



EACS
European
AIDS
Clinical
Society

SMJERNICE

Verzija 7.1

Studeneni 2014

Hrvatski

Sadržaj

Članovi izvršnog odbora	2
Članovi panel skupine	2
Popis kratica	3

Dio I

Procjena i praćenje osoba zaraženih HIV-om kod inicijalnog te narednih pregleda	4
--	----------

Dio II

Antiretrovirusno liječenje osoba zaraženih HIV-om	6
Procjena spremnosti za počnjanje i trajno uzimanje antiretrovirusnih lijekova kod osoba zaraženih HIV-om	6
Preporuke za započinjanje antiretrovirusnog liječenja u bolesnika koji prethodno nisu bili izloženi antiretrovirusnoj terapiji	7
Izbor lijekova za početno liječenje odraslih osoba zaraženih HIV-om	8
Akutna HIV infekcija	9
Strategije promjene liječenja u slučaju uspješnog virusološkog odgovora	10
Virusološki neuspjeh	11
Liječenje trudnica zaraženih HIV-om	12
Antiretrovirusno liječenje kod koinfekcije HIV-a i tuberkuloze	13
Postekspozicijska profilaksa	14
Nuspojave antiretrovirusnih lijekova i klase lijekova	15
Interakcija antiretrovirusnih i drugih lijekova	17
Interakcija antidepresiva i antiretrovirusnih lijekova	18
Interakcija antihipertenziva i antiretrovirusnih lijekova	19
Interakcija analgetika i antiretrovirusnih lijekova	20
Interakcija antimalarika i antiretrovirusnih lijekova	21
Prilagodba doziranja antiretrovirusnih lijekova kod oštećenja jetrene funkcije	23
Prilagodba doziranja antiretrovirusnih lijekova kod oštećenja bubrežne funkcije	24
Primjena antiretrovirusne terapije kod osoba s poteškoćama guranja	25

Dio III

Prevenција i zbrinjavanje komorbiditeta u HIV-om zaraženih bolesnika	27
Ovisnost o drogama	28
Rak: Metode probira	29
Intervencije/promjene životnih navika	30
Prevenција kardiovaskularnih bolesti	31
Hipertenzija: Dijagnoza, stupnjevanje i liječenje	32
Upravljanje sekvencioniranjem lijekova kod hipertenzije	33
Interakcija antihipertenzitiva i antiretrovirusnih lijekova	34
Diabetes tip 2: Dijagnoza	35
Dijabetes tip 2: Liječenje	36
Dislipidemija	37
Bolesti kostiju: Probir i dijagnoza	38
Nedostatak vitamina D: Dijagnoza i liječenje	39
Pristup redukciji fraktura u osoba zaraženih HIV-om	40
Bolesti bubrega: Dijagnoza i liječenje	41
Nefrotoksičnost uzrokovana antiretrovirusnim lijekovima	42
Indikacije i testovi za određivanje proksimalne bubrežne tubulopatije (PBT)	43
Prilagodba doza antiretrovirusne terapije kod oštećene bubrežne funkcije	44
Dijagnostički postupak i liječenje HIV bolesnika s povišenim vrijednostima ALT/AST	45
Ciroza jetre: klasifikacija i praćenje	46

Ciroza jetre: Liječenje	47
Dijagnoza i liječenje hepatorenalnog sindroma (HRS)	48
Prilagodba doza antiretrovirusne terapije kod bolesnika s poremećenom funkcijom jetre	49
Lipodistrofija: Prevencija i liječenje	50
Hiperlaktatemija i laktička acidoza: Dijagnoza, prevencija i liječenje	51
Putovanja	52
Interakcija između lijekova za malariju i antiretrovirusne terapije	53
Cijepljenje	55
Spolno i preproduktivno zdravlje osoba koje žive s HIV-om	56
Spolna disfunkcija	57
Liječenje spolne disfunkcije u muškaraca koji žive s HIV-om	58
Depresija: testiranje i dijagnoza	59
Depresija: liječenje	60
Klasifikacija, doziranje, sigurnost te neželjene posljedice antidepresiva	61
Interakcija između lijekova za depresiju te antiretrovirusne terapije	62
Algoritam za dijagnozu i liječenje s HIV-om povezanih neurokognitivnih oštećenja (NCI) u osoba bez očitih konfuznih stanja	63

Dio IV

Kliničko zbrinjavanje i liječenje HBV i HCV koinfekcija u osoba koje žive s HIV-om	64
Opće preporuke za bolesnike s koinfekcijom HIV-a i hepatitisa	64
Procjena indikacija za liječenje HBV infekcije u HIV pozitivnih bolesnika	65
Liječenje kronične HBV infekcije u HIV pozitivnih bolesnika	66
Dijagnostički postupci za dokazivanje hepatitisa C kod koinfekcije s HIV-om	67
Preporuke za liječenje hepatitisa C kod koinfekcije s HIV-om	68
Liječenje osoba s kroničnom HIV/HCV koinfekcijom	70
Opcije liječenja HCV-a u HCV/HIV koinficiranih osoba	71
Interakcija između DAA lijekova i antiretrovirusne terapije	72
Preporučeno optimalno trajanje dvojnog HCV liječenja u osoba s kroničnom HCV/HIV koinfekcijom koji nisu podobni za trojnu terapiju uključujući DAA za HCV	73
Primjena Boceprevira i Telaprevira u HIV/HCV koinficiranih osoba	74
Definicija odgovora na liječenje PEG-IFN i RBV	75

Dio V

Oportunističke infekcije	76
Prevenција i liječenje oportunističkih infekcija u HIV pozitivnih osoba	76
Dijagnoza i liječenje tuberkuloze u HIV pozitivnih osoba	82

Reference

Reference svih sekcija	85
-------------------------------	-----------

EACS smjernice su dostupne na internetskoj stranici www.eacsociety.org te na aplikaciji EACS Guidelines

Tisak	
Izdavač	European AIDS Clinical Society (EACS)
Predsjedavajući panela	Jens D. Lundgren (koordinatorska smjernica), Jose M Gatell, Hansjakob Furrer, Jürgen Rockstroh
Pomoćni koordinator	Lene Ryom
Grafički dizajn	Notice Kommunikation & Design, Zurich
Prijevod	SEVT Ltd., London
Verzija, datum	7.1, Studeni 2014
Tiskarska prava	EACS, 2014

Smjernice su plod rada Europskog kliničkog društva za AIDS (eng. European AIDS Clinical Society-EACS), koje je neprofitno udruženje, koje za cilj ima promicanje izvrsnosti u standardima zbrinjavanja, istraživanja i educiranja o HIV bolesti i povezanim koinfekcijama te aktivno uključivanje u formiranje javno zdravstvenih politika s ciljem smanjenja opterećenja HIV bolesti diljem Europe.

Članovi panel skupine

Medicinski sekretarijat

Medicinski sekretarijat EACS-a odgovoran je za koordinaciju i ažuriranje EACS smjernica temeljem preporuka 4 panel skupina EACS-a.

Predsjedavajući i koordinator

smjernica: Jens D Lundgren **Kopenhagen, Danska**
Pomoćni koordinator: Lene Ryom **Kopenhagen, Danska**

Liječenje HIV bolesti

Predsjednik: Jose M Gatell **Barcelona, Španjolska**
Vice-Chair: Anton Pozniak **London, Ujedinjeno Kraljevstvo**
Znanstveni novak: Christian Manzardo **Barcelona, Španjolska**
Antonella d'Arminio Monforte
Jose Arribas
Manuel Battegay
Nathan Clumeck
Nikos Dedes
Anna Maria Geretti
Anders Horban
Christine Katlama
Jens D. Lundgren
Christina Mussini
François Raffi
Peter Reiss
Hans Jürgen Stellbrink

Komorbiditeti

Predsjednik: Jens D Lundgren **Kopenhagen, Danska**
Potpredsjednik: Georg Behrens **Hannover, Njemačka**
Znanstveni novak: Lene Ryom **Kopenhagen, Danska**
Manuel Battegay
Mark Bower
Paola Cinque
Simon Collins
Juliet Compston
Gilbert Deray
Stéphane De Wit
Christoph A. Fux
Giovanni Guaraldi
Patrick Mallon
Esteban Martinez
Catia Marzolini
Socrates Papapoulos
Renaud du Pasquier
Neil Poulter
Peter Reiss
Alessandra Vigano
Ian Williams
Alan Winston

Koinfekcije

Predsjednik: Jürgen Rockstroh
Potpredsjednik: Massimo Puoti
Znanstveni novak: Christoph Boesecke
Sanjay Bhagani
Raffaele Bruno
Diego Garcia
Maxime Journiac
Karine Lacombe
Stefan Mauss
Lars Peters
Andri Rauch
Cristina Tural
Chris Ward

Bon, Njemačka
Milano, Italija
Bon, Njemačka

London, Ujedinjeno Kraljevstvo
Pavia, Italija
Sevilja, Španjolska
Pariz, Francuska
Pariz, Francuska
Dusseldorf, Njemačka
Kopenhagen, Danska
Bern, Švicarska
Barcelona, Španjolska
Cardiff, Wales

Oportunističke infekcije

Predsjednik: Hansjakob Furrer
Potpredsjednik: Jose M Miro
Znanstveni novak: Valentin Gisler
Luigia Elzi
Paola Cinque
Gerd Fätkenheuer
Ole Kirk
Amanda Mocroft
Philippe Morlat
Anton Pozniak
Alain Volny-Anne

Bern, Švicarska
Barcelona, Španjolska
Bern, Švicarska
Basel, Švicarska
Milano, Italija
Koln, Njemačka
Kopenhagen, Danska
London, Ujedinjeno Kraljevstvo
Bordeaux, Francuska
London, Ujedinjeno Kraljevstvo
Pariz, Francuska

Članovi izvršnog odbora

Manuel Battegay (predsjednik) **Basel, Švicarska**
Fiona Mulcahy (potpredsjednik) **Dublin, Irska**
Anna Maria Geretti (tajnik) **Liverpool, Ujedinjeno Kraljevstvo**
Nathan Clumeck (blagajnik) **Brussels, Belgija**
Peter Reiss (bivši predsjednik) **Amsterdam, Nizozemska**
Jose Arribas **Madrid, Španjolska**
Antonella d'Arminio Monforte **Milan, Italija**
Jose Gatell **Barcelona, Španjolska**
Christine Katlama **Pariz, Francuska**
Jens D. Lundgren **Kopenhagen, Danska**
Anton Pozniak **London, Ujedinjeno Kraljevstvo**
Jürgen Rockstroh **Bonn, Njemačka**
Mike Youle **London, Ujedinjeno Kraljevstvo**

Popis kratica korištenih u tekstu

Kratice antiretrovirusnih lijekova (ARV)		Druge kratice	
3TC	lamivudin	MVC	maravirok
ABC	abakavir	NRTI	nukleoz(t)idni inhibitor reverzne transkriptaze
ATV	atazanavir	NNRTI	nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze
COBI	kobicistat	NVP	nevirapin
d4T	stavudin	PI	inhibitor proteaze
ddl	didanosin	PI/r	inhibitor proteaze farmakološki pojačani ritonavinom
DLV	delavirdin	RAL	raltegravir
DRV	darunavir	RPV	rilpivirin
DTG	dolutegravir	RTV	ritonavir (ako se koristi kao booster=r)
EFV	efavirenz	SQV	sakvinavir
EVG	elvitegravir	TDF	tenofovir
ENF	enfuvirtid	TPV	tipranavir
ETV	etravirin	ZDV	zidovudin
FI	inhibitor fuzije		
FPV	fosamprenavir		
FTC	emtricitabin		
IDV	indinavir		
INSTI	inhibitor transfera uvojnice HIV integraze		
LPV	lopinavir		
		ACE	angiotenzin konvertirajući enzim
		ALP	alkalna fosfataza
		ALT	alanin aminotransferaza
		aMDRD	promjena prehrane kod bolesti bubrega (engl. modification of diet in renal disease formula)
		ART	antiretrovirusna terapija
		AST	aspartat aminotransferaza
		BMD	gustoća koštane mase (engl. bone mineral density)
		BMI	indeks tjelesne mase
		KT	krvni tlak
		cART	kombinirano antiretrovirusno liječenje
		CKD	kronična bolest bubrega (engl. chronic kidney disease)
		CMV	citomegalovirus
		SŽS	središnji živčani sustav
		KOPB	kronično obstruktivna plućna bolest
		CSF	cerebrospinalni likvor
		KVB	kardiovaskularne bolesti
		CXR	rendgen prsa
		DAA	direktno djelujući antivirusni lijek
		DXA	dvoenergetska rendgenska denzitometrija
		EKG	elektrodardiogram
		eGFR	procijenjena stopa glomerularne filtracije
		KKS	kompletna krvna slika
		FDC	fiksno dozirana kombinacija
		FRAX	alat za procjenu rizika
		HDL-c	HDL-kolesterol
		HIVAN	nefropatija povezana s HIV-om
		HPV	humani papiloma virus
		HSR	reakcija preosjetljivosti
		IGRA	ispitivanje otpuštanja gama interferona
		IBS	ishemijska bolest srca
		IM	intramuskularno
		IV	intravenski
		IVDU	intravensko komzumiranje droga
		LDL-c	LDL-kolesterol
		LGV	lymphogranuloma
		Mg	venereum magnezij
		MSM	muškarci koji imaju spolne odnose s muškarcima
		PO	per oral
		PAP	papanicolaou test
		PEG-IFN	pegilirani interferon
		PPI	inhibitor protonске pumpe
		PPD	derivat pročišćenog proteina
		PSA	antigen specifičan za prostatu
		PTH	paratiroidni hormone
		RBV	ribavirin
		SC	subkutano
		SVR	zadržani virološki odgovor
		SPB	spolno prenosive bolesti
		TC	ukupni kolesterol
		TDM	terapijsko praćenje lijeka
		TG	trigliceridi
		UA/C	omjer albumina/kreatinina u urinu
		UP/C	omjer proteina/kreatinina u urinu
		VL	viremija (HIV1 RNK)
		WB	western blot

Dio I. Procjena i praćenje osoba zaraženih HIV-om kod inicijalnog i narednih pregleda

	Procjena	Pri dijagnozi HIV-a	Prije uvođenja antiretrovirusne terapije	Čestina praćenja	Napomena	Vidi Str.
ANAMNEZA						
Medicinska	Kompletna medicinska anamneza uključujući	+	+	Prvi pregled	Kod promjene skrbi ponoviti procjenu	
	• Obiteljska anamneza (e.g. Prijevremena KVB, dijabetes, hipertenzija, CKD)	+		Prvi pregled	Prijevremena KVB: kardiovaskularni događaji kod rođaka prvog koljena (muškarci < 55, žene < 65 godina)	31-33
	• Lijekovi koje osoba istodobno uzima ⁽ⁱ⁾	+	+	Svaki pregled		
	• Prijašnji i trenutni Komobriditeti	+	+	Svaki pregled		
	• Povijest cijepljenja	+		Prvi pregled	Provjeriti titar antitijela I ponuditi cijepljenje kod incikacije	
Psihosocijalna	Trenutni stil života (konzumacija alkohola, pušenje, dijeta, tjelevoježba, zloupotreba droga)	+	+	6-12 mjeseci	Štetne životne navike treba provjeravati češće Pružiti savjet i podršku kada je potrebno	30
	Zapošljenje	+	+	Kod indikacije Svaki pregled	Pružiti savjetovanje kada je potrebno	
	Socijalno-ekonomsko	+	+			
	Psihološki morbiditet	+	+			
	Partner i djeca	+			Testirati partnera i djecu ako postoji rizik	
Spolno i reproduktivno zdravlje	Spolna anamneza	+		6-12 mjeseci	Naglasiti problematiku spolne disfunkcije	56-58
	Sigurniji spolni odnosi	+			Rizik prijenosa spolnim putem treba naglašavati kod indikacije	
	Partnerov status i Otkrivanje	+			Razmatrati počinjanje antiretrovirusnog liječenja kod sero-diskordantnih parova	
	Problematika začeća	+	+			
HIV BOLEST						
Virusologija	Potvrda prisutnosti antitijela na HIV	+		3-6 mjeseci Kod virusološkog neuspjeha	Češće praćenje HIV-vremije pri počimanju uzimanja antiretrovirusne terapije Učiniti test na genotip rezistenciju prije započinjanja antiretrovirusnog liječenja ukoliko prije nije učinjeno ili ako postoji rizik od super-infekcije Testirati ako se u obzir uzima R5 antagonist u režim liječenja	7-11
	HIV1 RNK u plazmi -viremija	+	+			
	Test genotipizacije, rezistencije i pod-tipovi	+	+/-			
	R5 tropizam (ako je dostupan)		+/-			
Imunologija	Apsolutan broj CD4 i % (opcionarno: CD8 i %)	+	+	3-6 mjeseci	Razmatrati rjeđe praćenje kod stabilnih bolesnika na antiretrovirusnoj terapiji s visoki brojem CD4+ limfocita T ⁽ⁱⁱ⁾	7-11
	HLA B5701 (ako je dostupno)	+	+/-		Testirati prije započinjanja antiretrovirusne terapije koja sadrži abakavir (ABC), ako prije nije testirano	
KOINFEKCIJE						
SPB	Serologija na sifilis	+		Godišnje/ na indikaciju	Testirati češće ako postoji rizik	56
	Testiranje na SPB	+		Godišnje/ na indikaciju	Ako postoji rizik	
Virusni Hepatitis	Serologija na HAV	+		Godišnje/ na indikaciju	Testirati ako postoji rizik; cijepiti ako nema otpornosti (imunosti)	55-56,64
	Testiranje na HCV	+			Testirati godišnje ako je prisutan kontinuirani rizik Provjeriti HCV-RNA ako je antiHCV pozitivno ili se sumnja na akutnu infekciju.	
	Testiranje na HBV	+	+		otpornosti (imunosti)Godišnje testiranje kod sumlje; cijepjenje ako nema	
Tuberkuloza	Rendgen prsa	+		Retestirati u slučaju pronoavnog izlaganja	Razmotriti rutinski RTG snimku prsa kod bolesnika, iz populacija visoke prevalencije.	82
	PPD ako je broj CD4 >400	+			Pogledati Dijagnoza i liječenje tuberkuloze u HIV pozitivnih osoba	
	IGRA u odabranih populacija pod povećanim rizikom (ako je dostupno)	+				
Drugo	Serologija na Varicella zoster virus	+			Ponuditi cijepljenje na indikaciju	55
	Serologija na ospice/rubeolu	+			Ponuditi cijepljenje na indikaciju	
	Serologija na toksoplazmozu	+				
	Serologija na citomegalovirus	+				
	Serologija na lišmaniozu	+/-			Testirati s obzirom na povijest putovanja/podrijetlo	
	Testiranje na tropske bolesti (npr. Schistosoma serologija)	+/-			Testirati s obzirom na povijest putovanja/podrijetlo	

	Procjena	Pri dijagnozi HIV-a	Prije uvođenja antiretrovirusne terapije	Čestina praćenja	Napomena	Vidi Str.
KOMORBIDITETI						
Hematologija	KKS	+	+	3-12 mjeseci		
	Hemoglobinopatije	+			Testirati osobe pod rizikom	
	G6PD	+			Testirati osobe pod rizikom	
Tjelesna Građa	Indeks tjelesne mase	+	+	Godišnje		30
Bolesti krvnožilnog sustava	Procjena rizika (Framinghamova ocjena ⁽ⁱⁱⁱ⁾)	+	+		Treba provesti u svih muškaraca > 40 godina i Žena > 50 godina bez kardiovaskularnih bolesti	31
	EKG	+	+/-	Godišnje	Razmotrite baseline EKG prije počinjanja antiretrovirusne terapije koja je povezana s mogućim promjenama u EKG-u	
Hipertenzija	Krvni tlak	+	+	Godišnje		32-33
Lipidi	TC, HDL-c, LDL-c, TG ^(iv)	+	+	Godišnje	Ponoviti na tašte ukoliko se podatak koristi za medicinsku intervenciju (i.e. ≥ 8sati bez kalorijskog unosa)	37
Glukoza	Glukoza u plazmi	+	+	6-12 mjeseci	Uzmite u obzir test tolerancije na oralnu glukozu/ HbA1c ako su razine glukoze na tašte između 5.7-6.9 mmol/L (100-125 mg/dL)	35-36
Plućne bolesti	RTG	+/-		Na indicaciju	Razmotriti napraviti RTG ako je osoba bolovala od plućnih bolesti	
	Spirometrija			Na indicaciju	Obaviti probir na KOPB kod osoba pod rizikom ^(xii)	
Bolest jetre	Procjena rizika ^(v)	+	+	Godišnje		45-47
	ALT/AST, ALP, Bilirubin	+	+	3-12 mjeseci	Učestalije praćenje prije početka i tijekom liječenja hepatotoksičnim lijekovima	
Urološke bolesti	Procjena rizika ^(vi)	+	+	Godišnje	Češće praćenje ako su prisutni čimbenici rizika za KVB i/ili prije počinjanja i tijekom liječenja Nefrotoksičnim lijekovima ^(ix)	41-42
	eGFR (aMDRD) ^(vii)	+	+	3-12 mjeseci		
	Analiza mokraće test trakom ^(viii)	+	+	Godišnje	Svakih 6 mjeseci ako je eGFR < 60 mL/min, ako je proteinurija ≥ 1+ i/ili eGFR < 60 mL/min izmjeriti UP/C ili UA/C ^(vii)	
Bolesti kostiju	Koštani profil: kalcij, PO ₄ , ALP	+	+	6-12 mjeseci		38, 40
	Procjena rizika ^(x) (FRAX® ^(xi)) kod osoba > 40 god	+	+	2 godine	Razmotriti uporabu DXA kod osoba pod rizikom	
Vitamin D	25(OH) vitamin D	+		Na indicaciju	Provesti probir kod osoba pod rizikom	39
Neurokognitivne poteškoće	Upitnici za probir	+	+	2 godine	Provesti probir kod svih osoba bez jakih interferirajućih stanja. U slučaju abnormalnosti ili pojave simptoma proučite stranicu 63 s algoritmom za daljnje procjene	63
Depresija	Upitnici	+	+	1-2 godine	Provesti probir kod osoba pod rizikom	59-61
Rak	Mamografija			1-3 godine	Žene u dobi između 50-70 god	29, 47
	Cervikalni obrisak (PAPA test)			1-3 godine	Spolno aktivne žene	
	Anaskopija i PAP (muškarci koji imaju spolne odnose s muškarcima- MSM)			1-3 godine	Nema dokaza o koristi	
	Ultrazvuk i alfa- fetoprotein			6 mjeseci	Kontraverzno/osobe sa cirozom i HBV neovisno o stadiju fibroze	
	Drugo				Kontroverze postoje	

- i Pregledajte sve lijekove koje osoba uzima istodobno, a koji bi potencijalno mogli imati interakciju s antiretrovirusnim lijekovima ili bi mogli povećati komorbidnost, pogledajte [Interakcija antiretrovirusnih lijekova i DAA](#), [Interakcija antidepresiva i antiretrovirusnih lijekova](#), [Interakcija antihipertenziva i antiretrovirusnih lijekova](#), [Interakcija analgetika i antiretrovirusnih lijekova](#) i [Interakcija antimalarijaka i antiretrovirusnih lijekova](#) i www.hiv-druginteractions.org
- ii Ako je osoba stabilna na antiretrovirusnoj terapiji s nemjerljivom viremijom i brojem CD4+ limfocita T > 350/mm³, razmotrite rjeđe mjerenje broja CD4 stanica na svako 6-12 mjeseci.
- iii Jednađba za izračun rizika kod osoba zaraženih HIV-om je dostupna na internet stranici www.cphiv.dk/tools.aspx. Imajte na umu, ako osoba uzima lijekove koji kontroliraju dispilidemiju i/ili hipertenziju, treba biti oprezan kod interpretacije.
- iv Izračun za LDL-kolesterol u slučajevima gdje TG nije previsok možete pronaći na internet stranici www.cphiv.dk/tools.aspx.
- v Čimbenici rizika za kroničnu bolest jetre uključuju alcohol, virusne hepatitis, pretilost, dijabetes, rezistenciju na inzulin, hiperlipidemiju i hepatotoksične lijekove.
- vi Čimbenici rizika za kroničnu bolest bubrega uključuju: hipertenziju, dijabetes, kardiovaskularne bolesti, obiteljska anamneza, etnička pripadnost afričkoj crnoj rasi, virusni hepatitis, nizak broj CD4+ limfocita T, iv pušenje, starija životna dob, istovremena primjena nefrotoksičnih lijekova.
- vii eGFR: koristi skraćenu modifikaciju prehrane u formuli kod bubrežne bolesti (aMDRD) na temelju serumskog kreatinina, spola, dobi i etničke pripadnosti; pogledati www.cphiv.dk/tools.aspx. Jednađba Cockcroft-Gault (CG) može se koristiti kao alternativa.
- viii Neki stručnjaci preporučaju UA/C (omjer albumina/kreatinina u urinu) ili UP/C (omjer ukupnog proteina/kreatinina u mokraći) kao testove za probir na proteinuriju kod svih bolesnika. UA/C prvenstveno detektira glomerularne bolesti. Koristiti kod bolesnika sa šećernom bolesti. UP/C detektira ukupni protein kao posljedicu glomerularne i tubularne bolesti.
- ix Dodatni skrining je potrebn za bolesnike koji uzimaju TDF te moguće za određene PI npr. ATV i LPV/r, pogledati [Nefrotoksičnost povezana s antiretrovirusnim liječenjem](#)
- x Klasični čimbenici rizika: starija dob, ženski spol, hipogonadizam, obiteljska anamneza frakture kuka, nizak indeks tjelesne mase (≤ 19 kg/m²), 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
- xii Dijagnozu KOPB-a treba razmotriti kod osoba starijih od 35 godina kod kojih je prisutan rizičan čimbenik (trenutni ili bivši pušač) i kod koje je prisutna izrazita zadihanost, kroničan kašalj, redovito produktivan sputum.

Preporuke za započinjanje antiretrovirusnog liječenja u bolesnika koji prethodno nisu bili izloženi antiretrovirusnoj terapiji⁽ⁱ⁾

Preporuke su stupnjevane s obzirom na stadij progresije HIV bolesti i prisutnosti ili povećanog rizika od razvoja raznih (komorbidnih) stanja

Trenutna stanja/okolnosti	Trenutni broj CD4+ T limfocita ^(ii,iii)	
	350-500	> 500
Asimptomatska HIV infekcija	C	C
Smanjenje prijenosa HIV-a	C	C
Simptomatska HIV infekcija (CDC B or C stanja) uključujući tuberkulozu	R	R
Primarna HIV infekcija	C	C
Trudnoća (prije trećeg trimestra)	R	R
Stanja (vjerojatno ili moguće) povezana s HIV-om, različita od CDC-evih B ili C stadija bolesti:	R	R
• Bubrežne bolesti povezane s HIV-om	R	R
• Neurokognitivne poteškoće povezane s HIV-om	R	R
• Hodgkinov limfom	R	R
• Rak povezan s HPV-om	R	R
• Drugi rakovi koji nisu AIDS defnirajuća stanja, a zahtijevaju kemoterapija i/ili zračenje	C	C
• Autoimune bolesti – drugačije neobjašnjene	C	C
• Visoki rizik od KVB (> 20% procjena 10-god pod rizikom) ili povijest kardiovaskularnih bolesti	C	C
Kronični viralni hepatitis:		
• HBV koji zahtjeva anti-HBV liječenje	R	R
• HBV koji ne zahtjeva anti-HBV liječenje	R ^(iv)	C
• HCV kod kojeg se razmišlja o anti-HCV liječnju ili je već u tijeku	R ^(v)	C
• HCV za koji anti-HCV liječenje nije dostupno	R	C

i,ii **ART je uvijek preporučeno kod svakog bolesnika kojem je broj CD4+ T limfocita ispod 350 stanica/mm³.**

Bolesnici koji imaju veći broj CD4+ limfocita T od tog nivoa, odluka o počinjanju antiretrovirusnog liječenja treba biti individualizirana i razmatrana, naročito ako kod bolesnika koji zahtijevaju da započnu antiretrovirusno liječenje, postoji bilo koji od prethodno navedenih stanja/okolnosti i/ili je to zbog nekog osobnog razloga. Prioritet treba dati liječenju bolesnika koji imaju manje od 350 CD4+ limfocita T u mm³ kao i bolesnicima koji imaju viši broj ako imaju neko od stanja/okolnosti navedenih ranije. Bolesnika je važno pripremiti te odvojiti adekvatno vrijeme za pripremu kako bi optimalizirali dosljednost i adherenciju.

Test na rezistenciju je preporučen prije započinjanja antiretrovirusnog liječenja, idealno u vrijeme HIV dijagnoze; ako ne tada onda prije započinjanja liječenja. Ako antiretrovirusno liječenje treba započeti prije nego što su rezultati rezistencije dostupni, preporučljivo je uključiti ritonavir-boosted PI u režim prve linije. Određivanje viremije i broja CD4 limfocita T, prije započinjanja liječenja, je važno kako bi se mogao procijeniti posljedični odgovor na liječenje.

iii **R preporučeno antiretrovirusno liječenje**

C treba uzeti u obzir uporabu antiretrovirusne terapije te aktivno diskutirati sa bolesnikom; za bolesnike pod ovim uvjetima neki stručnjaci preporučuju početak antiretrovirusnog liječenja dok drugi preporučuju suzdržavanje od antiretrovirusnog liječenja; ovakva klinička ravnoteža odražava činjenicu da dok se prema nekim podacima, kao što su hipoteza o patofiziologiji i kroničnoj imunološkoj aktivaciji, podržava započinjanje antiretrovirusnog liječenja to treba uravnotežiti naspram rizika od poznatog ili neotkrivenih nuspojava za uporabu antiretrovirusnog liječenja te stoga i omjer koristi/rizika za uporabu antiretrovirusnog liječenja pod ovim okolnostima još nije dobro definirana.

iv Pogledati sliku na str 65 iv za indikacije liječenja HBV/HIV koinficiranih bolesnika

v Započinjavanje antiretrovirusnog liječenja preporuča se kako bi se optimizirao ishod liječenja hepatitisa C.

Izbor lijekova za početno liječenje odraslih osoba zaraženih HIV-om

Preporučene kombinacije lijekova^(*)

Lijek iz kolone A treba se kombinirati s lijekovima iz B^(**)

A	B	Komentari
NNRTI	NRTI	
EFV ⁽ⁱ⁾ RPV ⁽ⁱⁱ⁾	ABC/3TC ^(vii) ili TDF/FTC	ABC/3TC koformulirano TDF/FTC koformulirano EFV/TDF/FTC koformulirano RPV/TDF/FTC koformulirano
PI/r		
ATV/r ^(iv) DRV/r ^(iv)	ABC/3TC ^(vii) ili TDF/FTC	ATV/r: 300/100 mg qd DRV/r: 800/100 mg qd
INSTI		
EVG + COBI	TDF/FTC	TDF/FTC/EVG/COBI koformulirano ^(ix)
DTG	ABC/3TC ili TDF/ FTC	DTG 50 mg qd TDF/FTC koformulirano ABC/3TC/DTG koformulirano
RAL	ABC/3TC ili TDF/FTC	RAL: 400 mg bd

Ostale mogućnosti početnog liječenja

NNRTI	Komentari
NVP ⁽ⁱⁱⁱ⁾	
PI/r	
LPV/r ^(v)	
NRTI	
TDF/3TC ZDV/3TC	ZDV/3TC koformulirano
CCR5 inhibitor	
MVC ^(vi)	Jedno ako HIV tropizam na CCR5 receptoru ^(viii) U Europi nije registriran za osobe zaraž ene HIV-om koje dosad nisu liječene
Ostale kombinacije	
DRV/r + RAL	Jednino ako e je broj CD4 + limfocita T > 200 mm ³ i broj kopija HIV1 RNK < 100,000 u mL plazme
LPV/r + 3TC	Samo jedan randomizirani klinički pokus je dostupan

- * Prikazani su oni lijekovi koji su trenutno registrirani za početno liječenje zaraze HIV-om od strane europske agencije za lijekove -EMA (prema abecednom redu)
- ** Generički antiretrovirusni lijekovi postaju sve dostupniji i mogu biti primjenjeni ukoliko zamjenjuju isti tvornički lijek i ne narušavaju preporučene doze fiksnih kombinacija.
- i EFV: ne preporuča se kod trudnica ili žena koje ne koriste pouzdanu i kontinuiranu kontracepciju; nastavak primjene je moguć ukoliko je liječenje EFV-om započelo prije trudnoće; nije aktivan protiv HIV-2 i HIV-1 iz grupe O
- ii RPV: jedino u slučaju kada je broj CD4+ limfocita T > 200 mm³ i broj kopija HIV1 RNK < 100,000 u mL plazme ; PPI kontraindiciran, H2 antagonist treba uzeti 12h prije ili 4h poslije RPV.
NVP: Koristiti uz izniman oprez u žena s bojem CD4+ limfocita T > 250 mm³ i muškaraca s brojem CD4 limfocita T > 400/mm³ 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 [7]. Koadministracija sa PPI je kontraindicirana za osobe koje su već prije liječene. Ukoliko se koadministracija ne može izbjeći, strogo kliničko praćenje je preporučeno i doziranje PPI komparabilno prema omeprazolu od 20 mg, ne smiju biti premašene i mogu se primjeniti otprilike 12 sati prije ATV/r.
Istraživanje Artemis (LPV/r u usporedbi s DRV/r) pokazalo je bolju učinkovitost i veću podnošljivost DRV/r [8].
- iv Randomizirani klinički pokus ACTG 5142 pokazalo je nižu virusološku učinkovitost LPV/r naspram EFV. Nijedna PI mutacija nije primjećena kod neuspjeha liječenja LPV/r u kombinaciji s 2 NRTI. Međutim, PI mutacije primijećene su kod neuspjeha liječenja u kombinaciji LPV/r+ EFV. LPV treba koristiti u slučajevima kada je oralna apsorpcija jedina mogućnost, naročito u intenzivnoj skbi [9].
- 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 viremijom višom od 100,000 kopija/mL. ABC contra-indicated if HLA B*5701 positive.
- vii Samo u slučaju nedostupnosti ili nepodnošenja drugih preporučenih kombinacija NRTIs.
- viii Ne bi trebalo započeti kod bolesnika s eGFR < 70 mL/min. Ne preporuča se početi s kombinacijom EVG/COBI/TDF/FTC kod osoba s eGFR < 90 mL/min ako to nije lijek izbora.

