## Alternativne komponente režima

Ritonavir-potpomognut PI	Napomena
• SQV/r	1000/100 mg dva puta dnevno
• FPV/r	700/100 mg dva puta dnevno ili 1400/200 mg na dan
<b>NRTI</b>	
• TDF-3TC • ZDV/3TC • ddl/3TC ili ddl/FTC (vii)	ZDV/3TC koformulirana kombinacija
<b>CCR5 inhibitor</b>	
MVC (v)	Samo ako je CCR5 tropski (vii)

\* Samo lijekovi koji su trenutno odobreni kao terapija od strane Europske agencije za lijekove mogu se uzeti u obzi.

\*\* Generički lijekovi za HIV postaju dostupniji i mogu se koristiti tako dugo dok zamjenjuju isti lijek ali nemojte mijenjati preporučene kombinacije fiksnih doza.

i EFV: ne preporuča se trudnicama i ženama koje ne koriste pouzdanu i kontinuiranu kontracepciju; nije djelotvoran kod bolesnika s HIV-2 i HIV-1 skupine O.

ii NVP: Koristiti uz izniman oprez u žena s CD4 > 250 i muškaraca s CD4 > 400  $\mu$ L samo ako dobiti nadmašuju rizik; nije djelotvoran u bolesnika s HIV-2 i HIV-1 skupine O.

iii Istraživanje Castle (LPV/r u usporedbi s ATV/r) pokazalo je bolju podnošljivost ATV/r dok je istraživanje Artemis (LPV/r u usporedbi s DRV/r) pokazalo bolju učinkovitost i veću podnošljivost DRV/r.

iv Randomizirano ispitivanje ACTG 5142 pokazalo je nižu virološku učinkovitost LPV/r naspram EFV dok nijedna PI mutacija nije primjećena kod neuspjeha liječenja LPV/r u kombinaciji s dva nukleozida. Međutim, PI mutacije primijećene su u kombinaciji LPV/r+ EFV-

v Nisu odobreni u Europi za bolesnike koji ranije nisu liječeni.

vi ABC kontraindiciran je ako je HLA B\*5701 pozitivan. Čak i ako je HLA B\*5701 negativan, savjetovanje o riziku za razvoj reakcije preosjetljivosti je obavezno Abakavir treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom i/ili bolesnika s više od 100,000 kopija/mL.

vii Samo u slučaju nedostupnosti ili nepodnošenja drugih preporučenih kombinacija NRTIs.

# Primarna HIV-infekcija

## Definicija akutne primarne HIV-infekcije

- visoki stupanj izloženosti unutar prethodnih 2 do 8 tjedana,
- i klinički simptomi,
- detektabilni HIV u plazmi (p24 Ag i/ili HIV RNK > 10 000 c/mL)
- negativno ili neodređeno serološko testiranje (negativan ili slabo pozitivan ELISA test te traka na WB ≤ 1)
- preporuka: potvrditi HIV-infekciju testom protutijela na HIV (WB) nakon 2 tjedna.

## Liječenje:

- Liječenje je indicirano u slučaju:
  - AIDS definirajućih bolesti
  - Potvrđenog broja CD4 limfocita < 350/μL u 3. mjesecu ili poslije
- Liječenje dolazi u obzir u slučaju:
  - teže bolesti/dugotrajnih simptoma (posebno simptoma SŽS-a)
- Ako se razmatra mogućnost liječenja PHI, bilo bi poželjno uključiti bolesnika u klinička ispitivanja.
- Liječenje nije obavezno ako se temelji samo na teoretskim pretpostavkama. U većini slučajeva treba pričekati do 6.-og mjeseca (uz praćenje broja CD4 limfocita i količine HIV RNK u plazmi) te slijediti kriterije za početak liječenja kronične HIV-infekcije. Neki stručnjaci preporučuju liječenje kao mjeru prevencije prijenosa HIV-a.
- Liječenje treba biti doživotno.
- Dogovoriti češće kontrole u slučaju prekida liječenja.

## Testovi rezistencije:

- Preporučuju se u svim slučajevima čim se akutna HIV-infekcija dijagnosticira, čak i ako liječenje još nije započeto.
- Ako se ne mogu provoditi, sačuvati uzorke plazme za analize.

## Prijenos infekcije:

- Prepoznati spolno prenosive infekcije (SPI), uključujući sifilis, gonoreju, klamidiju (uretritis i limfogranuloma venereum), HPV, hepatitis B i hepatitis C.
- Educirati novo dijagnosticirane bolesnike o visokom riziku prijenosa infekcije i mjerama prevencije (kondomi) kao i obavještanju i testiranju partnera.



# Strategija zamjene lijekova kod virusološki suprimiranih bolesnika (potvrđena količina virusa u plazmi < 50 kopija/mL)

## Indikacija:

### 1. Promjena lijeka zbog toksičnosti

- dokumentirana toksičnost
- Rješavanje potencijalnih međudjelovanja lijekova
- nuspojave
- planirana trudnoća

### 2. Zamjena za sprječavanje dugoročne toksičnosti

- Prevencija dugotrajne toksičnosti (preemptivna zamjena)
- starenje i/ili ko-morbiditet s potencijalno negativnim učinkom lijekova u sadašnjoj terapijskoj shemi npr. kardiovaskularni rizik, metabolički parametri

### 3. zamjena u svrhu pojednostavljenja primjene

- želja za pojednostavljenjem terapijske sheme
- sadašnja terapijska shema se više ne preporuča

## Strategije koje se ne preporučaju:

- Intermitentna terapija, sekvencijski ili produženi prekidi liječenja.
- Kombinacije dvaju lijekova npr. 1 NRTI + 1 NNRTI ili 1 NRTI + 1 PI bez ritonavira ili 1 NRTI + RAL, ili 2 NRTI.
- Trostruke NRTIs kombinacije.

## Druge strategije:

PI/r monoterapija sa LPV/r dva puta dnevno ili DRV/r svaki dan, predstavljaju moguću strategiju kod bolesnika s intolerancijom na NRTI ili za pojednostavljenje liječenja. Takva strategija se može primjenjivati samo kod bolesnika bez prethodno zabilježenog neuspjeha terapije temeljene na PI i onih u kojih je količina HIV RNK u plazmi bila < 50 kopija/mL barem u posljednjih 6 mjeseci.

## Načela:

- Potpomognuti inhibitori proteinaze mogu se zamijeniti zbog pojednostavljenja, prevencije ili poboljšanja metaboličkih poremećaja ili zbog olakšavanja suradljivosti u atazanavira koji nije potpomognut ritonavikom, NNRTI ili raltegravir samo ako se može zajamčiti puna aktivnost preostala 2 NRTI-a.
- Pojednostavljenje složene terapijske sheme s više lijekova kod bolesnika koji su već uzimali antiretrovirusne lijekove kroz **1**) zamjenu lijekova koji se teško primjenjuju (enfuvirtid) i/ili onih koji su slabo djelotvorni (NRTI u slučaju višestruke rezistencije) i/ili slabo podnošljivi i **2**) dodatka novih, dobro podnošljivih, jednostavnijih i djelotvornih sredstava.
- Promjena sa sva puta na dan na svaki dan kod NRTI radi pojednostavljenja primjene i sprječavanja dugotrajne toksičnosti.
- Promjena unutar klase lijeka ukoliko je nuspojava vezana za određeni lijek.
- Prelazak sa PI/r na NNRTI radi pojednostavljenja, sprječavanja ili poboljšanja metaboličnih abnormalnosti te pospješivanja suradljivosti. NVP ima prednost zbog svog metaboličkog profila. EFV ima prednost zbog mogućih fiksnih kombinacija npr. 3 lijeka (Atripla).
- Pregledajte potpunu anamnezu ARV-a te dostupne rezultate testa rezistencije.
- Izbjegavajte dati lijek s niskom genetičkom barijerom u prisutnosti drugih lijekova kod kojih postoji mogućnost arhivirane rezistencije na jednu od klasa lijekova.

## Liječenje u slučaju virusološkog neuspjeha

<b>Definicija</b>	Potvrđena količina HIV RNK u plazmi > 50 kopija/ml 6 mjeseci nakon početka (početka ili promjene) liječenja u bolesnika koji i dalje primaju antiretrovirusne lijekove. <sup>(i)</sup>
<b>Opće mjere</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocijenite očekivanu uspješnost režima liječenja.</li> <li>• Ocijeniti pridržava li se bolesnik terapije, suradljivost bolesnika, podnošljivost lijekova, međudjelovanja lijekova, međudjelovanja lijekova međudjelovanja hrane i lijekova, psihosocijalni problemi.</li> <li>• Obavite test rezistencije na neuspješnom liječenju (obično je rutinski dostupan za razine broja kopija &gt; 350-500 c/mL te u specijaliziranim laboratorijima za niže razine viremija) te imajte na raspolaganju prethodna testiranja rezistencije za arhivirane mutacije.</li> <li>• Testiranje tropizma.</li> <li>• Razmotriti terapijsko praćenje koncentracije lijeka.</li> <li>• Ispitati prethodno primijenjenu antiretrovirusnu terapiju.</li> <li>• Identificirati mogućnosti liječenja, djelotvorne, potencijalno djelotvorne lijekove/kombinacije lijekova.</li> </ul>
<b>Postupak kod virusološkog neuspjeha</b>	<p>Ako je količina HIV RNK u plazmi &gt; 50 i &lt;500-1000 kopija/mL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Provjeriti pridržava li se bolesnik terapije</li> <li>• Provjeriti količinu HIV RNK u plazmi nakon 1 do 2 mjeseca</li> </ul> <p>Ako određivanje genotipa nije moguće, uzmite u obzir promjenu režima na temelju prošlog liječenja i anamneze rezistencije.</p> <p>Ako je potvrđena količina HIV RNK u plazmi &gt; 500/1000 kopija/mL, promijeniti terapijsku shemu čim prije moguće. Koji dio terapije treba promijeniti zavisi o rezultatima testa rezistencije:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ako nema dokazane rezistentne mutacije: ponovno provjeriti pridržava li se bolesnik terapiji, provesti terapijsko praćenje koncentracije lijeka.</li> <li>• Ako postoji dokaz rezistentne mutacije: prijeći na supresivnu terapiju na temelju prethodno uzimanih lijekova; preporuča se multidisciplinarna stručna analiza.</li> </ul> <p>Cilj nove terapijske sheme: broj kopija HIV RNK &lt; 400 u mL plazme nakon 3 mjeseca, broj kopija HIV RNK &lt; 50 u mL plazme nakon 6 mjeseci.</p>
<b>U slučaju dokazanih rezistentnih mutacija</b>	<p><b>Opće preporuke:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Upotrijebite najmanje 2 te po mogućnosti 3 aktivna lijeka u novom režimu (uključujući aktivne lijekove iz prethodno korištenih klasa).</li> <li>• Nove kombinacije moraju uključivati barem 1 potpuno djelotvoran PI/r (npr. darunavir/r) plus 1 lijek iz skupine lijekova koja se prije nije koristila npr. inhibitori fuzije, inhibitori integraze ili CCR5 antagonisti (ukoliko test tropizma pokaže samo R5 virus), ili 1 NNRTI (npr. etravirin), nakon utvrđivanja genotipa.</li> <li>• Odgoditi promjenu terapije ako su dostupna &lt; 2 djelotvorna lijeka na temelju podataka o rezistenciji, osim u bolesnika s malim brojem CD4 limfocita (&lt; 100 stanica/μl) ili s visokim rizikom za kliničko pogoršanje, a u cilju očuvanja imunološke funkcije kroz djelomično smanjenje broja kopija HIV RNK u plazmi (za &gt; 1 log) recikliranjem lijekova.</li> <li>• U slučaju ograničenih mogućnosti, razmotriti korištenje eksperimentalnih i novih lijekova, na temelju rezultata kliničkih ispitivanja (izbjegavati funkcionalnu monoterapiju).</li> <li>• Prekid terapije se ne preporuča.</li> <li>• Uzmite u obzir nastavak terapije lamivudinom ili emtricitabinom u posebnim situacijama čak i ako je dokumentirana mutacija rezistentnosti (M184V/I).</li> </ul> <p>U slučaju više dostupnih terapijskih mogućnosti, kriterij za odabir treba uključivati: jednostavnost primjene terapije, procjenu toksičnosti, međudjelovanja lijekova, buduće spasonosno liječenje.</p>

i Ovisno o testu virusnog opterećenja, ova ograničenja mogu biti viša ili niža.

## Liječenje trudnica zaraženih HIV-om

Trudnice trebaju biti pod redovitim liječničkim nadzorom svaki mjesec, sve do predviđenog datuma poroda.

Kriteriji za početak ART u trudnica (vidi različite slučajeve)	Jednako kao i kod ostalih HIV bolesnika
Cilj liječenja kod trudnica	Potpuno povlačenje HIV RNK u plazmi do trećeg trimestra, a posebno u vrijeme poroda
Test rezistencije	Jednako kao i za ostale HIV bolesnike, tj. prije početka ART i u slučaju virusološkog neuspjeha
<b>PRIMJER</b>	
1. Trudnoća kod žena koje već primaju ART	1. Nastaviti započetu ART, osim u slučaju lijekova koji su potencijalno teratogeni
2. Trudnoća kod žena koje nisu do sada nikada primale ART, a koje zadovoljavaju kriterij za početak terapije (CD4)	2. Započeti ART na početku 2. trimestra
3. Trudnoća kod žena koje nisu do sada nikada primale ART, ali koje ne zadovoljavaju kriterij za početak terapije (CD4)	3. Započeti ART na početku 28. tjedna trudnoće (najkasnije 12 tjedana prije poroda); započeti i ranije u slučaju visoke viremije ili rizika od prijevremenog poroda
4. Trudnoća kod žena čije je praćenje započelo nakon 28. tjedna trudnoće	4. Započeti odmah ART
Antiretrovirusno liječenje u trudnoći	<b>Jednako kao i kod ostalih bolesnika</b>
	• osim što treba izbjegavati EFV
	• NVP ne treba uvoditi u terapiju već samo nastaviti ako je uzimanje lijeka započelo prije trudnoće
	• od PI/r, odabrati LPV/r ili SQV/r ili ATV/r
	• RAL, DRV/r: malo dostupnih podataka za primjenu u trudnoći
• ZDV treba biti dio terapijske sheme, ako je moguće	
Kontraindicirani lijekovi u trudnoći	Efavirenz, ddl + d4T, trostruke NRTI kombinacije
i.v. zidovudin tijekom poroda	Dvojbena korist ako je broj kopija HIV RNK < 50/mL plazme
Jednokratna doza nevirapina tijekom poroda	Ne preporuča se
Carski rez	Upitna korist ako je broj kopija HIV RNK < 50/mL plazme u 34.-36. tjednu trudnoće U tom slučaju razmislite o vaginalnom porodu

## ART kod TBC/HIV koinfekcije

Preporučeno vrijeme uvođenja ART-a kod TBC/HIV koinfekcije

CD4, STANICE/ μL	KADA ZAPOČETI S ART-om
< 100	Čim je prije moguće te idealno unutar 2 tjedna <sup>(i)</sup>
100–350	Čim je praktično moguće, ali se može pričekati do završetka dvomjesečnog liječenja TBC-a posebno kod problema s interakcijom lijekova, pridržavanjem terapije i toksičnosti.
> 350	Prema procjeni liječnika

### Istovremena primjena antituberkulotika i antiretrovirotika

- **NRTIs:** nema značajne interakcije s rifampicinom ili rifabutinom
- **NNRTIs:**
  - EFV i rifampicin: EFV 800 mg na dan ako je težina bolesnika > 60 kg, 600 mg na dan ako je težina bolesnika < 60 kg; rifampicin u standardnoj dozi. Neki liječnici ne preferiraju prilagodbu doze kod efavirenza zbog kontroverznih podataka. U svakom slučaju preporuča se obaviti terapijsko praćenje koncentracije lijeka nakon 2 tjedna.
  - EFV i rifabutin: EFV u standardnoj dozi; rifabutin povećati na 450 mg na dan
  - NVP: ne preporučuju se
  - Etravirin: ne preporučuju se
- **PIs:**
  - i rifampicin: ne preporučuju se
  - i rifabutin: rifabutin 150 mg x 3 tjedno u kombinaciji s ATV/r, DRV/r, LPV/r ili SQV/r ; PI/r u standardnoj dozi; pratiti vrijednosti jetrenih transaminaza i kadgod je moguće, provoditi terapijsko praćenje koncentracije lijeka za inhibitore proteaze
- **Raltegravir:**
  - i rifampicin: koristiti s oprezom (samo ako nema alternative), ako se koristi: raltegravir 800 mg dva puta dnevno
  - i rifabutin: može se primjeniti s raltegravirom u normalnim dozama
- **Maravirok:**
  - i rifampicin: koristiti s oprezom kod dvostruke doze maraviroka od 600 mg dva puta dnevno
  - i rifabutin: standardne doze
- **Enfuvirtid:** nema značajne interakcije s rifampicinom ili rifabutinom

U slučajevima gdje se kombinacija lijekova ne preporuča, treba zatražiti savjet liječnika specijalista oko odabira terapije HIV-a. Terapijsko praćenje koncentracije NNRTI i inhibitora proteaze treba provoditi kada terapijske sheme uključuju jedan od navedenih lijekova. Terapijsku razinu lijeka kod antituberkulotika treba mjeriti ako postoji klinička sumnja na apsorpciju lijeka ili slabi terapijski odgovor.

### Preporučene kombinacije ARV lijekova prvog izbora kod bolesnika koji primaju antituberkulotike

Od preporučenih antiretrovirusnih kombinacija kod neliječenih HIV- bolesnika, prednost treba dati EFV/TDF/FTC s prilagodbom EFV doze ukoliko je potrebno (vidi gore).

### Alternativa

- Preporučeni PI/r + TDF/FTC, s primjenom rifabutina umjesto rifampicina
- Koristiti s oprezom
  1. raltegravir 800 mg dva puta dnevno + TDF/FTC s rifampicinom
  2. Ukoliko je broj kopija HIV RNK u ml plazme < 100,000, fiksna doza kombinacije ZDV/ABC/3TC dva puta dnevno +/- tenofovir također može predstavljati kratkotrajnu alternativu do završetka liječenja TBC-a.

Ukoliko nije moguće koristiti ove lijekove zbog rezistencije/intolerancije treba zatražiti savjet stručnjaka.

<sup>i</sup> Imajte na umu IRS reakcije u bolesnika koji počinju liječenje antiretroviroticima pri niskim razinama CD4 te prilikom ranog početka. Kortikosteroide treba smatrati kao liječenje za IRS u nekim okruženjima

## Postekspozicijska profilaksa

	POSTEKSPOZICIJSKA PROFILAKSA (PEP) SE PREPORUČA U SLUČAJU	
	Vrsta ekspozicije	Status izvornog bolesnika
<b>Krv</b>	Supkutana ili intramuskularna penetracija sa i.v. ili i.m. iglom ili intravaskularnim sredstvom	HIV + ili nepoznati serostatus, ali uz prisustvo rizičnih čimbenika za HIV
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• perkutana ozljeda oštrim predmetom (lanceta), i.m. ili s.c. iglom, kirurškom iglom</li> <li>• kontakt &gt; 15 min sluznice ili ozlijeđenih dijelova kože</li> </ul>	HIV +
<b>Genitalne sekrecije</b>	Analni ili vaginalni spolni odnos	HIV + ili nepoznati serostatus, ali uz prisustvo rizičnih čimbenika za HIV
	Receptivni oralni spolni odnos s ejakulacijom	HIV +
<b>Intravensko uzimanje droga.</b>	Razmjena štrcaljki, igala, materijala za pripremu ili bilo kojeg drugog materijala	HIV +

- Preporuča se brzo testiranje izvornog bolesnika na HCV i HIV (ako je HIV status nepoznat).
- Ako je izvorni bolesnik HIV+ i prima ARV terapiju, zatražiti test rezistencije, ako je broj kopija detektabilan.
- Individualizirajte PEP prema povijesti liječenja izvornog bolesnika i prethodnih testova rezistencije.
- Lijekove treba započeti idealno < 4 sata nakon ekspozicije i ne kasnije od 48 sati nakon ekspozicije.
- Trajanje PEP-a: 4 tjedna.
- Standardna PEP terapija: TDF/FTC (alternativa: ZDV/3TC) + LPV/r tablete 400/100 mg dva puta dnevno.
- Temeljiti probir i pregled spolnog zdravlja u slučaju ekspozicije putem spolnog odnosa.
- Praćenje:
  - serologije na HIV + HBV i HCV, test na trudnoću (žene) unutar 48 sati od ekspozicije
  - reevaluacija indikacija za PEP od strane specijalista za liječenje HIV-a, unutar 48-72 sata
  - procjena podnošljivosti PEP liječenja
  - transaminaze, HCV-PCR i serologija na HCV u prvom mjesecu, ako je izvor ekspozicije bio HCV+ bolesnik (poznatog ili sumnjivog HCV statusa)
  - ponoviti serologiju na HIV nakon 2 i 4 mjeseca, a serologiju na sifilis nakon mjesec dana u slučaju ekspozicije spolnim putem



## Antiretrovirusni lijekovi i skupine lijekova: učestale/teške nuspojave (i) 1/2

	Koža	Probavni sustav	Jetra	KV	Koštano-mišićni sustav	Urogenitalni sustav	Živčani sustav	Tjelesna masa	Metabolički sustav	Ostalo
<b>NRTI</b>										
ZDV	Pigmentacija nokta	Mučnina	Steatoza		mopatija			Lipoatrofija	Dislipidemija, Hiperlaktatemija	Anemija
d4T		Pankreatitis	Steatoza				Periferna neuropatija		Dislipidemija Hiperlaktatemija	
ddl		Pankreatitis	Steatoza, Fibroza jetre	IBS					Hiperlaktatemija	
3TC										
FTC										
ABC	Osip *			IBS						* Sistemska preosjetljivost (zavisno o HLA B*5701)
TDF					↓ BMD, Osteomalacija	↓ GFR	Fanconijev sindrom			
<b>NNRTI</b>										
EFV	Osip		Hepatitis				Depresija, suicidalne misli		Dislipidemija	Teratogeneza
NVP	Osip		Hepatitis				Vrtoglavica, poremećaj spavanja		Ginekomastija	Smanjena razina vitamina D
ETV	Osip									Sistemska preosjetljivost (CD4, spol, iskustvo ovisnosti o ART)

## Antiretrovirusni lijekovi i skupine lijekova: učestale/teške nuspojave <sup>(i)</sup> 2/2

	Koža	Probavni sustav	Jetra	KV	Koštano-mišićni sustav	Urogenitalni sustav	Živčani sustav	Tjelesna masa	Metabolički sustav	Ostalo
<b>PI</b>										
IDV	Suha koža		Žutica	IBS		Nefrolitijaza		↑ abdominalno masno tkivo	Dislipidemija, Diabetses mellitus	
	Distrofija nokta									
SQVI									Dislipidemija	
LPV				IBS					Dislipidemija	
FPV	Osip	Mučnina i proljev <sup>(ii)</sup>		IBS					Dislipidemija	
ATV			Žutica			Nefrolitijaza		↑ abdominalno masno tkivo	Dislipidemija,	
DRV	Osip								Dislipidemija	
TPV			Hepatitis				Intrakranijalno krvarenje		Dislipidemija	
<b>Inhibitori fuzije</b>										
ENF	Reakcije na mjestu injekcije									Preosjetljivost, ↑ rizik od pneumonije
<b>Inhibitori integraze</b>										
RAL		Mučnina			mopatija		Glavobolja			
<b>CCR5 inhibitori</b>										
MVC			Hepatitis	IBS						↑ rizik za infekcije

i "Ozbiljni događaji" (događaji koji mogu ugroziti bolesnikov život te zahtijevaju hitno liječenje) označeni su crveno. "Učestali događaji" (događaji koji se očekuju kod najmanje 10% liječenih bolesnika) su podebljani.

ii Učestalost i težina nuspojava razlikuju se kod pojedinih lijekova.

