

Početno liječenje zaraze virusom humane imunodeficijencije 2009. godine

Initial Therapy of Human Immunodeficiency Virus Infection in 2009

Josip Begovac, Vanja Romih

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

Sažetak Liječenje je zaraze virusom humane imunodeficijencije (HIV od engl. human immunodeficiency virus) i nakon više od jednog desetljeća primjene učinkovito. Usprkos tomu što nije potkrijepljeno randomizirnim kliničkim pokusom, današnje smjernice preporučuju ranije započinjanje antiretrovirusnog liječenja. Naime, mnoga opservacijska istraživanja uz analize kliničkog pokusa SMART pokazuju da je morbiditet i mortalitet u asimptomatskih osoba s CD4+ limfocitima T između 200 i 350/mm³ značajan. Uz to postoji povezanost nekontroliranog umnožavanja HIV-a s imunosnom aktivacijom koja je pak povezana s ne-AIDS-morbiditetom i mortalitetom. Smjernice iz razvijenih zemalja govore u prilog individualnom pristupu liječenju, a Svjetska zdravstvena organizacija zalaže se za javnozdravstveni pristup (definirane kombinacije prve i druge linije). U Hrvatskoj se primjenjuje individualni pristup, no on je ograničen manjim izborom antiretrovirusnih lijekova u odnosu na razvijene države. Većina smjernica u početnom liječenju preporučuje kombinacije analoga nukleozida(tida) tenofovir/emtricitabin ili abakavir/lamivudin. Dok se prema pojedinim smjernicama prednost daje nenukleozidnim analogima, većina daje mogućnost izbora između nenukleozidnih analoga i inhibitora proteaze u početnom liječenju. Od nenukleozidnih analoga, prema većini smjernica danas se daje prednost efavirentu u odnosu na nevirapin. Inhibitori proteaze se danas daju isključivo s niskim dozama ritonavira. Izbor je u većini smjernica relativno velik i uključuje primjenu atazanavira, fosamprenavira, darunavira, lopinavira i sakvinavira.

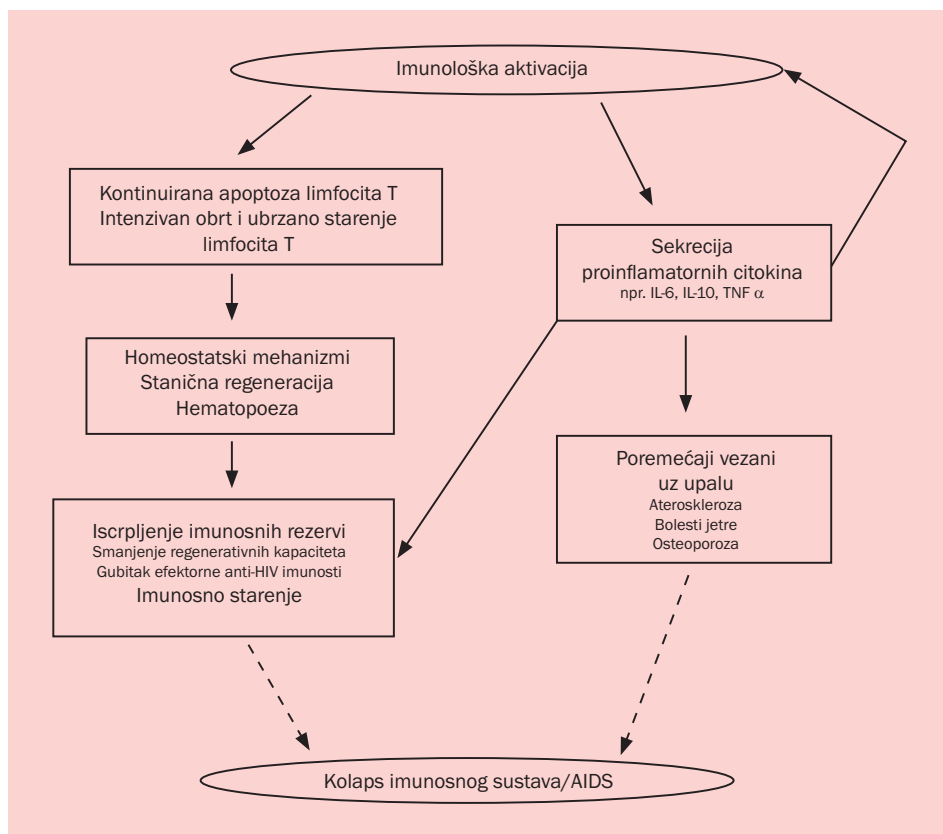
Gljučne riječi: HIV, liječenje, antiretrovirusni lijekovi