Akutna HIV infekcija

Definicija primarne akutne HIV infekcije

Izloženost visokog rizika unazad 2-8 tjedana, i

- Mjerljiva HIV viremija u plazmi (p24 Ag i/ili HIV viremija > 1000 kopija/mL) i/ili
- Negativno ili neodređeno serološko testiranje (negativa ili blago pozitivna ELISA, i WB ≤ 1 band) uz HIV viremiju
- Preporuka: potvrditi HIV infekciju testiranjem antitijela na HIV (WB) učiniti 2 tjedna kasnije

Liječenje

- Liječenje bi trebalo razmatrati kod svih osoba. Vidjeti str [7](#)
- Ukoliko se liječenje provodi, poželjno je uključiti bolesnike u kliničko israživanje
- Neki stručnjaci preporučaju liječenje kao preventivnu mjeru prijenosa HIV-a

Testiranje rezistencije

- Preporučeno je u svim situacijama odmah pri dijagnozi akutne HIV infekcije čak ako liječenje nije započeto

Prijenos

- Testirati na druge SPB, uključujući sifilis, gonoreju, klamidiju (uretritis i LGV), HPV, HBV i HCV, vidjeti str [56](#)
- Savjetovati novodijagnosticirane o visokom riziku prijenosa i preventivnim mjerama (kondomi), uključujući obavještanje i testiranje partnera

Promjena liječenja u slučaju uspješnog virusološkog odgovora

Definicija uspješnog virusološkog odgovora

Potvrđena HIV viremija < 50 kopija/mL plazme

Indikacija

Promjena zbog toksičnosti

- Dokumentirana toksičnost
- Management of potential drug interactions
- Nuspojave
- Planirana trudnoća

Promjena zbog prevencije dugoročne toksičnosti

- Prevencija dugoročne toksičnosti (prijevremena promjena)
- Starenjem negativnim učinkom lijekova u trenutnom režimu, npr. rizik za kardiovaskularne bolesti, metabolički parametri.

Promjena zbog pojednostavljenja

Želja da se pojednostavi režim

Trenutni režim više se ne preporuča

Principi

1. PI/r se može promijeniti zbog pojednostavljenja režima, prevencije ili poboljšanja metaboličkih abnormalnosti ili pojačanja adherencije nebuteriranom ATV, NNRTI, RAL ili EVG + COBI jedino ako je potpuna aktivnost 2 NRTI koji ostaju u režimu garantirana.
2. Pojednostavljenje kompleksnog režima koji uključuje više lijekova kod bolesnika izloženih antiretrovirusnom liječenju s 1) zamjenom lijekova kompliciranih za primjenu (ENF) i/ili s lošom aktivnosti (NRTI u slučaju višetruke NRTI rezistencije) i/ili niska tolerabilnost i 2) dodatak novih dobro podnošljivih, jednostavnijih i aktivnih agenata.
3. Bd u qd NRTI ili PI/r zamjena zbog pojednostavljenja, prevencije dugoročne toksičnosti.
4. Promjena unutar klase ako je lijek specifično vezan uz nuspojavu.
5. Provjeriti cjelokupnu povijest antiretrovirusnog liječenja i dostupnih rezultata testova rezistencije.
6. Izbjegavati zamjenu s lijekom koji ima nisku genetičkom barijerom u prisustvu potpore koja je kompromitirana mogućnošću razvijanja rezistencije klase lijekova.

Strategije koje nisu preporučene

- a. Povremeno uzimanje lijekova (intermitentno liječenje), povremeni ili produljeni prekid liječenja
- b. Kombinacija 2 lijeka, i.e. 1 NRTI + 1 NNRTI or 1 NRTI + 1 PI bez RTV ili 1 NRTI + RAL, ili 2 NRTI
- c. Trostruka NRTI kombinacija

Druge strategije

PI/r monoterapija sa qd DRV/r ili bd LPV/r može biti opsija kod bolesnika intolerantnih na NRTI ili zbog pojednostavljenja liječenja ili kod korisnika ilegalnih droga s dokumentiranim učestalim prekidima antiretrovirusnog liječenja. Ovakva strategija je primjenjiva jedino kod osoba bez povijesti neuspjeha liječenja baziranog na PI I onih koji imaju HIV viremiju < 50 kopija/mL u najmanje zadnjih 6 mjeseci i onih koji ne boluju kroničnog B hepatitisa. LPV/r + 3TC ili ATV/r + 3TC mogu biti bolje opcije.

Virusološki neuspjeh liječenja

Definicija	Određena količina HIV1 RNK > 50 kopije/mL 6 mjeseci od početka liječenja (počinjanja ili promjene) u bolesnika koji nastavljaju antiretrovirusno liječenje. Ovisno o testu koji se koristi za mjerenje viremije, ova granica može biti viša ili niža.	U situaciji dokumentirane rezistentne mutacije	<p>Opće preporuke:</p> <p>Treba po mogućnosti primijeniti 2 do 3 nova aktivna lijeka (uključujući aktivne lijekove iz klasa lijekova koji su dosad korišteni)</p> <p>Svaki tretman trebao bi sadržavati barem 1 potpuno sktivni inhibitor protease pojačan ritonavinom (npr. DRV/r) uz 1 lijek iz nove klase lijekova koji se dosad nije primjenjivao npr. inhibitor fuzije, integraze ili CCR5 antagonist (ako test tropizma pokazuje samo R5 virus), ili 1 NNRTI (npr. ETV), procijenjeno genetipizacijom</p> <p>Promjeniti ako su dostupna < 2 aktivna lijeka, bazirano na rezultatima testa rezistencije, izuzev bolesnike s niskim brojem CD4 limfocita T (< 100/mm³) ili visokim rizikom za kliničku deterioraciju kod koje je cilj održavanje imunološke funkcije kroz djelomičnu redukciju količine HIV1 RNK (> 1*log10 redukcija) recikliranjem</p> <p>Ako je ograničen izbor lijekova, razmotrite eksperimentakne i nove lijekove, preferirati klinička istraživanja (ali izbjeći funkcionalu monoterapiju)</p> <p>Prekidanje liječenja nije preporučljivo.</p> <p>Razmotriti nastavak liječenja sa 3TC ili FTC u specifičnim situacijama čak i kada je dokumentirana rezistentna mutacija (M184V/I)</p> <p>Ukoliko je više opcija moguće, kriterij preferiranog odabira uključuje: jednostavnost reima, evaluacija rizika toksičnosti, interakcije lijekovai buduće terapije spašavanja (salvage).</p>
Opće mjere	<p>Provjeriti snagu antiretrovirusne kombinacije lijekova</p> <p>Provjeriti adherenciju (suradljivost), posvećenost, tolerantnost, interakcije lijekova, interakcije lijekova i interakcije lijekai hrane, psihosocijalne poteškoće</p> <p>Odrediti rezistenciju na lijekovima koji su neuspješni (uobičajeno rutinski provođeno za razinu HIV1 RNK > 350-500 kopija/ u mL plazme te u specijaliziranim laboratorijima za niže razine viremije) i pribaviti prijašnja rezultate testiranja rezistencije na prisutne mutacije</p> <p>Odrediti virusni tropizam</p> <p>Razmotriti TDM</p> <p>Analizirati dosad primjenjene antiretrovirusne lijekove</p> <p>Odrediti mogućnosti liječenja, aktivne i potencijalno aktivne lijekove/kombinacije</p>		
Evaluacija (zbrinjavanje) virusološkog neuspjeha	<p>Ako je HIV1 RNA > 50 i < 500-1000 kopija/mL plazme</p> <p>Provjeriti suradljivost (adherenciju)</p> <p>Odrediti količinu HIV1 RNK nakon 1 do 2 mjeseci</p> <p>Ako nije moguće provesti genotipizaciju, razmotrite promjenu režima na temelju dosad primjenjene terapije i povijesti rezistencije</p> <p>Ukoliko je ponovno određena HIV1 RNK > 500/1000 kopija/mL u plazmi, promijeniti kombinaciju lijekova što je prije moguće.</p> <p>Ovisno o rezultatima testa rezistencije odlučiti će se koji lijek promijeniti:</p> <p>Nisu pronađene rezistentne mutacije: provjeriti suradljivost (adherenciju) provesti TDM</p> <p>Rezistentne mutacije pronađene: promijeniti terapiju kod koje očejujemo uspješan odgovor na temelju dosad primjenjene terapije ; preporučena multidisciplinarna konzultacija</p> <p>Cilj nove terapije: HIV1 RNK < 400 kopija/mL u plazmi nakon 3 mjeseca, HIV1 RNK < 50 kopija/mL u plazmi nakon 6 mjeseci</p>		

Liječenje HIV-om zaraženih trudnica

Trudnice treba pratiti na mjesečnoj bazi i što bliže predviđenom terminu poroda

Kriterij za počinjaje antiretrovirusnog liječenja kod trudnica (pogledati različite scenarije)	Isto kao i kod žena koje nisu trudne
Cilj liječenja trudnica	Potpuna supresija HIV-viremije barem do trećeg trimestera te naročito u vrijeme poroda
Testiranje rezistencije	Isto kao i kod žena koje nisu trudne, npr. prije započinjanja antiretrovirusnog liječenja i virusološkog neuspjeha
SCENARIJ/SITUACIJA	
1. Žena planira trudnoću tijekom uzimanja antiretrovirusnih lijekova	1. Ako uzima EFV, promijeniti u drugi NNRTI ili busterirani PI zbog rizika od oštećenja neuroloških neuronske cijevi
2. Žena je zanjela dok je uzimala antiretrovirusne lijekove	2. Održavati antiretrovirusno liječenje, jedino ako je na EFV: zamijeniti drugim lijekom (NVP or PI/r) ukoliko je prije 8 tjedna (zbog rizika oštećenja neuronskih cijevi)
3. Žena je zatrudnjela dok još nije uzimala antiretrovirusne lijekove neovisno o tome da li zadovoljava kriterije za počinjanje antiretrovirusnog liječenja	3. Započeti antiretrovirusno liječenje na početku 2 trimester je jako preporučljivo
4. Žene koje počinjemo pratiti nakon 28 tjedna trudnoće	4. Započeti antiretrovirusno liječenje i razmotriti uvođenje RAL kako bi se održao brzi pad HIV viremije u slučaju visoke viremije
5. Žene čija HIV viremija nije nedetektibilna u trećem trimesteru	5. Napraviti testiranje rezitencije i razmotriti uvođenje RAL kako bi se održao brzi pad HIV viremije
Antiretrovirusno liječenje u trudnoći	Isto kao i kod žena koje nisu trudne
	Uzimanje NVP ne bi trebalo započinjati ali ako je započeto prije trudnoće moguće je nastaviti
	Uzimanje EFV bi trebalo izbjegavati tijekom prvog trimestera zbog povećanja oštećenja neuronskih cijevi*
	Od PI/r, preferirati LPV/r, SQV/r ili ATV/r
Kontraindicirani lijekovi u trudnoći	Ako uzima RAL, DRV/r: može se nastaviti
iv ZDV tijekom poroda	ddl + d4T, triple NRTI kombinacije
Jedna doza NVP tijekom poroda	Korist nesigurana ako je HIV viremija < 50 kopija/mL
Carški rez	Nepreporučljivo
	Korist nesigurana ako je HIV viremija < 50 kopija/mL između 34-36 tjedna. U ovom slučaju, razmotriti samo vaginalni prod

* Prema prospektivnim studijama [10-11]

Antiretrovirusno liječenje TB/HIV koinfekcije

Principi

Bolesnici s tuberkulozom trebali bi početi sa standardnim liječenjem tuberkuloze te uzimati tijekom 2 mjeseca Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamide +/- Ethambutol te nastaviti tijekom naredna 4 mjeseca s Rifampicin/Isoniazid (izbor lijeka i duljina liječenja ovisi o osjetljivosti lijeka i mjestu oboljenja), pogledati [Dijagnoza i liječenje tuberkuloze kod bolesnika zaraženih HIV-om](#)

Svi TB/HIV koinficirani bolesnici trebaju započeti antiretrovirusno liječenje neovisno o broju CD4+ limfocita T. Supervizija liječenja i evaluacija dosljednosti (adherencija) uzimanja su jako važni.

Preporučeno vrijeme započinjanja antiretrovirusnog liječenja kod TB/HIV koinficiranih bolesnika prema broju CD4+ limfocita T

< 100 mm³ Čim se liječenje tuberkuloze može podnijeti i kad god je moguće unutar 2 tjedna

> 100 cells/ μ L^(**) Može se dogoditi do između 8 i 12 tjedana liječenja tuberkuloze, naročito ako postoje poteškoće s interakcijom između lijekova, dosljednosti i toksičnosti

Iako RCT nije pokazalo da rano antiretrovirusno liječenje (unutar 2 tjedna) nije smanjilo moratilitet kod TB meningitisa, preporuka započinjanja antiretrovirusnog liječenja treba bazirati na broju CD4+ limfocita T kod bolesnika zaraženih HIV-om s koinfekcijom tuberkuloze.

* Imati na umu IRIS reakciju kod bolesnika koji započinju antiretrovirusno liječenje s niskim brojem CD4+ limfocita T i ranim započinjanjem antiretrovirusnog liječenja. Kortikosteroide treba uzeti u obzir kod liječenja simptomatskog IRIS-a, doziranje i trajanje vođeno odgovorom na liječenje.

** Iako podaci sugeriraju cut-off na 50 stanica/mm³, zbog dnevnog varijabiliteta CD4, cut-off na 100 mm³ moglo bi biti primjerenije.

Preporučena kombinacija prve linije antiretrovirusnog liječenja s antituberkuloticima

TDF/FTC/EFV, ABC/3TC/EFV ili TDF/FTC/RAL

Alternative

1. Ako je HIV viremija < 100,000 kopija/mL u plazmi, fiksno-dozirana kombinacija ABC/3TC/ZDV bd +/- TDF također može biti uzeta u obzir kao kratkotrajna alternative dok se ne završi antiTB liječenje.
2. Rifampicin plus dvostruka doza LPV/r ili RTV super busteriran (400 mg bd) + LPV

Kada kombinacije nisu preporučene ili jer ih se treba uzimati s oprezom ili zbog rezistencije/intolerancije, treba tražiti savjet specijalista za antiretrovirusno liječenje.

Važne interakcije lijekova između antiretrovirusnih lijekova i Rifampicin / Rifabutin

Antiretrovirusna klasa lijeka	Specifičani Antiretrovirusni lijekovi	Interakcija i preporučena prilagođena doza pojedinog ili oba lijeka
NRTI		Rifampicin: standardna doze za sve lijekove
		Rifabutin: standardna doze za sve lijekove
PI/r	ATV/r, DRV/r, LPV/r ili SQV/r	Rifampicin: nije preporučljivo
	Monitorirati jetrene enzime kad god je moguće odrediti TDM za PI/r	Rifabutin: doziranje 150 mg x 3/tjedan ⁽ⁱ⁾ . PI/r standardno doziranje
NNRTI	EFV	Rifampicin: Promjena u doziranju nije potrebna. EFV: standardno doziranje (neki preporučuju 800 mg ako nije bolesnik crne rase iz Afrike); antiretrovirusni TDM preporučen nakon 2 tjedna
		Rifabutin: 450 mg dnevno. EFV: standardno doziranje
	NVP	Nije preporučeno niti Rifampicin niti Rifabutin
	RPV	Rifampicin: nije preporučljivo Rifabutin: standardno doziranje. RPV doza trebala bi biti povećana (uzimati s oprezom)
INSTI	ETV	Rifampicin: nije preporučljivo Rifabutin: standardno doziranje oba lijeka (malo podataka – uzimajte s oprezom)
	EVG	Rifampicin: nije preporučljivo Rifabutin: 150 mg x 3/tjedan. EVG: standardno doziranje
RAL		Rifampicin: standard dose. RAL 800 mg Rifampicin: standardno doziranje. RAL 800 mg bd i odrediti TDM za RAL (standardno doziranje može biti učinkovito) Rifabutin: standardno doziranje oba lijeka

ⁱ Inicijalna farmakokinetička istraživanja u zdravih dobrovoljaca pokazale su da se koncentracija Rifabutina i njegov aktivni metabolit je značajno povećan kada se kombinira s PI/r. Stoga, smanjenje doze Rifabutina na 150 mg x3/tjedan je preporučeno kako bi se smanjio rizik od toksičnosti izazvane Rifabutinom. Međutim, recentniji farmakokinetički podaci HIV/ TB bolesnika pokazali su da zajednička primjena LPV/r ili ATV/r sa Rifabutinjednom (150 mg x3/tjedan) rezultira nižim koncentracijama Rifabutina u uporedbi sa doziranjem Rifabutina 300 mg x1/dan bez PI/r sugerirajući da je doziranje Rifabutina neadekvatno. Slučajevi relapse sa stečenom Rifampicin rezistentnom tuberkulozom opisano je kod koinficiranih bolesnika liječenih s rifabutinom 150 mg x3/tjedan LPV/r ili ATV/r. Američke smjernice antiretrovirusnog liječenja preporučaju primjenu Rifabutina 150 mg x1/dan sa PI/r. S obzirom na ograničenu sigurnost podataka ova doza i kombinacija, Rifabutin 150 mg x1/dan sa PI/r bolesnike treba pažljivo pratiti zbog toksičnosti povezane s Rifabutinom (npr. uveitis ili neutropenija).

Postekspozicijska profilaksa

Postekspozicijska profilaksa (PEP) preporuča se u slučaju:

Rizik	Priroda ekspozicije	Status izvorne osobe
Krv	Subkutana ili intramuskularna penetracija s iv ili im iglom, ili intravaskularnim uređajem	HIV-pozitivno ili nepoznat serostatus, ali uz prisutnost rizičnih faktora za HIV
	Perkutana ozljeda s oštrim instrumentom (lanceta), im ili sc igla, suture igla Kontakt > 15 min od mukozne membrane ili neozljeđena koža	HIV-pozitivno
Genitali sekreti	Analni ili vaginalni seks	HIV-pozitivno ili nepoznat serostatus, ali uz prisutnost rizičnih faktora za HIV
	Receptivni orali seks s ejakulacijom	HIV-pozitivno
Intavensko konzumiranje droga	Zamjena igala, šprica, pribora za pripremu ili bilo kojeg drugog pribora	HIV-pozitivno

- Preporučeni brzi test izvorne osobe na HCV i HIV (ako je HIV-status nepoznat)
- Ako je izvorna HIV-om zaražena osoba na antiretrovirusnoj terapiji, napravite test rezistencije ako je HIV viremija detektabilna
- Individualizirati PEP prema povijesti liječenja izvornika i prethodnom testu rezistencije
- Idealno započeti PEP < 4 hours nakon ekspozicije, i ne kasnije od 48 sati
- Trajanje of PEP-a: 4 tjedna
- Standardni PEP režim: TDF/FTC (alternativa: ZDV/3TC); LPV/r tablete 400/100 mg bd
- Sveobuhvatni skrining spolnog zdravlja u slučaju seksualne ekspozicije
- Pratiti:
 - HIV serologiju + HBV i HCV, test trudnoće (žene) unutar 48 sati od ekspozicije
 - Re-evaluacija indikatora za PEP od strane HIV specijalista unutar 48-72 sata
 - Procijeniti tolerantnot PEP režima
 - Transaminaze, HCV-PCR i HCV serologija u prvom mjesecu ako je izvorna osoba HCV-pozitivna (u praćenju ili pod sumnjom)
 - Ponoviti HIV serologiju nakon 2 i 4 mjeseca, sifilis serologija nakon 1 mjeseca od seksualne ekspozicije

Nuspojave antiretrovirusnih lijekova i klase lijekova

Podobljano: Učestale manifestacije

Crveno: Izražajne manifestacije

Crno: Niti učestalo niti izražajno⁽ⁱ⁾

	Koža	Probava	Jetra	KV	Mišično-koštani	Uro-genitalni	Nervni	Tijelo mast	Metabolički	Drugi	
NRTI											
ABC	Osip*	Mučnina* Proljev*		IHD						*Reakcija preosjetljivosti (ovisno o HLA B*5701)	
ZDV	Pigmentacija noktiju	Mučnina	Steatoza		Miopatija, Rabdomioliza				Dislipidemija, Hiperlaktatemija	Anemija	
d4T		Pankreatitis	Steatoza				Periferna neuropatija	Lipoatrofija	Dislipidemija, Hiperlaktatemija		
ddI			Steatoza, Fibroza jetre	IHD					Hiperlaktatemija		
3TC											
FTC											
TDF					↓ BMD, Osteomalacija ↑ Rizik od fraktura	↓ eGFR, Fankoni sindrom					
NNRTI											
EFV	Osip		Hepatitis				Vrtoglavica, Smetnje spavanja, Depresija		Dislipidemija, Ginekolestija	↓ plazma 25(OH) vitamin D, Teratogenost	
ETV	Osip										
NVP	Osip*		Hepatitis*							**Reakcija preosjetljivosti (ovisno o broju CD4 Imfocita T i spolu)	
RPV	Osip		Hepatitis			↓ eGFR	Depresija, Smetnje spavanja, Glavobolje				
PI											
ATV		Mučnina i proljev ⁽ⁱⁱ⁾	Hiperbilirubinemija Kolelitijaza			↓ eGFR, Nefrolitijaza			Dislipidemija		
DRV	Osip						Nefrolitijaza			Dislipidemija	
FPV	Osip				IHD					Dislipidemija	
IDV	Suha koža, Distrofija noktija			Hiperbilirubinemija	IHD		Nefrolitijaza		↑ Abdominalno masno tkivo	Dislipidemija, Dijabetes mellitus	
LPV					IHD		↓ eGFR			Dislipidemija	
SQV										Dislipidemija	
TPV				Hepatitis				Intrakranijalno krvarenje		Dislipidemija	

FI										
ENF	Lokalna reakcija (kvržice) na mjestu uboda									Preosjetljivost
INSTI										
RAL		Mučnina			Miopatija, Rabdomioliza		Promjene raspoloženja			
DTG	Osip		Mučnina			↓ eGFR ⁽ⁱⁱⁱ⁾	Glavobolja			Sindrom sistemske preosjetljivosti (<1%)
EVG/COBI		Mučnina, Proljev	Hiperbilirubinemija			↓ eGFR ⁽ⁱⁱⁱ⁾	Glavobolja			
CCR5 inhibitori										
MVC			Hepatitis	IHD						↑Rizik infekcije

- i "Učestali događaji" (događaji koji se očekuju kod najmanje 10% liječenih bolesnika) su podebljani.
 "Ozbiljni događaji" (događaji koji mogu ugroziti bolesnikov život te zahtijevaju hitno liječenje) označeni su crveno.
 Događaji koji nisu učestali niti ozbiljni, označeni su crno
- ii Učestalost i težina nuspojava razlikuju se kod pojedinih lijekova
- iii Zbog inhibicije bubrežno tubularne sekrecije kreatinina bez učinka bez glomerularne filtracije
- * Odnosi se na događaje koji su povezani s reakcijom preosjetljivosti.

Napomena: nuspojave koje su prkazane u tablici nisu detaljne, no predstavljaju pregled najvažnijih događaja s mogućim uzročnom povezanošću. Mučnina, proljev i osip su učestalo primjećeni kod osoba na antiretrovirusnom liječenju i ti simptomi su indicirani u tablici za lijekove gdje klinička praksa sugerira moguću povezanost.

Interakcija između antiretrovirusnih lijekova i lijekova koji se ne koriste za antiretrovirusno liječenje⁽ⁱ⁾

ne-ARV lijekovi	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
Lijekovi za kardiovaskularni sustav	atorvastatin	↑	↑	↑490%	↓43%	↓37%	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	fluvastatin	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	pravastatin	↔	↑81%	↔	↓44%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	rosuvastatin	↑213%	↑48%	↑107%	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↑38%	↔	↔	↔	↔	↔
	simvastatin	↑	↑	↑	↓68%	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	amlodipine	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↑ ⁱⁱⁱ	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	diltiazem	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↑ ⁱⁱⁱ	↓69%	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	metoprolol	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↑ ⁱⁱⁱ	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	verapamil	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↑ ⁱⁱⁱ	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	warfarin	↑ or ↓	↓	↓	↑ or ↓	↑	↑ or ↓	↔	↔	↔	↑ or ↓	↔	↔	↔	↔	↔
Lijekovi za živčani sustav	diazepam	↑	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	midazolam (oral)	↑	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	triazolam	↑	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	citalopram	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↑ ⁱⁱⁱ	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	mirtazapine	↑	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	paroxetine	↑↓?	↓39%	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔
	sertraline	↓	↓49%	↓	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	bupropion	↓	↓	↓57%	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	↔
	pimozide	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↑ ⁱⁱ	↑	↓	↓	↔ ^{iv}	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	karbamazepine	↑D	↑	↑D	↓27%D36%	D	↓D	D	D	D	D	D	↑	↔	↔	↔
lamotrigine	↓39% ⁱⁱ	↓ ⁱⁱ	↓50%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
fenitoin	↓D	↓D	↓D	↓D	D	↓D	D	D	D	D	D	D	↔	↔	↔	
anti-infektivni	klaritromicin	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↑ ⁱⁱⁱ	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	D
	fluconazol	↔	↔	↔	↔	E86%	E100%	E	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	E74%
	itraconazol	↑E	↑E	↑E	↓	↓E	↓61%	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	↔
	rifabutin	↑	↑E50%	↑	↓38%	D37%	↑17%	D	*	↔	↑D	↔	↔	↔	↔	↔
	rifampicin	D72%	D	D	D26%	D	D58%	D80%	D	D54% ^x	D	D40%	D	↔	↔	↔
	voriconazol	↓	↓	↓	↓E	↑E	↓E	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	↔
razno	antacidi	D	↔	↔	↔	↔	D	↔	D	D	D	↔	↔	↔	↔	↔
	PPI	D	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↔
	Blokatori H2	D	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↔
	alfuzosin	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	beklometazon za inhalaciju	↑? ^v	↓11%	↑? ^v	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑? ^v	↔	↔	↔	↔	↔
	buprenorfin	↑67%	↑ ^{vi}	↔	↓50%	↓25%	↔	↔	↔	↔	↑35%	↔	↔	↔	↔	↔
	budezonid za inhalaciju	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	derivati ergot	↑	↑	↑	↑	↑	↓	E	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	etinilestradiol	↓ ^{vii}	↓	↓	↔ ^{viii}	↔	↓	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔
	flutikazon za inhalaciju	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	metadon	↓ ^{ii,iii}	↓16%	↓53% ⁱⁱⁱ	↓52%	↑6%	↓≈50%	↓16%	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	E29-43%
	salmeterol za inhalaciju	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↑ ⁱⁱⁱ	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	sildenafil (erect. dys.)	↑	↑	↑	↓	↓37%	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	gospina trava	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	↔	↔	↔	↔	↔
vareniklin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	

Komentari:

ⁱ Ova tablica sažima interakcije između antiretrovirusnih lijekova i nekih često propisivanih lijekova koji se istovremeno propisuju kao i interakcije od posebnog kliničkog značaja. Ova tablica nije detaljna, za dodatne interakcije između lijekova i za više pojedinosti o farmakokinetičkim interakcijama i prilagodbi doziranja, proučite www.hiv-druginteractions.org (Sveučilište u Liverpool-u).

Legenda boja:

- ne očekuju se klinički značajne interakcije
- lijekovi se ne smiju primjenjivati istovremeno
- moguće interakcije koje mogu zahtijevati prilagodbu doziranja ili pomno praćenje
- moguća interakcija predviđa se niskog intenziteta (< 2 puta ↑AUC ili < 50% ↓AUC). Prilagodba doziranja unaprijed nije preporučena jedino u slučaju ako lijek ima uzak terapijski indeks.

Napomena: simboli (zeleno, žuto, crveno) koriste se za rangiranje značajnosti kliničke interakcije lijekova bazirano na www.hiv-druginteractions.org.

Legenda:

- ↑ potencijalno pojačana učinkovitost drugih ne antiretrovirusnih lijekova
- ↓ potencijalno smanjena učinkovitost drugih ne antiretrovirusnih lijekova
- ↔ nema značajnog učinka
- E potencijalno pojačana učinkovitost antiretrovirusnih lijekova
- D potencijalno smanjena učinkovitost antiretrovirusnih lijekova
- Brojevi se odnose na smanjeni/pojačani AUC primjećeno u kliničkim pokusima praćenja interakcija kod drugih ne antiretrovirusnih lijekova
- ii nema promjena u PK s nepojačanim (unboosted) PI
- iii ECG praćenje je preporučeno
- iv proizvođač rilpivirina preporučuje oprez pri istovremenom uzimanju s drugim lijekom koji je podložan produljivanju QT intervala
- v povećanje u koncentraciji aktivnih metabolita primjećeno sa RTV 100 mg bd samostalno ali bez značajnog učinka na adrenalnu funkciju
- vi koncentracija matičnog lijeka ostaje nepromijenjena no koncentracija metabolita povećana
- vii povećanje etinilestradiola sa ne pojačanim (unboosted) ATV
- viii bez učinka na etinilestradiol ali ↓ progesteron
- ix moguća hematološka toksičnost
- * bez prilagodbe doziranja za MVC u odsutnosti PI. Uz PI (osim TPV/r; FPV/r), dati/primjeniti MVC 150 mg bd

Interakcija između antidepresiva i antiretrovirusnih lijekova

antidepresivi		ATV/r	DRV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL
SSRI	citalopram	↑ ^a	↑	↑ ^a	↑ ^a	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	escitalopram	↑ ^a	↑	↑ ^a	↑ ^a	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	fluvoxamine	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	fluoxetin	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	paroxetin	↑↓?	↓39%	↑↓?	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓?	↔
	sertralin	↓	↓49%	↓	↓	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
SNRI	duloxetin	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	venlafaxin	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	D	↔	↑	↔
TCA	amitriptylin	↑	↑	↑	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	clomipramin	↑	↑	↑	↑ ^b	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	desipramin	↑	↑	↑5%	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	doxepin	↑	↑	↑	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	imipramin	↑ ^a	↑	↑ ^a	↑ ^a	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	nortriptylin	↑ ^a	↑	↑ ^a	↑ ^{ab}	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
TeCA	trimipramin	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	maprotilin	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
Drugo	mianserin	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	mirtazapin	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	bupropion	↓	↓	↓57%	↓	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↑?	↔
	lamotrigin	↓32%	↓	↓50%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	nefazodon	↑	↑	↑	↑	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔
gospina trava	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D ^c	D	↔	
trazodon	↑	↑	↑	↑ ^b	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	

Legenda

- ↑ potential elevated exposure of the antidepressant
- ↓ potencijalno pojačana učinkovitost antidepresiva
- ↓ potencijalno smanjena učinkovitost antidepresiva
- nema značajnog učinka
- D** potencijalno smanjena učinkovitost antiretrovirusnih lijekova
- E** potencijalno pojačana učinkovitost antiretrovirusnih lijekova
- a** ECG praćenje je preporučeno
- b** istovremena primjena kontraindicirana je u Europskom SPC. Međutim, američke informacije o prepisivanju lijekova preporučaju TDM za antidepresiv. Prikaz odražava opreznije opcije. Brojevi se odnose na smanjenje AUC antidepresiva primjećeno u kliničkim pokusima praćenja interakcija.

- SSRI** selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina
- SNRI** inhibitori ponovne pohrane serotonina i epinefrina
- TCA** triciklički antidepresiv
- TeCA** triciklički antidepresiv

Legenda boja

- ne očekuju se klinički značajne interakcije.
- lijekovi se ne smiju primjenjivati istovremeno.
- moguće interakcije koje mogu zahtijevati prilagodbu doziranja ili pomno praćenje.
- predviđa se moguća interakcija niskog intenziteta (< 2 puta ↑AUC ili < 50% ↓AUC). Prilagodba doziranja unaprijed nije preporučena.

Komentar

Simboli (zeleno, žuto, crveno) koriste se za rangiranje značajnosti kliničke interakcije lijekova bazirano na www.hiv-druginteractions.org. Za dodatne interakcije između lijekova i za više pojedinosti o farmakokinetičkim interakcijama i prilagodbi doziranja, pogledajte prethodno spomenutu web stranicu.

Interakcija između antihipertenzivi i antiretrovirusnih lijekova

antihipertenzivi		ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV	
ACE inhibitori	cilazapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	enalapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	lisinopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	perindopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	quinapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	ramipril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	trandolapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
angiotenzin antagonisti	candesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	irbesartan	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	losartan	↓ ^a	↓ ^a	↓ ^a	↓ ^a	↓ ^a	↓ ^a	↑ ^b	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↓ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	olmesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	telmisartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	valsartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
β blokatori	atenolol	↔ ^d	↔	↔	↔	↔ ^d	↔ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	bisoprolol	↑ ^d	↑	↑	↑	↑ ^d	↑ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	carvedilol	↑ ^d	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓ ^d	↑↓ ^d	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	metoprolol	↑ ^d	↑	↑	↑	↑ ^d	↑ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	propranolol	↑ ^d	↑	↑	↑	↑ ^d	↑ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
blokatori kalcij kanala	amlodipin	↑ ^c	↑	↑	↑80%	↑	↑ ^c	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	diltiazem	↑ ^c	↑	↑	↑	↑	↑ ^c	↓69%	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	felodipin	↑ ^c	↑	↑	↑	↑	↑ ^c	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	lacidipin	↑ ^c	↑	↑	↑	↑	↑ ^c	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	lerkanidipin	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	nifedipin	↑ ^c	↑	↑	↑	↑	↑ ^c	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	nisoldipin	↑ ^c	↑	↑	↑	↑	↑ ^c	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	verapamil	↑ ^c	↑	↑	↑	↑	↑ ^c	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	diuretici	amiloride	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
		bendroflumethiazid	?	?	?	?	?	?	?	?	↔	↔	↔	↔	?	↔	↔	↔	↔	↔	↔
klortalidon		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
furosemid		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E	↔	
indapamid		↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
drugo	torasemid	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	doxazosin	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	spironolacton	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	

Legenda

- ↑ potencijalno pojačana učinkovitost antihipertenziva
- ↓ potencijalno smanjena učinkovitost antihipertenziva bez značajnog učinaka
- D potencijalno smanjena učinkovitost antiretrovirusnih lijekova
- E potencijalno pojačana učinkovitost antiretrovirusnih lijekova
- a [matični lijek] se smanjuje ali [aktivan metabolit] pojačava
- b [matični lijek] pojačan ali [aktivan metabolit] smanjen
- c preporučeno ECG praćenje
- d rizik prodjenja PR intervala

Brojevi se odnose na smanjenje AUC antihipertenziva primjećeno u kliničkim pokusima praćenja interakcija.