## Interakcije između lijekova za HIV i ne-HIV lijekova <sup>(i)</sup>

	Lijekovi koji se ne upotrebljavaju za liječenje HIV-a	ATV	DRV	LPV	RTV <sup>(ii)</sup>	EFV	ETV	NVP	MVC	RAL
LIJEKOVI ZA KARDIOVASKULARNI SUSTAV	atorvastatin	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓*	↔	↔
	fluvastatin	↔*	↔*	↔*	↔*		↑*		↔*	↔*
	pravastatin	↔*	↑	↔	↔	↓	↓*	↔*	↔	↔
	rosuvastatin	↑	↑*	↑	↑	↔	↑*	↔	↔	↔
	simvastatin	↑	↑	↑	↑	↓	↓*	↓*	↔	↔
	amlodipin	↑* <sup>(iii)</sup>	↑*	↑*	↑*	↓*	↓*	↓*	↔*	↔
	diltiazem	↑ <sup>(iii)</sup>	↑*	↑	↑	↓	↓*	↓	E*	↔
	metoprolol	↑*	↑*	↑*	↑*	↔*	↔*	↔*	↔*	↔*
	verapamil	↑* <sup>(iii)</sup>	↑*	↑*	↑*	↓*	↓*	↓*	E*	↔*
	warfarin	↑ ili ↓*	↓	↓	↓	↑ ili ↓*	↑*	↑ ili ↓*	↔*	↔*
LIJEKOVI ZA ŽIVČANI SUSTAV	diazepam	↑*	↑*	↑*	↑*	↓*	↑*	↓*	↔*	↔*
	midazolam	↑	↑	↑	↑	↑			↔	↔
	triazolam	↑	↑	↑	↑	↑			↔*	↔*
	citalopram	↑*	↑*	↑*	↑*	↓*	↑*	↓*	↔*	↔*
	mirtazapin	↑*	↑*	↑*	↑*	↓*	↓*	↓*	↔*	↔*
	paroksetin	↑*	↓	↑*	↑	↔	↔	↔*	↔*	↔*
	sertralin	↑*	↓	↑*	↑	↓	↓*	↓*	↔*	↔*
	pimozid	↑	↑	↑	↑	↑			↔*	↔*
	karbamazepin	↑D	↑	↑D	↑	↓D	D	↓D	D	D
	lamotrigin	↔**	↔*	↓	↓	↔*	↔*	↔*	↔*	↔*
	fenitoin	D	D	D	↓	↓D	D	↓D	D	D
ANTI-INFJEKTIVI	klaritromicin	↑E	↑	↑	↑	↓	↓E	↓	E	↔*
	flukonazol	↔	↔*	↔	↔	↔	E	E	↔	↔
	itronazol	↑E	↑E	↑E	↑	↓	↓E	↓	E	↔
	rifabutin	↑	↑E	↑	↑	↓	D			↔
	rifampicin	D	D	D	D	D	D	D	D	D
	vorikonazol	↓	↓	↓	↓	↓E	↓E	↓E	E	↔
RAZNO	antacidi	D	↔	↔		↔	↔*	↔	↔*	E
	PPI	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔*	E
	blokatori H2	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔*	E
	alfusozin	↑	↑	↑	↑	↓*	↓*	↓*	↔*	↔*
	buprenorfin	↑	↑	↔	↑	↓	↓*	↓*	↔	↔
	budenzonid za inhalaciju	↑	↑	↑	↑	↔*	↔*	↔*	↔*	↔*
	derivati ergot alkaloida	↑	↑	↑	↑	↑	↑*		↔*	↔*
	etinilestradiol	↑**	↓	↓	↓		↔	↓	↔	↔
	flutikazon za inhalaciju	↑	↑	↑	↑	↔*	↔*	↔*	↔*	↔*
	metadon	↔	↓	↓	↓	↓	↔	↓	↔*	↔
	salmeterol za inhalaciju	↑	↑	↑	↑	↔*	↔*	↔*	↔*	↔*
	sildenafil	↑*	↑	↑	↑	↓*	↓	↓*	↔*	↔
gospina trava	D	D	D	D	D	D	D	D	↔	

## Komentari:

---

- i Ova tablica sažima interakcije lijekove između terapije HIV-a i nekih često propisanih lijekova kojih se istovremeno propisuju kao i interakcije između lijekova od posebnog kliničkog značaja. Ova tablica nije detaljna; za dodatne interakcije između lijekova i za više pojedinosti o farmakokinetičkim interakcijama i prilagodbama doze proučite [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org).
- ii Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirotik.
- iii Preporučuje se EKG praćenje.

## Legenda:

---

- ↑ = povećana izloženost ne-HIV lijekovima
  - ↓ = smanjeno izlaganje ne-HIV lijekovima
  - ↔ = nema značajnog učinka
  - E = povećana izloženost lijekovima za HIV
  - D = smanjena izloženost lijekovima za HIV
  - \* = predviđanja se temelje samo na metaboličkim profilima lijekova, nema kliničkih podataka iz ispitivanja interakcija, a odsutnost \* ukazuje da na dostupnost kliničkih podataka
  - \*\* = učinak s nepojačanim atazanavirom. Pojačani atazanavir smanjuje koncentraciju lamotrigina i etinilestradiola
- 

## Legenda:

---

- crveno: ti se lijekovi ne smiju primjenjivati istovremeno
- žuto = moguće interakcije koje mogu zahtijevati blisko praćenje ili promjenu doze lijeka ili vremena primjene
- zeleno = ne očekuju se klinički značajne interakcije

**Napomena:** "prometno svjetlo" koje se koristi za rangiranje kliničke značajnosti interakcije lijekova odnosi se na [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)

# Dio III Smjernice za prevenciju i liječenje neinfektivnih komorbiditeta kod HIV-infekcije

## Problemi povezani s HIV-om na koje treba obratiti pozornost kod liječenja “neinfektivnih” komorbiditeta

Neinfektivni komorbiditeti uključuju kardiovaskularne, bu-brežne, jetrene, metaboličke poremećaje, neoplazme, patološke promjene na kostima, poremećaje središnjega živčanog sustava i seksualnu disfunkciju. Iako HIV i druge infekcije mogu biti dio patogeneze ovih komorbiditeta ovo poglavlje EASC smjernica usredotočava se na načela prevencije ili liječenja koja ne uključuju uporabu antivirusika i drugih antiinfektiva u odraslih i adolescenata zaraženih HIV-om. Ovi komorbiditeti postaju sve važniji osobama zaraženim HIV-om kao posljedica povećanog očekivanog trajanja života radi primjene učinkovite ART. Također, nekoliko već dokazanih i predloženih čimbenika rizika povezanih s HIV-infekcijom mogu doprinijeti razvoju ovih komorbiditeta kao što su aktivacija imunološkog sustava, upale i koagulacija (povezani s nekontroliranim umnožavanjem virusa HIV-a), ko-infekcije (npr. hepatitis C), sama ART i perzistentna imunodeficijencija.

Zdravstveni djelatnici koji skrbe za oboljele od HIV-a, a koji nisu upoznati s primjenom ART-a, trebaju konzultirati liječnike specijaliste za HIV prije uvođenja ili promjene bilo koje terapije koju bolesnici zaraženi HIV-om primaju.

S druge strane, mnogi liječnici specijalizirani za liječenje HIV-bolesnika nisu specijalisti za područje neinfektivnih komorbiditeta, pa bi trebali konzultirati druge stručnjake, gdje god je to potrebno, prije nego se počnu baviti sprječavanjem i liječenjem takovih stanja. Okolnosti u kojima se konzultacija stručnjaka općenito preporuča su posebno navedene u ovim smjernicama.

Sprječavanje ili liječenje ovih bolesti kod HIV-infekcije često uključuje polipragmaziju, koja povećava rizik za suboptimalno pridržavanje terapije i na taj način može ugroziti kontinuiranu korist od ART-a. K tomu, prije uvođenja bilo kakve ART treba pažljivo proučiti moguća međudjelovanja lijekova. Za tu se svrhu obratite na [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org).

Cilj ovih smjernica je pružiti najbolje moguće upute za kliničko zbrinjavanje bolesnika, a poznato je da razina dostupnih dokaza koji podupiru pojedinu preporuku varira. Štoviše, malo je dokaza iz randomiziranih kontroliranih studija o najučinkovitijem liječenju neinfektivnih komorbiditeta kod HIV-infekcije. Rezultat toga je da trenutno liječenje uglavnom proizlazi iz općih medicinskih smjernica. Stoga ove smjernice predstavljaju sveukupni konsenzus mišljenja panela stručnjaka iz područja HIV-a i odgovarajućeg raspona komorbiditeta, bez pokušaja da se ocijene podupirući dokazi i jačina preporuka.

Na temelju rezultata budućih kliničkih ispitivanja, smjernice će se redovito nadopunjavati prema potrebi. Online verzija smjernica na [www.europeanidsclinicalociety.org](http://www.europeanidsclinicalociety.org), sadrži detaljnije informacije i poveznice na druge relevantne mrežne stranice; one će se redovito ažurirati.

Sadašnje smjernice posebno naglašavaju neinfektivne komorbiditete koji se često viđaju u rutinskoj praksi kod osoba zaraženih HIV-om te one za koje se trebaju primijeniti posebne mjere. Drugi poremećaji povezani s liječenjem HIV-bolesti koji nisu uopće ili u velikoj mjeri spomenuti, ali će možda biti uključeni u buduće verzije smjernica su:

- Zdravstveni problemi u žena nisu opisani.
- Neuropatija koju mogu uzrokovati razne infekcije (npr. HIV), neki antiretrovirusni lijekovi (vidi str. 20), drugi lijekovi i bolesti metabolizma (primjerice dijabetes).

## Metode probira na karcinom (i)

Stanje	Bolesnici	Procedura	Dokaz ili korist	Interval probira	Dodatni komentari
Analni karcinom	Homoseksualci	Digitorektalni pregled ± Papanicolau test	Nepoznata – zagovaraju neki stručnjaci	1-3 god.	Ako je Papa test abnormalan, učiniti anoskopiju
Karcinom dojke	Žene 50-70 god. starosti	Mamografija	↓ Smrtnost od karcinoma dojke	1-3 god.	
Karcinom cerviksa	Spolno aktivne žene	Papanicolau test	↓ Smrtnost od karcinoma cerviksa	1-3 god.	Cijna dobn skupina bi morala obuhvaćati raspon dobi od barem 30 do 59 godina. Interval probira treba produžiti ukoliko su prethodni ponovljeni testovi probira bili negativni.
Kolorektalni karcinom	Osobe 50-75 god. starosti	Test stolice na okultno krvarenje	↓ Smrtnost od kolorektalnog karcinoma	1-3 god.	Korist je marginalna
Hepatocelularni karcinom	Osobe s cirozom	Pregled ultrazvukom i alfa fetoproteina	Ranija dijagnoza omogućava bolje izgleda za kirurško odstranjivanje	Svaki 6 mjeseci	
Karcinom prostate	Muškarci > 50 god. starosti	Digitorektalni pregled ± prostata specifični antigen (PSA)	Uporaba PSA je kontroverzna	1-3 god.	<b>Za:</b> ↑ rana dijagnoza <b>Protiv:</b> Pretjerano liječenje, nema ↓ smrtnosti povezane s karcinomom

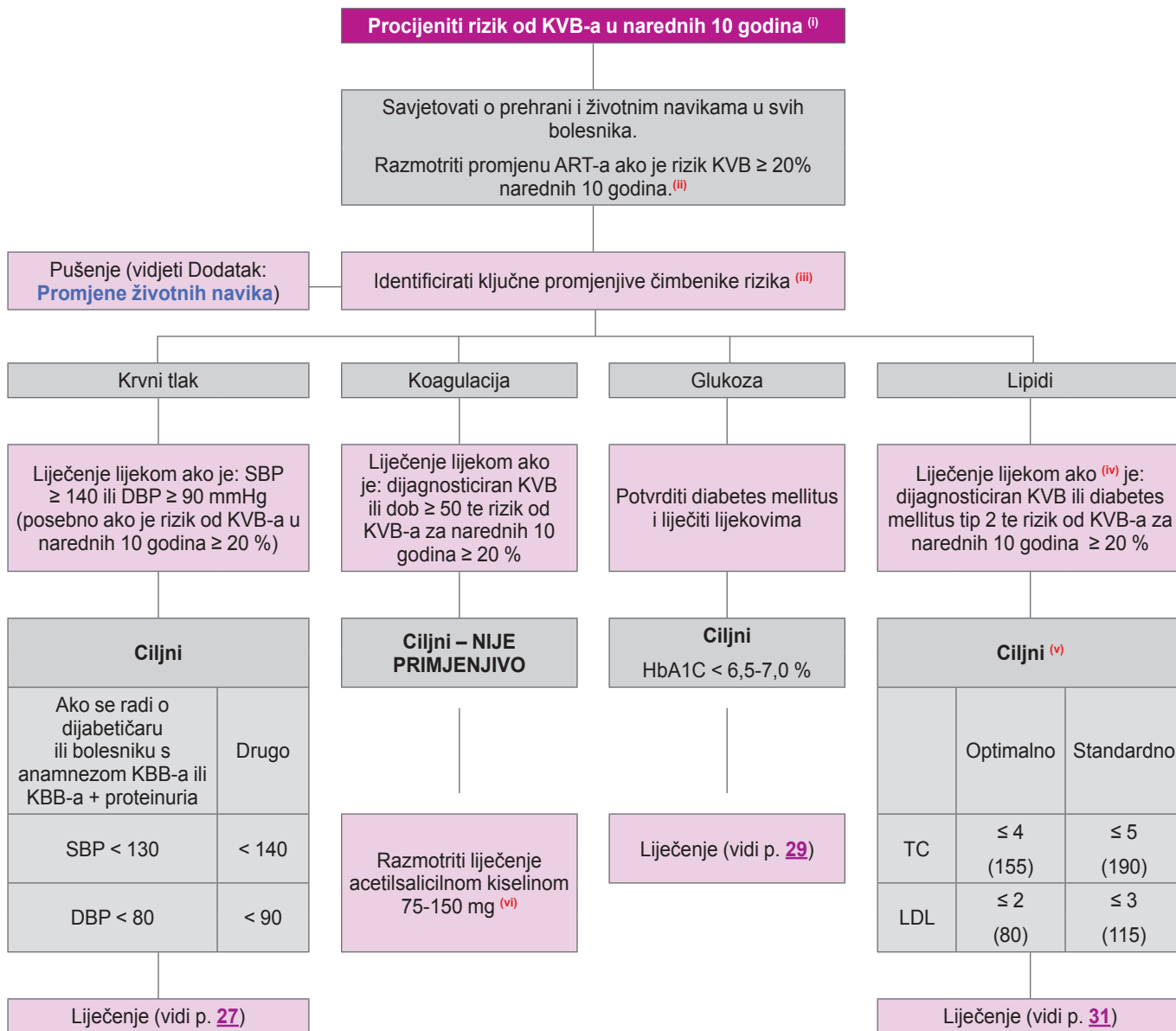
i Preporuke za probir proizašle su iz opće populacije. Ovi probiri bi se trebali obavljati u sklopu nacionalnih programa probira opće populacije. Iako ne-Hodgkinov limfom ima veću učestalost među HIV-om zaraženim bolesnicima nego među općom populacijom, za sada nije poznato da li se može vršiti probir na ovu bolest.

Kožu bolesnika treba redovito i pažljivo pregledavati da bi se otkrili zloćudni tumori kao što su Kaposijev sarkom, karcinom bazalnih stanica i maligni melanom.



# Prevenција kardiovaskularne bolesti

**Načela:** Intenzitet mjera sprječavanja nastanka kardiovaskularnih bolesti (KVB) zavisi od osnovnih rizika za razvoj KVB, koji se mogu procijeniti <sup>(i)</sup>. Preventivne mjere su po prirodi različite i zahtijevaju uključivanje relevantnih specijalista, posebno ako je rizik za razvoj KVB visok, a uvijek u bolesnika s anamnezom KVB-a.



i Koristiti Framinghamovu formulu; jednadžba za izračun rizika kod HIV-bolesnika je razvijena (vidi: [www.cphiv.dk/tools.aspx](http://www.cphiv.dk/tools.aspx)). Ovu procjenu te popratna razmatranja naznačena na ovom grafikonu treba ponoviti jednom godišnje kod svih bolesnika na skrbi (vidi str. [6](#)) kako bi pravovremeno započeli sve potrebne intervencije.

ii Mogućnosti promjene ART-a uključuju: (1) zamjena PI(/r) s NNRTI ili drugim PI(/r) koji uzrokuje manje metaboličke poremećaje (vidi str. [20](#)); (2) zamijeniti d4T, ZDV ili ABC s TDF ili koristite režim bez NRTI.

iii Od naznačenih čimbenika rizika na koje se može utjecati, medikamentozno liječenje je rezervirano samo za određene podgrupe bolesnika kod kojih korist od liječenja premašuje potencijalnu štetu. Treba naglasiti da postoji zajednička korist različitih intervencija kod odabranih ciljanih skupina. Smanjenje sistoličkog krvnog tlaka za 10 mmHg, smanjenje ukupnog kolesterola za 1 mmol/L (39 mg/dl) te uzimanje malih doza acetilsalicilne kiseline, smanjuje rizik za razvoj KVB za 20-25 %; učinak se zbraja. Opservacijske studije pokazuju da prestanak pušenja najviše smanjuje rizik za razvoj IBS za 50% te se pribraja drugim intervencijama.

iv Vidi raspravu o liječenju bolesnika s manjim rizikom za razvoj KVB na [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3\\_rpt.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm).

v Ciljne vrijednosti koje se koriste kao smjernice nisu definitivne – izražene su u mmol/l tj. mg/dl u zagradi. U slučaju da se LDL-c ne može pouzdano izračunati zbog visokih vrijednosti triglicerida, tada treba uzeti non-HDL-c (TC minus HDL-c) ciljnu vrijednost koja je 0,8 mmol/l (30 mg/dl) viša nego odgovarajuća LDL-c ciljna vrijednost. Ciljne vrijednosti triglicerida nisu navedene jer je njihov nezavisan doprinos riziku za nastanak KVB dvojbena, te je stoga nejasno liječenje takvog stanja (vidi str. [31](#)).

vi Dokazana korist kod osoba s anamnezom KVB-a (uključujući dijabetičare) je manje uvjerljiva.

## Hipertenzija: dijagnoza i liječenje - 1/2

KRVNI TLAK (MMHG) <sup>(i)</sup> + DIJAGNOZA I STUPNJEVANJE HIPERTENZIJE					
Drugi čimbenici rizika i povijest bolesti	Normalan: SKT 120-129 ili DKT 80-84	Povišen normalan: SKT 130-139 ili DKT 85-89	Stupanj 1: SKT 140-159 ili DKT 90-99	Stupanj 2: SKT 160-179 ili DKT 100-109	Stupanj 3: SKT > 180 ili DKT > 110
Nema drugih čimbenika rizika	Prosječan rizik	Prosječan rizik	Manji dodatni rizik	Umjereno dodatni rizik	Visoki dodatni rizik
	Nema intervencije za KT	Nema intervencije za KT	Promjena životnih navika kroz nekoliko mjeseci <sup>(ii)</sup> , potom moguća medikamentozna terapija <sup>(iii)</sup>	Promjena životnih navika kroz nekoliko mjeseci <sup>(ii)</sup> , potom medikamentozna terapija <sup>(iii)</sup>	Medikamentozna terapija odmah <sup>(iii)</sup> i promjena životnih navik <sup>(ii)</sup>
1-2 čimbenika rizika <sup>(iv)</sup>	Manji dodatni rizik	Manji dodatni rizik	Umjereno dodatni rizik	Umjereno dodatni rizik	<b>Vrlo visoki dodatni rizik</b>
	Promjena životnih navika <sup>(ii)</sup>	Promjena životnih navika <sup>(ii)</sup>	Promjena životnih navika <sup>(ii)</sup> , potom medikamentozna terapija <sup>(iii)</sup>	Promjena životnih navika kroz nekoliko mjeseci <sup>(ii)</sup> , potom medikamentozna terapija <sup>(iii)</sup>	<b>Medikamentozna terapija odmah <sup>(iii)</sup> i promjena životnih navika <sup>(ii)</sup></b>
3 ili više čimbenika rizika <sup>(iv)</sup> ili ciljane bolesti organa <sup>(v)</sup> ili dijabetes	Umjereno dodatni rizik	Visoki dodatni rizik	Visoki dodatni rizik	Visoki dodatni rizik	<b>Vrlo visoki dodatni rizik</b>
	Promjena životnih navika <sup>(ii)</sup>	Medikamentozna terapija <sup>(iii)</sup> i promjena životnih navika <sup>(ii)</sup>	Medikamentozna terapija <sup>(iii)</sup> i promjena životnih navika <sup>(ii)</sup>	Medikamentozna terapija <sup>(iii)</sup> i promjena životnih navika <sup>(ii)</sup>	<b>Medikamentozna terapija odmah <sup>(iii)</sup> i promjena životnih navik <sup>(ii)</sup></b>
Popratna klinička stanja <sup>(vi)</sup>	Visoki dodatni rizik	<b>Vrlo visoki dodatni rizik</b>	<b>Vrlo visoki dodatni rizik</b>	<b>Vrlo visoki dodatni rizik</b>	<b>Vrlo visoki dodatni rizik</b>
	Medikamentozna terapija <sup>(iii)</sup> i promjena životnih navika <sup>(ii)</sup>	Medikamentozna terapija odmah <sup>(iii)</sup> i promjena životnih navika <sup>(ii)</sup>	Medikamentozna terapija odmah <sup>(iii)</sup> i promjena životnih navika <sup>(ii)</sup>	Medikamentozna terapija odmah <sup>(iii)</sup> i promjena životnih navika <sup>(ii)</sup>	<b>Medikamentozna terapija odmah <sup>(iii)</sup> i promjena životnih navika <sup>(ii)</sup></b>

i SKT =sistolčki krvni tlak; DKT = dijastolički krvni tlak. Ponovljena mjerenja krvnog tlaka koristiti radi stupnjevanja.

ii Preporučene promjene životnih (vidjeti Dodatak: **Promjene životnih navika**. Tablica preuzeta iz J Hypertension 2003; 21:1779-86.

iii **Vidi slijedeća stranica**

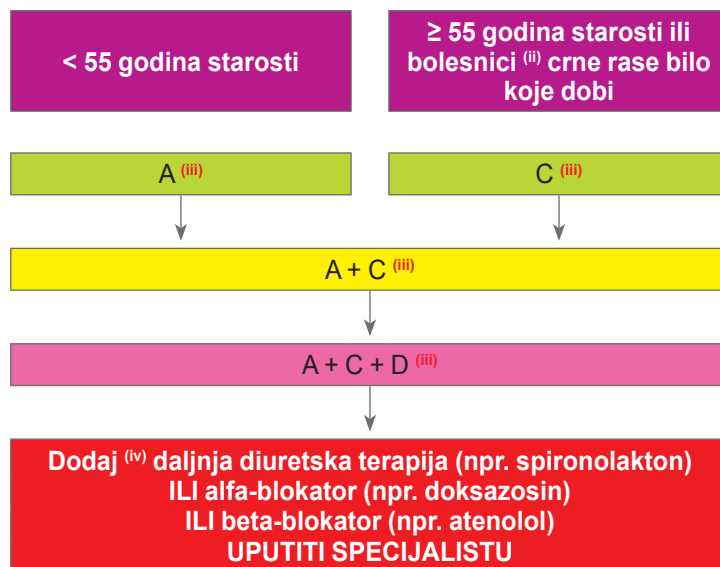
iv Rizikni čimbenici uključuju dob (> 45 god. za muškarce; > 55 god. za žene), pušenje, obiteljska anamneza preuranjene KVB.

v Ciljana bolest organa: hipertrofija lijevog ventrikla, ultrazvukom dokazano zadebljanje zida arterija, mikroalbuminurija.

vi Popratna klinička stanja: KVB, IBS, bolest bubrega, periferalna vaskularna bolest, uznapredovala retinopatija.

**Upozorenje:** Obratiti pažnju na međudjelovanje antihipertenziva i antiretrovirusnih lijekova.

### Odabir lijeka <sup>(i)</sup> kod novodijagnosticiranih bolesnika s hipertenzijom



#### Kratice + detalji:

- A ACE inhibitor (primjerice perindopril, lizinopril, ramipril) ili jeftini blokatori receptora za angiotenzin (ARB) (npr. losartan, kandesartan).
- C = dihidropiridin blokator kalcijevih kanala (npr. amlodipin). Ukoliko se ne podnosi, mogu se koristiti verapamil (pažnja: dozirati s oprezom u kombinaciji s PIs radi moguće povećane koncentracije u plazmi koja dovodi do toksičnih reakcija) ili diltiazem.
- D Diuretici tiazidnog tipa primjerice indapamid ili klortalidon.

- i Obratiti pažnju na farmakokinetičko međudjelovanje antihipertenziva i antiretrovirusnih lijekova.
- ii Bolesnici crne rase su bolesnici afričkog ili karipskog podrijetla, ali ne miješana rasa, Azijati ili Kinezi.
- iii Pričekati 2-6 tjedana kako bi se ocijenilo ostvarenje cilja (str/ 26) - ako nije, krenuti na sljedeći korak.
- iv Potreba za primjenom 4-5 lijekova kako bi se kontrolirala hipertenzija zahtijeva specijalističko znanje.

## Diabetes tipa 2: dijagnoza i liječenje

### Dijagnostički kriteriji <sup>(i)</sup>

	Glukoza u plazmi natašte mmol/L (mg/dL) <sup>(ii)</sup>	Test tolerancije oralne glukoze (OGTT) 2-h vrijednost mmol/L (mg/ dL) <sup>(iii)</sup>	HbA1c <sup>(iv)</sup>
<b>Dijabetes</b>	≥ 7,0 (126)    I/II    →	≥ 11,1 (200)	≥ 6,5 %
<b>Narušena tolerancija glukoze (IGT)</b>	< 7,0 (126)    I    →	7.8 – 11.0 (140 – 199)	Preddijabetes
<b>Poremećaj vrijednosti glukoze natašte (IFG)</b>	5,7 – 6,9 (100 – 125)	< 7,8 (140)	↓ 5,7-6,4 %

i Prema definiciji SZO i International Diabetes Federation (2005).