Summary The treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infections is still effective after more than a decade of antiretroviral drug usage. Current guidelines recommend the earlier initiation of treatment despite the fact that there is no such evidence from a randomized clinical trial. However, many observational studies and data from the SMART study showed significant morbidity and mortality rates in asymptomatic patients with CD4+ lymphocyte T counts between 200 and 350 per mm³. Additionally, there is an association between uncontrolled HIV replication, immune activation and non-AIDS morbidity and mortality. Guidelines from developed countries are recommending an individual approach to treatment initiation whereas the World Health organization (WHO) endorses a public health approach (with defined combinations for the first and second line regimens). In Croatia we are implementing an individual approach, but with limited choices of treatment options compared to developed countries. Most guidelines recommend to initiate the treatment with a combination of nucleoside(tide) analogues such as tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine. According to some guidelines, the initiation of treatment with non nucleoside analogues is preferred; however, the majority of guidelines have no clear preference between the classes of non-nucleoside analogues and protease inhibitors. The majority of guidelines prefer efavirenz to nevirapine. Protease inhibitors are only given with low-dose ritonavir. Most guidelines recommend a number of protease inhibitors: atazanavir, fosamprenavir, darunavir, lopinavir and saquinavir.

Key words: HIV, therapy, antiretroviral drugs

Ohrabruje spoznaja da je antiretrovirusno liječenje i dalje učinkovito i da njegova učinkovitost ne jenjava ni nakon jednog desetljeća primjene. Proteklih godina objavljeno je više opservacijskih istraživanja, kao i nekoliko kliničkih pokusa koji su donijeli značajne nove spoznaje o tome kada i kojim antiretrovirusnim lijekovima treba započeti liječenje zaraze virusom humane imunodeficijencije (HIV, od engl. human immunodeficiency virus) (1-11). Danas bolje razumijemo značenje imunosne aktivacije u zarazi HIV-om, koja se povezuje i s "ne-AIDS"-komplikacijama (ateroskle-

roza, oštećenje jetre, osteopenija) (slika 1) (12). Antiretrovirusnim liječenjem se indikatori imunosne aktivacije smanjuju ili posve normaliziraju (13, 14). U istraživanju SMART (Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy) našla se povezanost razine proinflatornog citokina interleukina 6 i d-dimera sa smrtnim ishodom (15). Razina interleukina 6 i d-dimera bila je veća u osoba koje su imale aktivnu replikaciju HIV-a jer su randomizirane u skupinu koja je povremeno uzimala antiretrovirusne lijekove (15).



Slika 1. Učinci imune aktivacije prouzročene virusom humane imunodeficijencije (prema ref. 12)

Objavljeno je više novijih preporuka o antiretrovirusnom liječenju (16-20) uključujući i nove preporuke za Hrvatsku (21). Nadalje, danas raspoložemo snažnim, ali manje toksičnim lijekovima koji imaju dugoročno povoljan učinak. Koformulirani pripravci bitno su pojednostavnili liječenje, a inhibitori proteaze se danas daju isključivo s niskim dozama ritonavira, što je također pojednostavnilo liječenje, poboljšalo farmakokinetiku inhibitora proteaze, popravilo suradljivost bolesnika i smanjilo mogućnost razvoja rezistencije. Nove preporuke iz razvijenih zemalja podrazumijevaju da su bolesnicima dostupni svi antiretrovirusni lijekovi. Iako je proces registracije i stavljanja na Listu lijekova pokrenut za nekoliko novih antiretrovirusnih lijekova, u nas na žalost još nedostaje nekoliko važnih novijih antiretrovirusnih lijekova (tablica 1).