Legenda boja

- ne očekuju se klinički značajne interakcije.
- lijekovi se ne smiju primjenjivati istovremeno.
- moguće interakcije koje mogu zahtijevati prilagodbu doziranja ili pomno praćenje.
- predviđa se moguća interakcija niskog intenziteta (< 2 puta ↑AUC ili < 50% ↓AUC). Prilagodba doziranja unaprijed nije preporučena.

Napomena: iako neke interakcije lijekova pretpostavljaju/predviđaju moguću prilagodbu doziranja bazirano na metaboličkom putu lijeka, kliničko iskustvo s pojedinim antihipertenzivom antiretrovirusnim lijekom može ukazati da prilagodba doziranja nije unaprijed nužna

Komentar

Simboli (zeleno, žuto, crveno) koriste se za rangiranje značajnosti Kliničke interakcije lijekova bazirano na www.hiv-druginteractions.org. Za dodatne interakcije između lijekova i za više pojedinosti o farmakokinetičkim interakcijama i prilagodbi doziranja, pogledajte pogledajte prethodno spomenutu web stranicu.

Interakcija između analgetika i antiretrovirusnih lijekova

analgetici	ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV				
ne-opioidni analgetici	aspirin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	j	↔			
	celecoxib	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ^a	↔ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	j	↔		
	diclofenac	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ^a	↔ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	ibuprofen	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ^a	↔ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	mefenamic acid	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ^a	↔ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	naproxen	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ^a	↔ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	nimesulide	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ^a	↔ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	paracetamol	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	piroxicam	↔	↔	↔	↔ ^c	↔	↔	↔ ^a	↔ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	alfentanil	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
opioidni analgetici	buprenorfin	↑67%	↑ ^d	↔	↑	↔	↑	↓50%	↓25%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	codeine	↑ ^g	↑ ^g	↑ ^g	↑ ^g	↑ ^g	↑ ^g	↑ ^g	↑ ^g	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	dihidrokodein	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	fentanil	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	metadon	↓ ^e	↓16%	↓18%	↓	↓53% ^e	↓19% ^{ef}	↓52%	↑6%	↓≈50%	↓16% ^e	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E
	morfin	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	oxycodon	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	petidin	↓ ^h	↓ ^h	↓ ^h	↓ ^{c,h}	↓ ^h	↓ ^h	↓ ^h	↔	↓ ^h	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	sufentanil	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	tramadol	↑ ^g	↑ ^g	↑ ^g	↑ ^g	↑ ^g	↑ ^g	↓ ⁱ	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Legenda

- ↑ potencijalno pojačana učinkovitost analgetika
- ↓ potencijalno smanjena učinkovitost analgetika bez značajnog učinaka
- D potencijalno smanjena učinkovitost antiretrovirusnih lijekova
- E potencijalno pojačana učinkovitost antiretrovirusnih lijekova
- a klinički značaj nepoznat. Koristiti najmanju preporučenu dozu naročito kod osoba s povećanim rizičnim faktorima od kardiovaskularnih bolesti, osobe pod rizikom od pojave gastrointestinalnih komplikacija, osobe s jetrenim ili bubrežnim oštećenjem, osobe starije životne dobi.
- b moguća dodatna hematološka toksičnost
- c preporuka proizvođača
- d [matični lijek] nepromjenjen ali [metabolit] pojačan
- e oba lijeka mogu produljiti QT interval; preporučeno praćenje ECG-a
- f Istovremena primjena kontraindicirana je u Europskom SPC. Međutim, informacije o prepisivanju u US preporučuju oprez. Prikaz odražava oprezniji izbor.
- g moguće smanjenje analgetičkog učinka zbog reducirane konverzije u aktivni metabolit.
- h [matični lijek] smanjen i povećan [neurotoksičan metabolit]
- i [matični lijek] smanjen ali bez promjene [aktivniji metabolit]
- j potencijalni rizik nefrotoksičnosti, koja je intenzivirana ukoliko je NSAID primjenjivan dulje vrijeme, koliko osoba ima prethodnu bubrežnu disfunkciju, niske je tjelesne mase ili uzima lijekove koji mogu pojačati TDF učinak. Istovremeno uzimanje lijeka NSAID sa TDF upozorava na praćenje bubrežne funkcije. Brojevi se odnose na povećanje ili smanjenje AUC analgetika primjećeno u kliničkim pokusima praćenja interakcija.

Legenda boja

- ne očekuju se klinički značajne interakcije.
- lijekovi se ne smiju primjenjivati istovremeno.
- moguće interakcije koje mogu zahtijevati prilagodbu doziranja ili pomno praćenje.
- predviđa se moguća interakcija niskog intenziteta (< 2 puta ↑AUC ili < 50% ↓AUC). Prilagodba doziranja unaprijed nije preporučena.

Komentar/napomena

Simboli (zeleno, žuto, crveno) koriste se za rangiranje značajnosti kliničke interakcije lijekova bazirano na www.hiv-druginteractions.org. Za dodatne interakcije između lijekova i za više pojedinosti o farmakokinetičkim interakcijama i prilagodbi doziranja, pogledajte prethodno spomenutu web stranicu.

Interakcija između antimalarika i antiretrovirusnih lijekova

Učinak antiretrovirusnih lijekova na antimalarike i ključni metabolit

Legenda:

- Strelice označavaju učinak antiretrovirusnih lijekova na antimalarike/ključni metabolit
 Zeleno ne očekuju se klinički značajne interakcije
 Narančasto moguća interakcija (odnosi se na liječenje prije putovanja i terapijsko praćenje lijekova)
 Crveno klinički značajne interakcije, ne koristiti ili koristiti uz oprez

Mefloquine (M)		
Ključna metabolička Indikacija	CYP 3A4 Profilaktičko Liječenje	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV) RPV, RAL, MVC, DTG	↓	Ne
PI, COBI	→ ↑ M može sniziti PI/C (RTV ca 35%)	Potencijalni

Artemisini (A)		
Artemisini i njihov ključni metabolit, dihydroartemisin, su aktivni sastojci		
Ključna metabolička Indikacija	CYP 2B6, 3A4, 2C19 Liječenje	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	↓ A & dihydroartemisin; A & metaboliti smanjuju NVP, ali ne EFV/ETR	Ne koristiti ili uz oprez
RPV, RAL, MVC, DTG	→ A može sniziti RPV, MVC	Potencijalni
PI, COBI.	↑ Povisiti A: monitorirati toksičnost (jetra)	Potencijalni

Lumefantrin (L)		
Ključna metabolička Indikacija	CYP 3A4 Liječenje	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	↓	Potencijalni
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Ne
PI, COBI	↑ LPV povisuje L 2-3x	Ne koristiti ili uz oprez

Atovaquon (A), Proguanil		
<ul style="list-style-type: none"> Atovaquon povisuje razinu ZDV za 35% Sinerģija s atovaquonom povezana je sa proguanilom, ne s njegovim aktivnim metabolitom; stoga je pretpostavka da nema mrežnog učinka indukcije/inhibicije 		
Ključna metabolička Indikacija	CYP 2C19 Profilaksa Liječenje	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	↓ ETV je povišen	Potencijalni
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Ne
PI, COBI	↓ At & P Uzimati s masnim obrokom, razmatrati povećanje doze	Potencijalni

Doksiciklin		
Ključna metabolička Indikacija	Nije dostupno Profilaksa	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	Moguće ↓	Potencijalni
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Ne
PI, COBI	→	Ne

Klorokvin		
Ključna metabolička Indikacija	CYP 3A4, 2D6 Liječenje	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	→	Ne
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Ne
PI, COBI	→	Ne

Quinin (Q)		
Ključna metabolička Indikacija	CYP 3A4, 2D6 Liječenje	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	↓ Razmotriti povećanje doze	Potencijalni
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Ne
PI, COBI	↑ RTV povisuje Q 4x: razmotriti Smanjenje doze, monitorirati toksičnost (tinitus). CAVE: PI & Q produžuje QT	Potencijalni

Primaquine		
Ključna metabolička Indikacija	CYP 1A2, 2D6, 3A4 (Profilaksa) Liječenje	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	Nije dostupno	Potencijalni
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Ne
PI, COBI	Nije dostupno	

Prilagodba doziranja antiretrovirusnih lijekova kod oštećenja jetrene funkcije

NRTI	
ABC	Child-Pugh rezultat 5–6: 200 mg bd (koristiti oralnu otopinu) Child-Pugh rezultat > 6: Kontraindicirano
ddl	Kontraindicirano Ako se već koristi nema prilagodbe doziranja
d4T	Kontraindicirano Ako se već koristi nema prilagodbe doziranja
FTC	Bez prilagodbe doziranja
3TC	Bez prilagodbe doziranja
TDF	Bez prilagodbe doziranja
TDF/FTC	Bez prilagodbe doziranja
ZDV	Reducirati dozu za 50% ili duplo produljiti interval između doza ako je Child-Pugh > 9
NNRTI	
DLV	Bez preporuka o doziranju; koristiti uz oprez kod osoba s oštećenjem jetrene funkcije
EFV	Bez prilagodbe doziranja; koristiti uz oprez kod osoba s oštećenjem jetrene funkcije
TDF/FTC/EFV	Bez prilagodbe doziranja; koristiti uz oprez kod osoba s oštećenjem jetrene funkcije
ETV	Child-Pugh rezultat < 10: bez prilagodbe doziranja
NVP	Child-Pugh rezultat > 6: kontraindicirano

PI	
ATV	Child-Pugh rezultat 7–9: 300 mg jednom dnevno Child-Pugh rezultat > 9: ne preporučuje se RTV pojačanje nije preporučeno kod osoba s oštećenjem jetre (Child-Pugh rezultat > 7)
DRV	Blago do umjereno oštećenje jetre: bez prilagodbe doziranja Izrazito oštećenje jetre: ne preporučuje se
FPV	Samo osobe koje nisu bile izložene PI: Child-Pugh rezultat 5–9: 700 mg bd Child-Pugh rezultat 10–15: 350 mg bd Osobe koje su bile izložene PI Child-Pugh rezultat 5–6: 700 mg bd + RTV 100 mg qd Child-Pugh rezultat 7–9: 450 mg bd + RTV 100 mg qd Child-Pugh rezultat 10–15: 300 mg bd + RTV 100 mg qd
IDV	Blaga do umjerena insuficijencija jetre: 600 mg q8h
LPV/r	Nema preporuka za doziranje; koristiti uz oprez kod osoba s oštećenjem jetrene funkcije
NFV	Blago oštećenje jetre: bez prilagodbe doziranja Umjereno do izrazito oštećenje jetre: ne preporučuje se
RTV	Pogledati preporuke za primarni PI
SQV	Blago do umjereno oštećenje jetre: koristiti uz oprez Izrazito oštećenje jetre: kontraindicirano
TPV	Child-Pugh rezultat < 7: koristiti uz oprez Child-Pugh rezultat > 6: kontraindicirano
FI	
ENF	Bez prilagodbe doziranja
CCR5 Inhibitori	
MVC	Bez preporuka o doziranju. Koncentracija će vjerojatno biti povećana kod osoba s oštećenjem jetrene funkcije
INSTI	
RAL	Bez prilagodbe doziranja

Napomena: Jetrena disfunkcija je dobra indikacija za TDM pošto je kliničko iskustvo sa prilagodbom doziranja vrlo ograničeno.

Prilagodba doziranja antiretrovirusnih lijekova kod oštećenja bubrežne funkcije

		eGFR ⁽ⁱ⁾ (mL/min)				Hemodijaliza	
		≥ 50	30-49	10-29	< 10		
NRTI							
ABC	300 mg q12h	Ne zahjeva prilagodbu doziranja	Ne zahjeva prilagodbu doziranja	Ne zahjeva prilagodbu doziranja			
ddl⁽ⁱⁱ⁾	≥ 60 kg	400 mg q24h	200 mg q24h	150 mg q24h	> 60 kg: 100 mg/24h		
	< 60 kg	250 mg q24h	125 mg q24h	100 mg q24h	< 60 kg: 75 mg/24h		
d4T	> 60 kg	30 mg q12h	15 mg q12h	15 mg q24h	15 mg q24h	15 mg q24h AD ^(iv)	
	< 60 kg	40 mg q12h	20 mg q12h	20 mg q24h	20 mg q24h	20 mg q24h AD ^(iv)	
FTC		200 mg q24h	200 mg q48h	200 mg q72h	200 mg q96h	200 mg q96h	
3TC		300 mg q24h	150 mg q24h	100 mg q24h ⁽ⁱⁱⁱ⁾	50-25 mg q24h ⁽ⁱⁱⁱ⁾	50-25 mg q24h ⁽ⁱⁱⁱ⁾ AD ^(iv)	
TDF^(vii)		300 mg q24h	300 mg q48h	Ne preporuča se (300 mg q72-96h, ako nema alternative)	Ne preporuča se (300 mg q7d, ako nema alternative)	300 mg q7d AD ^(iv)	
ZDV		300 mg q12h	Ne zahjeva prilagodbu doziranja		100 mg q8h	100 mg q8h	
ABC/3TC	Koristiti pojedinačni lijek						
ZDV/3TC							
ABC/3TC/ZDV							
TDF/FTC		q24h	q48h	Koristiti pojedinačni lijek			
NNRTI							
EFV		600 mg q24h	Ne zahjeva prilagodbu doziranja				
ETV		200 mg q12h	Ne zahjeva prilagodbu doziranja				
NVP		200 mg q12h	Ne zahjeva prilagodbu doziranja				

		eGFR ⁽ⁱ⁾ (mL/min)				Hemodijaliza	
		≥ 50	30-49	10-29	< 10		
PI							
ATV/r	300/100 mg q24h	Ne zahjeva prilagodbu doziranja ^(v,vi)					
DRV/r	800/100 mg q24h 600/100 mg q12h	Ne zahjeva prilagodbu doziranja ^(v)					
FPV/r	700/100 mg q12h	Ne zahjeva prilagodbu doziranja ^(v)					
LPV/r	400/100 mg q12h	Ne zahjeva prilagodbu doziranja ^(v)					
SQV/r	1000/100 mg q12h	Ne zahjeva prilagodbu doziranja ^(v)					
TPV/r	500/200 mg q12h	Ne zahjeva prilagodbu doziranja ^(v)					
Drugi antiretrovirusni lijekovi							
RAL	400 mg q12h	Ne zahjeva prilagodbu doziranja ^(v) (doza AD ^(iv))					
TDF/FTC/EVG/COBI	Ne počinjati ako eGFR < 70 mL/min	Prekinuti ako eGFR < 50 mL/min					
MVC: istovremeno koristiti bez CYP3A4 inhibitora^(viii)	300 mg q12h	Ne zahjeva prilagodbu doziranja					
MVC: istovremeno koristiti sa CYP3A4 inhibitorom^(viii)	Ako je eGFR < 80 mL/min 150 mg q24h ^(viii) izuzetak: 150 mg q12h ako se uzima istovremeno sa FPV/r						

- i** eGFR prema skraćenoj formuli MDRD (Promjena dijete kod bubrežne bolesti). Cockcroft-Gault (CG) jednadžba može se koristiti kao alternativa.
- ii** Reduciranje doze ako se kombinira sa TDF
- iii** 150 mg iii udarna doza
- iv** AD: iv nakon dijalize
- v** Limitirani podaci dostupni za osobe s oštećenjem bubrežne funkcije; farmakokinetička analiza sugerira da prilagodba doziranja nije zahtjevana
- vi** Povezano s nefrotoksičnošću; razmotrite alternativni PI ako postoji anamneza kronične bubrežne bolesti
- vii** Povezano s nefrotoksičnošću; razmotrite alternativni antiretrovirusni lijek ako postoji anamneza kronične bubrežne bolesti
- viii** Pogledati sažetak opisa svojstva lijeka za specifične preporuke; koristiti uz oprez ako je eGFR < 30 mL/min

Primjena antiretrovirusnih lijekova u osoba s problemima gutanja

Lijek	Formulacija	Zdro- bljene tablete	Otvorene kapsule	Komentar
NRTI				
ABC	tableta (300 mg) otopina 20 mg/mL	da		gorkog okusa
ddI	kapsula (125, 200, 250, 400 mg)	ne	ne	koristiti prah: sadrži Ca i Mg antacid, rastopiti u ≥ 30 mL vode (dodati sok od jabuke), uzeti na prazan želudac
d4T	kapsula (20, 30, 40 mg) oralna otopina 1 mg/mL	ne	da	uzeti na prazan želudac
FTC	kapsula (200 mg) otopina 10 mg/mL	ne	da	rastopiti u ≥ 30 mL vode, sadrži Na 460 μmol/mL Bioekvivalentnost: 240 mg otopina = 200 mg kapsule razmjerno prilagoditi doziranje
3TC	tableta (150, 300 mg) otopina 10 mg/mL	da		
TDF	tableta (245 mg)	da		bolje: rastopiti u ≥ 1 dL vodi/sok od naranče (gorkog okusa)
ZDV	kapsula (250 mg) sirup 10 mg/mL	ne	ne	ljepljivo, gorkog okusa bolje: koristiti sirup ili iv 6 mg/kg dnevno u 5% otopini glukoze
TDF/FTC	tableta (200/245 mg)	da		bolje: rastopiti u ≥ 1 dL vodi/sok od naranče (gorkog okusa)
ABC/3TC	tableta (300/600 mg)	ne		koristiti otopinu od pojedinačnih sastojaka
ZDV/3TC	tableta (150/300 mg)	da		rastopiti u ≥ 15 mL vodi, alternativa: koristiti otopinu od pojedinačnih sastojaka
ABC/3TC/ZDV	tableta (150/300/300 mg)	ne		koristiti otopinu od pojedinačnih sastojaka
NNRTI				
EFV	tableta(600 mg)	da		teško za rastopiti; otopina ima manju bioraspoloživost; ako > 40 kg koristiti 720 mg
	kapsula (50, 100, 200 mg)	ne	da	
	otopina 30 mg/mL			
ETV	tableta (200 mg)	ne		rastopiti u ≥ 5 mL vode
NVP	tableta (200, 400 mg ⁽ⁱ⁾) suspenzija 10 mg/mL	da ⁽ⁱ⁾		rastopiti uvodi
TDF/FTC/EFV	tableta (200/245/600 mg)	ne		
TDF/FTC/RPV	tableta (200/245/25 mg)	ne		
PI				
ATV	kapsula (150, 200, 300 mg)	ne	da	Teško za otvoriti; uzimati s hranom
DRV	tableta (400, 600 mg) otopina 100 mg/mL	da		uzimati s hranom
FPV	tableta (700 mg) suspenzija 50 mg/mL			gorkog okusa; odrasli uzimaju na prazan želudac
IDV	kapsula (200, 400 mg)	ne	ne	
LPV/r	tableta (200/50 mg) otopina 80, 20 mg/mL	ne		42% alkohola, ne mješati s vodom (rizik od taloženja), isprati s mlijekom (ne vodom); uzimati s hranom, gorkog okusa: pomješati s čokoladnim mlijekom
NFV	tableta (250 mg)	da		Teško za rastopiti; bolje: koristiti prašak
RTV	tableta (100 mg) otopina 80 mg/mL	ne		43% alkohola, ne razvodnjavati otopinu (rizik od taloženja), isprati s mlijekom (ne vodom); gorkog okusa; uzimati s hranom
SQV	tableta (500 mg) kapsula (200 mg)	ne	da	
TPV	kapsula (250 mg) otopina 100 mg/mL	ne	ne	viša bioraspoloživost oralne otopine: nema preporuka za doziranje kod odraslih
Drugi				
MVC	tableta (150, 300 mg)	da		

Lijek	Formulacija	Zdro- bljene tablete	Otvorene kapsule	Komentar
RAL	tableta (400 mg)	da		gorkog okusa
TDF/FTC EVG/COBI	tableta (200/245/150/150 mg)	ne		
Profilaksa/liječenje oportunističkih infekcija				
Azitromicin	tableta (250 mg) suspencija 40 mg/mL	ne		
Cotrimoxazol	tableta(400/80 mg, forte 800/160 mg) otopina 40/8 mg per mL	da; forte teško		razrijediti otopinu 3-5 puta u vodi (visoka osmolalnost)
Fluconazol	kapsula (50-200 mg) suspencija 40 mg/mL	ne	da	
Pyrimethamin	tableta (25 mg)	da		uzimati s hranom
Valganciklovir	tableta (450 mg)	ne	ne	teško za otopiti
Rifampicin	tableta (450, 600 mg)	da		uzeti na prazan želudac
	kapsula (150, 300 mg)	ne	da	
	suspencija 20 mg/mL			
Rifabutin	kapsula (150 mg)	ne	da	otopiti u vodi
Isoniazid	tableta (100, 150, 300 mg)	da		uzeti na prazan želudac
Pirazinamid	tableta (500 mg)	da		
Etambutol	tableta (100, 400 mg)	da		teško za otopiti bolje: koristiti iv otopinu
Rifampicin/Isoniazid	tableta (150/100, 150/75 mg)	da		uzeti na prazan želudac
Rifater (Rifampicin, Isoniazid, Pirazinamid)	tableta (120/50/300 mg)	da		uzeti na prazan želudac

- i Izgubljen je učinak produljenog djelovanja. Napomena: uzimanje NVP 400 mg jednom dnevno (momentalno otpuštanje) može dovesti do sub-terapeutskih nivoa kod pojedinaca s većom tjelesnom težinom (≥ 90 kg) u usporedbi s uzimanjem NVP 200 mg dva puta na dan. Stoga, uzimanje NVP dva puta na dan treba preferirati kod osoba veće tjelesne težine.

Dio III Prevencija i zbrinjavanje komorbiditeta u HIV-om zaraženih bolesnika

Neinfektivni komorbiditeti uključuju kardiovaskularne, bubrežne, 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 lijekova koji subziju infekcije (antiinfektivnih) 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 antiretrovirusne terapije. Također, nekoliko već dokazanih i predloženih čimbenika rizika povezanih s HIV-infekcijom mogu doprinijeti razvoju ovih komorbiditeta kao što su trajna imunodeficijencija, aktivacija imunološkog sustava, upale i koagulacija, koinfekcije (npr. hepatitis C, CMV) koje mogu perzistirati bez obzira što je replikacija HIV-a pod kontrolom, kao i nuspojave antiretrovirusne terapije.

Zdravstveni djelatnici koji skrbe za HIV-om zaražene bolesnike, a koji nisu upoznati s primjenom antiretrovirusne terapije, 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 komorbiditeta, pa bi trebali konzultirati druge stručnjake, gdje god je to potrebno, prije nego se počnu baviti sprječavanjem i liječenjem takvih stanja. Okolnosti u kojima se konzultacija stručnjaka općenito preporuča, posebno su navedene u ovim smjernicama.

Sprječavanje ili liječenje ovih komorbiditeta kod HIV-infekcije često uključuje polipragmaziju, koja povećava rizik za suboptimalno pridržavanje terapije i na taj način može ugroziti kontinuiranu korist od antiretrovirusne terapije. K tomu, prije uvođenja bilo kakve antiretrovirusne terapije treba pažljivo proučiti moguća međudjelovanja lijekova. Za tu se svrhu pogledajte stranu 17, www.hiv-druginteractions.org i online dokumente na koje se referira u tekstu.

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 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.

Ovisno o budućim dokazima kliničkih pokusa, ove će preporuke biti redovito i prema potrebi ažurirane. Online verzija je dostupna na www.eacsociety.org i aplikaciji EACS smjernice (EACS Guidelines App), te sadrži detaljne informacije i linkove na druge relevantne internet stranice: koje će biti redovito ažurirane. Sadašnje smjernice posebno naglašavaju komorbiditete koji se često viđaju u rutinskoj praksi kod osoba zaraženih HIV-om te one za koje se trebaju primijeniti posebne mjere.

Ovisnost o drogama

Karakteristike lijekova koji se koriste kao supstitucijska terapija u liječenju ovisnosti o opijatima (OST)⁽ⁱ⁾

Svojstva	Metadon	Buprenorfin
Doza lijeka potrebna da spriječi simptome sustezanja u skladu sa stupnjem ovisnosti o opijatima	Linearna povezanost (od 10-300 mg na dan)	Linearna povezanost samo s manjom ovisnošću o opijatima – učinak plafona (maksimalna dnevna doza 24 mg)
Interakcije s antiretrovirusnim lijekovima	<ul style="list-style-type: none"> Plazmatska koncentracija metadona je reducirana ako se koristi zajedno sa NNRTI ili PI: NVP i EFV: ↓ 50% ETV: ↓ < 10% LPV/r: ↓ 50% SQV/r, DRV/r, FPV/r: ↓ 15-25% ATV, IDV: ↓ < 10% 	<ul style="list-style-type: none"> plazmatske koncentracije buprenorfina (B) i aktivnimetabolit norbuprenorfina (N) su reducirani ako se kombiniraju sa NNRTI i pojačan ako se kombiniraju s nekim PI EFV: ↓ do 50% (B) i 70% (N) ATV/r, IDV, SQV/r: ↑ 50-100% (BiN) DRV/r: ↑ 50% (N) OPREZ: B reducira ATV; ne koristiti bez pojačanja ritonavira ili cobicistata
	BUDITE OPREZNI: simptomi sustezanja ako se kombiniraju s antiretrovirusnom lijekovima koji snižavaju plazmatsku koncentraciju i rizik od toksičnosti lijekova ako se takvi antiretrovirusni lijekovi prekinu uzimati – obrnuto ako dođe do porasta koncentracije antiretrovirusnih lijekova u plazmi	
Rizik od predoziranja	Da	Ne ako se koristi kao koformulacija s naloksonom
Uzrokuje produljenje QT segmenta na EKG-u	Da (odnos doze-odgovora) ⁽ⁱⁱ⁾	Ne
Rizik od zatvora	Visok	Visok
Način primjene	Tableta ili tekućina	Tableta koja se uzima sublingvalno
Rizik od daljnjeg oštećenja u osobama s postojećim oštećenjem jetre	Da	Da

ⁱ Pogledati [Interakcije između analgetika i antiretrovirusnih lijekova](#)

ⁱⁱ EKG se preporuča u situacijama kad dnevna doza metadona prelazi 50 mg; poseban oprez kod istodobne primjene s drugim lijekovima za koje se zna da uzrokuju produljenje QT segmenta (npr. određeni PI kao što je SQV/r kao i albuterol (USAN) ili salbutamol (INN), amiodaron, amitriptilin, astemizol, chloroquine, clomipramine i moxifloxacin).

Rak: Metode probira⁽ⁱ⁾

Problem	Osobe	Procedura	Dokazi ili korist	Interval probira	Dodatne napomene
Anali rak	MSM	Digitorektalni pregled ± PAPA test	Nepoznato; zagovaraju pojednini stručnjaci	1-3 godine	Ako je PAPA test abnormalan, anoskopija
Rak dojki	Žene 50-70 godina	Mamografija	↓ Smrtnost uzrokovana tumorom dojki	1-3 godine	
Rak cerviksa	Spolno aktivne žene	PAPA test	↓ Smrtnost uzrokovana Tumor gliča maternice	1-3 godine	Ciljana supine uključuje žene od 30 – 59 godina barem. Dulji intervali između testiranja mogući ukoliko su prethodni testovi uzastopno negativni
Kolorektalni rak	Osobe između 50-75 godina starosti	Test stolice na okultno krvarenje	↓ Smrtnost kolorektalni tumor	1-3 godine	Korist je marginalna
Hepatocelularni karcinom	Osobe sa cirozom i osobe zaražene hepatitisom B neovisno o stadiju fibroze	Ultrazvuk i alfa-fetoprotein	Rana dijagnostika dozvoljava unapređenu mogućnost kirurške for eradikacije	Svaki 6 mjeseci	
Rak prostate	Muškarci > 50 godina Starosti	Digitorektalni pregled ± specifični prostatni antigen (PSA)	Upotreba PSA je kontroverzna	1-3 godine	Za: ↑ rana dijagnoza Protiv: pretjerano liječenje, Ne ↓ smrtnost povezana s tumorom

i Preporuke za probir proizlaze iz opće populacije.

Ovakvi probiri bi trebali biti dio rutinskog nacionalnog probira opće populacije—programi probira. Iako ne-Hodgkinov limfom ima veću učestalost(incidenciju) kod osoba zaraženih HIV-om u odnosu na opću populaciju, trenutno nije poznato može li se vršiti probir na ovu bolest.

Kožu bolesnika treba redovito i detaljno/pažljivo pregledavati kako bi se otkrile maligne bolesti kao što je Kaposijev sarkom, karcinom bazalnih stanica i maligni melanom.

Intervencije/promjene životnih navika⁽ⁱ⁾

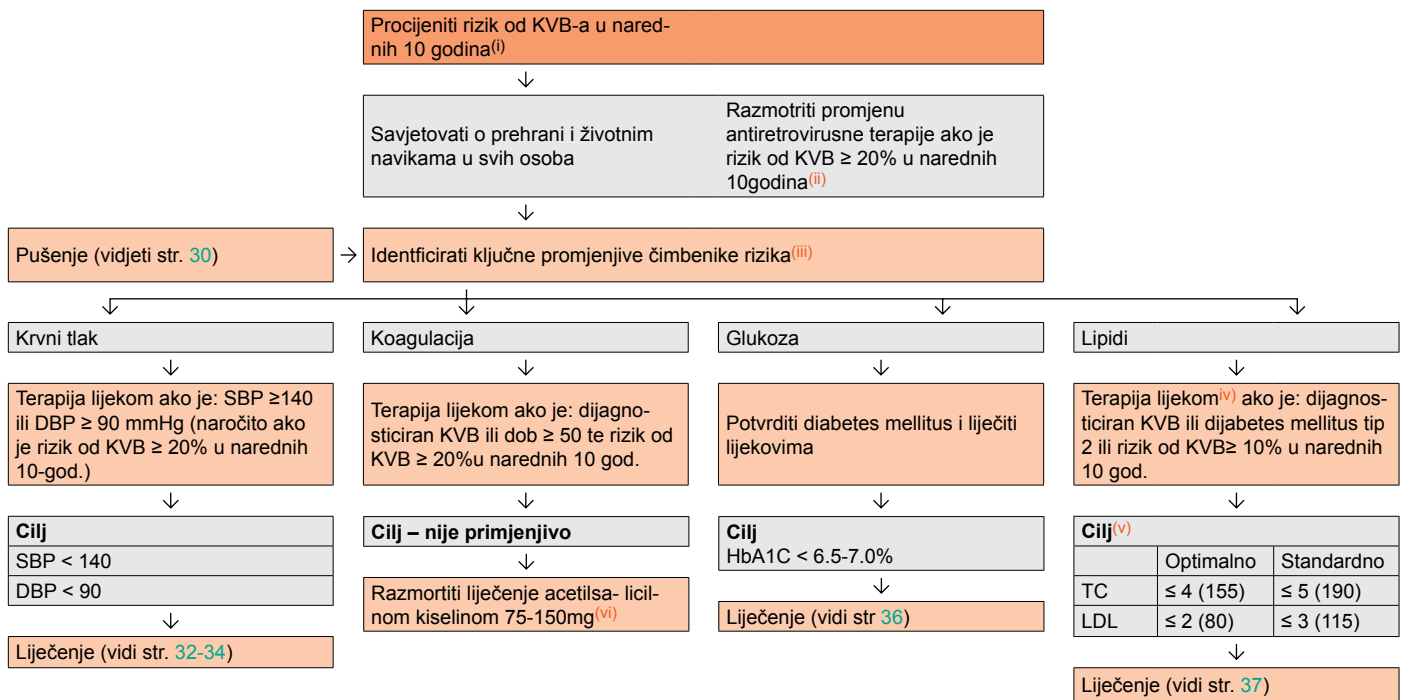
Prestanak pušenja	<ul style="list-style-type: none"> • Kratka nedvosmislena poruka o potrebi prestanka pušenja pušenja • Ukoliko osoba ne razmišlja o prestanku pušenja, pokušati ga motivirati i naglasiti pozitivnu kratkoročnu korist (više novaca za bolje stvari, bolji okus hrane, ljepša koža, manje dispneje), te dugoročnu korist (prevencija KOBP, IBS, moždani udar, karcinom pluća) • Ukoliko osoba razmišlja o prestanku, pokušati dogovoriti/uspоставiti fiksni datum prestanka, dogovoriti sistem nagrađivanja • Koristiti nikotinske nadomjestke (flaster, žvakača guma, sprej), vareniklin ili bupropion tijekom odvikavanja ukoliko je potrebno. Napomena: oba lijeka varenikline i bupropion mogu uzrokovati nuspojave povezane uz SŽS uključujući suicid; moguća interakcija bupropiona sa PI I NNRTI, pogledati str 17. • Razmotriti upućivanje osoba u specijalizirane klinike za odvikavanje od pušenja. • Anticipate relapses, explain and consider them as part of the weaning process to final nicotine abstinence
Savjetovanje o prehrani	<ul style="list-style-type: none"> • Promjene u prehrani ne smiju se miješati s absorpciju prehrambenim zahtjevima koji su nužni za pravilnu anti-retrovirusnih lijekova • Održavati ravnotežu kalorijskog unosa s potrošnjom energije • Ograničiti unos zasićenih masnoća, kolesterola i rafiniranih ugljikohidrata • Smanjiti ukupni unos masnoća na < 30% te kolesterola unesenog prehranom na < 300 mg/dnevno • Naglasiti važnost konzumacije povrća, voća te proizvoda od žitarica bogatih vlaknima • Smanjiti unos hrane i pića s dodanim šećerom. • Izaberite i pripremajte hranu bez ili s malo soli. Cilj je konzumirati manje od 1,500 mg natrija na dan. • Naglasiti važnost konzumacije ribe, peradi (bez kože) i nemasnog mesa. • Razmotriti upućivanje bolesnika dijetetičaru, voditi tjedni dnevnik o unosu hrane i pića kako bi se otkrile 'skrivenje' kalorije • Izbjegavati prejedanje ('jo-jo dijeta') • U osoba koji gube na težini uslijed HIV bolesti i imaju dislipidemiju prvo treba rješavati problem mršavljenja, a zatim razmotriti upućivanje osobe dijetetičaru • Osobe koje su očigledno pretile treba motivirati na smanjenje težine. Dijete koje uključuju gladovanje ne preporučuju se (zbog mogućeg oslabljivanja imunološkog sustava). • Uočeni problem pothranjenosti treba također rješavati. Normalni raspon indeksa tjelesne mase: 18.5-24.9; prekomjerena tježina: 25.0-29.9, pretilost: > 30.0 kg/m²

	<ul style="list-style-type: none"> • Sijedeća pitanja su korisna pri određivanju prosječne konzumacije alkoholnih pića <ol style="list-style-type: none"> 1. Koliko često konzumirate alkoholna pića: nikada, ≤ 1/mjesečno, 2-4x/mjesečno, 2-3x/tjedno, > 4x/tjedno 2. Ukoliko konzumirate alkohol, koliko pića pijete u jednoj situaciji: 1-2, 3-4, 5-6, 7-9, > 10 pića 3. Koliko puta ste konzumirali 6 ili više alkoholnih pića u jednoj situaciji: nikada, < 1/mjesečno, 1x/mjesečno, 1x/tjedno, više ili manje svaki dan. • Unos alkoholnih pića treba ograničiti na najviše jedno piće dnevno za žene i dva pića dnevno za muškarce (< 20-40 g/d). • Posebice, osobe s bolešću jetre, problemima privrženosti/adherencije, neodgovarajućim porastom broja CD4+ limfocita T, karcinomima, anamnezom tuberkuloze, proljevom i drugim stanjima koja su povezana s izraženim unosom alkohola treba potaknuti na smanjenje ili prestanak unosa alkohola.
Promoviranje tjelesne aktivnosti	<ul style="list-style-type: none"> • Promovirati aktivni stil života kako bi se spriječili i tjelesne liječili pretilost, hipertenzija i dijabetes. aktivnosti • Poticati samostalnu fizičku aktivnost umjerenog intenziteta (koristiti stepenice, bicikl ili hodati do posla, bicikljanje, plivanje, planinarenje, itd.) • Naglasiti važnost redovitog vježbanja umjerenog intenziteta za razliku od energičnog vježbanja. • Postizanje kardiovaskularne forme (npr. 30 minuta brzog hodanja > 5 dana u tjednu) • Održavati mišićnu snagu i pokretljivost zglobova.

i Prema preporukama radne skupine Američke službe za prevenciju

Prevenција kardiovaskularnih bolesti

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



- i Koristiti Framinghamov algoritam ili bilo koji drugi odgovarajući algoritam koji preporučuju lokalne nacionalne smjernice; algoritam procjene rizika za populaciju zaraženih HIV-om je dostupan na web stranici: 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. 4-5, kako bi pravovremeno započeli sve potrebne intervencije.
- ii Mogućnosti promjene antiretrovirusne terapije uključuje:
 - (1) zamjenu PI/r sa NNRTI, RAL ili drugim PI/r koji uzrokuje manje metaboličke poremećaje, vidi str. 15-17
 - (2) zamijeniti d4T i razmotriti zamjenu ZDV ili ABC sa TDF ili koristiti režim bez NRTI.
- iii Od naznačenih čimbenika rizika, 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%; liječenje učinak se zbraja. Opservacijske studije pokazuju da prestanak pušenja najviše smanjuje rizik za razvoj IBS za 50% te se učinak 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
- v Ciljne vrijednosti koje se koriste kao smjernice nisu definitivne – izražene su u mmol/l sa 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 dvojbjen, te je stoga nejasno liječenje takvog stanja, vidi str. 37.
- vi Dokazana korist kod osoba s anamnezom KVB-a (uključujući dijabetičare) je manje uvjerljiva. Krvni tlak treba kontrolirati prije upotrebe aspirina u ovakvim okolnostima.