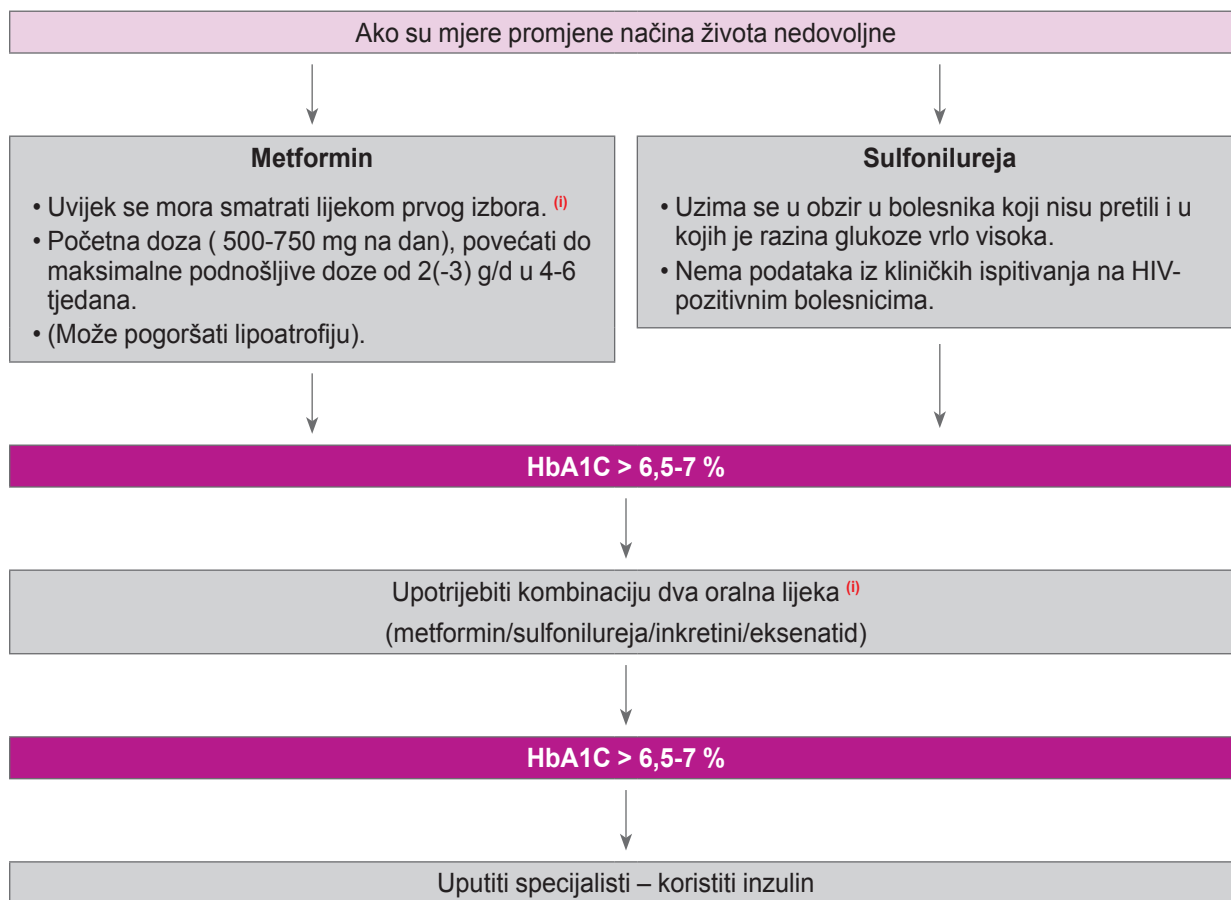
ii Abnormalan nalaz treba ponoviti prije potvrđivanja dijagnoze.

iii Preporuča se kod bolesnika s razinom glukoze u krvi natašte 5.7 - 6.9 mmol/L (100 - 125 mg/dL) budući se tako mogu dijagnosticirati bolesnici s očitim dijabetesom.

iv Ne koristite parametar HbA1c u prisutnosti hemoglobinopatija, povećane razgradnje eritrocita i jakog zatajenja jetre ili bubrega. Lažno visoke vrijednosti dobivaju se za vrijeme nadomještanja željezom, vitaminom C i E kao i kod starijih osoba (starost > 70: HbA1c +0,4 %).

I IGT i IFG 4-6-sterostruko povećavaju kardiovaskularni morbiditet i mortalitet, te rizik za razvoj dijabetesa. Ove bolesnike treba ciljano odabrati za pokretanje promjena životnih navika, te procijeniti i liječiti kardiovaskularne čimbenike rizika.

## Intervencije za liječenje dijabetesa



i Vrlo ograničeni podaci za inkretine (primjerice, liraglutid, saksagliptin, vidagliptin) i ekstenatid u HIV bolesnika: ne očekuju se klinički značajne interakcije; klinička uporaba pioglitazona upitna je zbog njegovih nuspojava.

## Liječenje bolesnika s dijabetesom

Ciljevi liječenja: kontrola glukoze (HbA1c < 6,5-7 % bez hipoglikemije, razina glukoze u plazmi natašte 4-6 mmol/L (73-110 mg/dL)

- Normalni lipidi (vidi str. 31) u krvi i krvni tlak < 130/80 mmHg (vidi str. 27)
- Primjenu acetilsalicilne kiseline (75-150 mg/dan) treba razmotriti u svih bolesnika s dijabetesom s povećanim rizikom za razvoj KVB (vidi str. 26)
- Probir na nefropatiju, polineuropatiju i retinopatiju treba provesti kao i u dijabetičara koji nisu zaraženi HIV-om.
- Preporuča se konzultacija sa specijalistom dijabetologom.

# Dislipidemija: liječenje

## Načela:

Više razine LDL kolesterola povećavaju rizik od kardiovaskularne bolesti te njihovo smanjivanje reducira ovaj rizik (vidjeti tablicu u nastavku za lijekove koji se koriste u ovoj indikaciji); obrnuto vrijedi za HDL kolesterol. Rizik od implikacija kardiovaskularne bolesti od višeg od normalne razine triglicerida nisu dovoljno jasne jer trigliceridi ne predviđaju dobro rizik od kardiovaskularnih bolesti te zbog toga što je klinička dobit od liječenja umjerene hipertrigliceridemije nesigurna;

vrlo visoki trigliceridi (> 10 mmol/L ili > 900 mg/dL) mogu povećati rizik od pankreatitisa iako nema izravnog dokaza. Dijeta (više ribe), vježba, održavanje normalne tjelesne težine, smanjeni unos alkohola i prestanak pušenja čini se da poboljšavaju dislipidemiju; ako to nije učinkovito, uzmite u obzir promjenu ART-a i potom kod bolesnika s visokim rizikom razmotrite uporabu lijekova za snižavanje masnoća (vidjeti str. 26).

## Lijekovi za sniženje LDL-c

SKUPINA LIJEKOVA	LIJEK	DOZA	NUSPOJAVE	SAVJETI O PRIMJENI STATINA ZAJEDNO S ART	
				Koristiti sa PI/r	Koristiti sa NNRTI
Statin <sup>(i)</sup>	Atorvastatin <sup>(ii)</sup>	10-80 mg na dan	Gastrointestinalni simptomi, glavobolja, nesanica, rabdomioliza (rijetko) i toksični hepatitis	Započeti s niskom dozom <sup>(v)</sup> (max: 40 mg)	Razmotriti više doze <sup>(vi)</sup>
	Fluvastatin <sup>(iii)</sup>	20-80 mg na dan		Razmotriti više doze <sup>(vi)</sup>	Razmotriti više doze <sup>(vi)</sup>
	Pravastatin <sup>(iii)</sup>	20-80 mg na dan		Razmotriti više doze <sup>(vi, vii)</sup>	Razmotriti više doze <sup>(vi)</sup>
	Rosuvastatin <sup>(ii)</sup>	5-40 mg na dan		Započeti s niskom dozom <sup>(v)</sup> (max: 20 mg)	Započeti s niskom dozom <sup>(v)</sup>
	Simvastatin <sup>(ii)</sup>	10-40 mg na dan		<b>Kontraindiciran</b>	Razmotriti više doze <sup>(vi)</sup>
Unos kolesterola ↓ <sup>(i)</sup>	Ezetimib <sup>(iv)</sup>	10 mg na dan	Gastrointestinalni simptomi	Nema poznatog međudjelovanja lijeka s ART-om	

i Statini su lijekovi prvog izbora; različiti statini imaju različite mogućnosti smanjenja LDL-c **ii, iii, iv**. Ciljane vrijednosti LDL-c: vidi str. 26. Bolesnike u kojih je ciljane vrijednosti LDL-c teško postići treba uputiti specijalisti ili se konzultirati.

ii, iii, iv Očekivani raspon smanjenja vrijednosti LDL-c: **ii** 1,5-2,5 mmol/L (60-100 mg/dL), **iii** 0,8-1,5 mmol/L (35-60 mg/dL), **iv** 0,2-0,5 mmol/L (10-20 mg/dL)

v, vi Lijek iz ART-a može v inhibirati (toksičnost statin, ↓ doza) ili v inducirati (=manji učinak statina, ↑ postupno povećanje doze kako bi se postigla očekivana korist ii, iii) izlučivanje statina.

vii **Iznimka:** Ako se primjenjuje s **DRV/r**, započeti s nižom dozom **pravastatina**

# Depresija: dijagnoza i liječenje

## Značaj

- veća prevalencija depresije zabilježena je kod HIV-bolesnika (20-40 % naprema 7 % kod opće populacije) zbog stigmatizacije, seksualne disfunkcije, nuspojava CART, komorbiditeta
- depresija uzrokuje značajan invaliditet

## Probir i dijagnoza

Koga ?	Kako vršiti probir ?	Kako postaviti dijagnozu?
<b>Rizična populacija</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pozitivna obiteljska anamneza depresije.</li><li>• Depresivne epizode u osobnoj anamnezi.</li><li>• Starija dob.</li><li>• Adolescencija.</li><li>• Bolesnici sa dokumentiranom ovisnošću o drogama, psihijatrijskim, neurološkim ili teškim somatskim komorbiditetom.</li><li>• Uporaba efinavira i drugih neurotropnih lijekova - uključujući rekreacijske droge.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vršiti probir svakih 1-2 godine.</li><li>• Dva glavna pitanja:<ol style="list-style-type: none"><li>1. Jeste li se često osjećali deprimirano, tužno ili beznadno u zsdnjih nekoliko mjeseci?</li><li>2. Jeste li izgubili interes za aktivnosti u kojima inače uživete?</li></ol></li><li>• Posebni simptomi u muškaraca:<ul style="list-style-type: none"><li>- Stres, izmoždenost, ljutiti ispadi, suočavanje s problemima kroz posao ili alkohol.</li></ul></li><li>• Isključiti organske uzroke (hipotiroidizam, Addisonova bolest, lijekovi nevezani uz HIV, manjak vitamina B12).</li></ul>	<b>Redovna procjena simptoma</b> Najmanje 2 tjedna deprimiranog raspoloženja ILI <ol style="list-style-type: none"><li>A. Gubitak interesa ILI</li><li>B. Smanjeni osjećaj zadovoljstva</li></ol> <b>PLUS 4 od 7 sljedećih simptoma:</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Promjena tjelesne težine od <math>\geq 5\%</math> u mjesec dana ili stalna promjena apetita.</li><li>2. Nesanica ili hipersomnija većinu dana.</li><li>3. Promjene u brzini razmišljanja i kretanja.</li><li>4. Umor.</li><li>5. Osjećaj krivice i bezvrijednosti.</li><li>6. Smanjenje koncentracije i odlučnosti.</li><li>7. Suicidalne misli ili pokušaj suicida.</li></ol>



## Liječenje

Stupanj depresije	Broj simptoma (vidi dijagnozu: A-C + 1-7)	Liječenje	Konzultirati stručnjaka
Ne	< 4		
Blaga	4	Konzultacija usmjerena na rješavanje problema, razmotriti liječenje antidepresivima <sup>(i)</sup> , preporučiti fizičku aktivnost.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Teška depresija.</li><li>• Depresija koja ne reagira na liječenje.</li><li>• Suicidalne misli.</li><li>• Složeni slučajevi kao ovisnost o drogi, anksiozni poremećaji, poremećaji osobnosti, demencija, akutni teški životni događaji.</li></ul>
Umjerena	5-6	Započeti liječenje antidepresivima <sup>(i)</sup> , razmotriti upućivanje stručnjaku	
Teška	> 6	Konzultirati stručnjaka	

<sup>i</sup> Maksimalna učinkovitost postiže se nakon 10 tjedana, jedna epizoda uglavnom zahtijeva 6 mjeseci liječenja. Optimizirati liječenje, t.j. povećati dozu ili promijeniti lijek u slučaju nuspojava. Djelomičan ili manjak odgovora nakon 4-6 tjedana liječenja antidepresivima u adekvatnim dozama: ponovno procijeniti dijagnozu. Depresija u osoba starijih od  $\geq 65$  godina uglavnom zahtijeva relativno niske doze antidepresiva. Preporučeni antidepresivi kod HIV-bolesnika: sertralin, paroksetin, venlafaksin, citalopram, mirtazapin, ali i ostali antidepresivi dolaze u obzir. Citalopram se preferira radi niske interakcije s drugim lijekovima. Klasifikacija, doziranje, sigurnost i nuspojave antidepresiva, vidi str. 34

Za interakcije lijekova s antidepresivima vidi [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) i [Interakcije antidepresiva i antiretrovirusnih lijekova](#)

## Klasifikacija, doziranje, sigurnost i nuspojave antidepresiva

Mehanizam djelovanja i klasifikacija	Početna doza	Standardna doza	Smrtnost kod predoziranja	Nesanica i agitacija	Sedacija	Mučnina ili gastrointestinalni problemi	Seksualna disfunkcija	Dobitak na težini
	mg/day							
<b>Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRIs)</b>								
Paroksetin	20	20-40	niska	+	- ili +	+	+	+
Sertralin	50	50-150	niska	+	- ili +	+	+	+
Citalopram	20	20-40	niska	+	- ili +	+	+	+
<b>Dvojni inhibitori ponovne pohrane serotonina</b>								
Venlafaksin	37-75	75-225	umjerena	+	- ili +	+	+	- ili +
<b>Novi lijekovi različitog djelovanja</b>								
Mirtazapin (5-HT2 plus 5-HT3 plus $\alpha$ 2-adrenergički receptori)	30	30-60	niska	- ili +	++	- ili +	- ili +	++

- = nema; + = umjerena ++ = teška

## Bolesti kostiju: dijagnoza, prevencija i liječenje

Stanje	KARAKTERISTIKE	ČIMBENICI RIZIKA	DIJAGNOSTIČKI TESTOVI									
<b>Osteopenija</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Žene u postmenopauzi i muškarci <math>\geq 50</math> god. starosti</li> <li>T-rezultat -1 do <math>\geq -2,5</math></li> </ul> <b>Osteoporoza</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Žene u postmenopauzi i muškarci <math>\geq 50</math> god. starosti T-rezultat <math>&lt; -2,5</math></li> <li>Žene u predmenopauzi i muškarci <math>&lt; 50</math> god. starosti Z-rezultat <math>\leq -2</math> i frakture fragilnih kostiju</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Smanjena koštana masa</li> <li>Povećani rizik od fraktura</li> <li>Asimptomatska bolest do pojave frakture</li> </ul> <b>Zajedničko kod HIV-bolesnika</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Do 60 % prevalencije osteopenije</li> <li>Do 10-15 % prevalencija osteoporoze</li> <li>Multifaktorijalna etiologija</li> <li>Gubitak mineralne gustoće kostiju opaža prilikom početka antiretrovirusne terapije</li> </ul>	<p>Razmotriti klasične čimbenike rizika.<sup>(i)</sup></p> <p>Razmotriti primjenu DXA kod svakog bolesnika sa <math>\geq 1</math> navedenog kriterija:<sup>(ii)</sup></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Žene u postmenopauzi.</li> <li>Muškarci <math>\geq 50</math> godina starosti.</li> <li>Prethodna fraktura manjeg intenziteta ili visoki rizik za pad.<sup>(iii)</sup></li> <li>Klinički hipogonadizam (simptomatski - vidjeti tablicu o seksualnoj disfunkciji, str. 47).</li> <li>Primjena oralnih glukokortikoida (minimalno 5 mg kroz <math>&gt; 3</math> mjeseca).</li> </ol> <p>Po mogućnosti provesti DXA u onih s gore navedenim čimbenicima rizika prije početka ART.</p> <p>Procijenite učinke čimbenika rizika na prijelom uključivanjem DXA rezultata u rezultat FRAX® (<a href="http://www.shef.ac.uk/FRAX">www.shef.ac.uk/FRAX</a>).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Koristiti samo kod bolesnika <math>&gt; 40</math> god. starosti.</li> <li>Rizik kod HIV bolesnika može biti podcijenjen.</li> <li>Razmotriti HIV kao sekundarni uzrok osteoporoze.<sup>(iv)</sup></li> </ul>	<p><b>Denzitometrija (DXA skeniranje)</b></p> <p><b>Isključiti sekundarne uzroke ukoliko je gustoća koštane mase abnormalna<sup>(v)</sup></b></p> <p><b>Rendgenske snimke bočne kralježnice</b> (lumbalne i prsne) ako mineralna gustoća kostiju ukazuje na osteoporozu ili značajan gubitak visine ili razvoj kifoze</p>									
<b>Osteomalacija</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poremećaj mineralizacije kostiju</li> <li>Povećani rizik od prijeloma i bolova u kostima</li> <li>Nedostatak vitamina D može uzrokovati slabost proksimalnih mišića</li> <li>Visoka prevalencija (<math>&gt; 80</math> %) pomankanja vitamina D u pojedinim HIV kohortama</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prehrambeni nedostaci.</li> <li>Nedovoljno izlaganje suncu</li> <li>Tamna koža.</li> <li>Malapsorpcija</li> <li>Bubrežno gubljenje fosfata</li> </ul>	<p>Izmjeriti razinu 25-OH vitamina D kod svih bolesnika s prezentacijom</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ng/mL</th> <th>nmol/L</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nedostatak</td> <td><math>&lt; 10</math></td> <td><math>&lt; 25</math></td> </tr> <tr> <td>Pomankanje</td> <td><math>&lt; 20</math></td> <td><math>&lt; 50</math></td> </tr> </tbody> </table> <p>U slučaju manjka provjerite razine paratirodnog hormona Uzeti u obzir nadomještanje vitamina D ako je to klinički indicirano (vidjeti također tablicu D, str. 36)</p>		ng/mL	nmol/L	Nedostatak	$< 10$	$< 25$	Pomankanje	$< 20$	$< 50$
	ng/mL	nmol/L										
Nedostatak	$< 10$	$< 25$										
Pomankanje	$< 20$	$< 50$										
<b>Osteonekroza</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infarkt epifizne ploče dugih kostiju koji uzrokuje akutnu bol kostiju</li> <li>Rijetka, ali povećana prevalencija kod HIV-a</li> </ul>	<p><b>Čimbenici rizika:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Uznapredovala HIV-bolest (niska razina CD4 + T-stanica).</li> <li>Izloženost glukokortikoidima.</li> <li>Intravensko uzimanje droga.</li> </ul>	<p><b>Magnetska rezonancija (MRI)</b></p>									

i Klasični čimbenici rizika: starija dob, ženski spol, hipogonadizam, obiteljska anamneza frakture kuka, nizak indeks tjelesne mase ( $\leq 19$  kg/m<sup>2</sup>), nedostatak vitamina D, pušenje, fizička neaktivnost, prethodna fraktura manjeg intenziteta, prekomjerno uzimanje alkohola ( $> 3$  jedinice/dan), izloženost steroidima (minimalno 5 mg prednizona ili ekvivalenta kroz  $> 3$  mjeseca)

ii Ukoliko je T-rezultat normalan, ponoviti nakon 3-5 godina kod grupa 1 i 2, nema potrebe za ponovnim DXA skeniranjem u grupama 3 i 4 ukoliko ne dođe do promjene čimbenika rizika, a ukoliko se nastavlja primjena steroida, ponoviti probir kod grupe 5.

iii Alat za procjenu rizika od pada (Falls Risk Assessment Tool, FRAT) ([www.health.vic.gov.au/agedcare/maintainingfalls/downloads/ph\\_frat.pdf](http://www.health.vic.gov.au/agedcare/maintainingfalls/downloads/ph_frat.pdf))

iv Hiperparatroidizam, hipertiroidizam, malapsorpcija, hipogonadizam/ amenoreja, autoimuna bolest, diabetes mellitus, kronična jetrena bolest

## Nedostatak vitamina D: dijagnoza i liječenje

Vitamina D	Test	Terapija <sup>(i)</sup>
<p><b>Nedostatak:</b>            &lt; 10 ng/mL (&lt; 25 nmol/L) <sup>(iii)</sup></p> <p><b>Pomankanje:</b>            &lt; 20 ng/mL (&lt; 50 nmol/L)</p>	<p>25-hidroksivitamin D (25[OH]D).</p> <p>U slučaju manjka, razmotriti provjeru razine paratiroidnog hormona (PTH), kalcija, fosfata <sup>(iii)</sup>, alkalne fosfataze.</p>	<p>U slučaju manjka vitamina D preporučena zamjena. Predloženi su različiti režimi. <sup>(iv)</sup></p> <p>Nakon nadomještanja, održavajte razinu vitamina D s 800 do 2000 jedinica dnevno.</p>
<p><b>Čimbenici povezani s niskom dozom vitamina D:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamna koža.</li> <li>• Prehrambeni nedostaci.</li> <li>• Izbjegavanje izlaganja suncu.</li> <li>• Malapsorpcija.</li> <li>• Pretilost.</li> <li>• Kronična bubrežna bolest.</li> <li>• Neki antiretroviroci. <sup>(v)</sup></li> </ul>	<p>Provjerite status vitamina D u bolesnika s anamnezom:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niska mineralna gustoća kostiju i/ili prijelom.</li> <li>• visoki rizik od prijeloma.</li> <li>• kronična bubrežna bolest.</li> </ul> <p>Razmotrite procjenu statusa vitamina D u bolesnika s drugim čimbenicima povezanim s nižim razinama vitamina D (vidjeti lijevi stupac).</p>	<p>Uzmite u obzir nadomjesno liječenje u bolesnika s manjkom vitamina D <sup>(vi)</sup> i:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• osteoporoza.</li> <li>• osteomalacija.</li> <li>• povećani PTH (nakon identifikacije uzroka).</li> </ul> <p>Razmotrite ponovno testiranje nakon 6 mjeseci unosa vitamina D.</p>

i Može se davati prema nacionalnim preporukama / dostupnosti pripravka (formule za oralnu i parenteralnu primjenu, prema potrebi). Kombinirati s kalcijem u slučaju nedostatka unosa kalcije prehranom. Uzmite u obzir da se u pojedinim državama hrana sintetski obogaćuje vitaminom D.

ii Neki stručnjaci smatraju vrijednost od ≤ 30 ng/ml kao manjak vitamina D. Niska razina vitamina D ima prevalenciju do 80% i u HIV kohortama te je povezana s povećanim rizikom od osteoporoze, dijabetesa tipa 2, smrtnih događaja i AIDS-a. Uzmite u obzir sezonske razlike (tijekom zime približno 20% niže nego ljeti).

iii Uzmite u obzir da se hipofosfatemija može povezati s terapijom tenofovirom. Gubitak fosfata kroz proksimalnu bubrežnu tubulopatiju može biti neovisna o niskoj razini vitamina D (vidjeti tablicu "Drug-associated nephrotoxicity"). Kombinacija niske razine kalcija + niske razine fosfata +/- visoke razine alkalne fosfataze mogu ukazivati na osteomalaciju i manjak vitamina D.

iv Očekujte da će 100 jedinica vitamina D dnevno uzrokovati porast od 1 ng/ml. Neki stručnjaci preferiraju udarnu dozu od npr. 10 000 jedinica vitamina D dnevno tijekom 8 do 10 tjedana za bolesnike s manjkom vitamina D. Glavni je cilj postići serumsku razinu > 20 ng/l te održati normalne serumske razine PTH. Terapijski cilj je održati zdravlje kostura; nije dokazano da nadomještanje vitamina D sprječava druge komorbidnosti u HIV bolesnika.

v Uloga terapije HIV-a ili specifičnih lijekova nije razjašnjena. Neka ispitivanja ukazuju na povezanost efavirensa s redukcijom vitamina D.

vi Implikacije razina vitamina D koje su ispod referentnog fiziološkog praga ali nisu značajno reducirane te vrijednost nadomjesnog liječenja nisu do kraja razjašnjene.