Jasno je da primjena vrlo djelotvorne antiretrovirusne terapije (HAART od engl. highly active antiretroviral treatment) ima određene probleme. Tako svi bolesnici ne uspijevaju postići nemjerljivu količinu virusa kada se ona mjeri kriterijem <50 kopija HIV1 RNK u ml plazme. Nadalje, radi se o dugotrajnom, doživotnom liječenju jedne kronične infekcije, što je složen postupak opterećen problemom suradljivosti i kroničnom toksičnošću primijenjenih lijekova. Postojećim antiretrovirusnim lijekovima nije moguće iskorijeniti HIV iz organizma (22-26). Zato je glavni cilj liječenja produljenje života, poboljšanje kvalitete življenja te poboljšanje odnosno očuvanje djelovanja imunskog sustava, što postizemo trajnim suzbijanjem umnožavanja HIV-a. Kao sekundarni cilj možemo navesti smanjenje mogućnosti širenja zaraze (27, 28).

Smjernice za započinjanje antiretrovirusnog liječenja

Zasad nema randomizirnoga kliničkog pokusa koji bi odgovorio na pitanje kada je najbolje početi antiretrovirusno liječenje u asimptomatskoj zarazi HIV-om. Opservacijska istraživanja s duljim praćenjem bolesnika pružila su jake dokaze da liječenje treba započeti prije nego broj CD4+ limfocita T bude manji od 200 u mm^3 (2, 3, 29-32). Dakle svakako treba liječiti osobe s AIDS-definirajućim bolestima i asimptomatske osobe s manje od 200 CD4+ limfocita T u mm^3 . Kako je rizik od progresije zaraze HIV-om relativno velik ako je broj CD4+ limfocita T manji od 200 u mm^3 , liječenje je potrebno započeti što je moguće prije. Zajednička analiza prospektivnih opservacijskih istraživanja našla je značajno niži rizik od smrtnog ishoda ili pojave AIDS-definirajućih bolesti u osoba koje su započele liječenje kada su CD4+ limfociti T bili između 200 i 350 u mm^3 u odnosu na one koji su započeli liječenje s manje od 200 CD4+ limfocita T u mm^3 (1, 3). Novija istraživanja pokazuju da danas osobe zaražene HIV-om relativno češće oboljevaju i umiru od "ne-AIDS"-definirajućih bolesti (3, 6, 8). Više je velikih opservacijskih istraživanja pokazalo da je rizik od pojave kardiovaskularne bolesti (33), bolesti jetre (4), bolesti bubrega (34) i nekih "ne-AIDS"-definirajućih malignih bolesti poput karcinoma pluća, analnog karcinoma, karcinoma glave i vrata te Hodgkinova limfoma (35-38) povećan kod osoba koje imaju nekontroliranu replikaciju HIV-a i kod većih vrijednosti CD4+ limfocita T. Također je opaže-

no da je rizik "ne-AIDS"-morbidity značajno manji u osoba s manje od 350/mm³ CD4+ limfocita T ako primaju HA-ART (39). Isto tako, različite analize velikoga randomiziranog kliničkog pokusa SMART pokazale su da nije dobro čekati s liječenjem dok CD4+ limfociti T ne padnu na manje

Tablica 1. Antiretrovirusni lijekovi odobreni prema Europskoj agenciji za lijekove (EMA) u usporedbi s Listom lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Prikazana je godina odobrenja.

Lijek (generičko ime i kratica)	Lijek (tvorničko ime)	EMA	Lista lijekova RH
Analozi nukleozida ili nukleotida			
zidovudin (ZDV)	Retrovir	<1995.	<1991.
didanozin (ddl)	Videx	<1995.	2001.
stavudin (d4T)	Zerit	1996.	1999.
lamivudin (3TC)	Epivir	1996.	1999.
abakavir (ABC)	Ziagen	1999.	2005.
emtricitabin (FTC)	Emtriva	2003.	NE
tenofovir (TDF)	Viread	2002.	NE
Nenukleozidni analozi			
nevirapin (NVP)	Viramun	1998.	2000.
efavirenz (EFV)	Stocrin	1999.	2004.
etravirin (ETV)	Intelence	2008.	NE
Inhibitori proteaze			
sakvinavir (SQV)	Invirase	1996.	2000. ^a
ritonavir (RTV)	Norvir	1996.	1999.
indinavir (IDV)	Crixivan	1996.	1999.
nelfinavir (NFV)	Viracept	1998.	2000.
fosamprenavir (fAPV)	Lexiva	2004.	NE
lopinavir (LPV)	Kaletra ^b	2001.	2003.
atazanavir (ATV)	Reyataz	2004.	NE
tipranavir (TPV)	Aptivus	2005.	NE
darunavir (DRV)	Perzista	2008.	NE
Inhibitori ulaska u stanicu			
enfuvirtid (ENF)	Fuzeon	2003.	NE
maravirok (MVC)	Celsentri	2007.	NE
Inhibitor integreze			
raltegravir (RAL)	Isentress	2007.	2009.
Fiksne kombinacije			
zidovudin + lamivudin	Combivir	1998.	1999.
tenofovir + emtricitabin	Truvada	2005.	NE
lamivudin + abakavir	Kivexa	2004.	2009.
efavirenz + emtricitabin + tenofovir	Atripla	2007.	NE