Hipertenzija: Dijagnoza, stupnjevanje i zbrinjavanje

Drugi čimbenici rizika, asimptomatsko oštećenje ili bolest organa	Krvni tlak (mmHg)	Krvni tlak (mmHg)	Krvni tlak (mmHg)	Krvni tlak (mmHg)
	povišen normalan SKT 130-139 ili DKT 85-89	stupanj 1 hipertenzija SKT 140-159 ili DKT 90-99	Stupanj 2 hipertenzija SKT 160-179 ili DKT 100-109	Stupanj 3 hipertenzija SKT \geq 180 ili DKT \geq 110
Bez drugih čimbenika rizika	• Nema intervencije za KT	• Promjena životnih navika ⁱ kroz nekoliko mjeseci • potom dodati lijekove za KT i postići < 140/90	• Promjena životnih navika ⁱ kroz nekoliko tjedana • potom dodati lijekove za KT i targeting < 140/90	• Promjena životnih navika ⁱ • Odmah uvesti lijekove za KT i postići < 140/90
1-2 čimbenika rizika	• Promjena životnih navika ⁱ • Nema intervencije za KT	• Promjena životnih navika ⁱ kroz nekoliko tjedana • potom dodati lijekove za KT i postići < 140/90	• Promjena životnih navika ⁱ kroz nekoliko tjedana • potom dodati lijekove za KT i targeting < 140/90	• Promjena životnih navika ⁱ • potom dodati lijekove za KT i postići < 140/90
\geq 3 čimbenika rizika	• Promjena životnih navika ⁱ • Nema intervencije za KT	• Promjena životnih navika ⁱ kroz nekoliko tjedana • potom dodati lijekove za KT i postići < 140/90	• Promjena životnih navika ⁱ • Lijekovima za KT postići < 140/90	• Promjena životnih navika ⁱ • Odmah uvesti lijekove za KT postići < 140/90
Oštećenje organa, kronična bubrežna bolest (CKD) stupanj 3 ili dijabetes	• Promjena životnih navika ⁱ • Nema intervencije za KT	• Promjena životnih navika ⁱ • Lijekovima za KT postići < 140/90	• Promjena životnih navika ⁱ • Lijekovima za KT postići < 140/90	• Promjena životnih navika ⁱ • Odmah uvesti lijekove za KT postići < 140/90
Simptomatska KVB, CKD stupanj \geq 4 ili dijabetes s oštećenjem organa/čimbenicima rizika	• Promjena životnih navika ⁱ • Nema intervencije za KT	• Promjena životnih navika ⁱ • Lijekovima za KT postići < 140/90	• Promjena životnih navika ⁱ • Lijekovima za KT postići < 140/90	• Promjena životnih navika ⁱ • Odmah uvesti lijekove za KT postići < 140/90

KT krvni tlak

DKT dijastolički krvni tlak

SKT sistolički krvni tlak

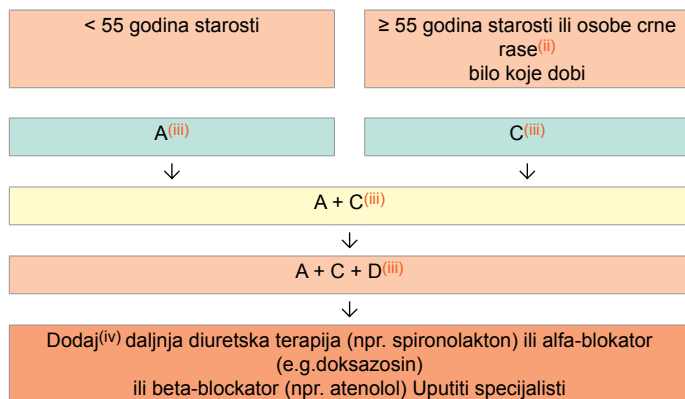
Ponovljena mjerenja krvnog tlaka koristiti za stupnjevanje

ⁱ Preporučene promjene životnih navika, vidi str. 29

Tablica je preuzeta [1].

Hipertenzija: Upravljanje sekvencioniranjem lijekova kod hipertenzijom

Odabir lijekova⁽ⁱ⁾ kod novodijagnosticiranih osobe s hipertenzijom



Kratice + detalji

- A ACE inhibitori (npr. Perindopril, Lizinopril or Ramipril) ili jeftiniji blokatori receptora za angiotenzin (ARB) (npr. Losartan, kandesartan)
- C Dihidropiridin blokator kalcijevih kanala (npr. Amlodipine). Ukoliko se ne podnosi ili ako prijeti visoko rizik od srčanog zastoja, mogu se u zamjenu koristiti lijekovi 'D'. Kada je lijek C preporučen, ali se ne podnosi mogu se koristiti verapamil ili diltiazem (oprez: dozirati s oprezom u kombinaciji s PI radi moguće povećane koncentracije blokatora kalcijevih kanala u plazmi, što posljedično može dovesti do toksičnih reakcija).
- D Diuretici tiazidnog tipa* primjerice indapamid ili klortalidon
- i Obratiti pažnju na farmakokinetičko međudjelovanje nekih blokatora kalcijevih kanala i antitetrovirusnih lijekova, vidi str. 19
- ii Osobe crne rase su afričkog ili karipskog podrijetla, ali ne mještane rase, Azijati ili Kinezi.
- iii Pričekati 2-6 tjedana za evaluaciju ostvarenog cilja, vidi str. 31; ako cilj nije postignut, krenuti na sljedeći korak
- iv Potreba za primjenom 4-5 lijekova kako bi se kontrolirala hipertenzija iziskuje specijalističko znanje

* Isključuje tiazide (npr. HCTZ, Bendroflumetiazid itd.)

Interakcije između antiretrovirusnih lijekova i antihipertenziva

antihipertenzivi		ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
ACE inhibitori	cilazapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	enalapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	lisinopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	perindopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	quinapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	ramipril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	trandolapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
angiotensin antagonisti	kandesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	irbesartan	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	
	losartan	↓ ^a	↓ ^a	↓ ^a	↓ ^a	↓ ^a	↓ ^a	↑ ^b	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↓ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	
	olmesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	telmisartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	valsartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
β blokatori	atenolol	↔ ^d	↔	↔	↔	↔ ^d	↔ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	bisoprolol	↑ ^d	↑	↑	↑	↑ ^d	↑ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	carvedilol	↑↓ ^d	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓ ^d	↑↓ ^d	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	metoprolol	↑ ^d	↑	↑	↑	↑ ^d	↑ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	propranolol	↑ ^d	↑	↑	↑	↑ ^d	↑ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	blokatori kalcijevih kanala	amlodipine	↑ ^c	↑	↑	↑80%	↑	↑ ^c	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
diltiazem		↑ ^c	↑	↑	↑	↑	↑ ^c	↓69%	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
felodipine		↑ ^c	↑	↑	↑	↑	↑ ^c	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
lacidipine		↑ ^c	↑	↑	↑	↑	↑ ^c	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
lercanidipine		↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
nicardipine		↑ ^c	↑	↑	↑	↑	↑ ^c	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
nifedipine		↑ ^c	↑	↑	↑	↑	↑ ^c	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
nisoldipine		↑ ^c	↑	↑	↑	↑	↑ ^c	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
verapamil		↑ ^c	↑	↑	↑	↑	↑ ^c	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
diuretici	amilorid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	bendroflumetiazid	?	?	?	?	?	?	?	?	?	↔	↔	↔	?	↔	↔	↔	↔	↔	
	chlortalidon	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	furosemid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E	
	indapamid	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	torasemid	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	
ostali	doksazosin	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	spironolakton	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	

Legenda

- ↑ potencijalno pojačana učinkovitost antihipertenziva
- ↓ potencijalno smanjena učinkovitost antihipertenziva
- ↔ bez značajnog učinka
- C potencijalno smanjena učinkovitost antiretrovirusnih lijekova
- D potencijalno pojačana učinkovitost antiretrovirusnih lijekova
- a [matični lijek] se smanjuje ali [aktivan metabolit] pojačava
- b [matični lijek] pojačan ali [aktivan metabolit] smanjen
- c preporučeno EKG praćenje
- d rizik produljenja PR intervala

Brojevi se odnose na smanjenje AUC antihipertenziva primjećeno u kliničkim pokusima praćenja interakcija.

Legenda boja

- ne očekuju se klinički značajne interakcije.
- lijevakovi se ne smiju primjenjivati istovremeno.
- moгуće interakcije koje mogu zahtjevati prilagodbu doziranja ili pomno praćenje.
- predviđa se moguća interakcija niskog intenziteta (< 2 puta ↑AUC ili < 50% ↓AUC). Prilagodba doziranja unaprijed nije preporučena.

Napomena: iako neke interakcije lijekova pretpostavljaju/predviđaju moguću prilagodbu doziranja bazirano na metaboličkom putu lijeka, kliničko iskustvo s pojedinim antihipertenzivom antiretrovirusnim lijekom može ukazati da prilagodba doziranja nije unaprijed nužna.

Komentar

Simboli (zeleno, žuto, crveno) koriste se za rangiranje značajnosti kliničke interakcije lijekova bazirano na www.hiv-druginteractions.org (Sveučilište u Liverpoolu). Za dodatne interakcije između lijekova i za više pojedinosti o farmakokinetičkim interakcijama i prilagodbi doziranja, pogledajte prethodno spomenutu web stranicu.

Dijabetes tipa 2: Dijagnoza

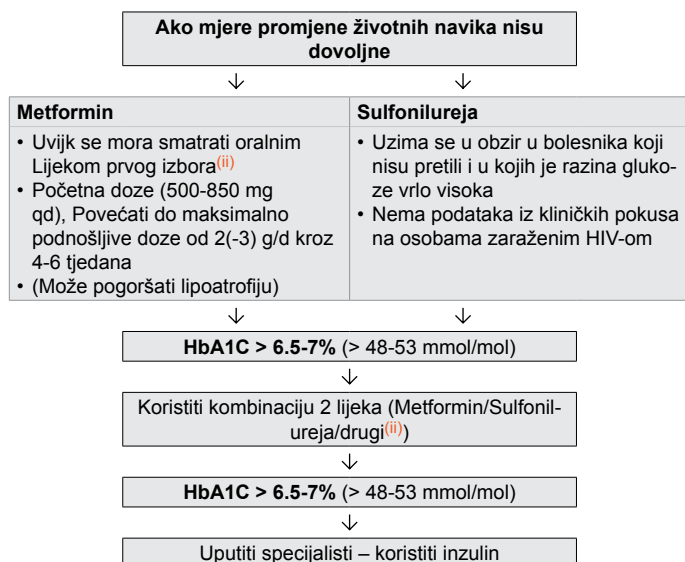
Dijagnostički kriteriji⁽ⁱ⁾

	Glukoza u plazmi na tašte mmol/L (mg/dL) ⁽ⁱⁱ⁾	Test tolerancije oralne glukoze (OGTT) 2-h vrijednost mmol/L (mg/dL) ⁽ⁱⁱⁱ⁾	HbA1c ^(iv) (mmol/mol)
Dijabetes	≥ 7.0 (126) OR→	≥ 11.1 (200)	≥ 6.5% (≥ 48)
Narušena tolerancija glukoze (IGT)	< 7.0 (126) AND→	7.8 – 11.0 (140-199)	Predijabetes 5.7-6.4% (39-47)
Poremećaj vrijednosti glukoze na tašte (IFG)	5.7– 6.9 AND (100-125)	< 7.8 (140)	

- ii Abnormalan nalaz treba ponoviti prije potvrđivanja dijagnoze.
- iii Preporuča se kod osoba s razinom glukoze u krvi natašte 5.7 - 6.9 mmol/L (100 - 125 mg/dL) budući se tako mogu dijagnosticirati osobe 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 %). Vrijednosti HbA1c kod osoba zaražnih HIV-om, naročito kada uzimaju ABC, imaju tendenciju podcjenivanja dijabetesa tipa 2. Oboje IGT i IFG povećavaju kardiovaskularni morbiditet i mortalitet, te 4-6-sterostruko povećavaju rizik za razvoj dijabetesa. Ove bolesnike treba potaknuti na ciljane promjene životnih navika, te procijeniti i liječiti kardiovaskularne čimbenike rizika.

i Prema definiciji SZO i [2]

Dijabetes tipa 2⁽ⁱ⁾: Liječenje



Ciljevi liječenja:

Prevenција hiper-/hipoglikemije, kontrola glukoze (HbA1c < 6.5-7% bez hipoglikemije, razina glukoze u plazmi natašte 4-6 mmol/L (73-110 mg/dL), prevencija dugotrajnih komplikacija

- Normalna razina lipida u krvi, vidi str. 31, i krvni tlak < 130/80 mmHg, vidi str. 32.
- Primjenu acetilsalicilne kiseline (75-150 mg/d) treba razmotriti kod svih bolesnika s dijabetesom s povećanim rizikom od KVB, vidi str. 31.
- Probir na nephropatiju, polineuropatiju i retinopatiju treba provesti na isti način kao i kod dijabetičara koji nisu zaraženi HIV-om
- Preporuča se konzultacija sa specijalistom dijabetologom.

- i Dijabetes tip 1 treba liječiti prema nacionalnim smjernicama.
- ii Vrlo ograničeni su podaci za bilo koji antidijabetik u vidu prevencije KVB, a podataka za osobe zaražene HIV-om, nema. Inkretini (DDP4 inhibitori [primjerice, saksagliptin, sitagliptin] i GLP-1 agonisti [npr. liraglutid i Eksenatid] trenutno su u procesu evaluacije u nekoliko velikih studija morbiditeta/mortaliteta (do sada su rezultati neutralni); ne očekuju se klinički značajne interakcije ili negativni učinci na CD4+ limfocite T; klinička uporaba pioglitazona upitna je zbog njegovih nuspojava; ciljani HbA1c od 7.5% može se razmatrati kod starijih osoba s dugotrajnim dijabetesom tipa 2 te dokazanim KVB.

Dislipidemija

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 vjerojatno vrijedi za HDL kolesterol ali podaci studija nisu toliko uvjerljivi. Implikacija povišenih vrijednosti triglicerida (iznad normale) na kardiovaskularne bolesti nisu dovoljno jasne jer trigliceridi ne predviđaju samostalno dobro rizik od kardiovaskularnih bolesti te zbog toga što je klinička dobrobit od liječenja umjerene hipertrigliceridemije nesigurna; vrlo visoki trigliceridi (> 10 mmol/L ili > 900 mg/dL) mogu povećati rizik od pankreatitisa.

Dijeta (više ribe), vježba, održavanje normalne tjelesne težine, smanjeni unos alkohola i prestanak pušenja čini se da poboljšavaju razinu HDL i triglicerida. Smanjenjem konzumiranja zasićenih masnoća u prehrani poboljšava LDL razinu; ako to nije učinkovito, uzmite u obzir modifikaciju antiretrovirusne terapije i potom razmotrite uporabu lijekova za snižavanje masnoća, vidi str. 31. Statine bi trebali uzimati, neovisno o razini lipida, svi koji imaju razvijenu vaskularnu bolest i osobe s dijabetesom tipa 2 ili oni pod visokim rizikom od KVB.

Lijekovi koji se koriste za snižavanje LDL-c

SKUPINA LIJEKOVA	LIJEK	DOZA	NUSPOJAVE	Savjet o primjeni statina zajedno s antiretrovirusom terapijom	
				Primjena sa PI/r	Primjena sa NNRTI
Statin ⁽ⁱ⁾	Atorvastatin ⁽ⁱⁱ⁾	10-80 mg qd	Gastrointestinalni symptom, glavobolja, nesanica, rabdomioliza (rijetko) i toksični hepatitis	Započeti s niskom dozom ^(v) (max: 40 mg)	Razmotriti više doze ^(vi)
	Fluvastatin ⁽ⁱⁱⁱ⁾	20-80 mg qd		Razmotriti više doze ^(vi)	Razmotriti više doze ^(vi)
	Pravastatin ⁽ⁱⁱⁱ⁾	20-80 mg qd		Razmotriti više doze ^(vi,vii)	Razmotriti više doze ^(vi)
	Rosuvastatin ⁽ⁱⁱ⁾	5-40 mg qd		Započeti s niskom dozom ^(v) (max: 20 mg)	Započeti s niskom dozom ^(v)
	Simvastatin ⁽ⁱⁱ⁾	10-40 mg qd		Kontraindicirano	Razmotriti više doze ^(vi)
Unos kolesterola ↓ ⁽ⁱ⁾	Ezetimibe ^(iv)	10 mg qd	Gastrointestinalni symptom	Nepoznate interakcije s antiretrovirusnim lijekovima	

- i** Statini su lijekovi prvog izbora; različiti statini imaju različite mogućnosti smanjenja LDLc
- ii, iii, iv** Ciljane vrijednosti LDL-c, vidi str. 31. Bolesnike u kojih je teško postići ciljne vrijednosti, potrebno je uputiti specijalisti ili tražiti konzultaciju.
- 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** Antiretrovirusni lijek može **v** inhibiti (toksičnost statina, ↓ doza) ili **vi** inducirati (=manji učinak statina, ↑ dozu povećati postepeno kako bi se postigla očekivana korist **ii, iii**) izlučivanje statina
- vii** **Iznimka:** Ako se primjenjuje sa DRV/r, započeti s nižom dozom Pravastatina

Bolesti kostiju: Probir i dijagnoza

STANJE	KARAKTERISTIKE	ČIMBENICI RIZIKA	DIJAGNOSTIČKI TESTOVI									
<p>Osteopenija</p> <ul style="list-style-type: none"> Žene u postmenopauzi i muškarci ≥ 50 godina starosti sa T-rezultatom -1 do -2.5 <p>Osteoporoza</p> <ul style="list-style-type: none"> Žene u postmenopauzi i muškarci ≥ 50 godina starosti sa T rezultatom ≤ -2.5 Žene u postmenopauzi i muškarci ≥ 50 godina starosti sa Z-rezultatom ≤ -2 i frakture fragilnih kostiju 	<ul style="list-style-type: none"> Smanjena koštana masa Povećana učestalost fraktura Kod osoba zaraženih HIV-om Asimptomatska bolest do pojave frakture <p>Zajedničko kod osoba zaraženih HIV-om</p> <ul style="list-style-type: none"> Do 60% prevalencije osteopenije Do 10-15% prevalencije Osteoporoze Multifaktorska etiologija Gubitak mineralne gustoće kostiju (BMD) opažena pri započinjanju antiretrovirusnog liječenja Veliki gubitak BMD u početku primjene određenih antiretrovirusnih lijekova⁽ⁱ⁾ 	<p>Razmotrite klasične čimbenike rizika⁽ⁱⁱ⁾</p> <p>Razmotrite primjenu DXA kod svakod bolesnika s više od ≥ 1 navedenog:⁽ⁱⁱⁱ⁾</p> <ol style="list-style-type: none"> Žene u postmenopauzi Muškarci ≥ 50 godina starosti Prethodna fraktura manjeg intenziteta Visoki rizik za pad^(iv) Klinički hipogonadizam (simptomatski, vidi Seksualna disfunkcija) Primjena oralnih glukokortikoida (minimalno 5 mg prednizona na dan kroz više od > 3 mjeseca) <p>U mogućnosti provesti DXA u osoba koji imaju prethodno navedene rizike prije započinjanja antiretrovirusnog liječenja. Procijenite učinak rizičnih faktora na rizik od frakture ključujući rezultate DXA u FRAX® ocjenu (www.shef.ac.uk/FRAX)</p> <ul style="list-style-type: none"> Koristiti samo kod starijih od > 40 godina Rizik kod osoba zaraženih HIV-om može biti podcjenjen Razmotriti HIV kao uzrok sekundarne osteoporoze^(v) 	<p>Denzitometrija (DXA probir)</p> <p>Isključiti sekundarne uzroke osteoporoze ako je gustoća koštane mase abnormalna^(vi)</p> <p>Rendgenske snimke bone kralježnice (lumbalno i torakalno) u slučaju niske gustoće kostiju kralježnice, osteoporoza na DXA, ili značajni gubitak visine ili razvoj kifoze (procjena vertebralne frakture [VFA] koja se bazira na DXA može se koristiti kao alternativa RTG-u bočne kralježnice).</p>									
Osteomalacija	<ul style="list-style-type: none"> Poremećaj mineralizacije kostiju Povećani rizik od prijeloma i bolova u kostima nedostatak vitamina D može uzrokovati Slabost proksimalnih mišića Visoka prevalencija ($> 80\%$) pomanjkanja vitamina D u pojedinim HIV kohortama 	<ul style="list-style-type: none"> Tamna koža Manjkava prehrana Nedovoljno izlaganje suncu Malapsorpcija Pretilost Bubrežno gubljenje fosfata^(vii) 	<p>Izmjeriti razinu 25(OH) vitamina D kod svih osoba kod kojih se rizici prezentiraju</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ng/ml</th> <th>nmol/L</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Deficijencija</td> <td>< 10</td> <td>< 25</td> </tr> <tr> <td>insuficijencija</td> <td>< 20</td> <td>< 50</td> </tr> </tbody> </table> <p>IU slučaju manjka, provjerite razine paratiroidnog hormona (PTH) Uzeti u obzir nadomješanje D vitamina ako je klinički indicirano, vidi str. 39</p>		ng/ml	nmol/L	Deficijencija	< 10	< 25	insuficijencija	< 20	< 50
	ng/ml	nmol/L										
Deficijencija	< 10	< 25										
insuficijencija	< 20	< 50										
Osteonekroza	<ul style="list-style-type: none"> Infarkt epifizne ploče dugih kostiju rezultirajući akutnom boli u kostima Rijetka, ali povećana prevalencija kod HIV-a 	<p>Čimbenici rizika:</p> <ul style="list-style-type: none"> Niska razina CD4+ limfocita T Izloženost glukokortikoidima Intravensko konzumiranje droga 	MRI									

- ⁱ Značajniji gubitak koštane gustoće opaženo pri započinjanju režima liječenja koji sadrži Greater TDF i neke PI. Naknadni dobitak ili gubitak koštane gustoće primjećeno tijekom promjene na ili od antiretrovirusne terapije koja sadrži TDF. Klinički značaj za rizik frakture nije utvrđen.
- ⁱⁱ Klasični čimbenici rizika: starija dob, ženski spol, hipogonadizam, obiteljska anamneza frakture kuka, nizak indeks tjelesne mase (≤ 19 kg/m²), 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)
- ⁱⁱⁱ Ukoliko je T-rezultat normalan, ponoviti nakon 3-5 godina kod grupa 1 i 2, nema potrebe za ponovnim DXA skriningom u grupama 3 i 4 ukoliko ne dođe do promjene čimbenika rizika, a ukoliko se nastavlja primjena steroida, ponoviti probir kod grupe 5.
- ^{iv} Alat za procjenu rizika od pada (Falls Risk Assessment Tool, FRAT) www.health.vic.gov.au/agedcare/maintaining/falls/downloads/ph_frat.pdf
- ^v Iako HIV bolest kao sekundarni rizik u FRAX® nije validiran, uključivanje HIV bolesti kao sekundarnog uzroka u procjenu rizika pomoći će u procjeni rizika u osoba s čimbenicima rizika za frakture zajedno s niskim gustoćom kostiju.
- ^{vi} Uzroci sekundarne osteoporoze uključuju hiperparatiroidizam, hipertiroidizam, malapsorpcija, hipogonadizam/ amenoreja, autoimuna bolest, diabetes mellitus, kronična bolest jetre.
- ^{vii} Dijagnozu i liječenje bubrežnog gubitka fosfata, vidi, **Indikacije i testovi za PBT**

Nedostatak vitamina D: Dijagnoza i liječenje

Vitamin D	Test	Liječenje ⁽ⁱ⁾
Deficijencija: < 10 ng/mL (< 25 nmol/L) ⁽ⁱⁱ⁾ Insuficijencija: < 20 ng/mL (< 50 nmol/L)	25 hidroksi vitamin D (25(OH) vitamin D) U slučaju deficijencije, razmotriti provjeru paratiroidnog hormona (PTH), kalcija, fosfata ⁽ⁱⁱⁱ⁾ , alkaline fosfataze	U slučaju manjka vitamina D, preporuča se nadomještanje. Predloženi su različiti režimi ^(iv) Uzmite u obzir ponovnu provjeru razine 25(OH) vitamina D 3 mjeseca nakon nadomjeska. Nakon nadomještanja, održavajte razinu vitamina D s 800-2000 IU dnevno.
Vitamin D deficijencija je prevalentna i kod osoba koje su zaražene HIV-om kao i kod onih koje nisu—moguće da nije direktno povezana s HIV-om. Čimbenici povezani s niskom razinom vitamina D: <ul style="list-style-type: none"> • Tamna koža • Manjkava prehrana • Izbjegavanje izlaganja suncu • Malapsorpcija • Pretilost • Kronična bolest bubrega • Neki antiretrovirusni lijekovi^(v) 	Provjerite status vitamina D u osoba s anamnezom: <ul style="list-style-type: none"> • niske mineralne gustoće kostiju i/ili Prijeloma • visokog rizika od preloma Razmotrite procjenu statusa vitamin D u osoba kod kojih su prisutni drugi Čimbenici povezani s niskim razinama vitamina D (vidi lijevi stupac)	Nadomjesno liječenje 25(OH) vitamina D je preporučeno u osoba s manjkom vitamina D ^(vi) i: <ul style="list-style-type: none"> • osteoporoza • osteomalacija • povećani PTH (nakon identifikacije uzroka) Razmotriti ponovno testiranje nakon 6 mjeseci nadomjestka vitamina D

- 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 događajima. 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, vidi str. 42. Kombinacija niske razine kalcija + niske razine fosfata +/- visoke razine alkalne fosfataze mogu ukazivati na osteomalaciju i manjak vitamina D.
- iv** Expect that 100 IU vitamin D daily leads to an increase in serum 25(OH)D. Očekujte da će 100 jedinica vitamina D dnevno uzrokovati porast vitamina D u serumu 25(OH) 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 (50 nmol/L) te održati normalne serumske razine PTH. Uzimati zajedno sa kalcijem ukoliko se prehranom ne uzima dovoljno kalcija. Terapijski cilj je održati zdravije kostura; nije dokazano da nadomještanje vitamina D sprječava druge komorbidnosti u osoba zaraženih HIV.
- v** Uloga antiretrovirusne terapije ili specifičnih lijekova nije razjašnjena. Neka ispitivanja ukazuju na povezanost efavirenza s redukcijom 25(OH) vitamina D, ali ne 1.25(OH)D. Inhibitori proteaze mogu utjecati na status vitamina D sprječavajući konverziju 25(OH)D u 1.25(OH)D.
- vi** Implikacije razina vitamina D koje su ispod referentnog fiziološkog praga, ali nisu značajno reducirane kao i vrijednost nadomjesnog liječenja nisu do kraja razjašnjene.