## Bolesti bubrega: dijagnoza

		eGFR <sup>(i)</sup>		
		≥ 60 mL/min	30-59 mL/min	< 30 mL/min
Proteinurija <sup>(ii)</sup>	UP/C <sup>(iii)</sup> < 50	Redovita kontrola		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Provjeriti prisustvo rizičnih čimbenika za nastanak kronične bubrežne bolesti i primjenu nefrotoksičnih lijekova uključujući ART. <sup>(iv)</sup></li> <li>• Prekinuti ili prilagoditi dozu lijeka ako je potrebno. <sup>(v)</sup></li> <li>• Obaviti ultrazvuk bubrega</li> <li>• U slučaju prisustva hematurije i bilo kojeg stupnja proteinurije konzultirati nefrologa.</li> <li>• Uputite bolesnika nefrologu u slučaju pojave nove kronične bubrežne bolesti ili progresivnog pada eGFR.</li> </ul>
	UP/C <sup>(iii)</sup> 50-100			
	UP/C <sup>(iii)</sup> > 100			

## Liječenje bolesti bubrega povezane s HIV-om <sup>(vi)</sup>

Sprječavanje progresije bolesti bubrega	Napomena
<b>1. Antiretrovirusno liječenje</b>	Započeti ART odmah ako postoji sumnja na nefropatiju povezanu s HIV-om (HIVAN) <sup>(vii)</sup> ili bolest imunih kompleksa povezanu s HIV-om. Preporuča se potvrditi histološku dijagnozu biopsijom bubrega.
<b>2. Započeti s primjenom ACE inhibitora ili antagonista receptora angiotenzina-II u slučaju:</b> a. Hipertenzije, i/ili b. Proteinurija	<b>Kontrolirati eGFR i razinu K + pažljivo kod započinjanja liječenja ili povećanja doze</b> a. Cilj krvnog tlaka: < 130/ 80 mmHg
<b>3. Opće mjere:</b> a. Izbjegavati nefrotoksične lijekove. b. Promjena životnih navika (pušenje, tjelesna težina, prehrana). c. Liječiti dislipidemiju <sup>(viii)</sup> i diabetes. <sup>(ix)</sup> d. Prilagodba doze prema potrebi.	KBB i proteinurija su nezavisni čimbenici rizika za KVB

i eGFR: koristiti aMDRD formulu koja se temelji na vrijednosti kreatinina u serumu, spol, dob i etnicitet. Ukoliko prisustvo kronične bubrežne bolesti nije prethodno poznato ponoviti procjenu unutar 2 tjedna.

ii Analiza mokraće: upotrijebite urinski štapić kako biste obavili probir na hematuriju. Za probir na proteinuriju, koristite urinski štapić pa ako je >1+ provjerite UP/C ili proberite s UP/C. Proteinurija se definira kao perzistentna ukoliko je potvrđena u ≥2 navrata u razmaku od >2-3 tjedna. Ako UP/C nije dostupan, upotrijebite UA/C (vidjeti napomenu <sup>iii</sup>).

iii UP/C u slučajnom uzorku mokraće (mg/mmol): detektira ukupni protein kao posljedicu glomerularne i tubularne bolesti. UA/C uvelike detektira bolest glomerula te se može koristiti za probir bubrežne bolesti povezane s HIV-om gdje UP/C nije dostupno ali nije odgovarajući odabir za probir na tubularnu proteinuriju kao sekundarnu posljedicu nefrotoksičnosti lijekova (primjerice, tenofovir). Vrijednosti probira na UA/C su: < 30, 30-70 i > 70. UA/C treba pratiti u bolesnika s dijabetesom mellitusom. UPC omjer računa se kao sadržaj proteina u mokraći (mg/l)/ kreatinina u mokraći te se može prikazati i kao mg/mg. Čimbenik konverzije za mg u mmol kreatinina je x 0,000884

iv Provjeriti prisustvo rizičnih čimbenika za KBB te ponoviti eGFR i analizu urina prema tablici za probir (vidi str. [6](#))

v Prilagodba doze ARV u slučaju oštećenja bubrežne funkcije: vidjeti Dodatak "[Indikacije i testovi za određivanje proksimalne bubrežne tubulopatije](#)"

vi Zajednički odabir terapije u suradnji s nefrologom

vii Na HIVAN treba posumnjati kod crne rase i UP/C > 100 mg/mmol i bez prisustva hematurije

viii Vidi str. [31](#)

ix Vidi str. [29](#)

## ART: Nefrotoksičnost uzrokovana lijekovima

Abnormalnost bubrega	Antiretrovirotik	Liječenje
<b>Proksimalnu tubulopatiju:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Proteinurija: testni štapić &gt;1 ili potvrđeni klinički značajan porast u UP/C <sup>(i)</sup></li> <li>2. Progresivno smanjenje eGFR &amp; eGFR &lt; 90 mL/min <sup>(ii)</sup></li> <li>3. Fosfaturija <sup>(iii)</sup>: potvrđena hipofosfatemija sekundarna u odnosu na porast fosfata u mokraći</li> </ol>	<b>Tenofovir</b>	<b>Procjena:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Testovi za određivanje proksimalne bubrežne tubulopatije / bubrežni Fanconijev sindrom <sup>(iii)</sup></li> <li>• DEXA snimka kostiju u u slučaju hipofosfatemije s fosfaturijom</li> </ul> <b>Razmotriti prekid terapije tenofovirom ukoliko je:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progresivan pad eGFR bez drugih dokazanih uzroka.</li> <li>• Potvrđena značajna hipofosfatemija kao posljedica bubrežnog oštećenja bez drugih dokazanih uzroka</li> <li>• Značajna osteopenija uz prisutnost fosfaturije/ bubrežne tubulopatije</li> </ul>
<b>Nefrolitijaza:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kristalurija</li> <li>2. Hematurija <sup>(iv)</sup></li> <li>3. Leukociturija</li> <li>4. Bol u slabinama</li> <li>5. Akutno zatajenje bubrega</li> </ol>	<b>Indinavir Atazanavir</b>	<b>Procjena</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analiza mokraće na kristalinuriju/analizu kamenaca.</li> <li>• Isključite druge uzroke nefrolitijaze.</li> <li>• Snimanje bubrežnog trakta uključujući CT sken.</li> </ul> <b>Razmotrite prestanak uporabe atazanavira/ indinavira ako:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potvrđeni kamenci u bubregu.</li> <li>• Povratna bol u slabinama +/- hematurija.</li> </ul>
<b>Intersticijski nefritis:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Progresivan pad eGFR <sup>(iii)</sup></li> <li>2. Proteinurija/hematurija</li> <li>3. Eozinofilurija (ako je akutna)</li> </ol>	<b>Indinavir (atazanavir) <sup>(v)</sup></b>	<b>Procjena:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ultrazvuk bubrega.</li> <li>• Uputiti nefrologu.</li> </ul> <b>Razmotrite prestanak uporabe indinavira ako:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progresivan pad eGFR bez drugih dokazanih uzroka.</li> </ul>

i UP/C u slučajnom uzorku mokraće: omjer ukupnog proteina/kreatinina u mokraći (mg/mmol) označava ukupni protein u mokraći uključujući protein glomerularnog ili tubularnog podrijetla. Analiza mokraće metodom test trake primarno detektira albuminuriju kao marker glomerularne bolesti i neadekvatna je pretraga za detekciju tubularnih bolesti.

ii eGFR: procijenjena brzina glomerularne filtracije prema skraćenoj MDRD formuli (Modification of Diet in Renal Disease).

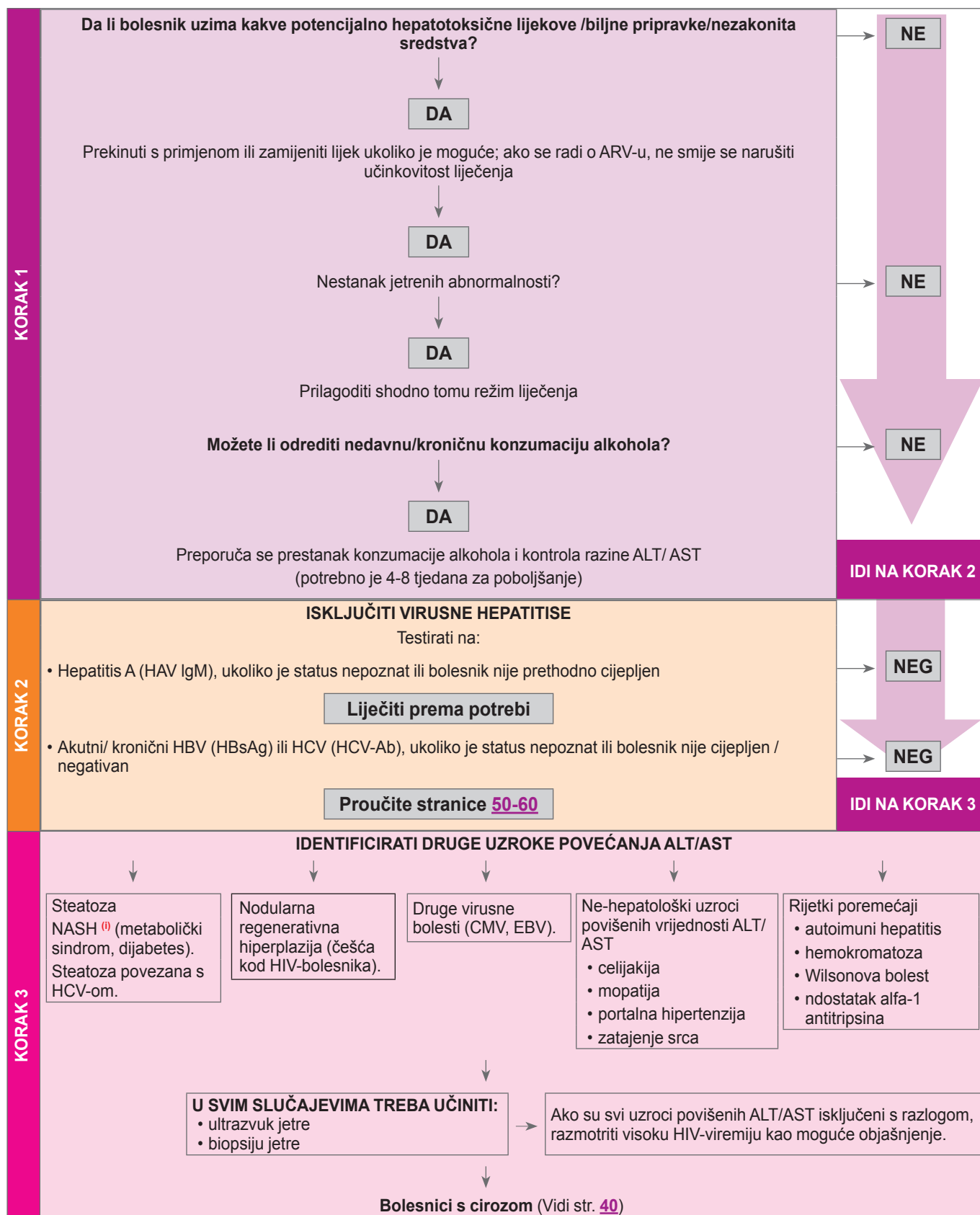
iii Vidjeti dodatak za "Indikacije i testovi za određivanje proksimalne bubrežne tubulopatije".

iv Obično je prisutna mikroskopska hematurija.

v Atazanavir može uzrokovati pad u procijenjenoj brzini glomerularne filtracije - također bez klinički detektirane nefrolitijaze - ali točna patologija klinički značaj ostaju nejasni.

# Dijagnostički postupak i liječenje HIV-bolesnika s povišenim vrijednostima ALT/AST

Identificirati potencijalne uzroke povećanja jetrenih enzima, koristeći sljedeće korake:



i Nealkoholni steatohepatitis



## Liječenje HIV bolesnika s cirozom

Liječenje bolesnika s cirozom treba provesti u suradnji sa stručnjacima za bolesti jetre. Općenitije smjernice za liječenje opisane su u nastavku - za liječenje dokazanih komplikacija ciroze, vidjeti Dodatak: [Liječenje bolesnika oboljelih od HIV-a i ciroze jetre](#).

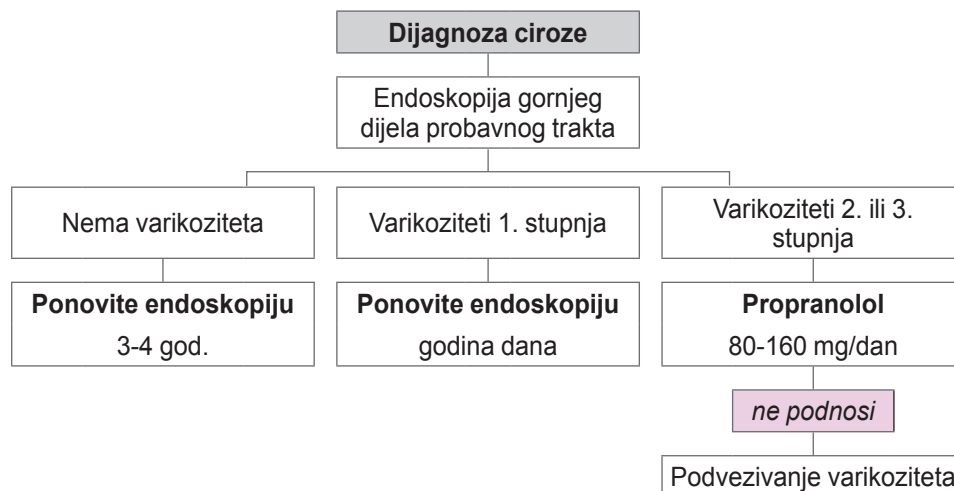
Određeni antiretroviroci s povećanim rizikom od hepatotoksičnosti kao što su tipranavir ili nevirapin ne bi se smjeli

upotrebljavati u ovoj posebnoj populaciji bolesnika. U ESLD-u, javljaju se povećane razine lijeka efavirenca te mogu povećati rizik os toksičnosti središnjeg živčanog sustava. No, važno je naglasiti da je neovisno dokazano da početak ART-a u bolesnika s cirozom poboljšava opće preživljavanje te se stoga snažno preporučuje u ovih bolesnika kad je to indicirano.

Child-Pugh klasifikacija težine ciroze			
	Točka (*)		
	1	2	3
Ukupni bilirubin mg/dl ( $\mu\text{mol/L}$ )	< 2 (< 34)	2-3 (34-50)	> 3 (> 50)
Serumski albumin, g/l ( $\mu\text{mol/L}$ )	> 35 (> 507)	28-35 (406-507)	< 28 (< 406)
INR	< 1,7	1,71-2,20	> 2,20
Ascites	Nema	Blagi/umjereni (odgovara na liječenje diureticima)	Teška (otporan na liječenje diureticima)
Jetrena encefalopatija	Nema	Stupanj I-II (ili potisnuta lijekovima)	Stupanj III-IV (ili refraktorna)

(\*) 5-6 bodova: Klasa A  
7-9 bodova: Klasa B  
10-15 bodova: Klasa C

## Algoritam za nadzor varikoziteta i primarna profilaksa



## Prehrana cirotičnog bolesnika

### Potrebne kalorije

- 25-30 Kcal/kg/dan normovolemijske tjelesne težine

### Zahtjevi za proteine

- Ograničenje unosa proteina je kontroverzno ali se i dalje primjenjuje rutinski (posebice u bolesnika s TIPSS) (i)
- Količina: 40-60 g/danu ili 0,8 g/kg po danu (normovolemijske tjelesne težine)
- Tip: bogat razgranatim lancima (nearomatskim) aminokiselinama

- Neka ispitivanja idu u prilog tvrdnji da roditeljski proteini nose manje rizika od encefalopatije jer ih bakterije debelog crijeva ne pretvaraju u NH<sub>3</sub>

### Mikronutrijenti

- Tiamin, folna kiselina, Mg, Zn

(i) TIPSS = transjugularni intrahepatički stent sustava portalne vene

## Analgezija u bolesnika sa zatajenjem jetre

---

- Iako je poznato da su visoke doze **acetaminofena** hepatotoksične, većina hepatologa dopušta uporabu acetaminofena u bolesnika s cirozom jetre u dozama do 2 g/dan.
- Uporaba **nesteroidnih protuupalnih lijekova** može kod bolesnika stvoriti predispoziciju za razvoj krvarenja u probavnom sustavu. Bolesnici s dekompenziranom cirozom pod rizikom su od bubrežne insuficijencije uzrokovane nesteroidnim protuupalnim lijekovima zbog inhibicije prostaglandina i pogoršanja bubrežnog protoka krvi
- **Opioidni** analgetici nisu kontraindicirani ali ih treba primjenjivati oprezno u bolesnika s prethodnom jetrenom encefalopatijom.

## Praćenje na hepatocelularni karcinom

---

- Pregled ultrazvukom i alfa fetoproteina <sup>(i)</sup> svakih 6 mjeseci.
- U slučaju sumnje na lezije pri pregledu ultrazvukom, obavite CT snimanje (+ arterijska faza) ili MRI
- Potvrdite dijagnozu aspiracijom finom iglom ili biopsijom
- U slučaju da je alfa FP > 400 mg/ml <sup>(i)</sup> i hipervaskularna lezija, nije potrebna histološka obrada

## Kada predložiti bolesnika za transplantaciju jetre <sup>(ii)</sup>

---

**Najbolje što ranije jer bolest napreduje vrlo brzo =**  
MELD <sup>(ii)</sup> rezultat 10-12 (navođenje na 15)


- Dekompenzirana ciroza
  - Ascites
  - Encefalopatija
  - Krvarenje iz varikoziteta
- Rani hepatocelularni karcinom

---

i Alfa-fetoprotein (alfa FP) može se izraziti u µg/l (presječna vrijednost od 400 ostaje ista)

ii Zajednička jedinica za S-kreatinin i S-bilirubin je mg/dl (vidjeti str. 40 podatke za konverziju iz µmol/L). MELD rezultat =  $10 \{0,957 \text{ Ln}(\text{serumski kreatinin (mg/dL)}) + 0,378 \text{ Ln}(\text{totalni bilirubin (mg/dl)}) + 1,12 \text{ Ln}(\text{INR}) + 0,643\}$

## Lipodistrofija: dijagnoza, prevencija i liječenje

Lipoatrofija	Lipohipertrofija
<p><b>Sprječavanje</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Izbjegavati d4T i ZDV ili preventivno prijeći na neki drugi lijek</li><li>• Režimi koji sadrže inhibitore proteinaze potpognute ritonavirov vodi ka većem debljanju udova nego režimi koji sadrže NNRTI.</li><li>• Režimi u kojima se ne primjenjuje NRTI uzrokuju veći porast masnog tkiva u odnosu na režime s NRTI.</li><li>• CCR5 i inhibitori integraze nisu povezani s lipoatrofijom u ispitivanjima lijeka za potrebe registracije iako ne i u službenim komparativnim ispitivanjima.</li></ul> <p><b>Liječenje</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Promjena ART-a</li><li>- Promjena d4T ili ZDV u ABC ili TDF:<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Sama promjena ART-a djelomično nadoknađuje masno tkivo; povećanje ukupnog masnog tkiva ekstremiteta ~400-500 g/godišnje</li><li>▪ Rizik od toksičnosti novih lijekova (vidi str. 20)</li></ul></li><li>- Zamijeniti s kombinacijom koja ne sadrži NRTIs<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Povećanje ukupnog masnog tkiva ekstremiteta ~400-500 g/god.</li><li>▪ Može povećati rizik od dislipidemije</li></ul></li><li>• Kirurška intervencija</li><li>- Ponuditi korekciju samo u slučaju lipoatrofije lica</li></ul>	<p><b>Sprječavanje</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nema dokazane strategije.</li><li>• Atazanavir potpognut ritonavirov povezan je s više porasta težine nego EFV</li><li>• Očekivani porast težine s učinkovitim ART-om koji odražava tip odgovora "povratak u zdravlje"</li><li>• Redukcijom tjelesne težine ili izbjegavanjem dobivanja na težini može se smanjiti visceralna pretilost</li><li>• Izbjega vjite inhalaciju flutikazona (te po mogućnosti drugih inhaliranih kortikosteroida) s inhibitorima proteinaze potpognutim ritonavirov jer može uzrokovati Cushingov sindrom ili insuficijencija nadbubrežne žlijezde</li></ul> <p><b>Liječenje</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dijetalna prehrana i vježbanje mogu smanjiti visceralnu pretilost;</li><li>- Malo dostupnih podataka, moguće smanjenje visceralnog masnog tkiva te poboljšanje osjetljivosti na inzulin i lipide u krvi, posebno kod lipohipertrofije povezane s pretilosti</li><li>- Nema prospektivnih studija u HIV-bolesnika koje bi definitivno odredile stupanj prehrane i/ili vježbanja potrebnog za održavanje smanjenog visceralnog masnog tkiva.</li><li>- može pogoršati potkožnu lipoatrofiju</li><li>• farmakološke intervencije za liječenje lipohipertrofije ne postižu dokazano dugotrajan učinak te mogu izazvati nove komplikacije</li><li>- Hormon rasta<ul style="list-style-type: none"><li>▪ smanjuje adipozno visceralno tkivo</li><li>▪ može pogoršati potkožnu lipoatrofiju te rezistenciju na inzulin</li></ul></li><li>- Tezamorelin <ul style="list-style-type: none"><li>- Metformin<ul style="list-style-type: none"><li>▪ smanjuje visceralno masno tkivo kod osoba rezistentnih na inzulin</li><li>▪ može pogoršati potkožnu lipoatrofiju</li></ul></li><li>- kirurško liječenje može se primijeniti kod lokaliziranih lipoma / vratne grbe</li><li>▪ trajanje učinka varira</li></ul></li></ul>

i Za tesamorelin (čimbenik otpuštanja hormona rasta) dokazano je da smanjuje visceralni volumen masnog tkiva ali taj se učinak gubi kod prekida liječenja; lijek trenutno nije odobren u Europi

## Putovanje

<b>Opće mjere opreza</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Odogoditi putovanje dok bolesnika nije klinički stabilan a liječenje uspostavljeno.</li><li>• Imajte sa sobom recept za lijek i uputnicu za slučaj hitne intervencije.</li><li>• Ponesite dokumentaciju o lijeku koja je potrebna za uvoz osobnih lijekova/štrcaljki.</li><li>• Raspodijelite svoje antiretrovirotike između kovčega i ručne prtljage.</li><li>• Vodite računa o krivotvorenim lijekovima.</li></ul>
<b>Antiretrovirusne terapije</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Održavajte konstantno vrijeme primjene lijeka (primjerice 23 h) kada mijenjate vremenske zone, skraćujete interval do sljedeće doze kada letite na istok</li></ul>
<b>Uzeti u obzir povećanu sklonost osoba <sup>(i)</sup> na HIV+</b>	<p><b>1. Pridržavajte se higijenskog postupanja s hranom</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• bakterijski enterokolitis</li><li>• crijevne parazitoze</li></ul> <p><b>2. Sprječiti ubode insekata</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Malaria</li><li>• žuta groznica</li><li>• Lišmanijaza</li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li>• primjerice, Salmonella, Shigella, Campylobacter</li><li>• Ciklospora, kriptosporidij, izospora, mikrosporidij</li><li>• repelenti (DEET ≥ 30%, permetrin)</li><li>• kemoprofilaksa/hitno liječenje <sup>(ii)</sup></li><li>• vidi tablica cijepjenja</li><li>• čuvajte se buha (psi)</li></ul>

Savjet o ograničavanju putovanja - vidjeti: [www.hivtravel.org](http://www.hivtravel.org)

i Povećana sklonost zbog uništavanja GALT-a uzrokovanog HIV-om, niski broj CD4 limfocita

ii Prema stupnju rizika od malarije na putničkom odredištu i državnim smjernicama; pridržavanje savjeta osobito je važno u bolesnika koji posjećuju prijatelje i rođake

## Cijepljenje

- Cijepite u skladu s državnim smjernicama za zdravu populaciju.
- S obzirom da odgovor na cijepljenje može biti znatni niži u HIV pozitivnih osoba, titar protutijela treba uzeti u obzir za procjenu indikacija i djelotvornosti cijepljenja.
- Razmotrite ponavljanje cijepljenja provedenog pri razini CD4 < 200/μL (14 %) nakon uspostave imunološkog sustava.
- Za oslabljena živa cjepiva <sup>(i)</sup> (pored ograničenja za opću populaciju):
  - **Cjepiva za varicelu, zaušnjake, ospice, rubeolu, žutu groznicu** kontraindicirana su ako je CD4 < 200/μL (14 %) i/ili prisutnosti AIDS-a.
  - **Oralno cjepivo za tifoidnu groznicu, oralno cjepivo za polio (OPV)** kontraindicirano je jer su dostupna inaktivirana cjepiva.

	Opravdanost cijepljenja osoba s HIV infekcijom	Napomena
<b>Varicela</b>	Učestalije pojavljivanje i teži oblici vodenih kozica i herpesa zostera.	Cijepite ako je bolesnik seronegativan.
<b>Streptococcus pneumoniae</b>	Učestalije pojavljivanje i teži oblici invazivnih bolesti.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U odraslih uporaba PPV-23 polisaharidno cjepivo. <sup>(ii)</sup></li> <li>• Uzmite u obzir odgodu cijepljenja sve dok broj CD4 ≥ 200/μL.</li> <li>• Uzeti u obzir (pojedinačno) pojačavaje nakon 5 godina. <sup>(iii)</sup></li> </ul>
<b>Influenca</b>		Godišnje
<b>Humani papiloma virus</b>	Podijeljeni rizik s HIV-om od nove infekcije. Viši stupnjevi karcinoma cerviksa i anusa.	Cijepljenje žena i muškaraca prema državnim smjernicama.
<b>Virus hepatitisa B</b>	Podijeljeni rizik s HIV-om od nove infekcije. HIV ubrzava napredovanje bolesti jetre.	Uzmite u obzir dvostruku dozu (40 μg) i intradermalno cijepljenje u osoba koje ne odgovaraju na liječenje, a posebice u onih s niskim brojem CD4 i visokom viremijom. Ponovite doze sve dok se HBs protutijela ≥ 10 jedinica/l / ≥ 100 jedinica/l prema državnim smjernicama.
<b>Virus hepatitisa A</b>	Prema profilu rizika (putovanja, muškarci koji stupaju u spolne odnose s muškarcima, altivna infekcija hepatitisom B ili C).	Provjeriti titar protutijela u populaciji visokog rizika.
<b>Žuta groznica</b>	Obvezatno za putovanja u odabrane zemlje (ako ne postoji istinski rizik od izlaganja ponesite pismo izuzeća).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontraindicirano ako je zahvaćen timus ili u slučaju prošle ili trenutačne neoplazme u hematološkom sustavu.</li> <li>• Relativno kontraindicirano pri dobi većoj od 60 godina.</li> </ul>

i Živa cjepiva dajte istovremeno ili u intervalima od 4 tjedna.

ii 13-valentno konjugirano cjepivo može zamijeniti 23-valentno polisaharidno cjepivo kao više imunogeno.

iii Opetovano potpomaganje može oslabiti imunološki odgovor.

## Hiperlaktatemija: dijagnoza, prevencija i liječenje <sup>(i)</sup>

Čimbenici rizika	Sprječavanje / Dijagnoza	Simptomi
<ul style="list-style-type: none"><li>• Primjena ddl&gt; d4T &gt; ZDV</li><li>• HCV/HBV koinfekcija</li><li>• Primjena ribavirina</li><li>• Bolesti jetre</li><li>• Nizak broj CD4 stanica</li><li>• Trudnoća</li><li>• Ženski spol</li><li>• Pretilost</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Izbjegavati kombinaciju d4T + ddl</li><li>• Rutinska kontrola koncentracije laktata u serumu se ne preporuča - ne predviđa rizik za nastanak laktičke acidoze.</li><li>• Mjerenje koncentracije laktata u serumu, bikarbonata te plinske analize arterijske krvi +pH indicira se u slučaju simptoma koji upućuju na hiperlaktatemiju.</li><li>• Pažljiva kontrola pojave simptoma u slučaju prisustva &gt; 1 čimbenika rizika.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hiperlaktatemija: neobjašnjiva mučnina, bol u trbuhu, hepatomegalija, povišene vrijednosti ALT i/ili AST, gubitak na težini</li><li>• Acidemija: astenija, dispneja, aritmije</li><li>• sindrom nalik Gullian-Barreovom sindromu</li></ul>

i Za liječenje laktične acidoze, vidjeti Dodatak: [Liječenje hiperlaktatemije i laktičke acidoze](#).

## Procjena seksualne disfunkcije u osoba koje žive s HIV-om

Seksualna disfunkcija prijavljena je kao čest problemu HIV pozitivnih muškaraca (M) i žena (Z). Vrlo je vjerojatno da ni smanjenje kvalitete života neće biti dijagnosticirano. Smjernice za liječenje seksualne disfunkcije u općoj populaciji do-

stupne su za muškarce, ali ne i za žene. Treba savjetovati bolesnika da posjeti endokrinologa, kliničkog psihologa, kardiologa, kliničkog farmakologa kad je to potrebno.

<b>KORAK 1</b>	<b>Uzimanje opće seksualne anamneze:</b>	Pitanja probira za HIV pozitivne osobe:	<i>Koliko ste zadovoljni svojim seksualnim životom? Imate li seksualne poteškoće zbog kojih morate tražiti pomoć? Potreba za prevencijom STD-a? Kontracepciju? Nada se zasnovati obitelj?</i>	
<b>KORAK 2</b>	<b>U slučaju pritužbe na seksualni život:</b>	<i>Kakva je točno priroda problema? U kojoj se fazi ciklusa seksualnog odgovora problem pojavio?</i>	<b>1. Želja</b> (nedostatak seksualne želje (libido); nepodudarnost želje s partnerom; averzija prema seksualnoj aktivnosti)	
			<b>2. Uzbudjenje</b> (poteškoće s tjelesnim i/ili subjektivnim seksualnim uzbuđenjem; poteškoće ili nemogućnost postizanja ili održavanja erekcije ili dostatne ukrućenosti uda za spolni odnos ( <b>M</b> ) - (tj. erektilna disfunkcija); izostanak noćnih erekcija ili narušenost istih ( <b>M</b> ); poteškoće u ovlaživanju ( <b>Z</b> ); poteškoće u održavanju uzbuđenosti)	
			<b>3. Orgazam</b> (poteškoće u postizanju orgazma)	
			<b>4. Bol</b> (bol kod seksualne aktivnosti; poteškoće s vaginom/penetracijom (tjeskoba, napetost mišića); pomanjkanje seksualnog zadovoljstva i osjećaja ispunjenja)	
<b>KORAK 3</b>	<b>Identificirajte uzroke:</b>	<i>Psihološki ili sociološki problemi?</i>	Stigma, izmijenjen doživljaj tijela, depresija? Strah od infekcije HIV negativnog partnera?	<b>Uputite bolesnika kliničkom psihologu</b>
		<i>Relevantna komorbidnost?</i>	Kardiovaskularna bolest (napomena: u slučaju da je moguć potpun seksualni odgovor – primjerice s drugim partnerom, tijekom masturbacije ili noćne aktivnosti – u tom slučaju isključuju se glavni somatski čimbenici).	<b>Uputite bolesnika urologu, andrologu, kardiologu</b>
		<i>Relevantni lijekovi, droge, čimbenici životnog stila?</i>	Lijekovi povezani sa seksualnom disfunkcijom: (1) psihotropni (antidepresivi, antiepileptici, antipsihotici, benzodiazepini), (2) lijekovi za snižavanje lipida (statini, fibrati), (3) antihipertenzivi (ACE inhibitori, beta - blokatori, alfa-blokatori), (4) drugi (omeprazol, spironolaktan, metklopramid, finasterid, cimetidin); (5) doprinos antiretrovirotika je kontroverzan, a korist od promjene ispitivanja nije dokazana.	<b>Uputite bolesnika kliničkom farmakologu</b>
		<i>Znakovi hipogonadizma u muškaraca?</i>	Znakovi nedostatka testosterona (smanjeno seksualno uzbuđenje i libido; smanjena učestalost misli o seksu i fantazija; smanjene ili odsutne noćne erekcije; smanjena osjetljivost u području genitalija; smanjena vitalnost; umor; gubitak mišićne mase i snage te smanjena dlakavost)	<b>Uputite bolesnika endokrinologu</b>

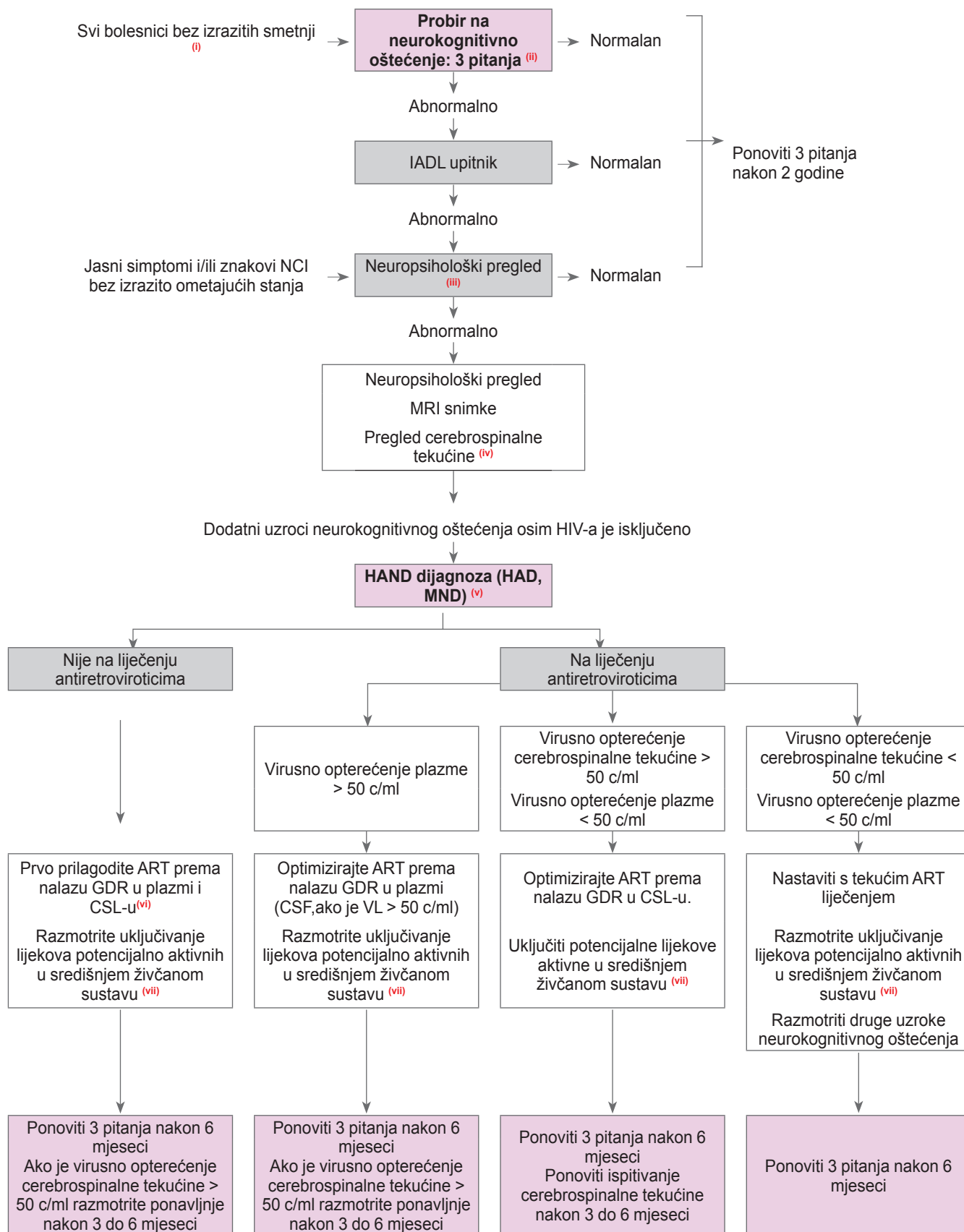


## Liječenje seksualne disfunkcije u muškaraca koji boluju od HIV-a

Liječenje erektilne disfunkcije	Liječenje prerane ejakulacije
<p>Primarno oralni PDE15-s (sildenafil, tadalafil, vardenafil)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Svi najmanje pola sata prije početka seksualne aktivnosti.</li><li>• Upotrijebite niže doze ako je bolesnik na PI/ritonaviru.<ul style="list-style-type: none"><li>- sildefanil (25 mg svakih 48 sata).</li><li>- tadalafil 5 mg početna doza s maksimalnom dozom 10 mg u 72 sata.</li><li>- vardefanil 2,5 mg maksimalna doza u 72 sata.</li></ul></li><li>• veće doze mogu biti potrebne ako su bolesnici na EFV.</li><li>• Tadalafil je također odobren za uporabu kao svakodnevna terapija.</li></ul>	<p>Uzmite u obzir intervencije prilikom ponašanja i/ili psihoseksualno savjetovanje.</p> <p>SSRI, triciklički antidepresivi, klomipramin i topikalni anestetici.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Upotrijebite niže doze klomipramina i drugih tricikličkih antidepresiva ako je bolesnika na inhibitorima proteinaze potpomognuti ritonavirovom.</li><li>• Dapoksetin, SSRI kratkog djelovanja, samo lijek odobren za liječenje na zahtjev u EU za preranu ejakulaciju.</li><li>• Liječenje treba održavati jer je povratak bolesti vrlo vjerojatan nakon prestanka uzimanja lijekova.</li></ul>

# Neurokognitiva oštećenja: dijagnoza i liječenje

Algoritam za dijagnozu i liječenje s HIV-om povezan s neurokognitivnim oštećenjem (NCI)



- ANI = asimptomatsko neurokognitivno oštećenje
- CSL = cerebrospinalni likvor
- GDR = genotipsko testiranje otpornosti na lijekove
- HAD = s HIV-om povezana demencija
- HAND = s HIV-om povezani neurokognitivni poremećaj
- IADL = instrumenti aktivnosti svakodnevnog života
- MND = blagi neurokognitivni poremećaji
- MRI = snimanje magnetskom rezonancijom
- NP = neuropsihološki

### i Izrazite smetnje

1. Teški psihijatrijski poremećaj
2. Zloraba psihotropnih droga
3. Zloraba alkohola
4. Posljedice iz prethodnih bolesti iz središnjeg živčanog sustava ili drugih neuroloških bolesti
5. Trenutne oportunističke infekcije središnjeg živčanog sustava ili druge neurološke bolesti

### ii 3 pitanja (ref. Simioni et al., AIDS 2009)

1. Imate li česte gubitke pamćenja (primjerice, zaboravljate li posebne događaje čak i novijeg datuma, sastanke itd.)?
2. Osjećate li se sporijim dok razmišljate, planirate aktivnosti ili rješavate probleme?
3. Imate li poteškoća u obraćanju pozornosti (primjerice razgovoru, knjizi ili filmu)?

Za svako pitanje bolesnik može odgovoriti a) nikad, b) gotovo nikad ili c) da, definitivno.

Smatra se da bolesnik ima "abnormalan" rezultat kada odgovara s "da, definitivno" na barem jedno pitanje.

### iii Neuropsihološki pregled mora uključiti testove koji ispituju sljedeće kognitivne domene: tečan govor, izvršne funkcije, brzinu obrade informacija, pozornost/radnu memoriju, verbalnu i vizualnu memoriju, motoričke vještine (ref. Antinori et al., Neurology 2007).

### iv MRI snimke mozga i pregled cerebrospinalne tekućine

Potrebni su za isključivanje ostalih patologija te za daljnju karakterizaciju HAND-a, uključivanjem procjene razine HIV RNK u cerebrospinalnoj tekućini te gdje je moguće dokazivanjem genotipske otpornosti na rezistenciju (GDR) ili u kombiniranim uzorcima plazme i cerebrospinalne tekućine.

### v Definicije HAD i MND (ref. Antinori et al., Neurology 2007).

- HAD je definiran u prisutnosti 1) značajnog stečenog oštećenja kognitivnih funkcija koje uključuje najmanje dvije kognitivne domene kako je to dokumentirano provođenjem najmanje 2 SD ispod prosječnih normi vezanih za dob i obrazovanje na neuropsihološkim testovima; 2) značajne smetnje u dnevnom funkcioniranju; 3) nema dokaza o drugom prethodnom uzroku za demenciju
- MND je definiran u prisutnosti 1) značajnog stečenog oštećenja kognitivnih funkcija koje uključuje najmanje dvije kognitivne domene kako je to dokumentirano provođenjem najmanje 1 SD ispod prosječnih normi vezanih za dob i obrazovanje na neuropsihološkim testovima; 2) blage smetnje u dnevnom funkcioniranju; 3) nema dokaza o drugom prethodnom uzroku za MND

### vi Ako nije moguće provesti genotipsko testiranje otpornosti na lijekove cerebrospinalne tekućine i/ili plazme, pohranite alikvote za moguću buduću uporabu.

### vii Definicija lijeka koji je "potencijalno" aktivan u CNS-u

Antiviroci bilo s dokazanim jasnim prodorom u cerebrospinalnu tekućinu kad se proučavaju u zdrave populacije zaražene HIV-om (koncentracije iznad IC90 u > 90% pregledanih bolesnika) ili s dokazanom kratkoročnom (3 do 6 mjeseci) učinkovitošću na kognitivne funkcije ili virusno opterećenje cerebrospinalne tekućine kada se procjenjuje kao pojedinačni lijek ili u kontroliranim ispitivanjima u recenzijama:

- Lijekovi s dokazanim jasnim prodorom u cerebrospinalnu tekućinu
  - NRTIs: ZDV, ABC
  - NNRTIs: EFV, NVP
  - Potpomognuti inhibitori proteinaze: IND/r, LPV/r, DRV/r
  - Druge klase (lijekova) MAR
- Lijekovi s dokazanom učinkovitošću
  - NRTIs: ZDV, d4T, ABC
  - Potpomognuti inhibitori proteinaze: LPV/r

# Dio IV Smjernice kliničkog zbrinjavanja i liječenja kroničnog hepatitisa B i C u odraslih osoba koinficiranih HIV-om

Ove europske smjernice proizašle su iz kratkog zaključka prve konferencije europskog konsenzusa o liječenju kroničnog hepatitisa B i C u osoba koinficiranih HIV-om (J Hepatol 2005;42:615-624),

dopunjenih smjernica HCV-HIV međunarodnog panela (Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, Mauss S, Bräu N, Hatzakis A, Pol S, Rockstroh J: Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. AIDS 2007; 21:1073-1089),

te prethodnih smjernica za hepatitis panela Europskog kliničkog društva za AIDS (JK Rockstroh, S Bhagani, Y Benhamou, R Bruno, S Mauss, L Peters, M Puoti, V Soriano, C Tural) i Izvršnog odbora EACS: European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. HIV Medicine 2008; 9, 82–88)

kao i revidirane verzija mrežnog mjesta iz 2009 te iz rasprave s panelom za koinfekciju.

## Opće preporuke za bolesnike a koinfekcijom s HIV-om i hepatitisom

### PROBIR

1. Probir na hepatitis C treba provesti među svim bolesnicima s HIV-infekcijom prilikom postavljanja dijagnoze te jednom godišnje. Probir na anti-HCV protutijela kod HIV-bolesnika treba provoditi testovima treće generacije. Pozitivan nalaz treba popratiti testom za dokazivanje HCV-RNK te određivanjem genotipa. Bolesnicima s čimbenicima rizika (aktualno intravensko korištenje droga, traumatski spolni odnos s kontaktom sluznice; aktualni nezaštićeni analni spolni odnos, nedavna spolno prenosiva infekcija), neobjašnjenim porastom jetrenih transaminaza i negativnim testom protutijela na HCV treba ponuditi test na HCV-RNK za rano otkrivanje nedavne infekcije.
2. Među bolesnicima zaraženim HIV-om treba provesti probir na hepatitis A i B. U bolesnika koji dolaze iz zemalja s visokom prevalencijom hepatitisa B, posebno onih s povišenim jetrenim transaminazama treba uz HBsAg dodatno provesti probir i na HBV-DNK kako bi se isključila skrivena HBV infekcija.
3. Probir na hepatitis delta protutijela treba provesti u svih HBsAg+ bolesnika.
4. Kod bolesnika s cirozom jetre probir treba raditi u 6-mjesečnim intervalima uz određivanje serum alfa fetoproteina i ultrazvuk jetre radi otkrivanja hepatocelularnog karcinoma. Rutinski probir se također preporuča za detekciju ezofagealnih varikoziteta u vrijeme postavljanja dijagnoze, a nakon toga u intervalima od 1 – 2 godine. Za bolesnike s HBV-om koji nemaju cirozu, HCC probir s ultrazvučnim snimkama svakih 6 do 12 mjeseci može se preporučiti afroameričkim pacijentima starijim od 20 godina, azijskim pacijentima starijim od 40 godina, pacijentima s obiteljskom anamnezom HCC i pacijentima s visokim razinama HBV DNK (> 2000 jedinica/ml).

### CIJEPLJENJE

5. Bolesnicima koji nemaju anti-HAV IgG ili anti-HBs protutijela treba ponuditi cijepljenje protiv određenog virusa kako bi se spriječila infekcija bez obzira na broj CD4 limfocita. Broj CD4 limfocita te razina HIV-RNK utječu na cjepni odgovor. U bolesnika s niskim brojem CD4 (<200/ $\mu$ L) kod kojih je u tijeku umnožavanje virusa HIV-a, ART treba započeti prije samog cijepljenja. Samo bolesnici koji nemaju pozitivne narkere na HBeAg i anti-HBc moraju se testirati na anti-HB, anti-Hne i HBV DNK. Onima bez ometajućih markera za prošlu infekciju HBV-om ili aktivnu prikrivenu infekciju također treba ponuditi cijepljenje protiv HBV. Anti-HB odgovor treba odrediti svaka 2 do 4 tjedna nakon prve doze cjepiva protiv HBV-a te ako je titar HBV protutijela < 10 jedinica/ml, može se nastaviti s kompletnim cijepljenjem.

U slučaju nedovoljnog odgovora (anti-HBs < 10 IJ/L) cijepljenje treba ponoviti. Revakcinacija dvostrukom dozom (40  $\mu$ g) kroz 3-4 cjepna vremenska intervala (mjesec 0, 1, 6 i 12) može pomoći pri poboljšanju cjepnog odgovora. Bolesnici kod kojih nije zabilježena serokonverzija nakon cijepljenja protiv hepatitisa B te kod kojih je i dalje prisutan rizik od HBV infekcije treba godišnje pratiti radi dokazivanja markera HBV infekcije u serumu.

## ART

6. Bolesnici s hepatitis B i/ili C koinfekcijom imaju korist od ranog ART-a jer se progresija jetrene fibroze smanjuje imunološkom rekonstitucijom i supresijom HIV-RNK. Stoga početak ART-a s tenofovirom preporučuje se u svih pacijenata s HBV koinfekcijom koji trebaju anti-HBV terapiju neovisno o broju CD4 stanica te u svih HBs-Ag pozitivnih bolesnika s manje od 500 CD4 stanica - neovisno o statusu HBV-a kako bi se spriječio prelazak u aktivniji stadij HBV-a zbog imunosupresije. U bolesnika s kroničnim hepatitisom C, početak ART preporučuje se kada broj CD4 stanica padne ispod 500/ $\mu$ l. U SMART studiji se prekid ART-a povezuje s povećanim rizikom za nastanak AIDS-a i odgovarajućih događaja koji nisu povezani s AIDS-om, a rizik se povećava kod bolesnika s koinfekcijom hepatitisom. Poseban oprez potreban je kod HIV/ HBV koinficiranih bolesnika koji prekidaju ART koji sadrži anti-HBV.

## ZAVRŠNI STADIJ JETRENE BOLESTI (engl. end stage liver disease, ESLD)

Vidi "Liječenje HIV bolesnika s cirozom" - str. [40](#)

## PREVENCIJA/PODRŠKA

7. Psihijatrijska, psihološka, društvena i medicinska potpora treba biti dostupna bolesnicima alkoholičarima kako bi prestali piti.
8. Nadomjesna terapija (nadmjesna terapija lijekovima, vidi Dodatak: [Ovisnost o lijekovima i naviknutost na lijekove](#)) u bolesnika – aktivnih korisnika droga kao korak prema prestanku konzumacije; pružena pomoć (npr. kroz programe razmjene igala i šprica) smanjuje rizik od reinfekcije kao i parenteralni prijenos virusa (strategija smanjenje štete).
9. Budući se HBV i HIV, a ponekad i HCV prenose spolnim putem, preporuča se provođenje odgovarajućeg savjetovanja uključujući korištenje prezervativa. Treba pružiti informacije o riziku prijenosa HCV infekcije prilikom praktičiranja traumatskog spolnog odnosa s kontaktom sluznice povezanog s visokom vjerojatnošću od kontakta krvlju te prodiskutirati mjere za smanjenje rizika.

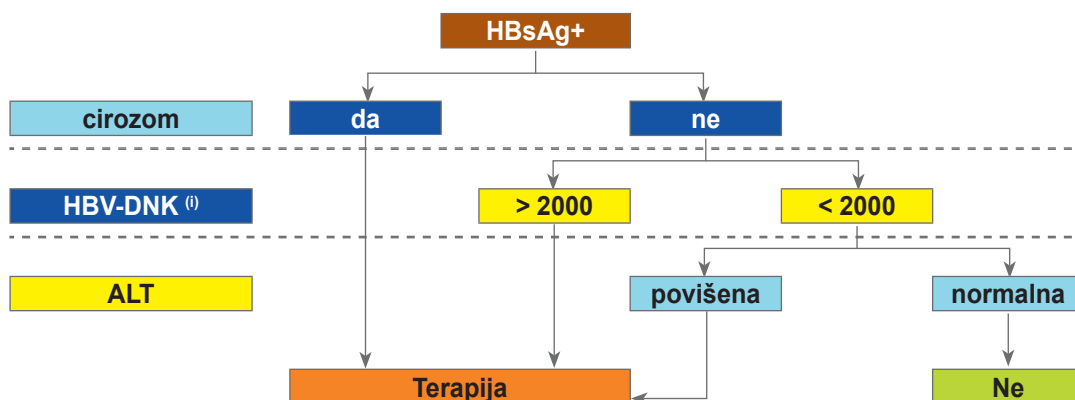
## Delta virus

U bolesnika s koinfekcijom Delta virusom i značajnom fibrozom jetre (>F2) može se razmotriti dugotrajno (>18 mjeseci) liječenje pegiliranim interferonom zajedno s primjenom TDF-a kao dijela ART-a. Tenofovir je pokazao određenu učinkovitost posebice u bolesnika s detektabilnim razinama HBV DNK u serumu. Učinkovitost liječenja treba nadzirati: jerenjima HBV-DNK i HDV-RNK kad je to moguće te kontrolom biokemijskih procjena i onih i fibrozi jetre.

Bolesnicima s anti-HCV protutijelima i reaktivnošću na HCV RNK treba ponuditi liječenje HCV-a kako bi se smanjio održani virološki odgovor na koinfekciju HCV-om. Liječenje anti-HDV pegiliranim interferonom može se prekinuti u skladu s bolesnikovom tolerancijom te ponovno pokrenuti u slučaju pogoršanja bolesti jetre. Perzistentna negativnost na HDV RNK bez liječenja te anti-HBs serokonverzija idealni su ciljevi liječenja antiretroviroticima čak i ako se mogu postići samo kod malog broja bolesnika.