Pristup reduciranja fraktura kod osoba zaraženih HIV-om

Reduciranje rizika od Fraktura	<ul style="list-style-type: none">• Cilj je smanjiti padove utvrđivanjem koji su rizici od padova⁽ⁱ⁾• Osigurati da kroz prehranu imamo dovoljan unos kalcija 1-1.2 g dnevno i vitamina D (800-2,000 IU dnevno)⁽ⁱⁱ⁾• Kada je moguće, provesti skrining za osteoporozu⁽ⁱⁱⁱ⁾ i pratiti nacionalne/regionalne smjernice za liječenja ostoporoze<ul style="list-style-type: none">– Ukoliko smjernice nisu dostupne, razmotrite liječenje bisfosfonatom^(iv) u svih žena u postmenopauzi koje pate od osteoporoze i muškaraca > 50 god. starosti (BMD T-rezultat ≤ -2.5) te osobe koje imaju u anamnezi lomove fragilnih kostiju. Razmotriti liječenje koje se bazira na mjerenju BMD zajedno sa drugim rizicima za frakture, naročito dob.– Koristiti bisfosfonate i osigurati adekvatan unos kalcija i vitamina D– Nema značajne interakcije između bisfosfonata i antiretrovirusnih lijekova– Ako osoba dosad nije liječena antiretrovirusnim lijekovima, razmotriti izbor antiretrovirusnih lijekova koji ne utječu negativno na BMD^(v)– Ukoliko vam je dijagnosticirana osteoporozna i zahtjeva liječenje, razmotrite optimiziranje antiretrovirusne terapije kako bi se očuvala ili poboljšala mineralna gustoća kostiju BMD^(vi)• U kompliciranim slučajevima (npr. mladi muškarac, žena u premenopauzi, učestale frakture unatoč zaštitnoj terapiji za kosti), uputiti specijalisti za osteoporozu• Ukoliko se provodi liječenje bisfosfonatom, ponoviti DXA Nakon 2 godine i ponovo procijeniti potrebu za trajno liječenje nakon 3-5 godina	<ul style="list-style-type: none">i Alat za procjenu rizika od pada (FRAT), vidi www.health.vic.gov.au/aged-care/maintaining/falls/downloads/ph_frat.pdfii Vidi str. 39 Nedostatak vitamina D: Dijagnoza i liječenje.iii Vidi str. 38 Bolesti kostiju: Probir i dijagnoza.iv Liječenje bisfosfonatom s ili : Alendronate 70 mg jednom tjedno po; Risedronat 35 mg jednom tjedno po; Ibandronate 150 mg oralo mjesečno ili 3 mg iv svaka 3 mjeseca; Zoledronic acid 5 mg iv jednom godišnje.v BMD smanjenje je najveće u prvoj godini od započinjanja antiretrovirusnog liječenja, veći je gubitak BMD ukoliko se uzima TDF i određeni PI. Razmotriti odnos rizika/koristi kod primjene ovih lijekova u osoba koje imaju visoki rizik od fraktura.vi U osoba kod kojih je učinkovito antiretrovirusno liječenje, promjena na TDF može dovesti do većeg gubitka BMD dok ukidanje TDF (sa optimizacijom statusa vitamina D) u jednom pokusu na starijim muškarcima s niskim BMD rezultiralo je povećanjem BMD.
---------------------------------------	---	---

Bolesti bubrega: Dijagnoza i liječenje

Dijagnoza bolesti bubrega

		eGFR ⁽ⁱ⁾		
		≥ 60 mL/min	30-59 mL/min	< 30 mL/min
Proteinurija ⁽ⁱⁱ⁾	UP/C ⁽ⁱⁱⁱ⁾ < 50	Redovna kontrola		<ul style="list-style-type: none"> • Provjera rizičnih faktora za kronične bubrežne bolesti te nefrotoksične lijekove uključujući antiretrovirusnu terapiju^(iv) • Prekinuti ili prilagoditi dozu lijeka gdje je potrebno^(v) • Napraviti ultrazvuk bubrega • Ako je prisutna hematurija s bilo kojim stupnjem proteinurije konzultirati nefrologa • Uputiti bolesnika nefrologu ako se pojave nove kronične bubrežne bolesti ili dođe do progresivnog pada eGFR
	UP/C ⁽ⁱⁱⁱ⁾ 50-100			
	UP/C ⁽ⁱⁱⁱ⁾ > 100			

Liječenje bolesti bubrega povezanih s HIV-om^(vi)

Sprječavanje progresije bolesti bubrega	Napomenat
1. Antiretrovirusno liječenje	Započeti s antiretrovirusnom terapijom gdje postoji sumnja na nefropatiju povezanu s HIV-om (HIVAN) ^(vii) ili bolest imunog kompleksa povezanog s HIV-om. Imunorepresivna terapija može imati ulogu u bolesti imunog kompleksa. Preporuča se potvrda histološke dijagnoze biopsijom bubrega.
2. Početak primjene ACE inhibitora ili antagonista angiotensin-II receptora u slučaju : a. Hipertenzije i/ili b. Proteinurije	Praćenje eGFR-a i razine K⁺ pažljivo kod započinjanja terapije ili povećanja doze a. cilj krvnog tlaka: < 130/80 mmHg
3. Opće mjere: a. izbjegavanje nefrotoksičnih lijekova b. Promjena životnih navika (pušenje, tjelesna težina, prehrana) c. Liječenje dislipidemije ^(viii) te dijabetesa ^(ix) d. Prilagoditi dozu prema potrebi gdje je potrebno	Kronične bolesti bubrega i proteinurija su nezavisni čimbenici rizika za kardiovaskularne bolesti

- i eGFR: koristiti aMDRD formula koja se temelji na vrijednostima serum kreatinina, spola, dobi i etniciteta. Cockcroft-Gault (CG) izjednačavanje može se koristiti kao alternativa. Ukoliko prisustvo kronične bubrežne bolesti nije od ranije poznato, potvrditi patološki eGFR unutar dva tjedna. Upotreba COBI-a, DTG-a i pojačanih inhibitora proteaze, je povezano s povećanjem u serumu kreatinina / smanjenju eGFR-a zbog inhibicije of proximal tubularnih kreatinin transportera bez utjecaja na stvarnu glomerularnu filtraciju: razmisliti o novoj odrednoj točki nakon 1-2 mjeseca
- ii Analiza urina: upotrijebiti urinski štapić kako bi se obavio probir na hematuriju. Za probir na proteinuriju, koristiti 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 ii napomenu⁽ⁱⁱⁱ⁾
- iii UP/C u uzorku mokraće je preferiran naspram UA/C jer otkriva ukupni urinarni protein naspram 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 dostupan ali nije odgovarajući odabir za probir na tubularnu proteinuriju kao sekundarnu posljedicu nefrotoksičnosti lijekova (primjerice, tenofovir). Ako se mjere oboje UP/C i UA/C, UP/C > UA/C sugerira tubularnu proteinuriju. 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 Ponoviti eGFR i analizu urina prema tablici za probir, vidjeti str. 5
- v Pogledati **Prilagodba doze antiretrovirusne terapije u slučaju oštećenja bubrežne funkcije**
- vi Zajednički odabir terapije u suradnji s nefrologom
- vii Na HIVAN treba posumnjati kod crne rase I UP/C > 100 mg/mmol te bez prisustva hematurije
- viii Vidi str. 37
- ix Vidi str. 35-36

Nefrotoksičnost uzrokovana antiretrovirusnim lijekovima

Bubrežna abnormalnost*	ARV	Liječenje ^{vi)}
Proksimalna tubulopatija s jednom od kombinacija: Proteinurija: urinarni testni štapić ≥ 1 , ili potvrđeno 1. povećanje u UP/C > 30 mg/mmol ⁱ⁾ 2. Progresivno smanjenje u eGFR-u i eGFR < 90 mL/min ⁱⁱ⁾ 3. Fosfaturija ⁱⁱⁱ⁾ : potvrđena hipofosfatemija sekundarna u odnosu na porast fosfata u urinu	TDF	Procjena: <ul style="list-style-type: none"> Testovi za određivanje proksimalne bubrežne tubulopatije/bubrežni Fanconijev sindromⁱⁱⁱ⁾ Razmotriti bubrežnu bolest kostiju ako je hipofosfatemija bubrežnog porijekla: mjeriti 25(OH) vitamin D, PTH, DEXA Razmotriti prekid terapije tenofovirom ukoliko je: <ul style="list-style-type: none"> Progresivan pad eGFR-a bez drugih dokazanih uzroka. Potvrđena hipofosfatemija bubrežnog porijekla bez drugih dokazanih uzroka Osteopenija/osteoporozna uz prisutnost povećanog curenja fosfata urina
Nefrolitijaza: 1. Kristalurija 2. Hematurija ^{iv)} 3. Leukociturija 4. Bol u slabinama 5. Akutno zatajenje bubrega	IDV ATV (DRV)	Procjena: <ul style="list-style-type: none"> Analiza urina na kristaluriju/analizu kamenca Isključiti druge uzroke nefrolitijaze Snimanje bubrežnog trakta uključujući CT Razmotriti prestanak uzimanja IDV/ATV ako su: <ul style="list-style-type: none"> Potvrđeni kamenci u bubregu Povratna bol u slabinama +/- hematurija
Intersticijski nefritis: 1. Progresivan pad eGFR-a ⁱⁱ⁾ 2. Tubularna proteinurija ⁱⁱⁱ⁾ / hematurija 3. Eozinofilurija (ako je akutna)	IDV ATV ^{v)}	Procjena: <ul style="list-style-type: none"> Ultrazvuk bubrega. Uputiti nefrologu. Razmotriti prestanak uporabe indinavira ako postoji: <ul style="list-style-type: none"> Progresivan pad eGFR-a bez drugih dokazanih uzroka.

- * Upotreba COBI, DTG, RPV, ali i inhibitora proteaze je povezano s povećanjem u serumu kreatinina / smanjenju eGFR-a zbog inhibicije proksimalnih tubulara transportera kreatinina bez oštećujućih aktualnih glomerularnih filtracija: razmotriti novu odrednu točku nakon 1-2 mjeseca
- i UP/C u uzorku urina otkriva ukupni protein u mokraći uključujući protein glomerularnog ili tubularnog podrijetla. Analiza urina metodom testne trake primarno detektira albuminuriju kao marker glomerularne bolesti i neadekvatna je pretraga za detekciju tubularnih bolesti.
- ii eGFR, prema skraćenoj MDRD formuli (Modification of Diet in Renal Disease). Cockcroft-Gault (CG) izjednačavanje može se koristiti kao alternativa.
- iii Vidi Indikacije I testovi za određivanje proksimalne bubrežne tubulopatije (PRT)
- iv Mikroskopska hematurija je uglavnom prisutna
- v ATV može uzrokovati pad u eGFR-u – također i bez klinički detektirane nefrolitijaze – ali točna patologija i klinički značaj ostaju nejasni
- vi Alati za predviđanje rizika bubrežnih bolesti pri uzimanju različitih nefrotoksičnih antiretrovirusnih lijekova je trenutno u razvoju

Indikacije i testovi za određivanje proksimalne bubrežne tubulopatije (PBT)

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

- i** eGFR prema skraćenoj MDRD formuli (Modification of Diet in Renal Disease). Cockcroft-Gault (CG) izjednačavanje može poslužiti kao alternativa.
- 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, α 1- ili β 2 - mikroglobulinuriju, cistatin C, aminoaciduriju
- vi** Računa se kao djelomično izlučivanje fosfata (FEPhos): (PO₄(urin) / PO₄(serum)) / (kreatinin(urin) / kreatinine(serum)) u slučajnom uzorku urina uzetom ujutro 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 (FEMokraćna kiselina): (Mokraćna_kiselina(mokraća) / Mokraćna_kiselina(serum)) / (Kreatinin(mokraća) / Kreatinin(serum)) u slučajnom uzorku mokraće uzetom dok je bolesnik još natašte; abnormalna vrijednost > 0,1

Prilagodba doza antiretrovirusne terapije kod oštećene bubrežne funkcije

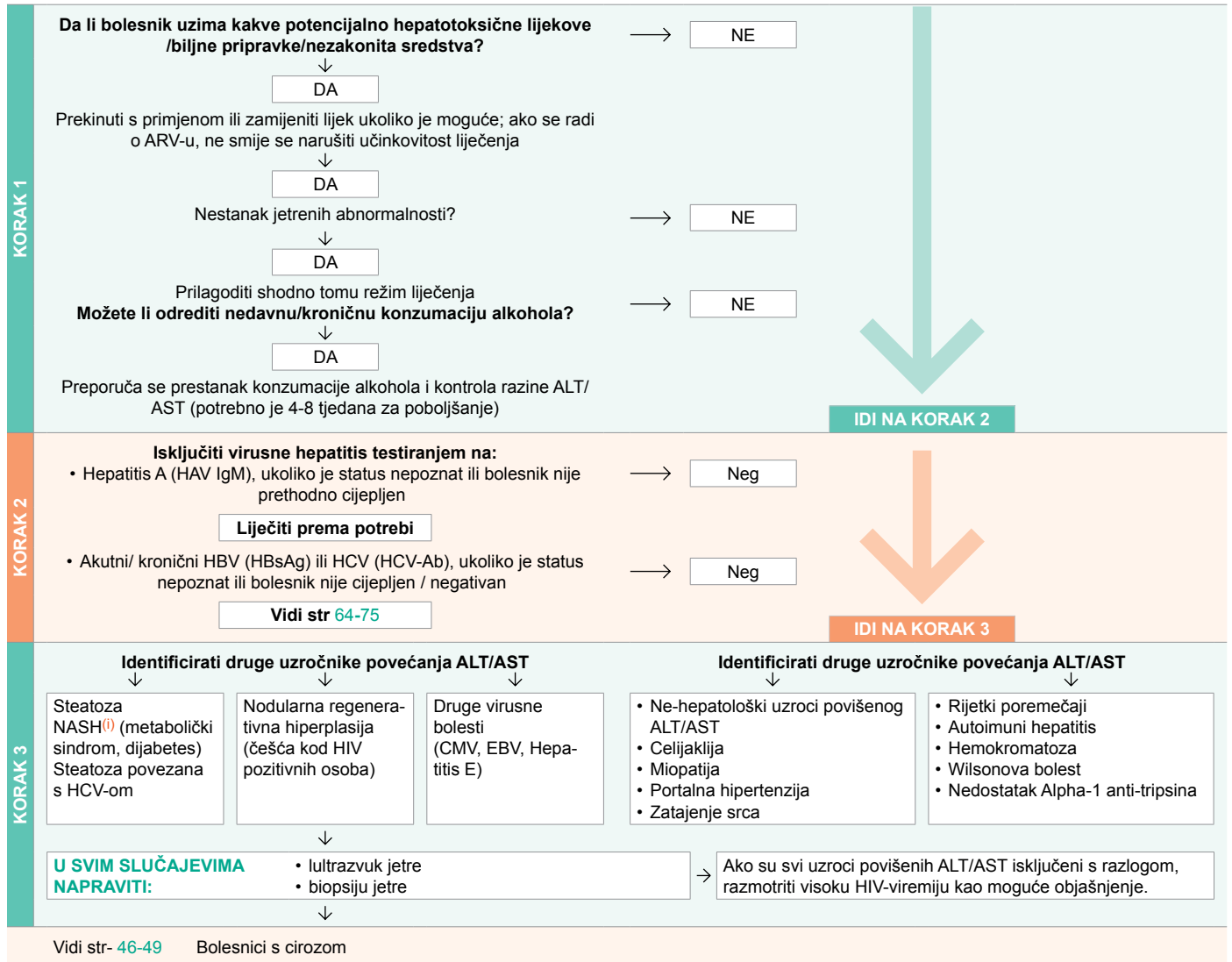
	eGFR ⁽ⁱ⁾ (mL/min)					Hemodijaliza
	≥ 50	30-49	10-29	< 10		
NRTI						
ABC	300 mg q12h	Nije potrebna prilagodba doze	Nije potrebna prilagodba doze	Nije potrebna prilagodba doze		
ddl⁽ⁱⁱ⁾	≥ 60 kg	400 mg q24h	200 mg q24h	150 mg q24h	> 60 kg: 100 mg/24h	
	< 60 kg	250 mg q24h	125 mg q24h	100 mg q24h	< 60 kg: 75 mg/24h	
d4T	> 60 kg	30 mg q12h	15 mg q12h	15 mg q24h	15 mg q24h	15 mg q24h AD ^(iv)
	< 60 kg	40 mg q12h	20 mg q12h	20 mg q24h	20 mg q24h	20 mg q24h AD ^(iv)
FTC		200 mg q24h	200 mg q48h	200 mg q72h	200 mg q96h	200 mg q96h
3TC		300 mg q24h	150 mg q24h	100 mg q24h ⁽ⁱⁱⁱ⁾	50-25 mg q24h ⁽ⁱⁱⁱ⁾	50-25 mg q24h ⁽ⁱⁱⁱ⁾ AD ^(iv)
TDF^(vii)		300 mg q24h	300 mg q48h	Ne preporuča se (300 mg q72-96h, ako nema drugog izbora)	Ne preporuča se (300 mg q7d, ako nema drugog izbora)	300 mg q7d AD ^(iv)
ZDV		300 mg q12h	Nije potrebna prilagodba doze		100 mg q8h	100 mg q8h
ABC/3TC	Koristiti individualne lijekove					
ZDV/3TC						
ZDV/3TC/ABC						
TDF/FTC	q24h	q48h	Koristiti individualne lijekove			
NNRTI						
EFV	600 mg q24h	Nije potrebna prilagodba doze				
ETV	200 mg q12h	Nije potrebna prilagodba doze				
NVP	200 mg q12h	Nije potrebna prilagodba doze				

	eGFR ⁽ⁱ⁾ (mL/min)				Hemodijaliza
	≥ 50	30-49	10-29	< 10	
PIs					
ATV/r	300/100 mg q24h	Nije potrebna prilagodba doze ^(v,vi)			
DRV/r	800/100 mg q24h 600/100 mg q12h	Nije potrebna prilagodba doze ^(v)			
FPV/r	700/100 mg q12h	Nije potrebna prilagodba doze ^(v)			
LPV/r	400/100 mg q12h	Nije potrebna prilagodba doze ^(v)			
SQV/r	1000/100 mg q12h	Nije potrebna prilagodba doze ^(v)			
TPV/r	500/200 mg q12h	Nije potrebna prilagodba doze ^(v)			
Other ART					
RAL	400 mg q12h	Nije potrebna prilagodba doze ^(v) (doza AD ^(iv))			
TDF/FTC/COBI/EVG	inicirati ako eGFR < 70 mL/min	Prekinuti ako eGFR < 50 mL/min			
MVC: istovremena primjena bez CYP3A4 inhibitora^(viii)	300 mg q12h	Nije potrebna prilagodba doze			
MVC: istovremena primjena s CYP3A4 inhibitorom^(viii)	ako eGFR < 80 mL/min 150 mg q24h ^(viii) osim: 150 mg q12h ako je istovremena primjena s FPV/r				

- i eGFR prema skraćenoj MDRD formuli (Modification of Diet in Renal Disease). Cockcroft-Gault (CG) izjednačavanje može se koristiti kao alternativa.
- ii Smanjiti dozu ako se kombinira s TDF.
- iii 150 mg udarna doza
- iv AD: 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 alternativne inhibitore proteaze ako postoji anamneza kronične bubrežne bolesti
- vii Povezano s nefrotoksičnošću; razmotriti alternativnu antiretrovirusnu terapiju ako postoji anamneza kronične bubrežne bolesti
- viii Vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za specifične preporuke, lijek koristiti s oprezom ako je GFR < 30 ml/min

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

Identificirati potencijalne uzroke povećanja jetrenih enzima, koristeći sljedeće korake:



ⁱ Nealkoholni steatohepatitis

Ciroza jetre: klasifikacije i praćenje

Child-Pugh klasifikacija težine ciroze

	točka *		
	1	2	3
Ukupni bilirubini, mg/dL (μmol/L)	< 2 (< 34)	2-3 (34-50)	> 3 (> 50)
Serum albumin, g/L (μmol/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



Ciroza jetre: liječenje

Liječenje bolesnika s cirozom treba provesti u suradnji sa stručnjacima za bolesti jetre. Općenitije smjernice za liječenje opisane su u nastavku. Za prilagodbu doza antiretrovirusne terapije, vidi [Prilagodba doza antiretrovirusne terapije pri oštećenoj funkciji jetre](#).

U posljednjem stadiju ciroze jetre (ESLD), upotreba efavirencna može povećati rizik simptoma centralnog živčanog sustava.

Antiretrovirusna terapija, ako nije drugačije naznačeno, također omogućuje poboljšanje osobi s cirozom.

Vidi [Dijagnoza i liječenje hepatorenalnog sindroma \(HRS\)](#).

Liječenje hipervolemijske hiponatrijemije	Strategija liječenja jetrene encefalopatije (HE)
<ol style="list-style-type: none"> Ograničenje uzimanja tekućine: 1000-1500 mL/na dan Ako ograničenje unosa tekućine nema učinka, koristiti oralno tolvaptan <ol style="list-style-type: none"> s primjenom treba započeti u bolnici s dozom od 15 mg/dan slijedećih 3-5 dana, zatim titrirati na 30-60 mg/dan do no malnih vrijednosti s-Na; Dužina terapije nepoznata (efikasnost/sigurnost je utvrđena samo u kratkoročnim studijama (1 mjesec)) S-Na treba pomno nadzirati pogotovo tijekom primjene prvih dana, modifikacija doze ili ako se promijeni klinička slika. nagla promjena u koncentraciji s-Na (> 8 mmol/dan) potrebno je izbjegavati radi sprječavanja osmotskog sindroma Demijelinizacije. Osoba može biti otpuštena nakon stabilizacije s-Na razine bez potrebe dodatne prilagodbe doze lijeka. 	<p>Opće liječenje</p> <ol style="list-style-type: none"> Identificirati i liječiti čimbenike precipitacije (krvarenje u probavnom traktu, infekcija, pred-bubrežna azotemija, zatvor, sedativi) Kratkoročno (< 72 sata) ograničenje proteina može se razmatrati ako je HE jaka. <p>Specifična terapija</p> <p>Laktuloza 30 cm³ oralno svaka 1-2h do pražnjenja crijeva, tada prilagoditi dozu koja će rezultirati 2-3 formirana crijevna pokreta po danu (uobičajeno 15-30 cm³ oralno bd)</p> <p>Enema s laktulozom (300 cm³ u 1L vode) kod osoba koje ne mogu uzeti oralno. Laktuloza može biti prekinuta kada se ukloni uzročnik.</p>

Strategija liječenja kod nekomplikiranog ascitesa	
Opće liječenje	<ul style="list-style-type: none"> Liječiti ascites nakon liječenja drugih komplikacija Izbjegavati nesteroidne protuupalne lijekove Profilaksa norfoklacinom (400 mg oralno, qd) u osoba s 1 razinom proteina u ascitesu < 1.5 mg/dL, 2 oštećenom bubrežnom funkcijom (razina serumskog kreatinina > 1.2 mg/dL, BUN > 25 mg/dL), 3 s-Na razina < 130mE g/L, ili 4 teško zatajenje jetre (Child Pugh rezultat > 9 bodo-va s razinom s-bilirubin > 3 mg/dL)
Specifično liječenje	<ul style="list-style-type: none"> Ograničenje unosa soli na 1 do 2 g/danu. Liberalizirati ako to rezultira slabim unosom hrane. Paracenteza velikih volumena kao početna terapija samo kod pacijenata s napetim ascitesom. Primijeniti intraveniski albumin (= 6-8 g/L ascitesa uklonjeno)
Kontrola i ciljevi	<ul style="list-style-type: none"> Prilagoditi dozu diuretika svakih četiri do sedam dana Bolesnika treba vagati najmanje jednom tjedno a BUN, kreatinin i elektrolite mjeriti svakih 1-2 tjedna dok se doza prilagođava. Udvostručiti dozu diuretika ako: gubitak težine < 2 kg potjednu I BUN, kreatinin i elektroliti su stabilni. Prepoloviti dozu diuretika ili prekinuti s primjenom ako je: gubitak težine ≥ 0.5 kg/dan ili ako postoje abnormalnosti u BUN-u, kreatininu ii elektrolitima. Maksimalna doza diuretika spironolaktona (400 mg qd) i furosemid (160 mg qd).

Prehrana cirotičnog bolesnika	
<ul style="list-style-type: none"> Potrebne kalorije 25-30 Kcal/Kg/dan normalne tjelesne težine Proteinske potrebe Ograničenje proteina se ne preporuča (vidi gore za iznimke ako je HE) 	<ul style="list-style-type: none"> Tip: bogat razgranatim lancima (nearomatskim) aminokiselina neke studije idu u prilog tvrdnji da parenteralni proteini nose manji rizik od encefalopatije jer ih bakterijedebelog crijeva ne pretvaraju u NH3 Mikronutrijenti Mg i Zn

Analgezija u bolesnika sa zatajenjem jetre	
<ul style="list-style-type: none"> Acetaminofenon se može koristiti; paziti na dnevne doze (max 2 g/dan) Nesteroidni protuupalni lijekovi generalno se izbjegavaju, predispozicija osoba s cirozom za razvoj krvarenja u probavnom traktu. Bolesnici s dekompenziranom cirozom su pod rizikom bubrežne insuficijencije uzrokovane Nesteroindnim protuupalnim lijekovima. 	<ul style="list-style-type: none"> Opioidni analgetici nisu kontraindicirani ali se moraju koristiti s oprezom kod osoba s prethodnom jetrenom encefalopatijom

Probir na hepatocelularni karcinom	
<ul style="list-style-type: none"> Ultrazvuk (US) svakih 6 mjeseci alpha-fetoprotein je suboptimalni alat za nadzor zbog niske senzitivnosti i specifičnosti U slučaju sumnjivih lezija na US, uraditi CT skener (+arterijalna faza) ili dinamički kontrastni MRI Potvrditi dijagnozu aspiracijom finom iglom ili biopsijom ako su CT skener ili MRI inkonzluzivni. 	

Kada predložiti transplantaciju jetre Što ranije budući da bolest brzo napreduje	
= MELD ⁽ⁱⁱ⁾ rezultat 10-12 (navođenje na 15)	
Dekompenzirana ciroza (najmanje jedna od komplikacija)	
<ul style="list-style-type: none"> Ascites Jetrena encefalopatija Krvarenje iz varikoziteta Spontani bakterijski peritonitis Hepatorenal sindrom Hepatopulmoralni sindrome Hepatocelularni karcinom 	

- i Alfa-fetoprotein može se izraziti u µg/L (presječna vrijednost od 400 ostaje ista)
- ii Zajednička jedinica za S-kreatinin i S-bilirubin je mg/dL. MELD rezultat = 10 {0.957 Ln (serum kreatinina (mg/dL)) + 0.378 Ln (ukupni bilirubin (mg/dL)) + 1.12 Ln (INR) + 0.643}. Vidi www.mdcalc.com/meld-score-model-for-end-stage-liver-disease-12-and-older/

Dijagnoza i liječenje hepatorenalnog sindroma (HRS)

Dijagnoza	Uzmite u obzir HRS u bolesnika s cirozom i ascitesom te s razinom kreatinina od > 1,5 mg/dl. To je dijagnoza isključivanja - prije dijagnosticiranja potrebno je isključiti i liječiti sljedeće: <ul style="list-style-type: none"> • Sepsu (potrebno je napraviti pankulturu za bolesnika) • Depleciju volumena (krvarenje, proljev, prekomjerna diureza) • Vazodilatatore • Organsko zatajenje bubrega (sediment mokraće; ultrazvuk bubrega) Potrebno je prekinuti diuretike, a intravaskularni volumen povećati intravenskim albuminom. Ako bubrežna disfunkcija i dalje prisutna, dijagnosticirajte HRS.		
Preporučena terapija	Transplantacija jetre (prioritet ovisi o MELD rezultatu). Ako je osoba na transplantacijskoj listi, rezultat MELD treba ažurirati dnevno te obavijestiti o tome transplantacijski centar.		
Alternativa (premošćujuća terapija)	Vazokonstriktori	oktreoitid	100-200 mcg subkutano dva puta dnevno → Cilj je povisiti arterijski tlak za 15 mm HG
		+ midodrin	5-15 mg oralno dva puta dnevno
		ili Terlipressin ⁽ⁱ⁾	0.5-2.0 mg iv svakih 4-6 sati
	također iv albumin (oboje najmanje 7 dana)		50-100 g iv qd

- ⁱ Tesamorelin (factor otpuštanja hormona rasta) pokazao je smanjenje volumena visceralnog masnog tkiva ali se taj učinak izgubio prilikom prekida; lijek trenutno nije odobren u Europi

Prilagodba doza antiretrovirusne terapije kod bolesnika s poremećenom funkcijom jetre

NRTI	
ABC	Child-Pugh rezultat 5–6: 200 mg bd (upotreba oralne otopine)
	Child-Pugh rezultat > 6: kontraindicirano
ddl	kontraindicirano
	Ako se koristiti nema prilagodbe doze
d4T	kontraindicirano
	Ako se koristiti nema prilagodbe doze
FTC	Nema prilagodbe doze
3TC	Nema prilagodbe doze
TDF	Nema prilagodbe doze
TDF/FTC	Nema prilagodbe doze
ZDV	Smanjiti dozu za 50% ili udvostručiti interval između doza ako je Child-Pugh rezultat > 9
NNRTI	
DLV	Nema preporuka za doziranje; koristiti oprezno u bolesnika s oštećenjem jetre
EFV	Nema preporuka za doziranje; koristiti oprezno u bolesnika s oštećenjem jetre
TDF/FTC/EFV	Nema preporuka za doziranje; koristiti oprezno u bolesnika s oštećenjem jetre
ETV	Child-Pugh rezultat < 10: nema prilagodbe doze
NVP	Child-Pugh rezultat > 6: kontraindicirano

PI	
ATV	Child-Pugh rezultat 7–9: 300 mg jednom dnevno
	Child-Pugh rezultat > 9: ne preporuča se
	Povećanje doze RTV se ne preporuča u bolesnika s oštećenjem jetre (Child-Pugh rezultat > 7)
DRV	Blago do umjereno oštećenje jetre: nije potrebna prilagodba doze
	Jako oštećenje jetre: nije preporučljivo
FPV	Bolesnici koji nisu prethodno primali inhibitore proteinaze:
	Child-Pugh rezultat 5–9: 700 mg bd
	Child-Pugh rezultat 10–15: 350 mg bd
	Bolesnici koji su liječeni inhibitorima proteinaze:
	Child-Pugh rezultat 5–6: 700 mg bd + RTV 100 mg qd
	Child-Pugh rezultat 7–9: 450 mg bd + RTV 100 mg qd
Child-Pugh rezultat 10–15: 300 mg bd + RTV 100 mg qd	
IDV	Blago do umjereno zatajenje jetre: 600 mg q8h
LPV/r	Nema preporuka za doziranje; koristiti oprezno u bolesnika s oštećenjem jetre
NFV	Blago oštećenje jetre: nije potrebna prilagodba doze
	Umjereno do jako oštećenje jetre: ne preporuča se
RTV	Proučiti preporuke za primarne inhibitore proteaze
SQV	Blago do umjereno oštećenje jetre: koristiti s oprezom
	Jako oštećenje jetre: kontraindicirano
TPV	Child-Pugh rezultat < 7: koristiti s oprezom
	Child-Pugh rezultat > 6: kontraindicirano
FI	
ENF	Nema prilagodbe doze
CCR5 Inhibitori	
MVC	Nema preporuka za doziranje. Koncentracije će se vjerojatno povećati kod bolesnika s oštećenjem jetre
INSTI	
RAL	Nema prilagodbe doze

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

Lipodistrofija: Prevencija i liječenje

LIPOATROFIJA	LIPOHIPETROFIJA
<p>Prevencija</p> <ul style="list-style-type: none"> • Izbjegavati d4T i ZDV ili preventivno prijeći na neki drugi lijek • Režimi koji sadrže inhibitore proteinaze potpomognute ritonavinom vode ka većem debljanju udova nego režimi koji sadrže NNRTI. • Režimi u kojima se ne primjenjuje NRTI uzrokuju veći porast masnog tkiva u odnosu na režime s NRTI. • CCR5 i inhibitori integraze nisu povezani s lipoatrofijom u ispitivanjima lijeka za potrebe registracije iako ne i u službenim komparativnim studijama 	<p>Prevencija</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nema dokazane strategije. • ATZ/r povezan je s većim porastom težine nego EFV • Očekivani porast težine s učinkovitom antiretrovirusnom terapijom odražava tip odgovora "povratak u zdravlje" • Redukcijom tjelesne težine ili izbjegavanjem dobivanja na težini može se smanjiti visceralna pretilost • Izbjegavajte inhalaciju flutikazona (te po mogućnosti drugih inhaliranih korti- Kosteorida s inhibitorima proteinaze potpomognutim ritonavinom jer može uzrokovati Cushingov sindrom ili insuficijenciju nadbubrežne žlijezde
<p>Liječenje</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modifikacija antiretrovirusne terapije <ul style="list-style-type: none"> — zamjena d4T ili ZDV u ABC ili TDF: <ul style="list-style-type: none"> — Samo promjena ART-a djelomično nadoknađuje masno tkivo; povećanje ukupnog masnog tkiva ekstremiteta ~400-500 g/godišnje — rizik od toksičnosti novih lijekova, vidi Nuspojane antiretrovirusnih lijekova i klase lijekova — Zamijeniti s kombinacijom koja ne sadrži NRTIs <ul style="list-style-type: none"> — Povećanje u ukupnom masnom tkivu ~400-500 g/godišnje — Može povećati rizik od dislipidemije • Kirurška intervencija <ul style="list-style-type: none"> — Ponuditi korekciju samo u slučaju lipoatrofije lica 	<p>Liječenje</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dijetalna prehrana i vježbanje mogu smanjiti visceralnu pretilost; <ul style="list-style-type: none"> — Malo dostupnih podataka, moguće smanjenje visceralnog masnog tkiva te poboljšanje osjetljivosti na inzulin i lipide u krvi, posebno kod Lipohipertrofije povezane s pretilošću — Nema prospektivnih studija u HIV-bolesnika koje bi definitivno odredile stupanj prehrane ili vježbanja potrebnog za održavanje smanjenog visceralnog masnog tkiva. — može pogoršati potkožnu lipoatrofiju • Farmakološke intervencije za liječenje lipohipertrofije ne postižu dokazano dugotrajno učinke te mogu izazvati nove komplikacije ; • Hormon rasta <ul style="list-style-type: none"> — smanjuje adipozno visceralno tkivo — može pogoršati potkožnu lipoatrofiju te rezistenciju na inzulin • Tesamorelin⁽¹⁾ • Metformin <ul style="list-style-type: none"> — smanjuje visceralno masno tkivo kod osoba rezistentnih na inzulin — može pogoršati potkožnu lipoatrofiju • Kirurško liječenje može se primijeniti kod lokaliziranih lipoma /vratne grbe <ul style="list-style-type: none"> — trajanje učinka varira

ⁱ Vidi Dijagnoza i liječenje heptatorenalnog sindroma (HRS)

Hiperlaktatemija i laktička acidoza: Dijagnoza, prevencija, liječenje

Faktori rizika	Prevencija/dijagnoza	Simptomi
<ul style="list-style-type: none"> • Primjena of ddI > d4T > ZDV • HCV/HSV koinfekcija • Primjena ribavirina • Bolesti jetre • Niski broj CD4 limfocita • Trudnoća • Ženski spol • Pretilost 	<ul style="list-style-type: none"> • Izbjegavati kombinaciju d4T + ddI • Rutinska kontrola koncentracije laktata u serumu se ne preporuča – ne predviđa rizik laktičke acidoze. • Mjerenje koncentracije laktata u serumu, bikarbonata te analize plinova u arterijskoj krvi + pH indiciran pri sumnji na hiperlaktatemiju • Pažljiva kontrola simptoma ako factor rizika > 1 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperlaktatemija: neobjašnjiva mučnin, abdominalna bol, hepatomegalija, povišeni ALT i/ili AST, gubitak težine • Acidemija: astenija, dispneja, aritmije • Sindrom nalik Gullian-Barreovom sindromu

Liječenje

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

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

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

Zaprimiti bolesnika u bolnicu. Prekinuti primjenu NRTI. Osigurati intravensku infuziju. Dati bolesniku vitaminske dodatke (vitamin B complex forte 4 ml bd, riboflavin 20 mg bd, thiamine 100 mg bd; L-carnitine 1000 mg bd), iako je korisnost nedokazana.