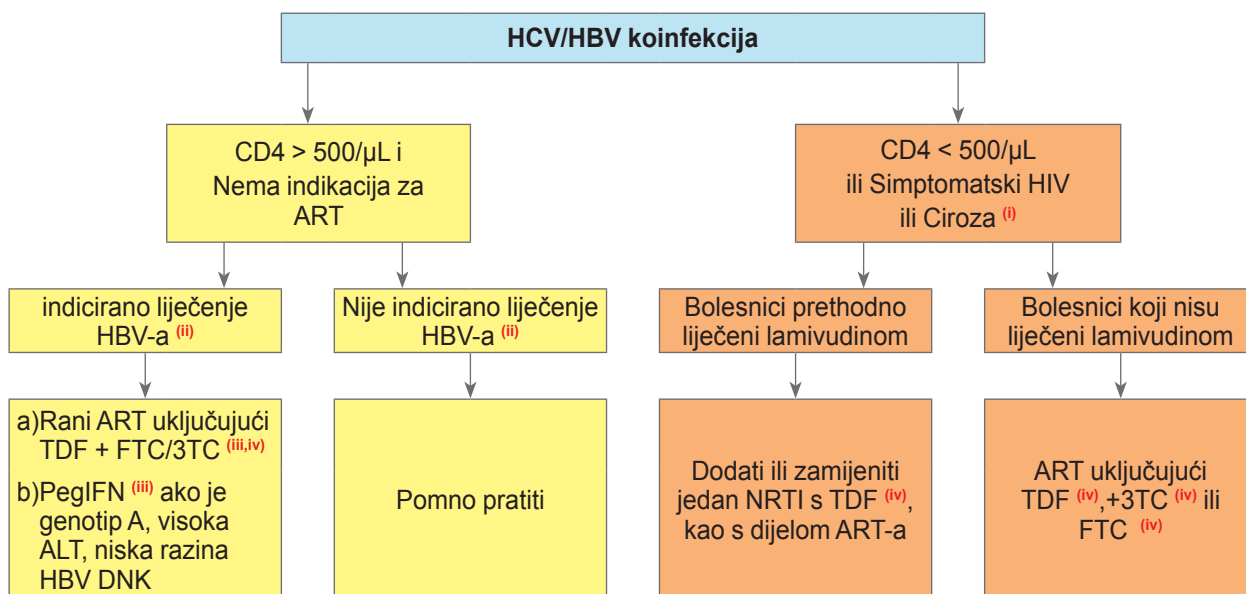
Histološka remisija bolesti jetre je manje ambiciozan cilj, ali lakše ostvariv. U bolesnika s ESLD ili HCC, treba ozbiljno razmotriti transplantaciju jetre posebice u odsutnosti koinfekcije HCV-om.

## Procjena indikacija za liječenje HBV infekcije u HIV-pozitivnih bolesnika



**Napomena:** U bolesnika sa značajnom fibrozom jetre (F2-F3), liječenja hepatitisa B može se uzeti u obzir čak i kada je razina serumske HBV DNK ispod 2000 jedinica/ml, a jetreni enzimi nisu povišeni.

## Liječenje kronične HBV infekcije kod HIV-pozitivnih bolesnika



- i) Bolesnike s cirozom treba uputiti na pregled varikoziteta, redovito kontrolirati za nastanak hepatocelularnog karcinoma te rano uputiti na procjenu za transplantaciju. Bolesnike s cirozom jetre i malim brojem CD4 limfocita treba pažljivo pratiti u prvim mjesecima nakon započinjanja ART-a kako se ne bi previdio sindrom imunološke rekonstitucije te posljedica dekompenzacija jetre zbog povećanja jetrenih enzima.
- ii) Vidi str. 50 za procjenu indikacija za liječenje HBV-a. Neki stručnjaci čvrsto vjeruju da svaki bolesnik sa HBV-infekcijom koji zahtijeva ART treba primiti TDF + 3TC ili FTC ako nema zabilježene intolerancije na TDF, posebno kod HIV/HBV koinficiranih bolesnika s uznapredovalom fibrozom jetre (F3/F4). Primjenu tenofovira treba prema potrebi prilagoditi klirensu kreatinina. Bolesnici azijskog podrijetla koji nisu prethodno primali antiretrovirolike, HBe-Ag+ i koinficirani HIV-om a koji počinju ART-om s TDF ili TDF i FTC postigli su neočekivano visoke razine serokonverzije HBe (te čak i HBs), potkrepljujući time razlog za rani početak ART-a.
- iii) Ako bolesnik ne želi rani početak ART-a, za kontrolu samo HBV-a mogu se primjenjivati adefovir i telbivudin. Prikaz jednog bolesnika ukazuje na moguću anti-HIV aktivnost telbivudina. Međutim, in-vitro podaci testa koji je utvrdio anti-HIV aktivnost entekavira, nisu uspjeli utvrditi učinak telbivudina na replikacijsku sposobnost virusa HIV-1. U bolesnika s genotipom HBV tipa A, visokom ALT i niskom HBV-DNK, pegilirani interferon može se koristiti najdulje 48 tjedana. Prvi podaci ukazuju da kvantifikacija HBsAg u bolesnika s HBeAg-negativnim kroničnim hepatitisom B liječenih PEG-IFN može pomoći u identifikaciji onih bolesnika koji se vrlo vjerojatno mogu izliječiti ovom terapijom te u optimizaciji strategija liječenja. Optimalno trajanje liječenja kod

nukleoz(t)idnih analoga s anti-HBV djelovanjem nije još utvrđeno i stručnjaci preporučaju doživotno liječenje ako se anti-HBV nukleoz(t) idi primjenjuju kao dio ART-a. Kod bolesnika koji ne trebaju ART i koji primaju telbivudin +/- adefovir, ili kod onih koji primaju ART, ali gdje se temeljni nukleozid treba promijeniti, anti-HBV terapija se može prekinuti oprezno kod HBeAg+ bolesnika kod kojih je zabilježena HBe-serokonverzija ili HBs-serokonverzija kroz najmanje šest mjeseci ili nakon HBs-serokonverzije najmanje šest mjeseci u onih bolesnika koji su HBeAg-. U bolesnika s cirozom jetre ne preporuča se prekidati učinkovitu anti-HBV terapiju kako bi se izbjegla dekompenzacija jetre zbog povećanja jetrenih enzima.

- iv) U nekim slučajevima intolerancije na tenofovir (primjerice, bolest bubrega) može se preporučiti tenofovir u dozama prilagođenim bubrežnom klirensu u kombinaciji s učinkovitim ART-om. Ako je tenofovir strogo kontraindiciran, treba pokušati s entecavirom i adefovirom te pomno nadzirati učinkovitost ili s tenofovirom u dozama prilagođenim bubrežnom klirensu u kombinaciji s učinkovitim ART-om. Zamjenu NRTI treba provoditi samo ako je izvediva i odgovarajuća iz perspektive održavanja HIV supresije. Potreban je oprez prilikom promjene sa terapije temeljene na tenofoviru na lijekove s nižom genetičkom barijerom, npr. FTC/3TC, posebno u cirotičnim bolesnika koji su prethodno liječeni lamivudinom, zbog mogućeg virusnog proboja radi pohranjene mutacije YMDD. Ova mogućnost opisana je i u pojedinaca s prethodnom 3TC HBV-rezistencijom koji su prešli sa tenofovira na entekavir. Dodatak entecavira tenofoviru u bolesnika s niskom perzistentnom replikacijom HBV-a nema statistički potvrđenu učinkovitost te ga stoga treba izbjegavati. Čekaju se rezultati ispitivanja.



## Preporuke za liječenje hepatitisa C kod koinfekcije HIV-om

1. Liječenje hepatitisa C nudi mogućnost eradikacije HCV-a unutar definiranog vremena liječenja. Budući da je ovo potencijalna prednost za daljnje zbrinjavanje bolesnika zaraženih HIV-om, liječenje treba uzeti u obzir kod svakog bolesnika, kada je korist liječenja veća od rizika. Liječenje treba sagledati u kontekstu brže progresije jetrene fibroze kod HIV/HCV-koinfekcije te boljeg ishoda liječenja HCV-a poboljšanim zbrinjavanjem ovih bolesnika.
2. Podatak o stupnju jetrene fibroze važan je za donošenje odluke o liječenju koinficiranih bolesnika. Međutim, biopsija jetre nije obavezna za odluku o liječenju kronične HCV-infekcije. Trenutačna terapija se posebice preporučuje u bolesnika s velikom vjerojatnošću postizanja održivog virološkog odgovora (SVr): genotipovi 2 ili 3 te bolesnici zaraženi genotipom 1 ako je virusno opterećenje nisko (< 600 000 jedinica/ml) i/ili ako je prisutan genotip IL28B-CC<sup>(i)</sup>.

Na temelju 4 osnovne varijable (serumska HCV RNK, genotip HCV, određivanje stadija jetrene fibroze uorabom elastometrije te određivanje genotipa IL28B) nedavno je razvijen Prometejev indeks koji se može neobavezno koristiti kao kalkulator rizika za predviđanje vjerojatnosti održivog virološkog odgovora uporabom pegiliranog interferona i ribavirina kod bolesnika s HIV-HCV koinfekcijom. Dostupan je besplatno na mrežnom mjestu: (<http://ide-asydesarrollo.com/fundacion/prometheusindex.php>), poput Framinghamova rezultatsa za predviđanje kardiovaskularnog rizika.

Kao negativan faktor postignuća SVR prijavljena je rezistencija na inzulin (koja se može odrediti uporabom modela procjene homeostaze rezistencije na inzulin HOMA IR). Iako se razine vitamina D mogu izmjeriti te u slučaju manjka vitamina D i ispraviti odgovarajućim nadomještanjem prije početka liječenja HCV-a.

3. U slučaju dostupnosti biopsije jetre ili ako FibroScan pokaže niže razine jetrene fibroze (F0-F1), bez obzira na HCV genotip, liječenje se može odgoditi. To također može vrijediti za bolesnike s nižim stadijima fibroze i slabim šansama za SVR uz trenutni izbor liječenja (tj. IL28B genotip TT) za koje će poboljšane opcije liječenja biti dostupne u narednim godinama. U tim slučajevima, procjenu fibroze treba obavljati u redovitim intervalima da bi se pratilo napredovanje fibroze.
4. Kombinacija Peg-IFN-alfa i ribavirina (RBV) je terapija izbora za liječenje HCV infekcije. Standardna doza za Peg-IFN 2a je 180 µg jednom tjedno, a za Peg-IFN 2b 1,5 µg/kg tjelesne težine jednom tjedno. Inicijalna, tjelesnoj težini prilagođena doza RBV od 1000 (tt < 75 kg) - 1200 (tt > 75 kg) mg/dan (primijenjeno dva puta dnevno) preporuča se za sve HCV genotipove kod HIV bolesnika. S očekivanim odobrenjem prvog izravnog oralnog antivirusika (DAA) telaprevira i boceprevira sredinom 2011. godine u SAD-u i nešto kasnije u EU, preporuke za liječenje bolesnika s HCV genotipom 1 mijenja se ovisno o dostupnosti određenih lijekova. Zasadu su dostupne samo privremeni podaci (podaci s odgovorima za 12 tjedana liječenja) s telepravirrom te se preporuka za liječenje bocepravirrom ne mogu se dati sve dok ne budu dostupni prvi rezultati iz pilot ispitivanja u bolesnika s koinfekcijom HIV/HCV. Za bolesnike s infekcijom HCV-a genotipa br. 1, telaprevir se može dodati standardnom liječenju pegiliranom interferonom/ribavirinom na 12 tjedana po 750 mg svakih 8 sata. U slučaju uspješnog odgovora na liječenje u 4. tjednu (HCV RNK <1000 jedinica/ml), telaprevir treba nastaviti do 12. tjedna. Ako je razina HCV RNK u 12. tjednu još uvijek <1000 jedinica/ml, dvojnu terapiju s pegiliranim interferonom/ribavirinom treba nastaviti sve do 24. tjedna. Ako je razina HCV RNK < 20 jedinica/ml u 24. tjednu, dvojnu terapiju pegiliranim interferonom/ribavirinom treba nastaviti i ostalih 24 tjedna čime se trajanje duljine liječenja produžuje na 48 tjedana. Zbog međusobnih interakcija lijekova i ograničenih ispitivanja interakcija, telaprevir se može trenutačno koristiti samo u sigurnoj kombinaciji potpomognut s ATV ili EFV (s EFV doze telaprevira treba povećati na 1125 mg svakih 8 sati) u kombinaciji s tenofovirom ili abakavirom ili emtricitabinom ili lamivudinom. Podaci u kombinaciji s raltegravinom će se uskoro objaviti (provjeriti [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)).

<sup>i</sup> Genetički polimorfizam u blizini gena IL28B koji kodira interferon-lambda-3 (IFN-lambda-3), nedavno je povezan s približno dvostrukom promjenom u odgovoru na liječenje peginterferonom i ribavirinom. S obzirom da je CC genotip koji uzrokuje bolji odgovor znatno češći u eurposkoj nego afričkoj populaciji, ovaj genetički polimorfizam također objašnjava približno polovičnu razliku u stupnju odgovora između afroameričke populacije i bolesnika europskog podrijetla.



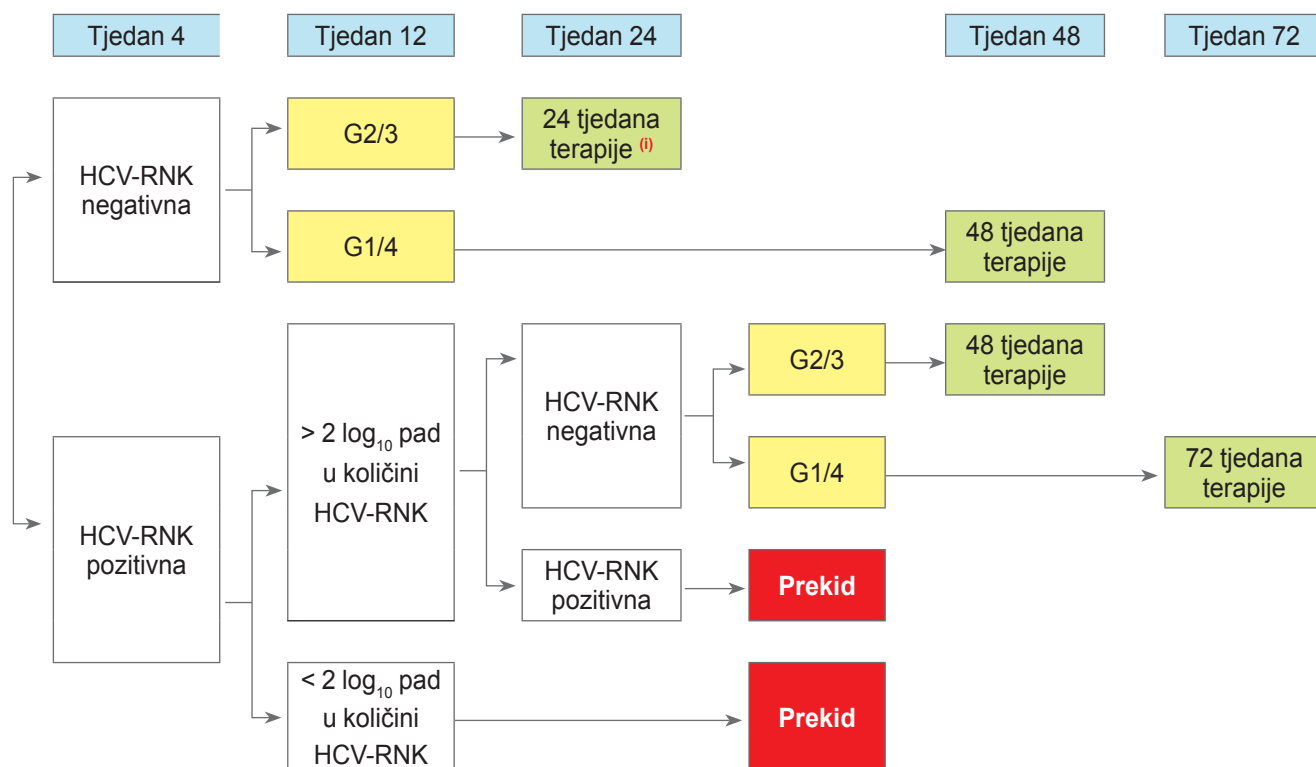
5. Primarni cilj anti-HCV liječenja je postizanje održivog virusološkog odgovora koji se definira kao nemjerljiva količina HCV-RNK u serumu 24 tjedna nakon završetka terapije, koristeći osjetljive molekularne testove.
6. Ako se kronični hepatitis C otkrije rano u tijeku HIV-infekcije (prije uvođenja ART-a), liječenje kronične HCV-infekcije se preporuča. Za bolesnike s brojem CD4 stanica < 500/ $\mu$ L rani početak ART preporučuje se za poboljšanje ishoda liječenja HCV-a. Međutim, ako je bolesnik s koinfekcijom teško imunodeficientan (broj CD4 < 350 stanica/ $\mu$ L), broj CD4 se treba popraviti primjenjujući ART prije početka anti-HCV liječenja. Bolesnici s relativnim postotkom CD4 >25 % više su skloni postizanju održivog virusološkog odgovora nego oni s nižim postotkom CD4.
7. Ako se rani virusološki odgovor, smanjenje od najmanje 2 log<sub>10</sub> (100 puta) u usporedbi s početnom količinom HCV-RNA, ne postigne do 12. tjedna, liječenje treba prekinuti (vidi str. 57). Različita pravila za prekid mogu se primijeniti kada se DAA koriste za liječenje HCV-a; no, prerano je za davanje preporuka za bolesnike s HIV/HCV koinfekcijom. Ako se u ustanovi koristi inhibitor proteinaze za HCV, povećani rizik za pojavu otpornosti događa s es perzistentnom replikacijom HCV-a te selektivnim pritiskom lijekovima neprekidnom primjenom.
8. Tijekom liječenja Peg-IFN u kombinaciji s ribavirinom, ddl je kontraindiciran u bolesnika s cirozom i treba se izbjegavati u bolesnika s manje teškom jetrenom bolesti. Po mogućnosti, D4T i ZDV također treba izbjegavati. Abakavir se može sigurno upotrebljavati s istovremenom terapijom za HCV ako se koriste odgovarajuće doze ribavirina (težina prilagođena - vidjeti točku 4).
9. Identifikacija bolesnika s akutnim hepatitisom C je važna jer liječenje u akutnoj fazi uzrokuje više stupnjeve održivog virološkog odgovora nego za liječenje kroničnog hepatitisa C. U bolesnika s akutnom HCV infekcijom razine HCV RNK treba mjeriti prilikom početne prezentacije i 4 tjedna kasnije. Liječenje treba ponuditi bolesnicima sa smanjenom vrijednošću 2log<sub>10</sub> HCV RNK u 4. tjednu u usporedbi s početnim količinama HCV RNK te bolesnicima s perzistentnim serumskim razinama HCV RNK 12 tjedana nakon dijagnoze akutnog HCV. Trajanje liječenja treba temeljiti na brzom virološkom odgovoru (RVR) neovisno o genotipu (vidjeti str. 58). Bolesnici koji ne postignu smanjenje od >2log<sub>10</sub> u razini HCV RNK u 12. tjednu trebaju prekinuti liječenje. Nažalost, rezultati iz randomiziranih prospektivnih nisu zasad dostupni kako bi se mogli dati točne preporuke o trajanju liječenja ili o ulozi ribavirina u liječenju akutnog hepatitisa C u ovom trenutku.

## Dijagnostički postupci za dokazivanje hepatitisa C kod HIV koinfekcije

<b>Dijagnoza hepatitisa C</b>
Anti-HCV (pozitivan 1-5 mjeseci nakon infekcije, može rijetko nestati imunosupresijom)
Razina HCV-RNK <sup>(i)</sup> (iako nije prognostički čimbenik za progresiju jetrene bolesti, jest za odgovor na liječenje)
<b>Stupanj oštećenja jetre</b>
Stupanj fibroze (npr. Fibroscan, biopsija jetre, serumski markeri jetrene fibroze <sup>(iii)</sup> )
Sintetska funkcija jetre (npr. koagulacija, albumin, CHE).
Vidi "Liječenje HIV bolesnika s cirozom" - str. <a href="#">40</a>
<b>Prije liječenja HCV-a:</b>
HCV genotip i HCV-RNK u serumu.
IL28B
Autoprotutijela (ANA, LKM1) <sup>(iii)</sup>
TSH, tiroidna autoprotutijela
<b>Praćenje liječenja HCV-a</b>
Diferencijalna krvna slika i jetreni enzimi svaka 2-4 tjedna
HCV-RNK u 4. tjednu (radi ocjene brzog virusološkog odgovora), te u 12., 24. i 48. tjednu (72. tjednu, ukoliko je primjenjivo) te 24 tjedna nakon prekida liječenja HCV infekcije.
Broj CD4 limfocita svakih 12 tjedana:
TSH svakih 12 tjedana

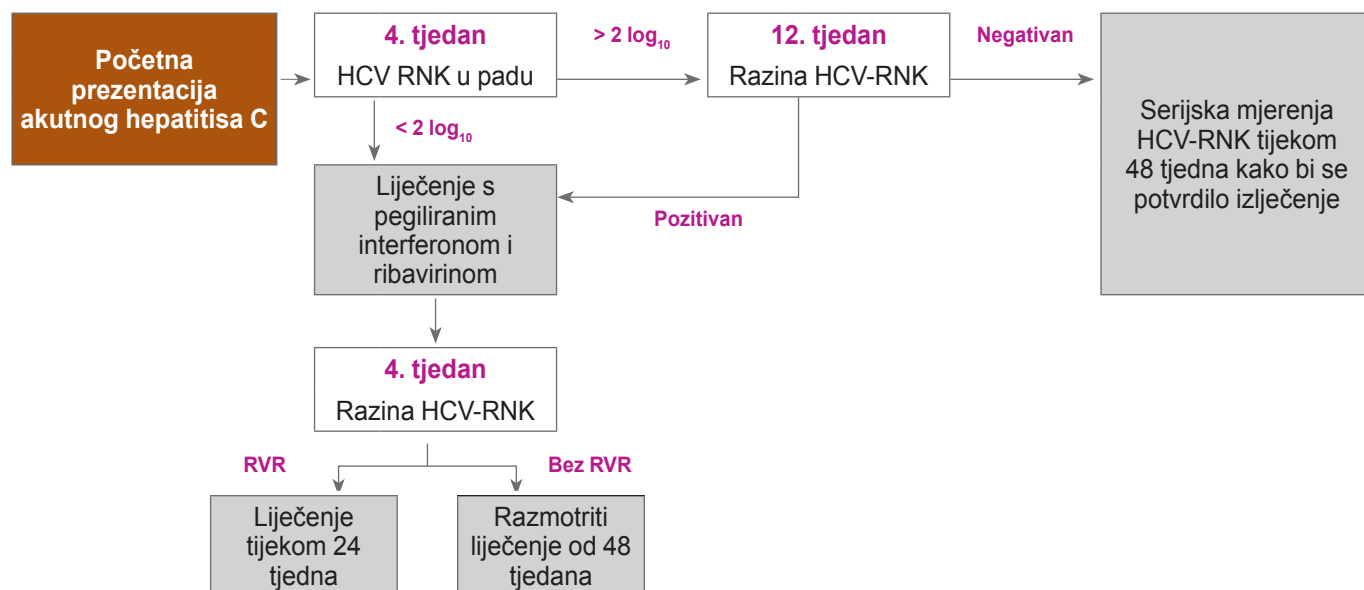
- i Niska količina virusa definira se kao manje od 400,000 - 500,000 IJ/mL kod primjene Peg-IFN+RBV. Nema standardne formule za preračunavanje količine HCV-RNK izražene u broju kopija/mL u broj kopija izražen u IJ/mL. Čimbenik konverzije iznosi otprilike od jedne do pet kopija HCV-RNK po IJ/mL.
- ii Serumski markeri jetrene fibroze uključuju APRI, FIB-4, hijaluronsku kiselinu, fibrometar, fibrotest, Fornsov indeks, heparezultat te druge indekse; kompleksniji testovi kao što su fibrometar, fibrotest i heparezultat su se pokazali preciznijim u predviđanju jetrene fibroze od jednostavnih biokemijskih testova kao što su APRI, FIB-4 ili Fornsov indeks
- iii Bolesnike s pozitivnim protutijelima protiv mikrosoma jetre i bubrega (anti LKM), antinuklearnim protutijelima (ANA) homogenog tipa i pozitivnim anti LKM treba pregledati radi postojanja istovremenog autoimunog hepatitisa posebno u slučaju povećanja ALT vrijednosti tijekom liječenja

## Prijedlog optimalnog trajanja liječenja HCV-infekcije kod bolesnika koinficiranih HCV/HIV-om



i U bolesnika s niskom osnovnom količinom virusa ( $< 600\,000$  IU/mL) te minimalnom fibrozom jetre

## Algoritam liječenja akutnog hepatitisa C u HIV-om zaraženih bolesnika



## Definicije odgovora na liječenje u bolesnika sa zatajenjem jetre

	Vrijeme	HCV RNK
<b>Brzi virološki odgovor (RVR)</b>	4. tjedan na liječenju	Nedetektabilno (< 50 IJ/ml)
<b>Rani virološki odgovor (EVR)</b>	12. tjedan na liječenju	Nedetektabilno (< 50 IJ/ml)
<b>Odgođeni virološki odgovor (DVR)</b>	12. tjedan na liječenju	> 2log10 smanjenje od početnih vrijednosti ali nije detektabilno
<b>Nulti odgovor (NR)</b>	12. tjedan na liječenju	< 2log10 smanjenje od početnih vrijednosti
<b>Djelomična nereaktivnost (PR)</b>	Tjedan 12 i tjedan 24 na liječenju	>2log10 smanjenje u 12. tjednu ali detektabilno u 12 i 24. tjednu
<b>Održani virološki odgovor (SVR)</b>	24 tjedna nakon liječenja	Nedetektabilno (< 50 IJ/ml)
<b>Proboj</b>	Bilo kada tijekom liječenja	Ponovna pojava HCV RNK bilo kada tijekom liječenja nakon virološkog odgovora
<b>Relaps</b>	Kraj liječenja i 24. tjedan nakon liječenja	Nedetektabilna HCV RNK na kraju terapije, detektabilna do 24 tjedna nakon terapije

Prilagođeno iz EASL HCV CPG 2011 ([www.easl.eu/assets/application/files/d0df9f948c85a72\\_file.pdf](http://www.easl.eu/assets/application/files/d0df9f948c85a72_file.pdf) - pregledano 07. svibnja 2011)

Klasifikacija i postupci kod bolesnika koinficiranih HCV/HIV-om koji nisu povoljno odgovorili na ranije liječenje ili se HCV ponovo pojavio s obzirom na prethodno primijenjeno liječenje koje se temeljilo na interferonu.

KATEGORIJA	PODSKUPINA	PREPORUČENI POSTUPAK
Suboptimalno liječenje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suboptimalni raspored</li> <li>• Interferon (monoterapija ili s ribavirinom)</li> <li>• Niska doza ribavirina</li> <li>• Kratkotrajna terapija</li> </ul>	Ponovno liječenje kombinacijom Peg-IFN i ribavirina u dozi prilagođenoj tjelesnoj težini
	Ograničavajuća toksičnost lijekova i slabo pridržavanje terapijske sheme	Optimalna podrška (SSRI, paracetamol/nesteroidni protuupalni lijekovi, podrška suradljivosti bolesnika, korištenje hematopoetskih čimbenika rasta <sup>(i)</sup> )
Optimalno liječenje kod virusološkog neuspjeha	Relaps	Ponovno liječenje kombinacijom Peg-IFN i ribavirina u dozi prilagođenoj tjelesnoj težini (razmotriti dulje trajanje terapije)
	Nema odgovora (bez HCV-RNK negativizacije tijekom liječenja)	Pričekati dok novi antivirusni lijekovi ne postanu dostupni kroz kliničko ispitivanje ili izdavanjem odobrenja za uporabu

i Podaci o upotrebi hematopoetskog čimbenika rasta kod HIV/HCV ko-infekcije su za sada ograničeni samo na poboljšanje kvalitete života, a ne na antivirusnu učinkovitost; liječenje čimbenicima rasta za sada uglavnom nije odobreno u Europi



# **Dodatak**

**Smjernice EACS**



---

# Sadržaj

---

▪ Promjene životnih navika .....	.....
▪ Interakcije antidepresiva i antiretrovirusnih lijekova .....	II
▪ Prilagodba doze antiretrovirusnih lijekova kod oštećene bubrežne funkcije.....	III
▪ Indikacije i testovi za određivanje proksimalne bubrežne tubulopatije (PBT) .....	V
▪ Preporuke za doziranje antiretrovirotika u bolesnika sa zatajenjem jetre .....	VI
▪ Dijagnoza i liječenje hepatorenalnog sindroma (HRS) .....	VIII
▪ Lijekovi protiv malarije i CART .....	IX
▪ Ovisnost o lijekovima i naviknutost na lijekove .....	X
▪ Liječenje hiperlaktatemije i laktičke acidoze .....	XI
▪ IADL ljestvica (Instrumenti aktivnosti svakodnevnog života) .....	XII
▪ Liječenje bolesnika oboljelih od HIV-a i ciroze jetre.....	XIV
▪ Reference.....	XVI
▪ Sukob interesa .....	XVII



## Promjene životnih navika <sup>(i)</sup>

<b>Prestanak pušenja</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kratka nedvosmislena poruka o potrebi prestanka pušenja.</li><li>• Ako bolesnik ne razmišlja o prestanku pušenja, pokušati ga motivirati i naglasiti pozitivnu kratkoročnu (više novaca za bolje stvari, bolji okus hrane, ljepša koža, manje dispneje), te dugoročnu korist (prevencija KOBP, IBS, moždanog udara, karcinoma pluća).</li><li>• Ukoliko bolesnik razmišlja o prestanku pušenja, pokušati dogovoriti fiksni datum prestanka, uspostaviti sistem nagrađivanja.</li><li>• Koristiti nikotinske nadomjestke (flaster, žvakača guma, sprej), vareniklin ili bupropion (oprez: oba lijeka mogu uzrokovati nuspojave vezane uz SŽS uključujući suicid; moguća interakcija bupropiona sa PI i NNRTI) tijekom odvikavanja, ukoliko je potrebno.</li><li>• Razmotriti upućivanje bolesnika u specijalizirane klinike za odvikavanje od pušenja.</li><li>• Očekivati relapse, objasniti ih bolesniku i smatrati ih sastavnim dijelom procesa odvikavanja do krajnje nikotinske apstinencije.</li></ul>
<b>Savjetovanje o prehrani</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Promjene u prehrani ne smiju se miješati s prehrambenim zahtjevima koji su nužni za pravilnu apsorpciju ART lijekova.</li><li>• Održavati kalorijski unos u ravnoteži s potrošnjem energije.</li><li>• Ograničiti unos zasićenih masnoća, kolesterola i rafiniranih ugljikohidrata.</li><li>• Smanjiti ukupni unos masnoća na &lt; 30% te kolesterola unesenog prehranom na &lt; 300 mg/dan.</li><li>• Naglasiti važnost konzumacije povrća, voća te proizvoda od žitarica bogatih vlaknima.</li><li>• Naglasiti važnost konzumacije ribe, peradi (bez kože) i nemasnog mesa.</li><li>• Razmotriti upućivanje bolesnika dijetetičaru, voditi tjedni dnevnik o unosu hrane i pića kako bi se otkrile "skriven" kalorije.</li><li>• Izbjegavati prejedanje ("jo-jo dijeta").</li><li>• U bolesnika koji gube na težini zbog HIV-bolesti i imaju dislipidemiju prvo treba rješavati problem mršavljenja, a zatim razmotriti upućivanje bolesnika dijetetičaru.</li><li>• Bolesnike koji su očigledno pretili treba motivirati na smanjenje težine. Dijete koje uključuju gladovanje se ne preporučaju kod osoba s HIV-om (zbog potencijalno smanjenog obrambenog imunološkog mehanizma). Uočeni problem pothranjenosti treba također rješavati. Normalni raspon indeksa tjelesne mase: 18,5-24,9; Prekomjerna tjelesna težina: 25,0-29,9, pretilost: &gt; 30,0 kg/m<sup>2</sup></li><li>• Unos alkohola treba ograničiti na &lt; 20-40 g/dan. Posebice bolesnici s bolešću jetre, problemima navezanosti, neodgovarajućim porastom broja CD4 T stanica, tumorima, anamnezom tuberkuloze, proljevom i drugim stanjima koja su povezana s izraženim unosom alkohola treba potaknuti na smanjenje ili prestanak unosa alkohola.</li></ul>
<b>Promoviranje tjelesne aktivnosti</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Promovirati aktivni stil života kako bi se spriječili i liječili pretilost, hipertenzija i dijabetes.</li><li>• Poticati samostalnu fizičku aktivnost umjerenog intenziteta (koristiti stepenice, bicikl ili hodati do posla, bicikliranje, plivanje, planinarenje, itd.).</li><li>• Naglasiti važnost redovitog vježbanja umjerenog intenziteta za razliku od energičnog vježbanja.</li><li>• Postizanje kardiovaskularne forme (npr. 30-minutno brzo hodanje &gt; 5 dana u tjednu)</li><li>• Održavati mišićnu snagu i pokretljivost zglobova.</li></ul>

i Na temelju preporuka koje je sastavio US Preventive Services Task Force.

## Interakcije antidepresiva i antiretrovirusnih lijekova

Interaktivni lijek	ARV	Učinak međudjelovanja	Preporuka
<b>Sertralin</b>	EFV	smanjuje površinu ispod krivulje sertralina za 39%	titracija doze do željenog učinka
	DRV	smanjuje površinu ispod krivulje sertralina za 49%	
<b>Paroksetin</b>	FPV	smanjuje površinu ispod krivulje paroksetin za 50%	titracija doze do željenog učinka
	DRV	smanjuje površinu ispod krivulje paroksetin za 40%	
	RTV	može povećati razinu paroksetin	
<b>Venlafaksin</b>	RTV	može povećati razinu venlafaksina	titracija doze do željenog učinka
<b>Citalopram</b>	RTV	može povećati razinu citaloprama	titracija doze do željenog učinka
<b>Mirtazapin</b>	PIs	može povećati razinu mirtazapina	titracija doze do željenog učinka

Metabolizam djelovanja antidepresiva (glavni put označen masnim slovima): **Sertralin**: CYP **2B6**, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 (slab inhibitor CYP 2D6, 3A4); **Paroksetin**: CYP **2D6** (inhibitor CYP 2D6); **Venlafaksin**: CYP **2D6**, 3A4 (slab inhibitor CYP 2D6); **Citalopram**: CYP **2C19**, 2D6, **3A4** (slab inhibitor CYP 2D6); **Mirtazapin**: CYP **2D6**, **3A4**, 1A2.

Antidepresivi ne mijenjaju koncentraciju PI ni NNRTI. Antiretrovirusni lijekovi mogu promijeniti razinu antidepresiva kako je navedeno. Ne očekuju se interakcije između antidepresiva i raltegravira. Venlafaksin (i u manjoj mjeri mirtazapin) je povezan s produženjem QT intervala. Ovo može biti važno kod bolesnika koji uzimaju PI i/ili metadon, a koji trebaju antidepresive.

## prilagodba doze antiretrovirusnih lijekova kod oštećene bubrežne funkcije

		eGFR <sup>(i)</sup> (mL/min)			Hemodijaliza
		≥ 50	30-49	10-29	
<b>NRTIs</b>					
<b>Didanozin EC <sup>(ii)</sup></b>	≥ 60 kg	400 mg svakih 24 sati	200 mg svakih 24 sati	150 mg svakih 24 sati	> 60 kg: 100 mg/24 sati
	< 60 kg	250 mg svakih 24 sati	125 mg svakih 24 sati	100 mg svakih 24 sati	< 60 kg: 75 mg/24 sati
<b>Emtricitabin</b>		200 mg svakih 24 sati	200 mg svakih 48 sati	200 mg svakih 72 sati	200 mg svakih 96 sati
<b>Tenofovir <sup>(vi)</sup></b>		300 mg svakih 24 sati	300 mg svakih 48 sati	Ne preporuča se	Ne preporuča se
				(300 mg svakih 72-96 sati, ako nema drugog izbora)	(300 mg svakih 7 dana, ako nema drugog izbora)
<b>Lamivudin</b>		300 mg svakih 24 sati	150 mg svakih 24 sati	100 mg svakih 24 sati <sup>(iii)</sup>	50-25 mg svakih 24 sati <sup>(iii)</sup> ND <sup>(iv)</sup>
<b>Zidovudin</b>		300 mg svakih 12 sati	Nije potrebna prilagodba doze	100 mg svakih 8 sati	100 mg svakih 8 sati
<b>Stavudin &lt; 60 kg</b>		30 mg svakih 12 sati	15 mg svakih 12 sati	15 mg svakih 24 sati	15 mg svakih 24 sati ND <sup>v</sup>
<b>Stavudin &gt; 60 kg</b>		40 mg svakih 12 sati	20 mg svakih 12 sati	20 mg svakih 24 sati	20 mg svakih 24 sati ND <sup>(v)</sup>
<b>Abakavir</b>		300 mg svakih 12 sati	Nije potrebna prilagodba doze	Nije potrebna prilagodba doze	Nije potrebna prilagodba doze
<b>Abakavir/lamivudin</b>					
<b>Zidovudin/lamivudin</b>					
<b>Zidovudin/lamivudin/abacavir</b>					
<b>Emtricitabin/tenofovir</b>		svakih 24 sati	svakih 48 sati		kao kod pojedinih lijekova
<b>NNRTIs</b>					
<b>Nevirapin</b>		200 mg svakih 12 sati			Nije potrebna prilagodba doze
<b>Efavirenz</b>		600 mg svakih 24 sati			Nije potrebna prilagodba doze <sup>(v)</sup>
<b>Etravirin</b>		200 mg svakih 12 sati			Nije potrebna prilagodba doze <sup>(v)</sup>

PIs		
Lopinavir/ritonavir	400/100 mg svakih 12 sati	Nije potrebna prilagodba doze <sup>(v)</sup>
Darunavir/ritonavir	800/100 mg svakih 24 sati	Nije potrebna prilagodba doze <sup>(v)</sup>
Atazanavir/ritonavir	300/100 mg svakih 24 sati	Nije potrebna prilagodba doze <sup>(v,vi)</sup>
Saquinavir/ritonavir	1000/100 mg svakih 12 sati	Nije potrebna prilagodba doze <sup>(v)</sup>
Fosamprenavir/ritonavir	700/100 mg svakih 12 sati	Nije potrebna prilagodba doze <sup>(v)</sup>
Tipranavir/ritonavir	500/200 mg svakih 12 sati	Nije potrebna prilagodba doze <sup>(v)</sup>
Druge antiretrovirusne terapije		
Raltegravir	400 mg svakih 12 sati	Nije potrebna prilagodba doze <sup>(v)</sup> (doza ND <sup>(iv)</sup> )
Maravirok: istovremena primjena bez inhibitora CYP3A4 <sup>(viii)</sup>	300 mg svakih 12 sati	Nije potrebna prilagodba doze
Maravirok: istovremena primjena s inhibitorima CYP3A4 <sup>(viii)</sup>	Ako je eGFR < 80 ml/min	potrebna je redukcija doz <sup>(viii)</sup>

- i eGFR: procijenjena brzina glomerularne filtracije prema skraćenoj MDRD formuli (Modification of Diet in Renal Disease)
- ii Smanjiti dozu ukoliko se kombinira s TDF
- iii doza 150 mg
- iv ND: nakon dijalize
- v Ograničeni podaci dostupni u bolesnika s oštećenjem bubrega, farmakokinetička analiza ne ukazuje na potrebu prilagodbe doze
- vi U vezi s nefrotoksičnošću treba razmotriti alternativnu antiretrovirotičku terapiju ako postoji anamneza CKD
- vii U vezi s nefrotoksičnošću treba razmotriti alternativnu antiretrovirotičku terapiju ako postoji anamneza CKD
- viii Vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za specifične preporuke, lijek koristite s oprezom ako je GFR < 30 ml/min

## Indikacije i testovi za određivanje proksimalne bubrežne tubulopatije (PBT)

Indikacije za određivanje proksimalne bubrežne tubulopatije	Testovi za određivanje proksimalne bubrežne tubulopatije <sup>(iv)</sup> , uključujući	Razmotriti prekid terapije tenofovirom u slučaju
<ul style="list-style-type: none"> <li>• progresivno smanjenje eGFR <sup>(i)</sup> &amp; eGFR &lt; 90 bez drugog uzroka i/ili</li> <li>• potvrđena hipofosfatemija <sup>(ii)</sup> i/ili</li> <li>• potvrđen porast UP/C <sup>(iii)</sup></li> <li>• renalna insuficijencija čak i kod stabilne brzine glomerularne filtracije (eGFR &lt; 60)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tubularna proteinurija <sup>(v)</sup></li> <li>• izlučivanje fosfata u krvi i urinu <sup>(vi)</sup></li> <li>• glukoza u krvi i glukozurija</li> <li>• bikarbonati u serumu i pH mokraće <sup>(vii)</sup></li> <li>• razina mokraćne kiseline u krvi i izlučivanje mokraćne kiseline urinom <sup>(viii)</sup></li> <li>• koncentracija kalija u serumu i izlučivanje kalija mokraćom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• potvrđene proksimalne bubrežne tubulopatije bez drugog uzroka</li> </ul>

i eGFR: procijenjena brzina glomerularne filtracije prema skraćenoj MDRD formuli (Modification of Diet in Renal Disease)

ii Fosfati u serumu < 0,8 mmol, ili prema lokalnim graničnim vrijednostima; razmotriti bubrežnu koštanu bolest, posebno ako su vrijednosti alkalne fosfataze povišene: izmjeriti 25(OH) vitamin D, PTH (paratireoidni hormon)

iii UP/C u slučajnom uzorku mokraće: omjer ukupnog proteina/kreatinina u mokraći (mg/mmol) označava ukupni protein u mokraći uključujući protein glomerularnog ili tubularnog podrijetla. Analiza mokraće metodom test trake primarno detektira albuminuriju kao marker glomerularne bolesti i neadekvatna je pretraga za detekciju tubularnih bolesti.

iv Nije posve jasno koji testovi najbolje otkrivaju bubrežnu toksičnost tenofovira. Proksimalnu tubulopatiju karakteriziraju: proteinurija, hipofosfatemija, hipokalemija, hipourikemija, renalna acidoza, glukozurija s normalnom razinom glukoze u krvi. Renalna insuficijencija i poliurija mogu biti povezane. Najčešće se samo neki od ovih poremećaja primjećuju.

v Testovi za određivanje tubularne proteinurije uključuju retinol vezujući protein,  $\alpha$ 1- ili  $\beta$ 2 - mikroglobulinuriju, cistatin C, aminoaciduriju

vi Računa se kao djelomično izlučivanje fosfata ( $FE_{Phos}$ ): (Mokraćna\_kiselina<sub>(mokraća)</sub> / Mokraćna\_kiselina<sub>(serum)</sub>) / (Kreatinin<sub>(mokraća)</sub> / Kreatinin<sub>(serum)</sub>) u slučajnom uzorku mokraće uzetom dok je bolesnik još natašte. Abnormalna vrijednost > 0,2 (> 0,1 s razinom fosfata u serumu < 0,8 mmol/L).

vii Bikarbonati u serumu < 21 mmol/l i pH mokraće > 5,5 sugeriraju bubrežnu tubularnu acidozu.

viii Djelomično izlučivanje mokraćne kiseline ( $FE_{Mokraćna\ kiselina}$ ): (Mokraćna\_kiselina<sub>(mokraća)</sub> / Mokraćna\_kiselina<sub>(serum)</sub>) / (Kreatinin<sub>(mokraća)</sub> / Kreatinin<sub>(serum)</sub>) u slučajnom uzorku mokraće uzetom dok je bolesnik još natašte; abnormalna vrijednost > 0,1

## Preporuke za doziranje antiretrovirotika u bolesnika sa zatajenjem jetre

### Nukleozidni analozi - inhibitori reverzne transkriptaze

<b>Abakavir</b>	<b>Rezultat Child-Pugh 5-6:</b> 200 mg dva puta dnevno (upotrijebite oralnu otopinu)
	<b>Rezultat Child-Pugh &gt; 6:</b> Kontraindiciran
<b>Didanozin</b>	Kontraindiciran
	Ako se doza ne prilagođava
<b>Emtricitabin</b>	Nema prilagodbe doze
<b>Lamivudin</b>	Nema prilagodbe doze
<b>Stavudin</b>	Kontraindiciran
	Ako se doza ne prilagođava
<b>Tenofovir</b>	Nema prilagodbe doze
<b>Emtricitabin (FTC) + tenofovir (TDF)</b>	Nema prilagodbe doze
<b>Zidovudin</b>	Smanjite dozu za 50% ili udvostručite interval između doza

### Nenukleozidni analozi - inhibitori reverzne transkriptaze

<b>Delavirdin</b>	Nema preporuka za doziranje; koristite oprezni u bolesnika s oštećenjem jetre
<b>Efavirenz</b>	Nema preporuka za doziranje; koristite oprezni u bolesnika s oštećenjem jetre
<b>Efavirenz (EFV) + emtricitabin (FTC) + tenofovir (TDF)</b>	
<b>Etravirin</b>	<b>Rezultat Child-Pugh &lt; 10:</b> nema prilagodbe doze
	<b>Rezultat Child-Pugh &gt; 9:</b> nema prilagodbe doze
<b>Nevirapin</b>	<b>Rezultat Child-Pugh &gt; 6: kontraindicirano</b>

## Inhibitori proteaze

<b>Atazanavir</b>	Rezultat Child-Pugh 7–9: 300 mg jednom dnevno
	Rezultat Child-Pugh > 9: ne preporučuju se
	Porast doze ritonavira ne preporučuje se u bolesnika s oštećenjem jetre (rezultat Child-Pugh > 7).
<b>Darunavir</b>	Blago do umjereno oštećenje jetre: nije potrebna prilagodba doze
	Jako oštećenje jetre: nije preporučljivo
<b>Fosamprenavir</b>	<b>Samo bolesnici koji nisu prethodno primali inhibitore proteinaze:</b>
	Rezultat Child-Pugh 5–9: 700 mg dva puta dnevno
	Rezultat Child-Pugh 10-15: 350 mg dva puta dnevno
	<b>Bolesnici koji su već liječeni inhibitorima proteinaze:</b>
	Rezultat Child-Pugh 5-6: 700 mg dva puta dnevno + RTV 100 mg na dan
	Rezultat Child-Pugh 7–9: 450 mg dva puta dnevno + RTV 100 mg na dan
	Rezultat Child-Pugh 10-15: 300 mg dva puta dnevno + RTV 100 mg na dan
<b>Indinavir</b>	Blago do umjereno zatajenje jetre: 600 mg svakih 8 sati
<b>Lopinavir/ritonavir</b>	Nema preporuka za doziranje; koristite oprezni u bolesnika s oštećenjem jetre
<b>Nelfinavir</b>	Blago oštećenje jetre: nije potrebna prilagodba doze
	Umjereno do jako oštećenje jetre: ne preporučuje se
<b>Ritonavir</b>	Proučite preporuke za primarne inhibitore proteaze
<b>Saquinavir</b>	Blago do umjereno oštećenje jetre: nije potrebna prilagodba doze: koristiti s oprezom
	Jako oštećenje jetre: kontraindicirano
<b>Tipranavir</b>	Rezultat Child-Pugh < 7: koristiti s oprezom
	Rezultat Child-Pugh > 6: kontraindicirano

## Inhibitori fuzije

<b>Enfuvirtid</b>	Nema prilagodbe doze
-------------------	----------------------

## Antagonist CCR5

<b>Maravirok</b>	Nema preporuka za doziranje. Koncentracije će se vjerojatno povećati kod bolesnika s oštećenjem jetre.
------------------	--

## Inhibitori integraze

<b>Raltegravir</b>	Blago do umjereno zatajenje jetre: bez prilagodbe doze. Jako zatajenje jetre: nema preporuka
--------------------	--

Napomena: Jetrena disfunkcija je dobra indikacija indikacija za terapijsko praćenje liječenja (TDM) jer je kliničko iskustvo s ovim prilagodbama doze vrlo ograničeno.