Putovanje

Opće mjere opreza	<ul style="list-style-type: none">• Odogoditi putovanje dok bolesnik nije klinički stabilan a liječenje uspostavljeno.• Osigurati recept za lijekove te referentno pismo za nenadane situacije (hitne intervencije)• Osigurati medicinsku dokumentaciju za osobne potrebe nabavke lijekova/štrcaljki• Raspodijeliti antiretrovirusnu terapiju u koferu i ručnoj prtljazi• Voditi računa o lažnim lijekovima
ART	<ul style="list-style-type: none">• Održavati konstantno vrijeme primjene lijeka (npr. 23 h) pri mijenjanju vremenskih zona skratiti vrijeme do sljedeće doze kada letite na istok
Priznati povećanu osjetljivost⁽ⁱ⁾ osoba koje žive s HIV-om	<p>1. Pripaziti na higijenu hrane</p> <ul style="list-style-type: none">• bakterijski enterokolitis npr. Salmonella, Shigella, Campylobacter• Crijevne parazitoze, npr. Ciklospora, Kriptosporidij, Izospora, Mikrosporidij <p>2. Prevenirati ubode insekata</p> <ul style="list-style-type: none">• Repelenti (DEET ≥ 30%, Permetrin)• Malaria kemoprofilaksa/hitno liječenje⁽ⁱⁱ⁾• Žuta groznica, vidi str. 55• Lišmanijozna• Čuvati se buha (psi)

Savjeti o restrikcijama pri putovanju – vidi www.hivtravel.org

- ⁱ Veća osjetljivost zbog HIV-uzrokovanog uništenja GALT, nizak CD4
- ⁱⁱ Prema riziku od malarije na putničkim odredištima I nacionalnim smjernicama; savjetovanje o adherenciji (privrženost terapiji) je izrazito važno kod osoba koje posjećuju prijatelje I rodbinu. Vidi [Interakcija između lijekova za malariju I antiretrovirusne terapije](#)

Interakcija između lijekova za malariju i antiretrovirusne terapije

Utjecaj antiretrovirusne terapije na lijekove za malariju te ključne metabolite

Legenda:

Strelice ukazuju na učinak antiretrovirusne terapije na lijekove za malariju/ključne metabolite

Zeleno Ne očekuju se klinički značajne interakcije

Narančasto moguće interakcije (uzmite u obzir liječenje prije puta te terapijski nadzor lijeka)

Crveno klinički značajna interakcija, ne koristiti ili koristiti s oprezom

Mefloquine (M)		
Ključna metabolička indikacija	CYP 3A4 Profilaktičko liječenje	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV) RPV, RAL, MVC, DTG	↓	Ne
PI, COBI	→	Ne
	↑ M može smanjiti PI/COBI (RTV ca 35%)	Potencijalni

Artemisinins (A)		
Artemisinins I njegov ključni metabolit, dihydroartemisinin, su aktivne tvari		
Ključna metabolička indikacija	CYP 2B6, 3A4, 2C19 liječenje	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	↓ A & dihydroartemisinin; A & metaboliti smanjuju NVP, ali ne EFV/ETR	Ne primjeniti ili koristiti s oprezom
RPV, RAL, MVC, DTG	→ A može smanjiti RPV, MVC	Potencijalni
PI, COBI	↑ Povećati A: pratiti toksičnost (jetra)	Potencijalni

Lumefantrin (L)		
Ključna metabolička indikacija	CYP 3A4 Liječenje	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	↓	Potencijalni
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Ne
PI, COBI	↑ LPV povećava L 2-3x	Ne primjeniti ili koristiti s oprezom

Atovaquone (A), Proguanil		
<ul style="list-style-type: none"> Atovaquone povećava razinu ZDV za 35% Sinerģija s lijekom atovaquone je povezana s proguanilom, a ne njegovim aktivnim metabolitom; stoga se pretpostavlja da nema neto učinka na indukciju/inhibiciju 		
Ključna metabolička indikacija	CYP 2C19 Profilaktičko liječenje	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	↓ ETV je povećan	Potencijalni
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Ne
PI, COBI	↓ At & P Uzeti s masnim jelom, razmotriti povećanje doze	Potencijalni

Doksiciklin		
Ključna metabolička indikacija	N/A Profilaksa	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	Možda ↓	Potencijalni
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Ne
PI, COBI	→	Ne

Chloroquine		
Ključna metabolička indikacija	CYP 3A4, 2D6 Liječenje	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	→	Ne
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Ne
PI, COBI	→	Ne

Quinine (Q)		
Ključna metabolička indikacija	CYP 3A4, 2D6 Liječenje	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	↓ Razmotriti povećanje doze	Potencijalni
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Ne
PI, COBI	↑ RTV povećava Q 4x: razmotriti smanjenje doze, pratiti toksičnost (tinitus). CAVE: PI & Q produžuje QT	Potencijalni

Primaquine		
Ključna metabolička indikacija	CYP 1A2, 2D6, 3A4 (Profilaksa) Liječenje	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	Nije dostupno	Potencijalni
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Ne
PI, COBI	Nije dostupno	

Cijepljenje

<ul style="list-style-type: none"> • Cijepiti prema nacionalnim smjernicama za zdravu populaciju • Odgoditi polisaharidno cijepljenje dokl CD4 \geq 200 stanica/μL • Razmotriti ponavljanje cijepljenja učinjenog kod CD4 < 200 stanica/μL (CD4% < 14) slijedeći adekvatnu imunološku rekonstituciju • S obzirom da odgovor na cijepljenje može biti znatni niži u osoba koje žive s HIV-om, treba razmotriti titar antitijela za procjenu učinkovitosti 	<ul style="list-style-type: none"> • Za oslabljena živa cjepiva⁽ⁱ⁾ (pored ograničenja za opću populaciju): <ul style="list-style-type: none"> • *varičela, zaušnjaci, ospice, rubeola, žuta groznica kontraindicirano ako CD4 < 200 stanica/μL (14%) i/ili AIDS • oralno cjepivo za tifoidnu groznicu, polio (OPV) kontraindicirano budući da postoje neaktivna cjepiva
---	--

Infekcija	Opravdanost cijepljenja u osoba s HIV-om	Napomena
Virus influence	Učestalija pojava upale pluća	Godišnje
Humani Papilloma Virus (HPV)	Podijeljeni rizik s HIV-om od dobivanja infekcije. Viša stopa carcinoma cerviksa i anusa	Ako postoji infekcija HPV-om, efikasnost cjepiva je upitna
Hepatitis B Virus (HBV)	Podijeljeni rizik s HIV-om od dobivanja infekcije. HIV ubrzava napredak bolesti jetre	Cijepiti ako osoba seronegativna. Razmotriti duplu dozu (40 μ g) i intradermalno cijepljenje kod ne-respondera, posebice u onih s niskim CD4 i visokom viremijom. Ponoviti doze dok HBs antitijela \geq 10 IU/L / \geq 100 IU/L prema nacionalnim smjernicama. Vidi str. 64
Hepatitis A Virus (HAV)	Prema profilu rizičnosti (putovanje, MSM, IVDU, aktivni hepatitis B ili C infekcija)	Cijepiti ako osoba seronegativna. Provjeriti titar protutijela u populaciji s profilom rizičnosti Vidi str. 64
<i>Neisseria meningitidis</i>	Kao opća populacija	Koristiti konjugirano cjepivo (2 dozeako dostupno, onda nastaviti s polisaharidnim cjepivom
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Učestalija pojava te ozbiljnost invazivne bolesti	Razmotriti konjugirano 13-valentno cjepivo umjesto PPV-23 polisaharidnog cjepiva ako je dostupno ⁽ⁱⁱ⁾ Razmotriti jedan buster s PPV-23 nakon 5 godina ⁽ⁱⁱⁱ⁾
Varicella Zoster Virus (VZV)	Učestalija pojava te ozbiljnost oboje vodenih kozica i herpes zoster	Cijepiti ako osoba seronegativna Za kontraindikacije, vidi*
Virus žute groznice	Obvezatno za putovanje u određene zemlje (ako ne postoji realni rizik izlaganja ponijeti pismo izuzeća)	Kontraindicirano ako u prošlosti ili trenutno hematološka neoplazija ili resekcija/zračenje timusa Relativno kontraindicirano od > 60 godina Za ostale kontraindikacije, vidi*

- i Živa cjepiva dati istovremeno ili u intervalima od 4 tjedna
- ii 13-valentno konjugirano cjepivo može zamijeniti 23-valentno polisaharidno cjepivo kao više imunogeno
- iii Opetovano bustiranje može oslabiti imunološki odgovor.

Spolno i reproduktivno zdravlje osoba koje žive s HIV-om

Probir pitanja o seksualnom i reproduktivnom zdravlju te seksualnom funkcioniranju treba rutinski pitati u svakom HIV savjetovanju.

Spolni prijenos HIV-a

Učinkovite mjere za smanjenje spolnog prijenosa HIV uključuju:

Mjere	Napomena
Upotreba muškog ili ženskog perzervativa	• Efektivno u liječenim i neliječnim osobama koje žive s HIV-om
Postekspozicijska profilaksa (PEP)	• Razmotriti nakon situacija analnog ili vaginalnog snošaja, ako jedan partner ima dete-ktabilnu HIV viremiju a drugi partner je seronegativan • Započeti što ranije a u roku od 72 sata nakon spolnog odnosa.
Antiretrovirusna terapija za HIV+ partnera	• Smatra se učinkovitim od 6 mjeseca potpuno djelotvorne ART ako nema aktivne SPB. • Razmotriti u npr. parova različitih serostatusa ⁽¹⁾

i Vidi str. 7

Testiranje i liječenje spolno prenosivih bolesti (SPB)

Testiranje na SPB treba biti ponuđeno svim spolno aktivnim HIV-pozitivnim osobama u vrijeme postavljanja HIV dijagnoze, nakon toga svake godine, ili u bilo koje vrijeme kada su se pojavili simptomi SPB. Dijagnostički postupak treba slijediti lokalne ili nacionalne preporuke. Više sveobuhvatnih savjeta može se naći na www.iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.htm

Slijedeće SPB treba univerzalno razmotriti u HIV-pozitivnih osoba te njihovih seksualnih partnera:

	Liječenje	Napomena
Klamidija	Razmotriti Doxycycline (100 mg bd 7-10 dana) ili Ofloxacin (200 mg bd), Erythromycin (500 mg qd 7 dana) ili Azithromycin (1 g jednom). ZA Lymphogranuloma venereum razmotriti Doxycycline (100 mg bd najmanje 3 tjedna)	• Može uzrokovati na terapiju otporan proktitis kod HIV-pozitivnih MSM-a • Razmotriti koinfekciju s Neisseria gonorrhoeae
Gonoreja	Terapija preporučena prema geografskim profilima rezistencije. Ceftriaxone 500 mg im kao jedna doza zajedno s Azithromycinom 2 g kao jedna doza po.	• Može uzrokovati proktitis, prostatitis i epididimitis • U žena često asimptomatski • Fluroquinolone rezistencija je opsežna
HBV infekcija HCV infekcija	Vidi tablice HIV/HCV ili HIV/HBV koinfekcije, str. 64, 66-79	• Prekid TDF, 3TC ili FTC može dovesti do reaktivacije HBV • Klasteri akutne HCV infekcije u HIV-pozitivnih MSM-a diljem Europe
HPV infekcija	Liječenje genitalnih bradavica je izazovan. Razmotriti operativno uklanjanje laserskom kirurģijom, infracrve-nom koagulacijom, krioterapijom itd. Liječenje oboje pre-invazivnih cervikalnih lezija kao i vanjskih i unutarnjih analnih lezija treba slijediti lokalne ili nacionalne preporuke	• infekcija je uglavnom asimptomatska; relaps genitalnih bradavica je čest • Cervikalni PAP bris test preporučen u svih HIV-pozitivnih žena • Analni HPV test i PAP bris treba razmotriti u svih HIV-pozitivnih osob koje prakticiraju analni seks • Razmotriti anoskopiju visoke rezolucije u slučaju sumnjivih citoloških nalaza (rektalna palpacija ili vanjski pregled nije dovoljan)
HSV2 infekcija	Primarna infekcija: Acyclovir (400–800 mg po td) ili Valacyclovir (500 mg bd) 5 dana	• Liječenje samo HSV2 ne prevenira HIV-transmisiju I samo skromno sprječava progresiju HIV bolesti.
Sifilis	Primarni/sekundarni sifilis: Benzathine Penicillin G (2.4 milijuna IU im kao jedna doza). Kasni latentni sifilis I sifilis nepoznatog trajanja: Benzathine Penicillin (2.4 mil IU im tjedno na dane 1, 8 i 15); alternative kao što su Doxycycline (100 mg bd), ili Erythromycin (2 g/dan) 2 tjedna smatraju se manje učinkovitim. Neurosifilis: Penicillin G (6 x 3 - 4 milijuna IU iv najmanje 2 tjedna)	• 7Očekivati atipičnu serologiju i kliničku sliku • Razmotriti test cerebralne spinalne tekućine (CSF) u osoba s neurološkim simptomima (dokazi za specifična antitijela proizvedena intratekalno, pleocytosis itd..) • Uspješna terapija čisti kliničke simptome i/ili smanjuje VDRL test Najmanje za 2 stupnja titra • Serologija ne može razlikovati reinfekciju od reaktivacije

Reproduktivno zdravlje

Reproductive health issues should be preferentially discussed with both partO pitanjima reproduktivnog zdravlja trebalo bi razgovarati s oba partnera, posebice u parova različitih serostatusa. RAL, RPV te NRTI pokazali su da nemaju interakciju s oralnim kontraceptivima.

Pristupi za parove različitih serostatusa koji žele imati djecu

Testiranje na spolno prenosivih bolesti (i liječenje, ako je potrebno) za oba partnera je obavezno. Za HIV-pozitivne žene koje žele zatrudnjeti: (1) izbjegavati DDI, d4T ili trostruki NRTI, izbjegavati EFV u prvom tromesečju; Među PI/r, radije LPV/r, SQVr ili ATV/r, već započeti NVP, RAL ili DRV/r može biti nastavljen, vidi stranicu 12; (2) razmotriti liječenje HIV-pozitivnog partnera kako bi se smanjio rizik prijenosa HIV-a na HIV-negativnog partnera

Niti jedna metoda potpunosti ne štiti od prijenosa HIV-a; slijedeći popis predstavlja odabrane mjere s povećanjem sigurnosti u parova različitog serostatusa, bez aktivnih spolno prenosivih bolesti:

- Nezaštićeni spolni odnos za vrijeme maksimalne plodnosti (određuje se praćenjem ovulacije), ako HIV-pozitivni partner ima nemjerljivu viremiju
- Vaginalna injekcija špricom sjemene tekućine za vrijeme maksimalne plodnosti ako je muški partner HIV negativan
- Pranje sperme, s ili bez intra-citoplazmatske injekcije sperme, ako je muški partner HIV-pozitivan

Spolna disfunkcija

Smjernice za liječenje spolne disfunkcije u općoj populaciji dostupni su za muškarce, ali ne i za žene. Konzultirajte specijalista ako je potrebno. Vidi [Spolna disfunkcija i Liječenje spolne disfunkcije kod HIV-pozitivnih muškaraca](#)

Spolna disfunkcija

U slučaju pritužbe na spolni život:	Kakva je točno priroda problema? U kojoj fazi/fazama ciklusa spolnog odgovora se pojavio problem?	1. Želja (nedostatak seksualne želje (libido); nepodudarnost želje s partnerom; averzija prema spolnim aktivnostima) 2. Uzbuđenje (poteškoće s tjelesnim i/ili subjectivnim spolnim uzbuđenjem; poteškoće ili nemogućnost postizanja ili održavanja erekcije ili dostatne ukrućenosti uda za spolni odnos (M)—npr. erektilna disfunkcija; izostanak noćnih erekcija (M); poteškoće u ovlaživanju (Ž); problem uzbuđenosti) 3. Orgazam (poteškoće u postizanju orgazma) 4. Bol (bol kod seksualne aktivnosti; poteškoće s vaginom/penetracijom—anksioznost, napetost mišića; pomanjkanje seksualnog zadovoljstva u ugođe)	
Identificirati uzroke:	Psihološki ili sociološki problemi?	Stigma, izmijenjen doživljaj tijela, depresija? Strah zaraze HIV negativnog partnera?	<i>Uputiti kliničkom psihologu</i>
	Relevantnost komobirdnosti?	Kardiovaskularne bolesti (napomena: ako je moguć potpuni spolni odgovor-npr. s drugim partnerom, s masturbacijom ili noćnom aktivnosti isključuju se somatski čimbenici)	<i>Uputiti urologu, andrologu,, kardiologu</i>
	Relevantni lijekovi, droge, faktori stilova života?	Lijekovi povezani sa spolnom disfunkcijom: 1) psihotropi (antidepresivi, antiepileptici, antipsihotici, Benzodiazepini), 2) lijekovi za snižavanje lipida (Statini, Fibrates), 3) antihipertenzivi (ACE-inhibitori, betablokatori, alfablokatori), 4) drugi (Omeprazole, Spironolactone, Metoclopramide, Finasteride, Cimetidine); 5) doprinos antiretrovirusne terapije je kontroverzan i korist od promjene studija nije dokazan.	<i>Uputiti kliničkom farmakologu</i>
	Znakovi hipogonadizma u muškaraca?	Znakovi nedostatka testosterona (smanjeno spolno uzbuđenje i libido; smanjena učestalost misli o seksu i fantazija; smanjene ili odsutne noćne erekcije; smanjena osjetljivost u području genitalija; gubitak vitalnosti; umor; gubitak mišićne mase i mišićne snage te smanjena dlakavost)	<i>Uputiti endokrinologu</i>

Liječenje spolne disfunkcije u muškaraca koji žive s HIV-om

Liječenje erektilne disfunkcije	Liječenje prerane ejakulacije
<p>Primarno oralni PDE15-s (sildenafil, tadalafil, vardenafil).</p> <ul style="list-style-type: none">• Svi najmanje pola sata prije početka spolne aktivnosti• Koristiti niže doze ako je na PI/r<ul style="list-style-type: none">– Sildenafil (25 mg svakih 48 sati)– Tadalafil 5 mg inicijalna doza s maksimum dozom od 10 mg u 72 sata– Vardenafil 2.5 mg maksimalna doza u 72 sata• Tadalafil je odobren za svakodnevnu terapiju	<p>Razmotriti ponašajne intervencije i/ili psihoseksualno savjetovanje, SSRI, triciklički antidepressivi, Clomipramine i topikalni anestetici.</p> <ul style="list-style-type: none">• Upotreba niže doze Clomipramina i drugih tricikličkih antidepressiva ako je na PI/r• Dapoxetine, SSRI kratkog djelovanja, jedini lijek odobren za liječenje na zahtjev prerane ejakulacije u Europi.• Liječenje treba održavati jer je povratak bolesti vrlo vjerojatan nakon prestanka uzimanja lijekova

Depresija: testiranje i dijagnoza

Značaj

- Veća prevalencija depresije zabilježena je u HIV-pozitivnih osoba (20-40% naspram 7% u generalnoj populaciji)
- Značajna invalidnost te siromašnije liječenje su ishodi povezani s depresijom

Testiranje i dijagnoza

Tko?	Kako testirati	Kako dijagnosticirati?
<p>Rizična populacija</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pozitivna obiteljska anamneza depresije. • Depresivne epizode u osobnoj anamnezi. • Starija dob. • Adolescencija. • Bolesnici sa dokumentiranom ovisnošću o drogama, psihijatrijskim, neurološkim ili teškim somatskim komorbiditetom. • Uporaba EFV i drugih neurotrofnih lijekova- uključujući rekreacijske droge • Kao dio istraživanja neurokognitivnog pogoršanja bilo koje od 3 inicijalna testna pitanja su pozitivna, vidi str. 61 	<ul style="list-style-type: none"> • Vršiti testiranje svakih 1-2 godine. • Dva glavna pitanja: <ol style="list-style-type: none"> 1. Jeste li se često osjećali deprimirano, tužno ili beznažno u zadnjih nekoliko mjeseci? 2. Jeste li izgubili interes za aktivnosti u kojima inače uživate? Posebni simptomi u muškaraca: <ul style="list-style-type: none"> --Stres, izmoždenost, ljutiti ispadi, suočavanje s problemima kroz posao ili alkohol. Isključiti organske uzroke (hipotiroidizam, Addisonova bolest, lijekovi nevezani uz HIV, manjak vitamina B12). 	<p>Redovna procjena simptoma</p> <p>A. Najmanje 2 tjedna deprimiranog raspoloženja ILI</p> <p>B. Gubitak interesa ILI</p> <p>C. Smanjeni osjećaj zadovoljstva</p> <p>PLUS 4 od 7 sljedećih simptoma:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Promjena tjelesne težine od $\geq 5\%$ u mjesec dana ili stalna promjena apetita 2. Nesanica ili hipersomnija većinu dana 3. Promjene u brzini razmišljanja I kretanja 4. Umor 5. Osjećaj krivice i bezvrijednosti 6. Smanjenje koncentracije i odlučnosti 7. Suicidalne misli ili pokušaj suicida

Depresija: liječenje

Stupnj depresije	Broj simptoma (vidi str. 59: A,B or C + 4/7)	Liječenje	Konzultacije sa stručnjakom
Ne	< 4	Ne	
Blaga	4	• Savjetovanje usmjereno na rješavanje problema, razmotriti liječenje antidepresivima ⁽¹⁾ preporučiti fizičku aktivnost	• uvijek ako je liječnik nesiguran u liječenju antidepresivima • ako depresija ne reagira na liječenje • ako osoba ima suicidalne ideje • u kompleksim situacijama kao što su ovisnost o drogama, poremećaji anksioznosti, osobnosti, demencija, akutni tški životni događaji
Umjerena	5-6	Započeti liječenje antidepresivima ⁽¹⁾	
Teška	> 6	Konzultirati stručnjaka (esencijalno)	

i Vidi [Interakcija između lijekova za depresivnost i antiretrovirusne terapije](#)

Ako je osobi dijagnosticirana depresija preporuča se prekid uzimanja EFV te dati drugi antiretrovirusni lijek prema pravilima zamjene lijeka

Klasifikacija, doziranje, sigurnost te neželjene posljedice antidepresiva

Mehanizmi i klasifikacija	Početna doza	Standardna doza	Smrnost kod predoziranja	Nesanica i agitacija	Sedacija	Mučnina ili GI problemi	Spolna disfunkcija	Dobivanje težine
mg/day								
Selectivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)⁽ⁱ⁾								
Paroxetine	10-20	20-40	niska	+	- / +	+	++	++
Sertraline	25-50	50-150	niska	+	- / +	+	+	+
Citalopram	10-20	20-40	niska	+	- / +	+	+	+
Escitalopram	5-10	10-20	niska	+	- / +	+	+	+
Miješani ili dvojni inhibitori ponovne pohrane serotonina								
Venlafaxine	37.5-75	75-225	umjerena	++	- / +	+	+	- / +
Novi lijekovi različitog djelovanja								
Mirtazapine	30	30-60	niska	- / +	++	- / +	- / +	++

- nema

+ umjerena

++ teška

ⁱ Za mnoge osobe, uvođenje SSRI može biti povezano s neželjenim posljedicama (GI trakt, vrtoglavica, anksioznost, napadi panike). Počevši s manjom dozom (npr. 10, 25 & 10 mg za Paroxetine, Sertraline i Citalopram, odnosno) te povećanje na gore navedenu stranu dozu nakon 4 do 7 dana ako se tolerira može smanjiti takav učinak.

Interakcija između lijekova za depresiju te antiretrovirusne terapije

antidepresivi		ATV/r	DRV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL
SSRI	citalopram	↑ ^a	↑	↑ ^a	↑ ^a	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	escitalopram	↑ ^a	↑	↑ ^a	↑ ^a	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	fluvoxamine	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	fluoxetine	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	paroxetine	↑↓?	↓39%	↑↓?	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓?	↔
	sertraline	↓	↓49%	↓	↓	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
SNRI	duloxetine	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	venlafaxine	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	D	↔	↑	↔
TCA	amitriptyline	↑	↑	↑	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	clomipramine	↑	↑	↑	↑ ^b	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	desipramine	↑	↑	↑5%	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	doxepin	↑	↑	↑	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	imipramine	↑ ^a	↑	↑ ^a	↑ ^a	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	nortriptyline	↑ ^a	↑	↑ ^a	↑ ^{a,b}	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	trimipramine	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
TeCA	maprotiline	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	mianserine	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	mirtazapine	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
Others	bupropion	↓	↓	↓57%	↓	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↑?	↔
	lamotrigine	↓32%	↓	↓50%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	nefazodone	↑	↑	↑	↑	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔
	gospina trava	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D ^c	D	↔
	trazodone	↑	↑	↑	↑ ^b	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔

Legenda

- ↑ potential elevated exposure of the antidepressant
- ↓ potencijalno smanjeno izlaganje antidepresiva
- ↔ Nikakav značajan učinak
- D Potencijalno smanjeno izlaganje antiretrovirusnog lijeka
- E Potencijalno povišeno izlaganje antiretrovirusnog lijeka
- ^a ECG monitoriranje se preporuča
- ^b Koadministracija kontraindicirana u europskim SPC. Iako, američke informacije o propisivanju preporučuju TDM kao antidepresiv. Tablice reflektiraju više oprezne opcije. Brojevi se odnose na smanjeni AUC antidepresiva kako je primjećeno u studijama interakcije lijekova.

- SSRI** selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina
- SNRI** inhibitori ponovne pohrane serotonina i epinefrina
- TCA** triciklički antidepresivi
- TeCA** tetraciklički antidepresivi

Bojna legenda

- ne očekuje se klinički značajnija interakcija.
- Ovi lijekovi nebi smjeli biti koadministrirani.
- Potencijalna interakcija koja može tražiti prilagodbu doze ili pobliže monitoriranje
- potencijalne interakcije slabog učinka (< 2 fold ↑AUC ili < 50% ↓AUC). A prilagodba doze a priori nije preporučljiva.

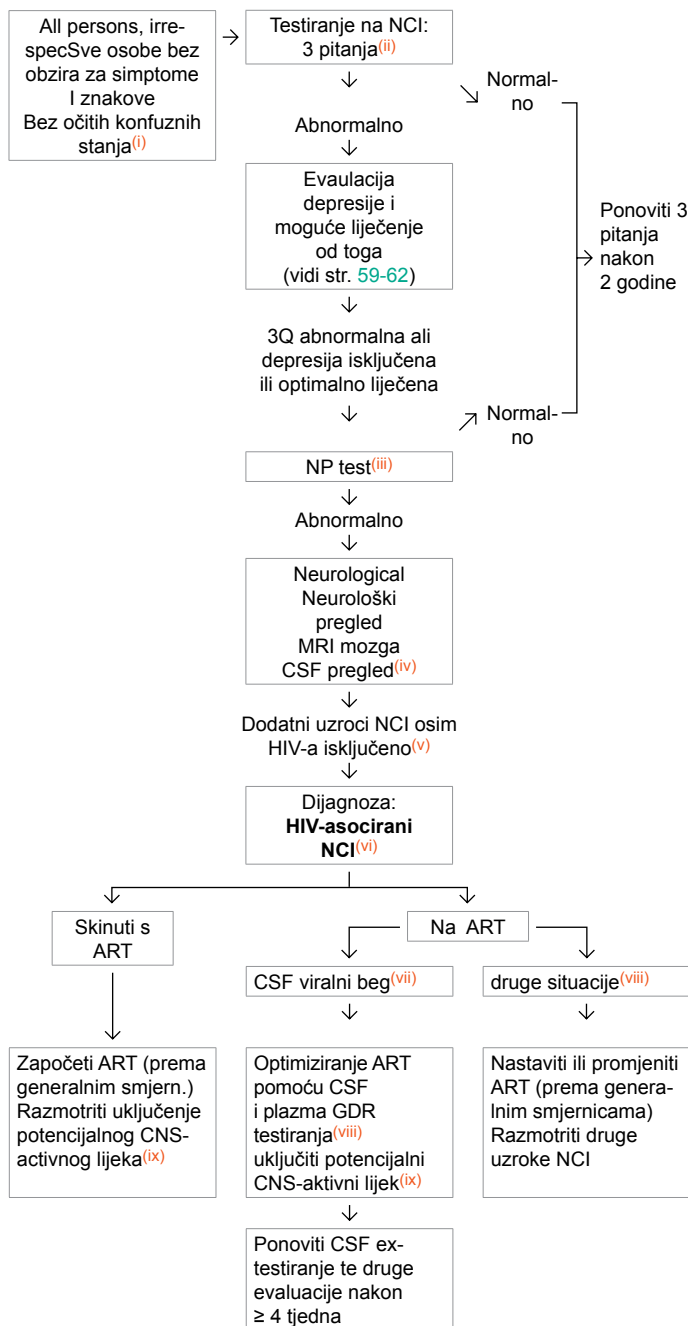
Napomena

Simboli (crveno, jantar, zeleno) korišteno za rangiranje interakcije lijekova temelji se na www.hiv-druginteractions.org (University of Liverpool). Za dodatne interakcije između lijekova te više detaljiranu farmakokinetičku interakciju te prilagodbu doza, referirati se na gore navedenu internet stranicu.

Algoritam za dijagnozu i liječenje s HIV-om povezanih neurokognitivnih oštećenja (NCI) u osoba bez očitih konfuznih stanja

Kratica

CSF	cerebrospinalni likvor
GDR	genotipsko testiranje otpornosti na lijekove
HAD	s HIV-om povezana demencija
MND	blagi neurokognitivni poremećaji
MRI	snimanje magnetskom rezonancijom
NP	neuropsihološki



i Osobe s očitim konfuznim stanjima ne smiju se uzeti u obzir u ovom algoritmu.

Očita konfuzna stanja uključuju:

1. Teški psihijatrijski poremećaj
2. Zloraba psihotropnih droga
3. Zloraba alkohola
4. Posljedice prijašnjih bolesti ČŽS-a ili druge neurološke bolesti
5. Trenutno oportunističke infekcije ČŽS ili druge neurološke bolesti

ii 3 pitanja [3]

1. Imate li česte gubitke pamćenja (npr. zaboravljate li važne događaje čak I novijeg datuma, satanke, itd.)?
2. Osjećate li se sporijim kad razmišljate, planirate aktivnosti, ili rješavate probleme?
3. Imate li poteškoća u obraćanju pozornosti (npr. u razgovoru, knjizi ili filmu)?

Za svako pitanje, odgovor može biti: **a)** nikad, **b)** gotovo nikad, ili **c)** da, svakako. Za HIV-pozitivne osobe se smatra da imaju "abnormalni" rezultat kad odgovore "da, svakako" barem na jedno pitanje.

iii Neuropsihološki pregled mora uključiti testove koji ispituju sljedeće domene: tečan govor, izvršne funkcije, brzinu obrade informacija, pozornost/radnu memoriju, verbalnu i vizualnu memoriju motoričke vještine [4] plus procjena funkcioniranja tijekom dana.

iv MRI snimke mozga i pregled cerebrospiralne tekućine

Potrebni su za isključivanje ostalih patologija te za daljnju karakterizaciju s HIV-om povezanog NCI, uključujući procjenu stupnja CSF HIV-RNA i, gdje je moguće, dokaz za genotipsku rezistenciju lijeka (GDR) u uparenim CSF i plazma uzorku.

v za diferencijalnu dijagnozu, vidi www.aidsetc.org/aidsetc?page=cg-802_dementia

vi Uključuje HAD i MND definicije [4].

- HAD je definiran u prisutnosti:

- 1) Značajnog stečenog oštećenja kognitivnih funkcija koji uključuje najmanje 2 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 za prethodno uzrokovnu demenciju

- MND je definiran u prisutnosti:

- 1) Značajnog stečenog oštećenja kognitivnih funkcija koji uključuje najmanje 2 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 predhodnom uzroku za MND

vii CSF escape definition: ili CSF VL > 50 i plazma VL < 50 c/mL- ili oboje CSF i plazma VL > 50 c/mL, s CSF VL > 1 log10 viša nego plazma VL

viii Uključuje sve situacije koje ne ispunjuju CSF escape definition

ix Definicija potencijalno CNS-aktivnog lijeka:

Antiretrovirusni lijekovi 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 prodorom u cerebrospinalnu tekućinu:

- NRTIs: ZDV, ABC*
- NNRTIs: EFV, NVP
- Boosted PIs: IDV/r, LPV/r, DRV/r* — Druge klase: MVC

• Lijekovi s dokazanom kliničkom efikasnošću:

- NRTIs: ZDV, d4T, ABC — Boosted PIs: LPV/r

* Kada se da je dva puta dnevno. Davanje tih lijekova jednom dnevno, iako često u kliničkoj praksi, nije opsežno istražen prema CNS efektima/ CSF penetraciji I mogu imati različitu CNS aktivnost.

Dio IV Kliničko zbrinjavanje i liječenje HBV i HCV koinfekcije u osoba koje žive s HIV-om

Opće preporuke za bolesnike s koinfekcijom HIV-a i hepatitisa

Testiranje

1. Testiranje 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 testiranje na hepatitis A i B. U bolesnika koji dolaze iz zemalja s visokom prevalencijom hepatitisa B, posebno onih s povišenim jetrenim transaminazama treba uz HBs Ag dodatno provesti test i na HBV-DNK kako bi se isključila skrivena HBV infekcija.
3. Test na hepatitis delta protutijela treba provesti u svih HBsAg+ bolesnika.
4. Osobe s cirozom jetre Child Pugh klasa A ili B i Child Pugh klasa C koje čekaju transplantaciju te osobe s HBV-om bez obzira na stupanj fibroze trebaju biti testirani u 6-mjesečnim intervalima s hepatološkim ultra-zvukom (CT u slučaju čvoriča— alfa-fetoprotein može se koristiti, ali vrijednost kontroverzna) radi otkrivanja hepatocelularnog karcinoma (HCC). Rutinsko testiranje je također preporučeno za ezofagealni varikozitet u vrijeme dijagnoze uglavnom gdje postoji dokaz hipertenzije i na 3-4-godišnjim intervalima poslije toga ako nije inicijalno prisutan, vidi str. 46. Vezano uz HCC testiranje, vidi str. 47. U prisustvu jetrenih čvoriča ili jetrene mase, podsjetiti se EASL/EORTC smjernica koje se trebaju pratiti. Liječenje HCC treba biti definiran za svaki slučaj s multidisciplinarnim timom koji uključuje transplantacijskog kirurga, radiologa i hepatologa. U osoba liječenih s Sorafenibom, toksičnost antiretrovirusne terapije i Sorafeniba treba strogo kontrolirati.

Cijepljenje vidi str. 55

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/μL) kod kojih je u tijeku umnožavanje virusa HIV-a, ART treba započeti prije samog cijepljenja. Zbog nedostatka podataka o utjecaju imunizacije u izoliranim anti-HBc IgG pozitivnim osobama (HBsAg negativni, anti-HBc pozitivni i anti-HBs negativni profili), cijepljenje trenutno nije preporučeno u toj populaciji. Ove smjernice mogu biti revidirane kada bude dostupno više podataka s trenutnih istraživanja. Okultni HBV (HBsAg negativni i HBV-DNA pozitivni) treba isključiti u svih osoba s izoliranim anti-HBc.
6. U slučaju nedovoljnog odgovora (anti-HBs < 10 IU/L) cijepljenje treba ponoviti. Revakcinacija nedostatak dozom (40 μg) 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.. TDF bazirana antiretrovirusna terapija povezana je s prevencijom HBV infekcije kod tih osoba.

Antiretrovirusna terapija

7. 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.
8. U bolesnika s kroničnim hepatitisom C, početak ART preporučuje se kada broj CD4 stanica padne ispod 500/μl. 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 zbog visokog rizika severe hepatitis flares and decompensation following HBV reactivation hepatitis.

Završni stadij jetrene bolesti (ESLD)

9. HIV-pozitivne osobe zahtijevaju iste mjere za liječenje jednjaka varikozitete, hepatorenalnog sindroma, jetrene encefalopatije ili ascitesom kao i HIV-negativne osobe, vidi str. 46-48 i [Dijagnoza i liječenje hepatorenalnog sindroma \(HRS\)](#).
10. Osobe s koinfekcijom virusnog hepatitisa/HIV-a koje pate od ESLD trebaju posebnu pozornost u liječenju insuficijencije jetre; vidi [Doze podešavanja antiretrovirusne terapije za umanjenu jetrenu funkciju](#). Ipak, važno je naglasiti da je inicijacija terapije u osoba s cirozom općenito poboljšava ukupno preživljenje te se stoga preporučuje u tih osoba kada je naznačeno.
11. Bubrežne komplikacije su česte, vidi str. 47 i [Dijagnoza i liječenje hepatorenalnog sindroma \(HRS\)](#)
12. Osobe s HCC ili MELD-rezultatom > 15*, CD4 broj stanica > 100 cells/μL i opcijom za uspješnu antiretrovirusnu terapiju trebaju biti evaluirane za transplantaciju jetre (OLT). OLTX rezultati u osoba s HIV/HBV koinfekcijom su posebno obećavajući, a posttransplantacijsko preživljavanje u osoba s HIV/HCV koinfekcijom je nešto niži nego u osoba s HCV mono-infekcijom uglavnom zbog komplikacije HCV reinfekcije nakon transplantacije.

* MELD kalkulacija, vidi str. 47.

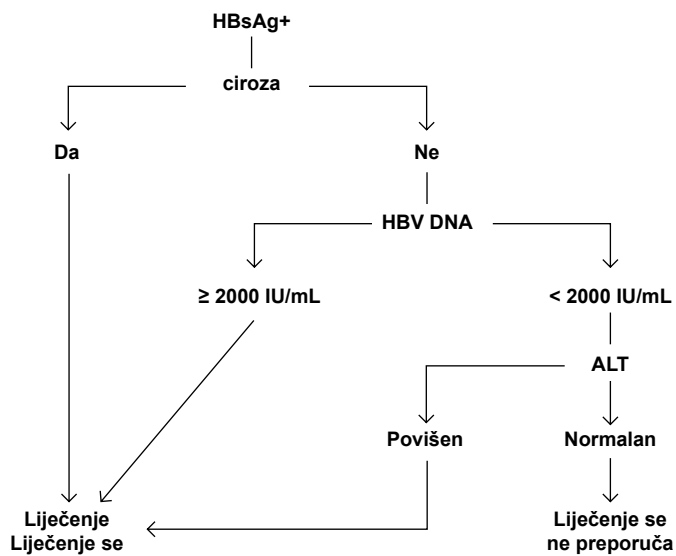
Prevenција/podrška

13. Psihijatrijska, psihološka, društvena i medicinska potpora treba biti dostupna bolesnicima alkoholičarima kako bi prestali piti.
14. Nadomjesna terapija (opioid replacement therapy) u osoba s aktivnom konzumacijom droga kao korak naprijed prema prestanku konzumacije droga treba poticati. Osigurati pomoć (npr. preko programa zamjene igala) smanjuje rizik od reinfekcije uključujući parentalan transmisiju (strategija smanjenja štete). Vidi [Ovisnost o lijekovima i naviknutost na lijekove](#)
15. 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 prakticiranja traumatskog spolnog odnosa s kontaktom sluznice povezanog s visokom vjerojatnošću od kontakta krvlju te prodiskutirati mjere za smanjenje rizika.

Delta Virus

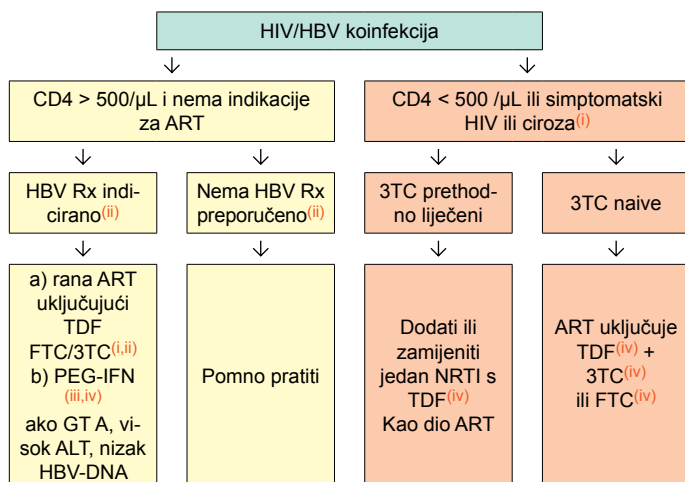
16. U bolesnika s koinfekcijom Delta virusom i značajnom fibrozom jetre (>F2) može se razmotriti dugotrajno (>18 mjeseci) liječenje pegiliranim interferonom zajedno s primjenom TDF-a kao dijela ART-a. Tenofovir je pokazao određenu učinkovitost posebice u bolesnika s detektabilnim razinama HBV DNK u serumu. 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 antiretrovirocika 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. Transplantacija s anti-HBV post-OLTX profilaksa liječi HBV i Delta virus infekciju.

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 u HIV-pozitivnih bolesnika



- i** Za liječenje ciroze jetre, vidi str. 46-49. Bolesnike s cirozom jetre i malim brojem CD4 limfocita treba pažljivo pratiti u prvim mjesecima nakon započinjanja ART-a kako se ne bi prevodio sindrom imunološke rekonstitucije te posljedična dekompenzacija jetre zbog povećanja jetrenih enzima.
- ii** Vidi str. 65 za procjenu indikacija za liječenje HBV. 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). Davanje TDF trebalo bi adaptirati u eGFR ako je potrebno. U osoba bez povijesti uzimanja 3TC i striktno kontraindikacije za upotrebu TDF, Entecavir se može koristiti dodatno uz potpuno supresivnu antiretrovirusnu terapiju bez FTC ili 3TC.
- iii** 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. U osoba s HBV GT A, visokim ALT i niskim HBV-DNA, PEG-IFN može se koristiti za cjelokupno trajanje od 48 tjedana. Dodatak NRTI-bazirane anti-HBV terapije nije dokao povećanje efikasnosti PEG-IFN. Posljednji 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. To je također primijećeno kod NRTI-baziranih strategija iako je stopa HBs serokonverzije u tim okolnostima bio vrlo nizak. Optimalno trajanje liječenja 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 slučajevima TDF intolerancije (npr. bubrežna bolest, vidi str. 42), TDF može se preporučiti tenofovir u dozama prilagođenim bubrežnom klinensu u kombinaciji s učinkovitim ART-om (vidi str. 44). Ako je tenofovir strogo kontraindiciran, treba pokušati s entecavirom i adefovirom. No, efikasnost i bubrežnu toksičnost treba pomno motriti, zbog dokazane bubrežne toksičnosti Adefovira. U osoba bez prijašnje primjene 3TC, Entecavir se može koristiti sam. NRTI substitution should only be performed if feasible and appropriate from the perspective of maintaining HIV suppression. 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 cirotičnih bolesnika koji su prethodno liječeni lamivudinom, zbog mogućeg virusnog proboga 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.

Dijagnostički postupci za dokazivanje hepatitisa C kod koinfekcije s HIV-om

Dijagnoza hepatitisa C
Anti-HCV (pozitivan 1-5 mjeseci nakon infekcije, može rijetko nestati imunosupresijom)
Razina HCV-RNK ⁽ⁱ⁾ (iako nije prognostički čimbenik za progresiju jetrene bolesti, jest za odgovor na liječenje)
Stupanj oštećenja jetre
Stupanj fibroze (npr. Fibroscan, biopsija jetre, serumski markeri jetrene fibroze ⁽ⁱⁱ⁾)
Sintetska funkcija jetre (npr. koagulacija, albumin, CHE).
Ultrazvuk svakih 6 mjeseci ako ima ciroza i gastrokopija svakih 1-2 godina. Vidi str. 40
Prije liječenja HCV-a:
HCV genotip i HCV-RNK u serumu.
Autoprotutijela (ANA, LKM1) ⁽ⁱⁱⁱ⁾
TSH, tiroidna autoprotutijela
Praćenje liječenja HCV-a
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 IU/mL kod primjene Peg-IFN+RBV Nema standardne formule za preračunavanje količine HCV-RNK izražene u broju kopija/mL u broj

kopija izražen u IU/mL. Čimbenik konverzije iznosi otprilike od jedne do pet kopija HCV-RNK po IU/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.

Preporuke za liječenje hepatitisa C kod koinfekcije s HIV-om

Indikacija liječenja

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. Štoviše, uspjeh SVR je također povezan s poboljšanim preživljavanjem čak I u nižim stupnjima fibroze (F2) sugerirajući prednosti HCV terapije van izlječenja HCV I prevencije progresije buduće jetrene bolesti. Slične HCV stope izlječenja u HCV/HIV koinficiranih osoba kao u HCV monoinficiranih osoba pod DAA terapijom dodatno su pitale za odvajanje HIV koinficiranih osoba kao zasebne grupe bolesnika te su tražile tretmanske indikacije i režime istovjetne onima kod HCV mono-infekcije.
2. Ako je kronični HCV otkriven dovoljno rano u smjeru HIV infekcije (prije inicijacije ART-a), liječenje kroničnog HCV-a se preporuča u prisutnosti trenutne HCV indikacije liječenja (>F2). Za osobe s CD4 < 500 stanica/ μ L, rana ART inicijacija je preporučena kako bi se optimizirao ishod HCV liječenja.
3. Informacija o statusu ciroze jetre je važna za stvaranje terapijske odluke u osoba skoinfekcijom. Nobiopsija jetre nije više obvezna za razmatranje liječenja kroničnog HCV.
4. 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 može biti važno u zemljama gdje nema ili djelomično ima DAA ili gdje još nisu razjašnjena pravila plaćanja. U tim slučajevima, procjenu fibroze treba obavljati u redovitim intervalima da bi se pratilo napredovanje fibroze (vidi str. 70).

Liječenje kroničnog HCV-a u osoba s HCV/HIV koinfekcijom

5. S prvim pilot studijama u HCV treatment-naive i terapijski iskusnim osobama s HCV/HIV koinfekcijom demonstrirajući značajno viši SVR 12-24 stope s DAA baziranom terapijom, IFN-free DAA kombinacija trebala bi se razmotriti kao standard liječenja kroničnog HCV, pogotovo u uznapredovaloj fibrozi. Kombinacija Sofosbuvir 400 mg qd i doze prema težini RBV 1000 (tž<75 Kg) -1200 (tž>75Kg) mg/dan (dano bd) 12 tjedana postao je novi zlatni standard za sve HCV GT2 osobe obećajući HCV izlječenje u >90% osoba. Osobe s mogu biti liječenje s produžetkom od 16 tjedana. U zemljama gdje nema Sofosbuvir dostupna je kombinacija PEG-IFN i RBV liječenja na 24 tjedna (ako RVR i.e. negativan HCV-RNA u 4 tjednunakon početka HCV terapije) ili 48 tjedna predstavlja alternativni izbor liječenja za HCV GT2. Standardna doza za PEG-IFN 2a je 180 μ g jednom tjedno, i za PEG-IFN 2b 1.5 μ g/kg tjelesne težine jednom tjedno.
6. Odobrenje novih DAA omogućuje je IFN- i RBV-bez DAA kombinaciju, koja zbog značajne dokazane tolerancije i viših rata izlječenja HCV trebala bi se razmotriti kao preferirana opcija gdje je dostupna i financirana. Posebno kombinacije Sofosbuvir (svi GT1-4) i Simeprevir (samo GT1 ili 4) ili Sofosbuvir i Daclatasvir (svi GT1-4) se preporučuju, vidi [Bez IFN-a opcije liječenja HCV-a](#). U slučaju ograničene dostupnosti DAA ili problema s plaćanjem Sofosbuvir u kombinaciji s PEG-IFN i RBV bila bi slijedeća najbolja opcija liječenja (za GT1, 3-6), vidi [IFN-uključujuće opcije HCV liječenja za fibrozna stanja do CHILDA](#). Simeprevir u kombinaciji s PEG-IFN i RBV može biti alternativa (za GT1 ili 4; ali s dužim vremenom liječenja s IFN), ali odsutnost Q80K mutacije mora se potvrditi prije početka liječenja. Korištenje starijih, HCV PIs prve generacije (Boceprevir i Telaprevir; indicirani samo u GT1) preporučeni su samo kada DAAs nisu trenutno dostupni ili kroz neko duže vrijeme.
7. Korištenje HCV PIs povezana je s dodatnom toksičnošću: Boceprevir uzrokuje anemiju, Telaprevir osip a Simeprevir hiperbilirubinemiju i kožne reakcije/fotosenzibilnost.
8. Imajte na umu da se područje DAA brzo razvija s očekivanim europskim odobrenjem IFN- i bez RBV-a kombinacije fiksne doze Sofosbuvir/Ledipasvir u Studenom 2014 kao i bez IFN-a kombinacija Paritaprevir/RTV/Ombitasvir, 150mg/100mg/25mg qd i Dasabuvir početkom 2015. koji će

biti dodatna terapijska opcija u HCV liječenju. Jasno da terapijske opcije bez IFN-a zajedno s onima već dostupnima biti će preferirane tretmanske opcije, te bi trebale zamijeniti upotrebu IFN-baziranog HCV liječenja.

9. Zbog interakcije među lijekovima posebno kod HIV i HCV PIs pomena provjera interakcija je hitno preporučena prije započinjanja HCV liječenja, vidi www.hep-druginteractions.org ili [Interakcija između DAA lijekova i antiretrovirusne terapije](#). Tijekom liječenja PEG-IFN-RBV, ddl je kontraindiciran kod osoba s cirozom te bi ga trebalo izbjegavati kod osoba s manje ozbiljnom bolesti jetre. D4T i ZDV također bi trebalo izbjegavati ako je to moguće.

Terapijski cilj

10. 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..

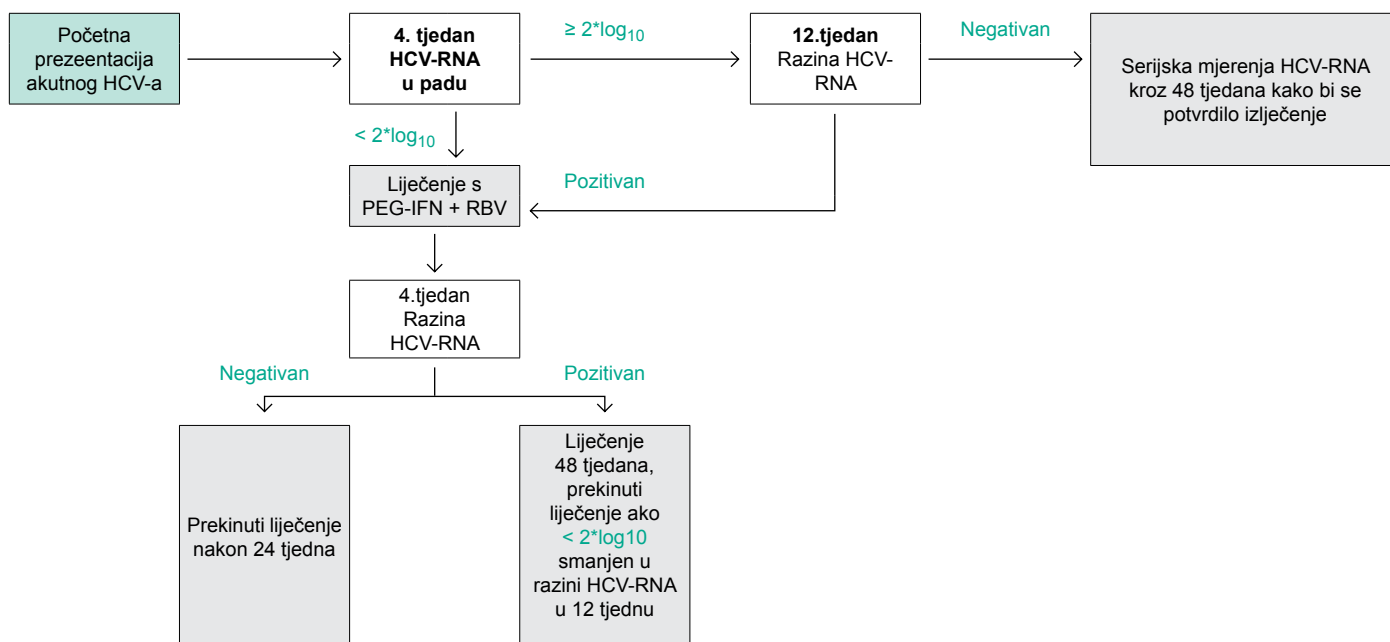
Pravila zaustavljanja

11. Ako se rani virološki odgovor, smanjenje od najmanje 2 log₁₀ (100 puta) u usporedbi s početnom količinom HCV-RNA, ne postigne do 12. tjedna, liječenje treba prekinuti, vidi str. 73. Drugačija pravila zaustavljanja se koriste kada se DAA koristi u kombinaciji s PEG-IFN i RBV, vidi str. 74. Pravila s Simeprevirom u kombinaciji s PEG-IFN i RBV su ta da bi HCV-RNA > 25 IU/mL nakon 4, 12 ili 24 tjedana liječenja HCV trebalo prekinuti. U slučaju uspješne Telaprevir-bazirane HCV terapije od 4 tjedna (HCV-RNA < 1000 IU/mL), Telaprevir bi trebalo nastaviti koristiti do 12 tjedna, vidi str. 74. Ako je HCV-RNA u 12 tjednu još < 1000 IU/mL, dvojna terapija s PEG-IFN-RBV trebalo bi nastaviti do 24 tjedna. Ako HCV-RNA je nedetektibilan u 24 tjednu, dvojna terapija s PEG-IFN-RBV treba se nastaviti slijedeća 24 tjedna rezultirajući ukupnim tijekom liječenja od 48 tjedana. Pravila za Boceprevir-uključujući HCV tretman su ta da u slučaju da HCV-RNA > 100 IU/mL u 12 tjednu ili detektirani HCV-RNA u 24 tjednu, svo HCV liječenje treba prekinuti i interpretirati kao nedostatak odgovora te kao visoki rizik za Boceprevir rezistentnu selekciju. U PEG-IFN i Sofosbuviru ili bez IFN-a baziranoj terapiji razloge prestanka liječenja mogu biti u neadherenciji ili toksičnosti na individualnoj razini.

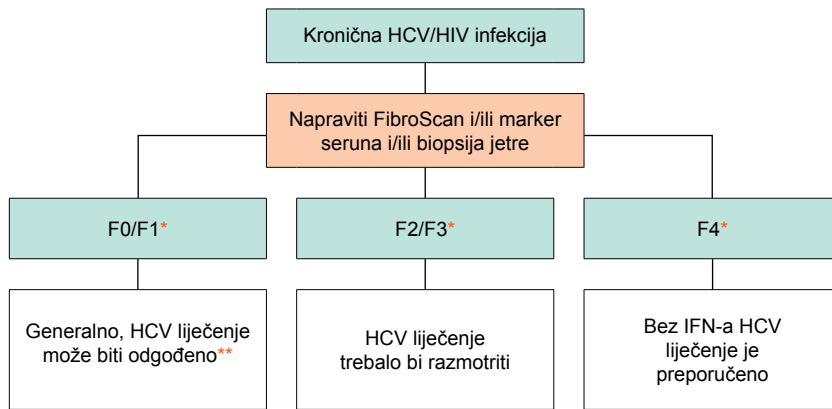
Liječenje akutnog HCV-a

12. 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 2log₁₀ 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 >2log₁₀ 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. Također samo nekontrolirani podaci u 19 HIV-pozitivnih osoba koje su primale 12 tjedana Telaprevir, PEG-IFN i RBV je dostupan još. Zbog toga, uzimajući u obzir visoki stupanj izlječenja s PEG-IFN-RBV samo u akutnom HCV-u, DAA se trenutno ne preporučuju osim ako postoji nedostatak virološkog odgovora (u tjednu 12 < 2*log₁₀ smanjenje u HCV-RNA), situacija u kojoj pojačavanje liječenja s DAA može se razmatrati na individualnoj razini.

Algoritam liječenja akutnog hepatitisa C u HIV-om zaraženih bolesnika



Liječenje osoba s kroničnom HIV/HCV koinfekcijom



* Metavir rezultat fibroze: F0=nema fibroze; F1= portalna fibroza, nema sepse; F2= portalna fibroza, nekoliko sepse, F3=prelazna fibroza, F4=ciroza.

* Kontrolirati stanje fibroze godišnje, po mogućnosti s dvije utvrđene metode. Razmotriti liječenje, ako je rapidna progresija.

Opcije liječenja HCV-a u HCV/HIV koinficiranih osoba

Opcije liječenja HCV-a bez IFN-a		
HCV GT	Liječenje	Trajanje liječenja
1 & 4	SOF + RBV	24 tjedna*
	SOF + SMP	12 tjedna**
	SOF + DCV	12 tjedana u necirotičnih, 24 tjedna u kompenziranih cirotičnih
2	SOF + RBV	12 tjedna***
3	SOF + RBV	24 tjedna
	SOF + DCV + RBV	24 tjedna u kompenziranih cirotičnih i/ili ranije liječenih
5 & 6	U nedostatku kliničkih podataka o DAA-u u HCV GT 5 i 6 infekciji osobe bi trebale biti liječene slično kao i u HCV GT 1 i 4 infekciji	

RBV Ribavirin

SOF Sofosbuvir

SMP Simeprevir

DCV Daclatasvir

* Odobren samo za osobe koje nisu klarificirane za terapiju koja uključuje IFN

** Mogući produžetak do 24 tjedna ranije liječenih cirotičnih i/ili dodatka RBV

*** Mogući produžetak do 16 tjedana u ranije neliječenih cirotičnih ili relapsa; do 24 tjedna u ranije liječenih

Opcije liječenja HCV-a koje uključuju IFN		
HCV GT	Liječenje	Trajanje liječenja
1 & 4	SOF + PEG-IFN/RBV	12 tjedana (mogući produžetak do 24 tjedna u cirotičnih)
	SMP* + PEG-IFN/RBV	24 tjedana** (48 tjedana u cirotičnih i ranije liječenih)
	DCV + PEG-IFN/RBV***	24 tjedna ako RVR, 48 tjedana ako ne-RVR
2	PEG-IFN/RBV	Liječenje bez IFN-a preporučeno. Ako SOF nije dostupan: PR 24 tjedna ako RVR, 48 tjedna ako ne-RVR
3	SOF + PEG-IFN/RBV	12 tjedana (mogući produžetak do 24 tjedna u cirotičnih)
5 & 6	U nedostatku kliničkih podataka o DAA-u u HCV GT 5 i 6 infekciji osobe bi trebale biti liječene slično kao i u HCV GT 1 i 4 infekciji	

PEG-IFN/RBV Pegylated-Interferon + Ribavirin

RBV Ribavirin

SOF Sofosbuvir

SMP Simeprevir

DCV Daclatasvir

* SMP samo 12 tjedana

** Također u ponavljača

*** Samo GT4, DCV samo 24 tjedna

Interakcija između DAA lijekova i antiretrovirusne terapije

HCV lijekova	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV		
DAA	Boceprevir	D35%	↓32%D44%	↓45%D34%	↓19%E20%	↑10%D23%	↓E	E	E	↔	↓D	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ⁱ	
	Daclatasvir	↑110% ⁱⁱ	↑ ⁱⁱⁱ	↑ ⁱⁱⁱ	↓32% ^{iv}	↓ ^{iv}	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑10%E10%	↔	
	Simeprevir	↑	↑	↑	↓71%D10%	↓	↓	↑6%E12%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓14%E18%	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑34%	↔	↓6%D4%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓6%	↔	↔
	Telaprevir	↓20%E17%	↓35%D40%	↓54%	↓26%D7%	↓16%	↓?	↓5%E	E	E25%	↑13%D16%	E31%	↔	↔	↔	E30%	↔ ⁱ	

Legenda

- ↑ Potencijal povišene izloženosti DAA
- ↓ Potencijal smanjene izloženosti DAA
- ↔ Nema značajan učinak
- D Potencijal povišene izloženosti ARV
- E Potencijal smanjene izloženosti ARV

Brojevi se odnose na smanjeni/povišeni AUC DAA-a i ARV-a kako je primjećeno u studijama interakcije lijekova

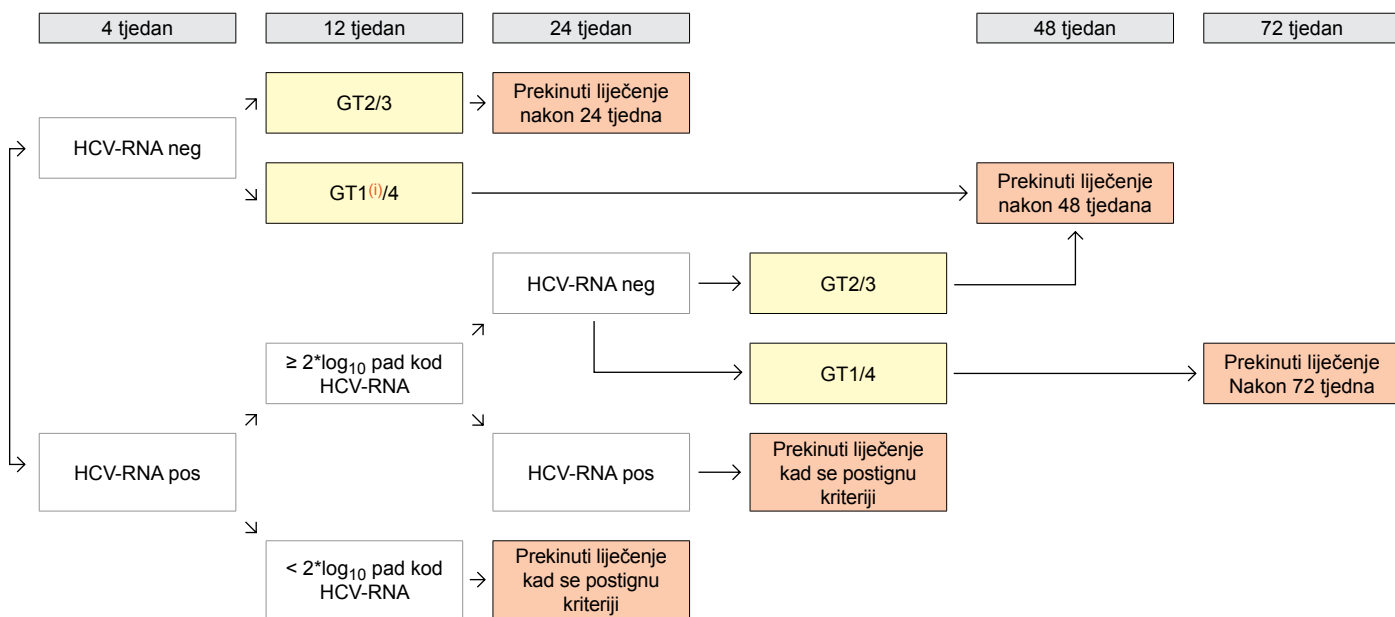
- ⁱ Potencijalna hematološka toksinost
- ⁱⁱ Daclatasvir treba smanjiti na 30 mg jednom dnevno s ATV/r. Nema redukcije doze s nebutiranim ATV-om
- ⁱⁱⁱ Daclatasvir treba smanjiti na 30 mg jednom dnevno
- ^{iv} Daclatasvir treba povećati na 90 mg jednom dnevno.

Legenda boja

- Ne očekuju se značajne kliničke interakcije.
- Ovi lijekovi se nebi trebali zajedno primjenjivati.
- Potencijalna interakcija koja može zahtijevati prilagodbu doze ili bliže praćenje.

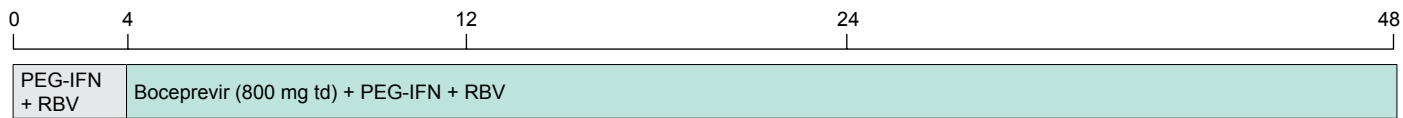
Napomena: simbol (zeleno, jantar, crveno) koristi se za rangiranje kliničkog značaja interakcije lijeka www.hep-druginteractions.org.

Preporučeno optimalno trajanje dvojnog HCV liječenja u osoba s kroničnom HCV/HIV koinfekcijom koji nisu podobni za trojnu terapiju uključujući DAA za HCV



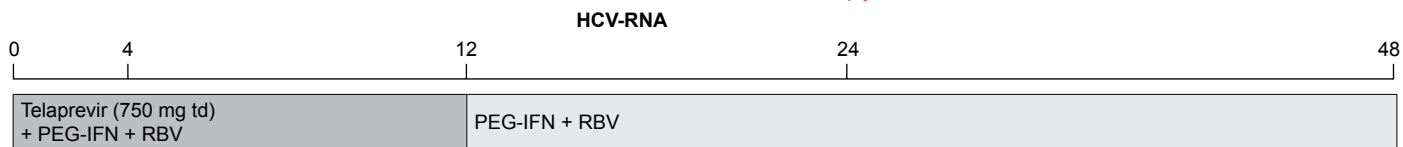
i Gdje nema dostupnosti DAA-a dostupno ili visoke šanse izlječenja čak i s dvojnóm terapijom (pogodan IL28B GT, nizak HCV-RNA i ne uznapredovala fibroza)

Primjena Boceprevira, Telaprevira, Simeprevira ili Sofosbuvira s PEG-IFN + RBV u HIV/HCV koinficiranih osoba



↓ Ako ≥ 100 IU/mL, prekinuti svu terapiju

↓ Ako detektibilno, prekinuti svu terapiju



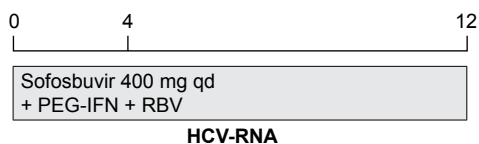
↓ Ako > 1000 IU/mL, prekinuti svu th

↓ Ako detektibilno, prekinuti PEG-IFN/RBV



↓ Ako > 25 IU/mL, prekinuti svu th

Liječenje treba prekinuti ako je potvrđeno povećanje u HCV-RNA po $1 \cdot \log_{10}$ slijedi pad pri bilo kojoj razini.



Primjenjuju se pravila ne prekidanja: dogovoreno trajanje od 12 tjedana bez obzira na HCV-RNA pad.