## Dijagnoza i liječenje hepatorenalnog sindroma (HRS)

<b>Dijagnoza</b>	<p>Uzmite u obzir HRS u bolesnika s cirozom i ascitesom te s razinom kreatinina od &gt; 1,5 mg/dl. To je dijagnoza isključivanja - prije dijagnosticiranja potrebno je isključiti i liječiti sljedeće:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsu (potrebno je napraviti pankulturu za bolesnika)</li> <li>• Depleciju volumena (krvarenje, proljev, prekomjerna diureza)</li> <li>• Vazodilatatore</li> <li>• Organsko zatajenje bubrega (sediment mokraće; ultrazvuk bubrega)</li> </ul> <p>Potrebno je prekinuti diuretike, a intravaskularni volumen povećati intravenskim albuminom Ako bubrezi i dalje ne rade usprkos gore poduzetim mjerama, dijagnosticirajte HRS</p>		
<b>Preporučena terapija</b>	<p>Transplantacija jetre (prioritet ovisno o MELD rezultatu). Ako je bolesnik na popisu za transplantaciju, rezultat MELD treba ažurirati dnevno te obavijestiti transplantacijski centar o rezultatu.</p>		
<b>Alternativno (donoseći terapiju)</b>	Vazokonstriktori	<b>oktreoitid</b>	100-200 mcg supkutano tri puta dnevno
		→ Cilj je povisiti arterijski tlak na 15 mm Hg	
		<b>+ midodrin</b>	5-15 mg oralno tri puta dnevno
	<b>ili terlipressin <sup>(i)</sup></b>	0,5-2,0 mg intravenski svakih 4 do 6 sati	
i intravenski albumin (oboje tijekom najmanje 7 dana)		50-100 g intravenski jednom dnevno	



## Lijekovi protiv malarije i CART

**Strjelica:** ukazuje na učinak od antiretrovirotika na glavni metabolit/antimalarijski lijek

**Zeleno:** ne očekuju se klinički značajne interakcije

**Žuto:** moguće interakcije (uzmite u obzir liječenje prije puta i terapijskog nadzora lijeka)

**Crveno:** klinički značajna interakcija, ne upotrebljavati ili upotrebljavati s oprezom

Antimalarici	Indikacija <sup>(i)</sup>	NNRTI	PI
<b>Meflokin (M)</b> CYP 3A4	P/T	↓	↑ M može reducirati inhibitor proteinaze (RTV približno 35%)
<b>Artemizinin (A) <sup>(ii)</sup></b> CYP 2B6, 3A4, 2C19	T	↑↓ Povećajte A (EFV) ili glavni metabolit (NVP)	↑ Povećajte A: nadzirite toksičnost (jetra)
<b>Lumefantrin (L)</b> CYP 3A4	T	↓	↑ <b>Lopinavir povećava L 2-3 puta</b>
<b>Atovakvon (A) <sup>(iii)</sup></b> <b>Progvanil <sup>(iv)</sup></b> CYP 2C19	P/T	→	↓ RTV/ATV/LPV reduciraj A: uzeti u obzir veću dozu
<b>Doksiciklin</b>	P	→	→
<b>Klorokin</b> CYP 3A4, 2D6	T	→	→
<b>Kinin (Q)</b> CYP 3A4, 2D6	T	↓ Uzeti u obzir veću dozu	↑ Ritonavir povećava Q 4 puta: uzmite u obzir smanjenje doze te nadzirite toksičnost (tinitus)
<b>Primakin</b> CYP 1A2, 2D6, 3A4	(P)/T	Nije primjenjivo	Nije primjenjivo

i P: upotrijebite profilaktički, T: upotrijebite u liječenju

ii A i njegov glavni metabolit, dihidroartemizin su djelatne tvari

iii A povećava razine zidovudina za 35%

iv Sinergija s lijekom A povezana je s P, a ne s njegovim aktivnim metabolitom; stoga se pretpostavlja da nema neto učinka na indukciju/inhibiciju

## Ovisnost o lijekovima i naviknutost na lijekove

### Karakteristike lijeka koji se koristi kao nadomjesna terapija za opioide (OST)

Značajka	Metadon	Buprenorfin
<b>Doza potrebna za sprječavanje simptoma ustezanja prema stupnju ovisnosti o opioidima</b>	Linearni odnos (od 10 do 300 mg po danu)	Linearni odnos samo s manjom ovisnošću o opioidima - učinak plafona (maksimalna dnevna doza 24 mg)
<b>Interakcije s antiretroviroticima</b>	<p>Plazmatske koncentracije metadona smanjene su ako se koriste skupa s nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze ili inhibitorima proteinaze:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NVP &amp; EFV: ↓ 40-50%</li> <li>• ETV: ↓ &lt; 10%</li> <li>• LPV/r: ↓ 50%</li> <li>• SQV/r, DRV/r, FPV/r: ↓ 10-25%</li> <li>• ATV, IDV: ↓ &lt; 10%</li> </ul>	<p>Plazmatske koncentracije buprenorfina (B) i djelatnog metabolita norbuprenorfina (N) smanjuju se u kombinaciji s NNRTI te povećavaju ako se kombiniraju s nekim PIs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NVP &amp; EFV: ↓ sve do 50% (B) i 70% (N)</li> <li>• ATV/r, IDV, SQV/r: ↑ 50-100% (B&amp;N)</li> <li>• DRV/r: ↑ 50% (N)</li> <li>• LPV/r: ↑ &lt; 10% (B&amp;N)</li> <li>• BUDITE OPREZNI: B smanjuje ATV, ne upotrebljavati bez ritonavira</li> </ul>
	<b>BUDITE OPREZNI: simptomi ustezanja ako se kombiniraju s ARV koja smanjuje plazmatske koncentracije i rizik od toksičnosti lijekova ako se takvi antiretrovirolici prekinu - obrnuto ako dođe do porasta plazmatske koncentracije antiretrovirotika</b>	
<b>Rizik od predoziranja</b>	Da	Ne ako se koristi kao koformulacija s naloksonom
<b>Uzorkuje produljenje QT segmenta na EKG</b>	Da (odnos doza-odgovor) <sup>(i)</sup>	Ne
<b>Rizik od zatvora</b>	Visoki	Visoki
<b>Tip primjene</b>	Tableta ili tekućina	Tableta primjenjena sublingvalno
<b>Rizik od daljnjeg oštećenja u osoba s postojećim oštećenjem jetre</b>	Da	Da

<sup>i</sup> Preporučeni EKG za dnevne doze metadona koje premašuju 50 mg; budite posebno oprezni s istovremenom uporabom drugih lijekova za koje se zna da produljuju QT segment (primjerice određeni inhibitori proteinaze kao što su sakvinavir kao i albutarol (USAN) ili salbutamol (INN), amjodaron, amitriptilin, astemizol, klorokin, klomipramin i moksifloksacin).

## Liječenje hiperlaktatemije i laktičke acidoze

Čimbenici rizika	Sprječavanje / Dijagnoza	Simptomi
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primjena ddI &gt; d4T &gt; ZDV</li> <li>• HCV/HBV koinfekcija</li> <li>• Primjena ribavirina</li> <li>• Bolesti jetre</li> <li>• Niski broj CD4 limfocita</li> <li>• Trudnoća</li> <li>• Ženski spol</li> <li>• Pretilost</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Izbjegavati kombinaciju d4T + ddI</li> <li>• Rutinska kontrola koncentracije laktata u serumu se ne preporuča - ne predviđa rizik za nastanak laktičke acidoze.</li> <li>• Mjerenje koncentracije laktata u serumu, bikarbonata te plinske analize arterijske krvi +pH indicira se u slučaju simptoma koji upućuju na hiperlaktatemiju.</li> <li>• Pažljiva kontrola pojave simptoma u slučaju prisustva &gt; 1 čimbenika rizika.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperlaktatemija: neobjašnjiva mučnina, bol u trbuhu, hepatomegalija, povišene vrijednosti ALT i/ili AST, gubitak na težini</li> <li>• Acidemija: astenija, dispneja, aritmije</li> <li>• sindrom nalik Gullian-Barreovom sindromu</li> </ul>

### Liječenje

Laktati u serumu (mmol/L)	Simptomi	Postupak
> 5 <sup>(i)</sup>	Da/Ne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ponoviti test pod standardiziranim uvjetima kako bi se potvrdili i izmjerili arterijski pH i bikarbonati <sup>(i)</sup></li> <li>• Ako je nalaz potvrđen, isključiti druge moguće uzroke               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Arterijski pH ↓ i/ili bikarbonati ↓ <sup>(i)</sup>: Prekinuti primjenu NRTIs</li> <li>- Arterijski pH i/ili bikarbonati normalni: razmotriti promjenu sa visoko na nisko rizične NRTI te pažljivo kontrolirati ILI prekinuti primjenu NRTI.</li> </ul> </li> </ul>
2-5	Da	Isključiti druge uzroke; ukoliko ih nema pažljivo kontrolirati ILI razmotriti promjenu sa visoko na nisko rizične NRTI, ILI prekinuti NRTI
2-5	Ne	Ponoviti test Ako je nalaz potvrđen: pažljivo kontrolirati
< 2		Nema

### Liječenje laktičke acidoze (bez obzira na razinu laktata u serumu)

Zaprimiti bolesnika u bolnicu. Prekinuti primjenu NRTI. Osigurati intravensku infuziju radi nadoknade tekućine. Dati bolesniku vitaminske dodatke (vitamin B complex forte 4 ml dva puta dnevno, riboflavin 20 mg dva puta dnevno, tiamin 100 mg dva puta dnevno; L-karnitin 1000 mg dva puta dnevno), iako nema dokumentirane koristi od njihove primjene.

<sup>i</sup> Laktička acidoza je rijetka, ali i po život opasna situacija koja se uglavnom povezuje sa simptomima; visoki rizik ako je razina laktata > 5, a posebno > 10 mmol/L.

## IADL ljestvica (Instrumenti aktivnosti svakodnevnog života)

<b>A. Sposobnost korištenja telefona</b>		
1.	Samoinicijativno koristi telefon; traži i bira telefonske brojeve itd.	1
2.	Bira nekoliko dobro poznatih brojeva	1
3.	Odgovara na telefonske pozive ali ne bira brojeve	1
4.	Uopće ne koristi telefon	0
<b>B. Kupovina</b>		
1.	Samostalno obavlja svu kupovinu	1
2.	Samostalno obavlja manje kupovine	0
3.	Treba pratnju prilikom svake kupovine	0
4.	Uopće nije u stanju kupovati	0
<b>C. Priprema hrane</b>		
1.	Samostalno planira, priprema i servira odgovarajuće obroke	1
2.	Priprema odgovarajuće obroke ako mu/joj se dostave namirnice	0
3.	Podgrijava i servira pripravljene obroke ili priprema obroke ali ne drži odgovarajuću dijetu	0
4.	Potrebno mu/joj je pripremiti i servirati obroke	0
<b>D. Kućni poslovi</b>		
1.	Sam/a održava kuću ili s povremenom pomoći (primjerice "pomoć u obavljanju teških kućnih poslova")	1
2.	Obavlja jednostavne dnevne zadatke kao što je pranje posuđa, pospremanje kreveta	1
3.	Obavlja jednostavne dnevne zadatke ali ne može održati odgovarajuću razinu čistoće	1
4.	Treba pomoć sa svim kućnim poslovima	1
5.	Ne sudjeluje u kućnim poslovima	0
<b>E. Rublje</b>		
1.	U potpunosti vodi računa o donjem rublju	1
2.	Pere manje komade rublja; namače čarape i sl.	1
3.	Druga osoba mora obavljati pranje i sušenje rublja	0
<b>F. Način prijevoza</b>		
1.	Sam/a putuje javnim prijevozom ili vozi vlastiti automobil	1
2.	Sam/a uređuje vožnju taksijem ali inače ne koristi javni prijevoz	1
3.	Putuje javnim prijevozom uz pomoć ili pratnju druge osobe	1
4.	Ponekad koristi taksi ili se vozi automobilom uz pomoć druge osobe	0
5.	Uopće ne putuje	0

<b>G. Odgovornost za vlastite lijekove</b>		
1.	Odgovoran/odgovorna je za uzimanje lijekova u pravilnoj dozi u pravo vrijeme	1
2.	Preuzima odgovornost za pripremu lijeka unaprijed u odvojenim dozama	0
3.	Nije u stanju uzimati svoje lijekove	0
<b>H. Sposobnost upravljanja novcem</b>		
1.	Upravlja financijama samostalno (budžet, ispisuje čekove, plaća stanarinu račune, ide u banku), prikuplja i čuva podatke o prihodima	1
2.	Upravlja dnevnom kupovinom ali treba pomoć u poslovanju s bankom, velikim kupovinama itd.	1
3.	Nesposoban/nesposobna za upravljanje novcem	0

Izvor: Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist. 1969;9(3):179-186.

### Dodatna pitanja o radnoj sposobnosti

<b>I.</b>	Nije u stanju obavljati iste aspekte prethodnog posla (ne zbog medicinskih simptoma)	0
<b>L.</b>	Smanjena učinkovitost ili produktivnost; ili više grešaka ili poteškoća u ispunjavanju očekivanja ili veći napori u provođenju istih aktivnosti	0

**Bodovi (UKUPNO):** Ako bolesnik ima rezultat 0 za najmanje dvije gornje tvrdnje (A-L) smatra se da su on/ona disfunkcionalno oštećeni

Izvor: Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. [Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders](#). Neurology. 2007 Oct 30;69(18):1789-99.

## Liječenje bolesnika oboljelih od HIV-a i ciroze jetre

Liječenje hipervolemijske hiponatrijemije	Strategija liječenja jetrene encefalopatije (HE)
<ol style="list-style-type: none"> <li>Ograničenje unosa tekućine na 1000 do 1500 ml/danu</li> <li>Ako ograničenje unosa tekućine nema učinka, može se koristiti oralni tolvaptan; s primjenom treba započeti u bolnici pri dozi od 15 mg/danu. Ovu dozu treba primijeniti tijekom prvih nekoliko dana a potom dozu treba titrirati do 30 i 60 mg po danu sve dok se ne postignu normalne vrijednosti serumskog natrija.</li> <li>Koncentracije natrija u serumu treba pomno nadzirati posebice tijekom nekoliko prvih dana te kad god se povisuje doza lijeka ili u slučaju promjene u kliničkom statusu lijeka</li> <li>Nagle promjene u koncentraciji serumske razine (veće od 8 mmol/danu) treba izbjegavati kako bi se spriječilo moguća pojava osmotskog sindroma demijelinizacije</li> <li>Bolesnici se mogu otpustiti iz bolnice nakon stabilizacije serumskih razina natrija te nije potrebno daljnje povećanje doze lijeka</li> <li>Liječenje lijekovima koji su ili moćni inhibitori ili induktori CYP3A treba izbjegavati</li> <li>Trajanje liječenja nije poznato te se njegova učinkovitost i neškodljivost može procijeniti samo u kratkoročnim ispitivanjima (mjesec dana)</li> </ol>	<p><b>Opće liječenje</b> Identificirajte i liječite čimbenike precipitacije (krvarenje u probavnom traktu, infekcija, predbubrežna azotemija, zatvor, sedativi)</p> <p>Kratkoročno (&lt; 72 sata) ograničenje proteina može se smatrati u jakim krvarenjima</p> <p><b>Specifična terapija</b> Enema s laktulozom 300 cm<sup>3</sup> u 1 L vode) u bolesnika koji nisu sposobni za oralnu uporabu ili</p> <p>30 cm<sup>3</sup> laktuloze oralno svakih 1 do 2 sata sve do pražnjenja crijeva, a potom prilagodite na dozu koje će rezultirati u 2 do 3 formirana pokreta crijeva po danu (obično 15 do 30 cm<sup>3</sup> dva puta dnevno.)</p> <p>Terapija laktulozom može se prekinuti nakon što se ukloni uzročnik</p>

## Strategija liječenja kod nekompliciranog ascitesa

<b>Opće liječenje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liječite ascites nakon liječenja drugih komplikacija</li> <li>Izbjegavati nesteroidne protuupalne lijekove</li> <li>Profilaksa norfloksacinom (400 mg oralno svaki dan) u bolesnika s <b>1</b>) razinom proteina u ascitesu manjom od &lt; 1,5 g/dl, <b>2</b>) oštećenom bubrežnom funkcijom (razinom serumskog kreatinina = 1,2 mg/dl, BUN = 25 mg/dl, <b>3</b>) razine serumskog natrija = 130mE g/l) ili <b>4</b>) teškim zatajenjem jetre (rezultat Child Pugh = 9 bodova s razinom serumskog bilirubina = 3 mg/dl)</li> </ul>
<b>Specifično liječenje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ograničenje unosa soli na 1 do 2 g/danu</li> <li>Povećajte količinu ako ograničenje uzrokuje smanjeni unos hrane</li> <li>Paracenteza velikih volumena kao početna terapija samo kod pacijenata s napetim ascitesom</li> <li>Primijenite intravenski albumin (6-8 g/l ascitesa uklonjeno)</li> </ul>
<b>Kontrola i ciljevi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prilagodbu doze diuretika treba provesti svakih četiri do sedam dana</li> <li>Bolesnike treba vagati najmanje jednom tjedno a BUN, kreatinin i elektrolite mjeriti svakih 1-2 tjedna dok se doza prilagođava</li> <li>Udvostručite dozu diuretika ako: Gubitak težine &lt; 2 kg po tjednu i BUN; kreatinin i elektroliti su stabilni</li> <li>Prepolovite dozu diuretika ili prekinite s primjenom ako je: Gubitak težine ≥ 0.5 kg/danu ili ako postoje abnormalnosti u BUN, elektrolitima ili kreatininu</li> <li>Maksimalna doza diuretika spironolaktona (400 mg jednom dnevno) i furosemid (160 mg jednom dnevno)</li> </ul>

## Dijagnoza i liječenje spontanog bakterijskog peritonitisa (SBP)

<b>Dijagnoza</b>	<p>Uzmite u obzir SBP i provedite dijagnostičku paracentezu ako su prisutni:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Simptomi (bol u trbuhu, groznica, trnci)</li><li>- Bolesnik je u šok sobi ili je primljen u bolnicu</li><li>- Pogoršanje bubrežne funkcije ili encefalopatija</li></ul> <p>SBP se prezentira ako je broj polimorfonuklearnih leukocita u ascitesu &gt; 250 stanica po mikrolitru (ako je tekućina krvava, oduzmite jedan polimorfonuklearni leukocit po 250 eritrocita po mikrolitru)</p>
<b>Opće liječenje</b>	<p>Izbjegavajte terapijsku paracentezu tijekom aktivne infekcije</p> <p>Intravenski albumin (1 g/kg tjelesne težine) ako je BUN &gt; 30 mg/dl. Kreatinin &gt; 1 mg/dl, bilirubin &gt; 4 mg/dl,</p> <p>Ponovite trećeg dana ako se nastavi bubrežna disfunkcija</p> <p>Izbjegavajte aminoglikozide</p>
<b>Specifično liječenje</b>	<p>Cefotaksim (2 g i.v. svakih 12 sata) ili</p> <p>Ceftriakson (2 g svakih 24 sata) ili</p> <p>Ampicilin/sulbaktam (2 g/1 g i.v. svakih 6 sati)</p>
<b>Praćenje</b>	<p>Nastaviti liječenje tijekom 7 dana</p> <p>Ponoviti dijagnozu paracenteze u drugom danu</p> <p>Ako se smanji broj polimorfonuklearnih leukocita u ascitesu za najmanje 25% u drugom danu te je potrebno zamijeniti intravensku terapiju oralnom (kinolon kao što je ciprofloksacin ili levofloksacin 250 mg peroralno dva puta dnevno) za dovršetak 7 dana terapije</p>

## Reference

### Odabrana literatura za one koji žele znati više

#### Početak antiretrovirusnog liječenja

- The HIV-CAUSAL Collaboration *Ann Intern Med.* 2011;154:509-515
- Severe et al. *N Engl J Med* 2010;363:257-65

#### Metode probira na karcinom

- Chin-Hong PV et al. *Clin Infect Dis* 2002;35:1127-1134.
- Lam JM et al. *AIDS* 2011, 25 (5): 635-642
- Sigel K, et al. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2011 Sep;8(3):142-52.

#### Promjene životnih navika

- Poglavlje sa smjernicama Europskog društva za kardiologiju: [www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines](http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines)
- U.S. Preventive Services Task Force. Counseling and interventions to prevent tobacco use and tobacco-caused disease in adults and pregnant women: Izjava o preporuci reafirmacije preventivne radne skupine SAD-a. *Ann Intern Med.* 2009 Apr 21;150(8):551-5.
- Graham I, et al. European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR); Council on Cardiovascular Nursing; European Association for Study of Diabetes (EASD); International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe); European Stroke Initiative (EUSI); Society of Behavioural Medicine (ISBM); European Society of Hypertension (ESH); WONCA Europe (European Society of General Practice/ Family Medicine); European Heart Network (EHN); European Atherosclerosis Society (EAS). *Europske smjernice o prevenciji kardiovaskularne bolesti u kliničkoj praksi: puni tekst. Četvrta udružena radna skupina Europskog društva za kardiologiju i drugih društava o prevenciji kardiovaskularnih bolesti u kliničkoj praksi (ustanovljena od strane devet društava i pozvanih stručnjaka).* *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007 Sep;14 Suppl 2:S1-113.
- Fields-Gardner C and Campa A; *J Am Diet Assoc.* 2010 Jul;110(7):1105-19.
- Seagle HM et al. *J Am Diet Assoc.* 2009 Feb;109(2):330-46.

#### Prevenција kardiovaskularne bolesti

- PILL Collaborative Group. *PloS ONE* May 2011; 6(5):e19857
- Friis-Møller et al. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010 Oct;17(5):491-501.
- Nilsson. *N Engl J Med* 2010 Apr 29;362(17):1628-30

#### Hipertenzija: dijagnoza i liječenje

- Sever P. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2006 Jun;7(2):61-3.
- Lima et al. *Atherosclerosis.* 2009 May;204(1):229-32.
- Worm et al. *Diabetes Care.* 2009 Mar;32(3):474-80
- NICE clinical guideline 127 – Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. August 2011. [www.nice.org.uk/guidance/CG127](http://www.nice.org.uk/guidance/CG127)

#### Diabetes tipa 2: dijagnoza i liječenje

- [www.easd.org](http://www.easd.org)
- [www.who.int/diabetes/publications](http://www.who.int/diabetes/publications)

#### Dislipidemija: liječenje

- Aberg. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2009 Mar;38(1):207-22
- *p Cardiol Rev.* 2009 Jan-Feb;17(1):44-7.
- Kotler. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 Sep 1;49 Suppl 2:S79-85.
- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Radna skupina za liječenje dislipidemija Europskog društva za kardiologiju (ESC) i Europskog društva za ateroskleroza (EAS). Autori: Članovi radne skupine. *European Heart Journal* (2011) 32, 1769-1818 (doi:10.1093/eurheart/ehr158).
- Liječenje osteoporoze i nedostatka vitamina D.
- Womack JA et al. *PLoS One.* 2011 Feb 16;6(2):e17217.
- Overton ET and Yin MT. *Curr Infect Dis Rep.* 2011 Feb;13(1):83-93.
- McComsey GA et al. *Clin Infect Dis.* 2010 Oct 15;51(8):937-46. Review.
- Arora S et al. *J Curr Osteoporos Rep.* 2010 Dec;8(4):219-26. Review.



### Depresija: dijagnoza i liječenje

- Pence BW et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 44:159.
- Mann JJ. N Engl J Med 2005; 353:1819.
- Mitchell AJ. Lancet 2006; 367:2041.
- NICE. Depression: management of depression in primary and secondary care. Clinical Guideline 23. London: National Institute for Clinical Excellence 2004.
- Thompson A et al. Clin Infect Dis 2006; 42:1305.

### Bolesti jetre

- Cárdenas and Ginès. Gut 2011;60:412-421
- Jelic & Sotiropoulos. Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v59-v64, 2010
- Dong and Saab. Gastroenterology & Hepatology. March 2009; 5(3):191-197

### Hiperlaktatemija: dijagnoza, prevencija i liječenje

- Van Griensven. Clin Inf Dis. 2007 Aug 15;45(4):514-7
- Stead et al. Antivir Ther. 2008;13(7):937-43.
- Arenas-Pinto et al. Sex Transm Infect. 2003 Aug;79(4):340-3

### Probir na renotoksičnost tenofovira

- Alsaukas et al. Expert Opin. Pharmacother. 2011 12(5):691-704
- James et al. Lancet 2010; 375:1296-309
- Mocroft et al. AIDS 2010, Jul 17;24(11):1667-78

### Lipodistrofija: dijagnoza, prevencija i liječenje

- Calmy et al. Antivir Ther. 2009;14(2):165-79.
- Wohl et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008 49 Suppl 2:S93-S100.
- Guaraldi et al. AIDS 2011, Jan 2;25(1):1-12

### Neurokognitivna oštećenja: dijagnoza i liječenje

- Heaton et al. Neurology 2010; 75:2087
- Samioni et al. AIDS 2010, 24:1243-1250
- McArthur and Brew. AIDS 2010, 24:1367-1370
- Schouten et al. AIDS 2011, 25:561-575
- Letendre et al. Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry, 2009, 8:169-183

### Ovisnost o lijekovima i naviknutost na lijekove

- Strang et al. BMJ 2010;341:c4851
- Metha et al. J Infect Dis 2011 Mar 1;203(5):587-94
- Wedam et al. Arch Intern Med. 2007;167(22):2469-2475

### Seksualna disfunkcija

- Hatzimouratidis K et al. European Association of Urology. Eur Urol. 2010;57:804–14. (Poveznica na [www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2010/Trans/2010\\_Guidelines\\_on\\_Male\\_Sexual\\_Dysfunction.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2010/Trans/2010_Guidelines_on_Male_Sexual_Dysfunction.pdf))
- Montorsi F et al. J Sex Med. 2010;7:3572-3588. (Poveznica na [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21040491](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21040491))
- Fakoya A, Lamba H, Mackie N, et al. British HIV Association, BASHH and FSRH guidelines for the management of the sexual and reproductive health of people living with HIV infection 2008. HIV Med. 2008;9:681-720. (Poveznica na [www.bhiva.org/documents/Guidelines/Sexual%20health/Sexual-reproductive-health.pdf](http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Sexual%20health/Sexual-reproductive-health.pdf))

---

## Sukob interesa

---

### Sljedeći članovi panela prijavili su primitak potpore:

---

- Sanjay Bhagani
- Mark Bower
- Raffaele Bruno
- Nathan Clumeck
- Simon Collins
- Juliet Compston
- Antonella d'Arminio Monforte
- Stéphane De Wit
- Nikos Dedes
- Christoph Fux
- José Gatell
- Giovanni Guaraldi
- Maxime Journiac
- Karine Lacombe
- Jens D. Lundgren
- Esteban Martinez
- Socrates Papapoulos
- Lars Peters
- Neil Poulter
- Anton Pozniak
- Massimo Puoti
- François Raffi
- Vicente Soriano
- Cristina Tural
- Alessandra Vigano
- Alan Winston

### Sljedeći članovi panela nemaju sukob interesa:

---

- José Arribas
- Manuel Battegay
- Georg Behrens
- Paola Cinque
- Gilbert Deray
- Renaud du Pasquier
- Diego García
- Anna Maria Geretti
- Christine Katlama
- Patrick Mallon
- Stefan Mauss
- Peter Reiss
- Jürgen Rockstroh
- Ian Williams

Izjave o konfliktu interesa koje daju članovi panela dostupne su za konzultacije po primitku zahtjeva od [info@eacsparis.org](mailto:info@eacsparis.org)



# EACS

European AIDS Clinical Society

Hôpital Pitié-Salpêtrière  
Pavillon Laveran  
47, boulevard de l'hôpital  
75651 - Paris Cedex 13  
Tel. 33 1 44 24 17 96 - Fax. 33 1 53 61 13 97

E-mail: [info@eacsparis.org](mailto:info@eacsparis.org)  
[www.europeanidsclinicalociety.org](http://www.europeanidsclinicalociety.org)

Smjernice EASC mogu se besplatno preuzeti na  
[www.europeanidsclinicalociety.org](http://www.europeanidsclinicalociety.org).  
Izjava o potencijalnom sukobu interesa članova  
panela može se pronaći na istoj adresi.

Hrvatska verzija

Prevela: Maja Barać  
Pregledao: Josip Begovac