Definicija odgovora na liječenje PEG-IFN i RBV

	Time	HCV-RNA
Brzi virološki odgovor (RVR)	4. tjedan na liječenju	nedetektabilno (< 50 IU/mL)
Rani virološki odgovor (EVR)	12. tjedan na liječenju	nedetektabilno (< 50 IU/mL)
Odgođeni virološki odgovor (DVR)	12. tjedan na liječenju	> 2*log ₁₀ smanjenje od početnih vrijednosti ali nedetektabilno
Nulti odgovor (NR)	12. tjedan na liječenju	< 2*log ₁₀ smanjenje od početnih
Djelomična ne reaktivnost (PR)	12. i 24. tjedan na liječenju	> 2*log ₁₀ smanjenje od početnih vrijednosti
Održani virološki odgovor (SVR)	24 tjedna nakon liječenja	nedetektabilno (< 50 IU/mL)
Proboj	Bilo kada tijekom liječenja	ponovna pojava HCV-RNA bilo kada tijekom liječenja nakon virološkog odgovora
Relaps (RR)	Kraj liječenja i 24. tjedan nakon liječenja	nedetektabilan HCV-RNA na kraju liječenja, detektabilno do 24. tjedna nakon liječenja

Adaptirano od [3]

Vidi www.easl.eu/assets/application/files/4a7bd873f9cccbf_file.pdf

Dio V Oportunističke infekcije

Prevenција i liječenje oportunističkih infekcija u HIV-pozitivnih osoba

Primarna profilaksa

Bolest	Lijek	Doza	Napomena
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PcP) & <i>Toxoplasma gondii</i>			Indikacija: CD4 < 200 stanica/μL, CD4 postotak < 14%, ili oralni sor Stop: ako CD4 > 200 stanica/μL preko 3 mjeseca ili CD4 100-200 stanica/μL i HIV-VL nedetektabilan 3 mjeseca
Pozitivna ili negativna serologija za toksoplazmozu	TMP-SMX	1 tableta duple jačine (ds) (800/160 mg) 3 x/nedeljno po ili 1 tableta (ss) (400/80 mg)/dnevno po ili 1 ds tableta/ dnevno po	
Negativna serologija za toksoplazmozu	Pentamidine	300 mg u 6 mL Aqua 1 x inhalacija/mjesec	
Negativna serologija za toksoplazmozu	Dapsone	1 x 100 mg/dan po	Provjeriti za G6PD-deficijenciju
Pozitivna ili negativna serologija za toksoplazmozu	Atovaquone suspenzija	1 x 1500 mg/dan po (sa hranom)	
Pozitivna serologija za toksoplazmozu	Dapsone + Pyrimethamine + Folna kiselina	200 mg 1x/tj. po 75 mg 1x/tj. po 25 mg 1x/tj. po	Provjeriti za G6PD-deficijenciju
Pozitivna serologija za toksoplazmozu	Atovaquone suspenzija + Pyrimethamine + Folna kiselina	1 x1500 mg/dan po (s hranom) 75 mg/week po 25 mg/week po	
<i>Non-Tuberculous Mycobacteria</i> (<i>M. avium complex</i> , <i>M. genavense</i> , <i>M. kansasii</i>)			Indikacija: CD4 < 50 stanica/μL Stop: ako CD4 > 100 stanica/μL preko 3 mjeseca
Ispisani režimi su alternativni	Azithromycin	1 x 1200-1250 mg/tj. po	Provjeriti interakcije s ARV-om
	ili		
	Clarithromycin	2 x 500 mg/dan po	
	ili		
	Rifabutin	300 mg/dan po	

Sekundarna profilaksa, održavanje liječenja

Bolest	Lijek	Doza	Napomena
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PcP)			Stop: ako CD4 > 100 stanica/μL preko 3 mjeseca
Negativna ili pozitivna serologija za toksoplazmozu	TMP-SMX	1 ds tableta 800/160 mg 3x/tj. po ili 1 ds tableat 400/80 mg 1x/dan po ili 1 ds tableta 1x/dan po	
Negativna serologija za toksoplazmozu	Pentamidine	300 mg u 6 mL Aqua 1 x inhalacija/mjesec	
Negativna serologija za toksoplazmozu	Dapsone	1 x 100 mg/dan po	Provjeriti na G6PD-deficijenciju
Negativna ili pozitivna serologija za toksoplazmozu	Atovaquone suspenzija	1 x 1500 mg/dan po (s hranom)	
Pozitivna serologija za toksoplazmozu	Dapsone + Pyrimethamine + Folna kiselina	1 x 200 mg/tj. po 75 mg/tj. po 25 mg/tj. po	Provjeriti na G6PD-deficijenciju
Pozitivna serologija za toksoplazmozu	Atovaquone suspenzija + Pyrimethamine + Folna kiselina	1 x 1500 mg/dan po (s hranom) 75 mg/tj. po 25 mg/tj. po	

Sekundarna profilaksa, održavanje liječenja

Bolest	Lijek	Doza	Napomena
<i>Toxoplasma gondii</i> Encefalitis			Stop: ako CD4 > 100 stanica/μL preko 6 mjeseca
Ispisani režimi su alternativni	Sulfadiazine + Pyrimethamine + Folna kiselina	2-3 g/dan po (u 2-4 doze) 1 x 25-50 mg/dan po 1 x 10 mg/dan po	
	ili Clindamycin + Pyrimethamine + Folna kiselina	3 x 600 mg//dan po 1 x 25-50 mg//dan po 1 x 10 mg//dan po	dodatna PCP profilaksa je potrebna
	ili Atovaquone suspenzija + Pyrimethamine + Folna kiselina	2 x 750-1500 mg/dan po (s hranom) 1 x 25-50 mg/dan po 1 x 10 mg/dan po	
	ili Atovaquone suspenzija	2 x 750-1500 mg/dan po (s hranom)	
	ili TMP-SMX	2 x 800/160mg/dan po	
Cryptococcal Meningitis			Najmanje 12 mjeseci. Prekinuti, ako CD4 >100 stanica/μL najmanje 3 mjeseca
	Fluconazole	1 x 200 mg/dan po	
Cytomegalovirus (CMV) Retinitis			Stop: ako CD4 > 100 stanica/μL preko 3 mjeseca
Ispisani režimi su alternativni	Valganciclovir	1 x 900 mg/dan po (s hranom)	
	ili Ganciclovir	5 x 5 mg/kg/tj. iv	
	ili Foscarnet	5 x 100 mg/kg/tj. iv	
	ili Cidofovir + NaCl + Probenecid	5 mg/kg svaka 2 tjedna iv	Cidofovir nije dostupan u svim europskim zemljama
<i>Mycobacterium avium</i> (MAC) Infekcija			Stop: ako CD4 > 100 stanica/μL preko 3 mjeseca
Ispisani režimi su alternativni	Clarithromycin + Ethambutol	2 x 500 mg/dan po 1 x 15 mg/kg/dan po	
	ili Azithromycin + Ethambutol	1 x 500 mg/dan po 1 x 15 mg/kg/dan po	
<i>Leishmaniasis</i>			Razmotriti prekid: ako CD4>200-350 stanica/μL preko 3 mjeseca, nema relapsa najmanje 6 mj. i negativan PCR u krvi ili negativni urinarni antigen
	Liposomal Amphotericin B	4 mg/kg svaka 2-4 tjedna iv	
	ili Lipidcomplex Amphotericin B	3 mg/kg svaka 3 tjedna iv	

Sekundarna profilaksa, održavanje liječenja

Bolest	Lijek	Doza	Napomena
Alternativne terapije	Pentavalent Antimonium Salts (Glucantime®)	20 mg/kg svaka 4 tjedna iv/im	
	ili Miltefosine	1 x 100 mg/dan po	
	ili Pentamidine	300 mg svaka 3 do 4 tjedna iv	

Liječenje oportunističkih infekcija

<i>Pneumocystis jirovecii</i> Pneumonia (PcP)			
Preferirana terapija	TMP-SMX	3 x 5 mg/kg/dan TMP iv/po + 3 x 25 mg/kg/dan SMX iv/po	21 dan, tada sekundarna profilaksa do CD4 stanica broji > 200 stanica/ μ L u > 3 mjeseca
	+ Prednisone ako PaO ₂ <10 kPa ili <70 mmHg ili alveolar/arterial O ₂ gradient > 35 mmHg. Start Prednisone 15-30 min prije TMP/SMX	2 x 40 mg/dan po 5 dana 1 x 40 mg/dan po 5 dana 1 x 20 mg/dan po 10 dana	Korist kortikosteorida ako se krene 72 sata prije
Alternativna terapija za srednju do tešku PcP	Primaquine + Clindamycin	1 x 30 mg (baza)/dan po 1 x 600-900 mg iv/po	
	or Pentamidine	1 x 4 mg/kg/dan iv (infuzija preko 60 min.)	Provjeriti G6PD deficijenciju
	or Caspofungin	70 mg/1st dan praćeno s 50 mg/dan iv	Može se dodati liječenju pri teškim slučajevima
Alternativna terapija za slabu do srednju PcP	Primaquine + Clindamycin	1 x 30 mg (baza)/dan po 1 x 600-900 mg/dan po	Provjeriti G6PD deficijenciju
	ili Atovaquone suspenzija	2 x 750 mg/dan po (s hranom)	
	ili Dapsone + Trimethoprim	1 x 100 mg/dan po 3 x 5 mg/kg/dan po	Provjeriti 6PD deficijenciju U slučaju osipa: smanjiti dozu TMP (50%), antihistaminici
<i>Toxoplasma gondii</i> Encefalitis			
Preferirana terapija	Pyrimethamine + Sulfadiazine + Folna kiselina	Dan 1: 200 mg po, onda • Ako \geq 60 kg; 1 x 75 mg/dan po • Ako < 60 kg: 1 x 50 mg/dan po • Ako \geq 60 kg: 2x 3000 mg/dan po/iv • Ako < 60 kg: 2 x 2000 mg/dan po/iv 1 x 10 mg/dan po	6 tjedana, onda sekundarna profilaksa do CD4 stanica broji > 200 stanica/ μ L > 6 mjeseci

Bolest	Lijek	Doza	napomena
Liječenje oportunističkih infekcija			
Alternativne terapije	Pyrimethamine + Clindamycin + Folna kiselina	Dan 1: 200 mg/dan po, onda • ako ≥ 60 kg: 1 x 75 mg/dan po • ako < 60 kg: 1 x 50 mg/dan po 4 x 600-900 mg/dan po/iv 1x 10 mg/dan po	Dodatna PcP profilaksa nužna
	ili TMP-SMX	2 x 5 mg TMP/kg/dan po/iv 2 x 25 mg SMX/kg/dan po	
	ili Pyrimethamine + Atovaquone + Folna kiselina	1 x 10 mg/dan po 2 x 1500 mg/dan po (s hranom) ako < 60 kg; 1 x 50 mg/dan po ako ≥ 60 kg; 1 x 75 mg/dan po Dan 1: 200 mg po, onda 2 x 1500 mg/dan po (s hranom) 1 x 10 mg/dan po	
	ili Sulfadiazine + Atovaquone	• ako ≥ 60 kg: 4 x 1500 mg/dan po/iv • ako < 60 kg: 4 x 1000 mg/dan po/iv 2 x 1500 mg/dan po (s hranom)	
	ili Pyrimethamine + Azithromycin + Folna kiselina	Dan 1: 200 mg po, onda • ako ≥ 60 kg: 1 x 75 mg/dan po • ako < 60 kg: 1 x 50 mg/dan po 1 x 900-1200 mg/dan po 1 x 10 mg/dan po	
Cryptococcal Meningitis			
Početna terapija	Liposomal Amphotericin B + Flucytosine	3 mg/kg/dan iv 4 x 25 mg/kg/dan po	14 dana Tada LP: ako CSF kultura sterilna → prebaciti na oralni režim. • Liposomal Amphotericin B je praćen značajnom temperaturom kao neželjena posljedica • Početni pritisak treba uvijek biti mjereno kada se izvodi LP. Ponavljajuće LP-a ili CSF manevriranje je značajan za efektivno djelovanje na povećani intrakranijski pritisak koji je povezan s boljim preživljavanjem. • Flucytosine doza mora biti prilagođena bubrežnoj funkciji. • Liječiti najmanje 14 dana, tada napraviti LP: ako CSF kultura sterilna → preći na oralnu konsolidirajuću terapiju. • Odgoditi početak ART najmanje 4 tj.
	ili Amphotericin B Deoxycholate + Flucytosine	0,7 mg/kg/dan iv 4 x 25mg/kg/dan po	
Terapija konsolidacije	Fluconazole	1 x 400 mg/dan po (uvodna doza 1 x 800 mg 1 dan)	8 tjedana, onda sekundarna profilaksa. Ponavljajuća LP do otvorenja pritiska < 20 cm H2O ili 50% inicijalne vrijednosti
Kandidijaza			
Orofaringealna	Fluconazole	1x 150-200 mg/dan po	Jednom ili do poboljšanja (5-7 dana)
	ili Itraconazole	1-2 x 100-200 mg/dan po (oral solution fasting)	7-14 dana. Biti svjestan interakcija s ARV-om, vidi Interakcija između ARV lijekova i ne-ARV lijekova
	ili Amphotericin B	3-6 lozenges 10 mg/dan ili oralna suspenzija 1-2g/dan (u 2-4 doze)	7-14 dana

Bolest	Ilijek	Doza	Napomena
Liječenje oportunističkih infekcija			
Esophagitis	Fluconazole	1 x 400 mg/dan po ili 400 mg uvdna doza, onda 200 mg/dan po	3 dana 10-14 dana. Biti svjestan interakcija s ARV-om, vidi Interakcija između ARV lijekova i ne-ARV lijekova
	ili Itraconazole	1-2 x 200 mg/dan po (otopina, uzeti na prazan želudac)	10-14 dana
Teški slučajevi/azole rezistencija	Caspofungin	1 x 70 mg na 1 dan, onda 50mg/dan iv	14 dana
Herpes simplex virus (HSV) infekcija			
Početni genitalni / Mucocutaneous HSV	Valacyclovir	2 x 1000 mg/dan po	7-10 dana dok lezije zacijele
	ili Famciclovir	2 x 500 mg/dan po	7-10 dana dok lezije zacijele
	ili Acyclovir	3 x 400 mg/dan po	7-10 dana dok lezije zacijele
Ponovni genitalni / Mucocutaneous HSV (> 6 pojava/godišnj)	Valacyclovir	2 x 500 mg/dan po	Kronična supresivna terapija. Alternativno početi ranije liječenje recidiva kao gore.
Teške lezije sluznice	Acyclovir	3 x 5 mg/kg/dan iv	Nakon povratka lezija preći na oralno liječenje ili dok lezije ne zacijele
Encefalitis	Acyclovir	3 x 10 mg/kg/dan iv	14-21 dana
Acyclovir rezistentna infekcija sluznice HSV-om	Foscarnet	80-120 mg/kg/dan iv u 2-3 podijeljene doze	Do kliničkog odgovora
	ili Cidofovir + Probenecid + Hydration	1 x 5 mg/kg/tj. iv	Cidofovir ne mora biti dostupan u svim Europskim zemljama
Varicella zoster virus (VZV) infekcija			
Primarna varicela infekcija	Valaciclovir	3 x 1000 mg/dan po	5-7 dana
Herpes Zoster: ne širiti	Valaciclovir	3 x 1000 mg/dan po	10 dana
	ili Famciclovir	3 x 500 mg/dan po	10 dana
	ili Acyclovir	3 x 5 mg/kg/dan iv	10 dana
Herpes Zoster: rasprostranjen	Acyclovir	3 x 10 mg/kg/dan iv	10-14 dana
Cytomegalovirus (CMV) infekcija			
Retinitis, trenute lezije koje narušavaju - vid	Ganciclovir	2 x 5 mg/kg/dan iv	3 tjedna, onda sekundarna profilaksa
	ili Foscarnet	2 x 90 mg/dan iv	3 tjedna, onda sekundarna profilaksa
Retinitis, male periferne retinalne lezije	Valganciclovir	2 x 900 mg/dan po (s hranom)	
	ili Foscarnet	2 x 90 mg/kg/dan iv	
	ili Cidofovir + Probenecid + Hydration	1 x 5mg/kg/tj. iv	Cidofovir ne mora biti dostupan u svim Europskim zemljama
Esophagitis/Kolititis	Ganciclovir	2 x 5 mg/kg/dan iv	
	ili Foscarnet	2 x 90 mg/kg/dan iv	
	ili Valganciclovir	2 x 900 mg/dan po (s hranom)	U blažim bolestima ako se tolerira oralno liječenje

Liječenje oportunističkih infekcija

Encefalitis/Mielitis	Ganciclovir	2 x 5 mg/kg/dan iv	Razmotriti kombinaciju Ganciclovira i Foscarnet u teškim slučajevima
	ili Foscarnet	2 x 90 mg/kg/dan iv	
Bolest	Lijek	Doza	napomena
<i>Bacillary angiomatosis (Bartonella henselae, Bartonella quintana)</i>			
	Doxycycline	2 x 100 mg/dan po	Do poboljšanja (do 2 mjeseca)
	ili Clarithromycin	2 x 500 mg/dan po	Do poboljšanja (do 2 mjeseca))
<i>Mycobacterium avium-intracellulare complex (MAC)</i>			
	Clarithromycin + Ethambutol	2 x 500 mg/dan po 1 x 15 mg/kg/dan po	12 mjeseci, tada sekundarna profilaksa Razmotriti Rifabutin ako je sumnja Macrolides ili Ethambutol rezistenciju, teška imunoeficijencija (CD4 < 50 cells/μL), visoki bakteriološki indikaciji (> 2 L of CFU/mL krvi), bez cART
	Ev. + Rifabutin	1 x 300 mg/dan po	
	Ev. + Levofloxacin	1 x 500 mg/dan po	4. lijek razmotriti za rasprostranjenu bolest
	Ev. + Amikacin	1 x 10-15 mg/kg/dan iv	4. lijek razmotriti za rasprostranjenu bolest
	ili Azithromycin + Ethambutol	1 x 500 mg/day po 1 x 15 mg/kg/day po	Razmotriti dodatne lijekove kao gore
<i>Mycobacterium kansasii</i>			
	Rifampicin + Isoniazid + Ethambutol	1 x 600 mg/dan po (ili Rifabutin 300mg/dan po) 1 x 300 mg/dan po 1 x 20 mg/kg/day po	15-18 mjeseci
	ili Rifampicin + Clarithromycin + Ethambutol	1 x 600 mg/dan po (ili Rifabutin 300 mg/day po) 2 x 500 mg po 1 x 15-20 mg/dan po	
<i>Leishmaniasis</i>			
Preferirana terapija	Liposomal Amphotericin B	1 x 2-4 mg/kg/dan iv 10 10 dana uzastopce	Onda sekundarna profilaksa
	ili Liposomal Amphotericin B	1 x 4 mg/kg/dan iv na dan 1-5, 10, 17, 24, 31 i 38	
Alternativna terapija	Lipidcomplex Amphotericin B	1 x 3 mg/kg/dan iv	10 dana
	ili Amphotericin B Deoxycholate	1 x 0.5-1 mg/kg/dan iv (ukupna doza 1.5-2 g)	Amphotericin B Deoxycholate nije dostupan u svim zemljama Europe
	ili Pentavalent antimonium salt (Glucantime®)	1 x 20 mg/kg/dan iv ili im	4 tjedna
	ili Miltefosine	1 x 100 mg/kg/dan po	4 tjedna

Dijagnoza i liječenje tuberkuloze u HIV-pozitivnih osoba

Liječenje tuberkuloze u osoba koje žive s HIV-om

Za standardno liječenje tuberkuloze u osoba s HIV-om, uključujući prave izbore ARV-a, vidi tabelu dole i [ART u TB/HIV koinfekciji](#)

Bolest	Lijek	Doza	Napomena
Suspektna Mycobacterium tuberculosis			
Inicijalna faza	Rifampicin + Isoniazid + Pyrizinamide + Ethambutol	Bazirano na težini	Inicijalna faza (Rifampicin+Isoniazid+Pyrizinamide+Ethambutol) 2 mjeseca, onda Faza nastavka (Rifampicin+Isoniazid) prema TB tipu
Alternative	Rifabutin + Isoniazid + Pyrizinamide + Ethambutol	Bazirano na težini	Inicijalna faza (Rifabutin+Isoniazid+Pyrizinamide+Ethambutol) 2 mjeseca, onda faza nastavka (Rifabutin + Isoniazid) prema TB tipu
Faza nastavka	Rifampicin/Rifabutin + Isoniazid prema TB tipu		Ukupno trajanje liječenja: 1. plućna, osjetljiva na lijek TB: 6 mjeseci 2. plućna TB & pozitivna kultura u 8 tjednu TB liječenja: 9 mjeseci 3. ekstrapulmoralna TB s CNS involvement ili rasprostranjena TB: 9-12 mjeseci 4. ekstrapulmoralna TB s kosti/zajedno uključeno: 9 mjeseci 5. ekstrapulmoralna TB u drugim slučajevima: 6-9 mjeseci

<p>Dijagnoza multirezistentne TB (MDRTB) / Produžene rezistencije TB (XDRTB)</p> <p>MDRTB/XDRTB treba posumnjati u slučaju:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prijašnjeg liječenja TB • Kontakt s MDR/XDR TB indeks slučaj • Porod, putovanje ili posao u endemičnom području MDRTB • Povijest slabe adherencije • Nemapoboljšanja pri standardnoj terapiji i/ili sputum bris pozitivan nakon 2 mjeseca TB terapije ili pozitivna kultura u 3 mjesecu • Beskućnik/život u hostelu u nekim državama nedavno/trenutno zatvaranje incarceration • U područjima visoke prevalencije MDRTB/XDRTB <p>MDRTB: rezistencija na Isoniazid i Rifampicin. XDRTB: rezistencija na Isoniazid i Rifampicin i Quinolones i at najmanje jedan injektivni lijek: Kanamycin, Capreomycin or Amikacin</p>
<p>Brzo otkrivanje</p> <p>Gene Xpert ili slična tehnologija ima prednost brzog otkrivanja rezistencije na lijekove. Test osjetljivosti lijekova je važan u optimiziranju liječenja. Neke zemlje/regije nemaju ništa od navedenog te koriste empirijski pristup.</p>
<p>Liječenje rezistentne tuberkuloze</p> <p>INH-rezistentna TB</p> <ul style="list-style-type: none"> • RIFili RFB + EMB + PZA kroz 7 mjeseci <p>Svaka doza MDR/XDR TB režima treba dati kao DOT tijekom cijelog liječenja.</p> <p>Režimi liječenja trebaju se sastojati od najmanje 4 aktivna lijeka temeljena na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • test osjetljivosti za Isoniazid, Rifampicin, Rifabutin, Floroquinolones, injektivne lijekove te ostale lijekove ako je dostupno • povijest liječenja • lokalni podaci promatranja • lijek nije dio režim korištenog u području <p>Više od 4 lijeka treba uključiti ako je osjetljivost nepoznata ili efektivnost jednog ili više lijekova je upitna.</p>

<p>Izbor lijekova</p> <p>Režimi uglavnom sadrže 5 do 7 lijekova</p> <p>Uključuje lijekove grupa 1-5 (vidi dolje) po hijerarhijskom redu temeljeno na potenciji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Koristiti bilo koji od oralnih lijekova prve linije (grupa 1) koji će vjerojatno biti efikasni 2. Koristiti efektivni aminoglycoside ili polypeptide injektiranjem (grupa 2) 3. Koristiti fluoroquinolone (grupa 3) 4. Koristiti ostatak lijekova grupe 4 da se kompletira režim barem 4 efektivna lijeka 5. Za režima s manje od 4 efektivna lijeka, razmotriti dodavanje 2 lijeka iz grupe 5 <p>Režim se treba modificirati i razmotriti ako je potrebno kada budu dostupni rezultati osjetljivosti lijekova.</p>										
<table border="1"> <tr> <td> <p>grupa 1: Oralni lijekovi prve linije</p> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Pyrazinamide (Z) • Ethambutol (E) • Rifabutin (RFB) </td> </tr> <tr> <td> <p>grupa 2: Injektivni lijekovi</p> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Kanamycin (Km) • Amikacin (Am) • Capreomycin (CM) • Streptomycin (S) </td> </tr> <tr> <td> <p>grupa 3: Fluoroquinolones</p> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Levofloxacin (LFX) • Moxifloxacin (MFX) • Ofloxacin (OFX) • Gatifloxacin (G) </td> </tr> <tr> <td> <p>grupa 4: Oralni bakteriostatični lijekovi druge linije</p> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Para-aminosalicylic acid (PAS) • Cycloserine (CS) • Terizidone (TRD) • Ethionamide (ETO) • Protonamide (PTO) </td> </tr> <tr> <td> <p>grupa 5: Lijekovi s nejasnom ulogom u liječenju rezistentne TB</p> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Clofazimine (CFZ) • Linezolid (LZD) /Tedizolid (TZD) • Amoxicillin/Clavulanate (Amx/CLV) • Thioacetazone (THZ) • Imipenem/Cilastatin (IPM/CLN) • Visoka doza Isoniazid (visoka doza H-16–20 mg/kg/dan) • Clarithromycin (CLR) • Razmotriti, Bedaquiline, Delamanid i novi anti-TB lijek za MDR/XDR TB </td> </tr> </table>	<p>grupa 1: Oralni lijekovi prve linije</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pyrazinamide (Z) • Ethambutol (E) • Rifabutin (RFB) 	<p>grupa 2: Injektivni lijekovi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kanamycin (Km) • Amikacin (Am) • Capreomycin (CM) • Streptomycin (S) 	<p>grupa 3: Fluoroquinolones</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Levofloxacin (LFX) • Moxifloxacin (MFX) • Ofloxacin (OFX) • Gatifloxacin (G) 	<p>grupa 4: Oralni bakteriostatični lijekovi druge linije</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Para-aminosalicylic acid (PAS) • Cycloserine (CS) • Terizidone (TRD) • Ethionamide (ETO) • Protonamide (PTO) 	<p>grupa 5: Lijekovi s nejasnom ulogom u liječenju rezistentne TB</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Clofazimine (CFZ) • Linezolid (LZD) /Tedizolid (TZD) • Amoxicillin/Clavulanate (Amx/CLV) • Thioacetazone (THZ) • Imipenem/Cilastatin (IPM/CLN) • Visoka doza Isoniazid (visoka doza H-16–20 mg/kg/dan) • Clarithromycin (CLR) • Razmotriti, Bedaquiline, Delamanid i novi anti-TB lijek za MDR/XDR TB
<p>grupa 1: Oralni lijekovi prve linije</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pyrazinamide (Z) • Ethambutol (E) • Rifabutin (RFB) 									
<p>grupa 2: Injektivni lijekovi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kanamycin (Km) • Amikacin (Am) • Capreomycin (CM) • Streptomycin (S) 									
<p>grupa 3: Fluoroquinolones</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Levofloxacin (LFX) • Moxifloxacin (MFX) • Ofloxacin (OFX) • Gatifloxacin (G) 									
<p>grupa 4: Oralni bakteriostatični lijekovi druge linije</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Para-aminosalicylic acid (PAS) • Cycloserine (CS) • Terizidone (TRD) • Ethionamide (ETO) • Protonamide (PTO) 									
<p>grupa 5: Lijekovi s nejasnom ulogom u liječenju rezistentne TB</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Clofazimine (CFZ) • Linezolid (LZD) /Tedizolid (TZD) • Amoxicillin/Clavulanate (Amx/CLV) • Thioacetazone (THZ) • Imipenem/Cilastatin (IPM/CLN) • Visoka doza Isoniazid (visoka doza H-16–20 mg/kg/dan) • Clarithromycin (CLR) • Razmotriti, Bedaquiline, Delamanid i novi anti-TB lijek za MDR/XDR TB 									
<p>Trajanje liječenja MDR/XDR</p> <p>8 mjeseci intenzivne faze koristeći 5 ili više lijekova, slijedeći kroz 12 mjeseci s 3 lijeka ovisno o odgovoru. E.g . 8 mjeseci Z, Km, OFX, PTO i CS, slijedeći kroz 12 mjeseci OFX, PTO i CS.</p>										
<p>Interakcija s ARV-om i MDR/XDR režimima</p> <p>Ako se ne koristi RBT, koristiti normalne doze ali s oprezom budući da je dostupno malo podataka o potencijlnim interakcijama, vidi ART u TB/HIV ko-infekciji</p>										

Latentna tuberkuloza

Indikacija: TST > 5 mm ili pozitivni IGRA ili bliski kontakt s otvorenom tuberkulozom

Režim	Napomena
Isoniazid (INH) 5 mg/kg/dan (max. 300 mg) po + Pyridoxin (Vit B6) 25 mg/dan po	6-9 meseci
Rifampicin 600 mg/dan po ili Rifabutin po (doza prema trenutnoj ART)	4 mjeseca, provjeriti interakcije s ART
Rifampicin 600 mg/dan po ili Rifabutin po (doza prema trenutnoj ART) + Isoniazid (INH) 5 mg/kg/dan(max 300 mg) po + Pyridoxin (Vit B6) 25 mg/dan po	3 mjeseca, provjeriti interakcije s ART
Rifampicin 600mg 2x/tj. po + INH 900 mg 2x/tj. po + Pyridoxin (Vit B6) 300mg 1x/tj. po	3 mjeseca, provjeriti interakcije s ART

Reference

Zelena boja označava specifičnu literaturu korištenu u svakom dijelu.
Crna boja označava opću literaturu korištenu u svakom dijelu.

Dio I Procjena i praćenje osoba zaraženih HIV-om kod inicijalnog te narednih pregleda

vidite reference za Dio II

Dio II Antiretrovirusna terapija osoba zaraženih HIV-om

- 1 Langewitz W et al. Spontaneous talking time at start of consultation in outpatient clinic: cohort study. *BMJ* 2002;325: 682-683.
- 2 Glass TR et al. *Antiviral Therapy* 13(1):77-85. 2008.
- 3 WHO 2003 p.95-107.
- 4 Arroll B et al. *BMJ* 327:1144-1146. 2003.
- 5 Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Cognitive dysfunction in HIV-patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*. 2010 Jun 1;24(9):1243-50.
- 6 The Fast Alcohol Screening Test, Alcohol and Alcoholism (2002) 37 (1): 61-66.7. Castle, *Lancet* 2008;372:646-55.
- 7 J. Fehr, D. Nicca, W. Langewitz, D. Haerry, M. Battegay, revision 2013
- 8 Artemis, *AIDS* 2008, Vol 22 No 12: 1389 – 1397.
- 9 ACTG 5142 study, *N Engl J Med* 2008;358:2095-106.
- 10 Brogly S. *Pediatrics Inf Dis journal* 2010.
- 11 French Perinatal Cohort, 20th CROI2013, Atlanta, abstract 81.

Dio III Prevencija i zbrinjavanje komorbiditeta u HIV-om zaraženih bolesnika

- 1 EHS 2013 Guidelines, *J.Hypertens*; 2013;7:1281-1357
- 2 EHS 2013 Guidelines, *J.Hypertens*; 2013;7:1281-1357
International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005.
- 3 Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, Rimbault AA, Bourquin I, Schiffer V, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS* 2010 Jun 1;24(9):1243-50.
- 4 Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007 Oct 30;69(18):1789-99.

Peters B, Post F, Wierzbicki AS et al. Screening for chronic comorbid disease in people with HIV: the need for a strategic approach. *HIV Med*. 2013 Jan;14 Suppl 1:1-11.

El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283-2296.

Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA et al. HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *AIDS*. 2009 Nov 13;23(17):2337-45.

Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Mar 16;97(6):425-32.

De Wit S, Sabin CA, Weber R et al. Incidence and risk factors for new onset diabetes mellitus in HIV infected patients: the D:A:D study. *Diabetes care* 2008 Jun;31(6):1224-9.

Tien PC, Schneider MF, Cox C et al. Association of HIV infection with incident diabetes mellitus: impact of using hemoglobin A1C as a criterion for diabetes. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Nov 1;61(3):334-40.

Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013 Apr 22;173(8):614-22.

Worm SW, Sabin S, Weber R et al. Risk of Myocardial Infarction in Patients with HIV Infection Exposed to Specific Individual Antiretroviral Drugs

from the 3 Major Drug classes: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *J Infect Dis*. 2010 Feb 1;201(3):318-30.

Triant VA, Lee H, Hadigan C et al. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2506-2512.

Islam FM, Wu J, Jansson et al. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*. 2012 Sep;13(8):453-68.

Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurement from the FRAM study. *AIDS*. 2009 Sep 10;23(14):1841-9

Friis-Moeller N, Thibébaud R, Reiss P et al. for the D:A:D study group. Pre-dicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010 Oct;17(5):491-501

Rothman MS, Bessesen MT. HIV infection and osteoporosis: patho-physiology, diagnosis and treatment options. *Curr Osteoporos Rep*. 2012 Dec;10(4):270-7.

Ryom L, Mocroft A, Kirk O et al. on behalf of the D:A:D study group. Association Between Antiretroviral Exposure and Renal Impairment Among HIV-positive Persons with Normal Baseline Renal Function: the D:A:D study. *J Infect Dis*. 2013 May;207(9):1359-1369.

Alsauskas ZC, Medapalli RK, Ross MJ. Expert opinion on pharmacotherapy of kidney disease in HIV-infected patients. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:691-704.

Mocroft A, Kirk O, Reiss P et al. for the EuroSIDA Study Group. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010 Jul 17;24(11):1667-78.

Bonjoch A, Bayes B, Riba J, et al. Validation of estimated renal function measurements compared with the isotopic glomerular filtration rate in an HIV-infected cohort. *Antiviral Res* 2010;88:347-354.

Chang HR, Pella PM. Atazanavir urolithiasis. *N Engl J Med* 2006;355:2158-2159.

Gaspar G, Monereo A, Garcia-Reyena A et al. Fanconi syndrome and acute renal failure in a patient treated with tenofovir: a call for caution. *AIDS* 2004;18:351-352.

Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005;40:1559-1585.

Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001;34:283-287.

Kovari H, Ledergerber B, Peter U et al. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. *Clin Infect Dis* 2009;49:626-635.

Weber R, Sabin CA, Friis-Moeller N et al. Liver related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: The D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006 Aug 14;166(15):1632-1641.

Qurishi N, Kreutzberg C, Lüchters G et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003 Nov 22;362(9397):1708-13.

Dio IV Kliničko zbrinjavanje i liječenje HBV i HCV koinfekcija u osoba koje žive s HIV-om

- 1 Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS* 2011 Feb 20;25(4):399-409.
- 2 Ingiliz P, Rockstroh JK. HIV-HCV co-infection facing HCV protease inhibitor licensing: implications for clinicians. *Liver Int* 2012 Sep;32(8):1194-9.
- 3 EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011 Aug;55(2):245-64.

Thomson EC, Nastouli E, Main J, et al. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS*. 2009;23:89-93.

Lacombe K, Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut* 2012;61(Suppl 1):i47-i58.

Qurishi N, Kreuzberg C, Lüchters G, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet*. 2003;362:1708-13.

Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV infected patients. *N Engl J Med* 2004;351:438-50.

Núñez M, Miralles C, Berdún MA, et al. PRESCO Study Group. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23:972-82.

Rodriguez-Torres M, Slim J, Bhatti L, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfecting patients: a randomized international trial. *HIV Clin Trials* 2012;13:142-52.

Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, et al. Combination Therapy With Telaprevir for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection in Patients With HIV: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2013;159:86-96.

Sulkowski M, Pol S, Mallolas J et al. P05411 study investigators. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:597-605.

Cotte L, Braun J, Lascoux-Combe C, et al. ANRS HC26 Study Group. High Early Virological Response with Telaprevir-Pegylated-Interferon-Ribavirin in Treatment-experienced Hepatitis C Virus Genotype 1/HIV Co-infected Patients: ANRS HC26 Telaprevir Study. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 3-6, 2013; abstract 36.

Poizot-Martin I, Bellissant E, Piroth L, et al. ANRS-HC27 BOCEPREVIH Study Group. ANRS-HC27 BocepreVIH Interim Analysis: High Early Virologic Response with Boceprevir + Pegylated Interferon + Ribavirin in Hepatitis C Virus/HIV Co-infected Patients with Previous Failure to Pegylated Interferon + Ribavirin. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 3-6, 2013

Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, et al. GESIDA 3603/5607 Study Group. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology*. 2009 Aug;50(2):407-13.

Berenguer J, Rodríguez E, Miralles P, et al. GESIDA HIV/HCV Cohort Study Group. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and Hepatitis C virus. *Clin Infect Dis*. 2012 Sep;55(5):728-36.

Hézode C, Fontaine H, Dorival C, et al. CUPIC Study Group. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol*. 2013 May 10. doi:pii: S0168-8278(13)00290-0. 10.1016/j.jhep.2013.04.035. [Epub ahead of print]

Miro JM, Montejó M, Castells L, et al. Spanish OLT in HIV-Infected Patients Working Group investigators. Outcome of HCV/HIV-coinfecting liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. *Am J Transplant*. 2012;12:1866-76.

Terrault NA, Roland ME, Schiano T, et al. Solid Organ Transplantation in HIV: Multi-Site Study Investigators. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Transpl*. 2012;18:716-26.

Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, et al. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology*. 2010;52:1251-1257.

Neukam K, Camacho A, Caruz A, et al. Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus (HCV)-coinfecting patients using HCV genotype, IL28B variations, and HCV-RNA load. *J Hepatol*. 2012;56:788-794.

Dio V Oportunističke infekcije

DHHS: Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. July 2013. www.aidsinfo.nih.gov