^aNije obnovljen zabijev za uvrštenje na Listu.

^bKoformuliran s niskim dozama ritonavira.

Tablica 2. Smjernice za početno liječenje asimptomatske zaraze HIV-om

Organizacija	Broj CD4+ limfocita T/mm ³	Dodatna mjerila
DHHS (US Department of Health and Human Services)	< 350	Liječenje bez obzira na broj CD4+ limfocita T potrebno je kod trudnica, osoba s HIV-nefropatijom te u osoba koinficiranih virusom hepatitisa B u kojih je potrebno započeti liječenje hepatitisa. Preporuča se i liječenje osoba koje imaju CD4+ limfocite T između 350 i 500/mm ³ .
IAS-USA (International AIDS Society)	< 350	Liječenje dolazi u obzir kada je broj CD4+ limfocita T iznad 350/mm ³ ako je: broj kopija HIV-1-RNK > 100 000, došlo do naglog pada CD4+ limfocita T (> 100/mm ³ u godini dana), aktivan hepatitis C, postoji visoki kardiovaskularni rizik ili HIV-nefropatija.
BHIVA (British HIV Association)	< 350	Liječenje se preporučuje kada je broj CD4+ limfocita T između 350 i 500/mm ³ ako je: postotak CD4+ limfocita T < 14% , kardiovaskularni rizik > 20% tijekom 10 godina prema Framinghamovu skoru, osoba koinficirana virusom hepatitisa B koji je potrebno liječiti i osoba koinficirana virusom hepatitisa C, a hepatitis C se ne planira liječiti. Ako je broj CD4+ limfocita T iznad 500/mm ³ , liječenje se odgađa (dolazi u obzir uključivanje u klinički pokus).
EACS (European AIDS Clinical Society)	< 350	Liječenje se može ponuditi kada je broj CD4+ limfocita T između 350 i 500/mm ³ u osoba koinficiranih virusom hepatitisa C i virusom hepatitisa B u kojih je potrebno liječenje, te u osoba s HIV-nefropatijom ili drugom organskom disfunkcijom. Liječenje dolazi u obzir ako je: viremija >100 000 kopija/ml, došlo do naglog pada CD4+ limfocita T (>50-100/mm ³ u godini dana), kardiovaskularni rizik povišen, te u trudnica i osoba s malignim bolestima. Ako je broj CD4+ limfocita T iznad 500/mm ³ , liječenje se obično odgađa.
WHO (World Health Organization)	< 350	
Hrvatske smjernice	< 350	Ako je broj CD4+ limfocita T iznad 350/mm ³ , liječenje se odgađa, ali dolazi u obzir liječiti: osobe starije od 55 godina, osobe s povećanim kardiovaskularnim rizikom, osobe s aktivnim hepatitisom B ili C te oboljele od HIV-nefropatije.

od 250 u mm³ (1). Bolesnici koji su u istraživanju SMART povremeno uzimali antiretrovirusne lijekove imali su povećan rizik od razvoja oportunističkih infekcija (1, 40), malignih bolesti (41) i kardiovaskularnih komplikacija (9). Rezultati navedenih istraživanja odrazili su se i u novim smjernicama (tablica 2).

Tako sve smjernice iz razvijenih zemalja danas preporučuju liječenje asimptomatskih osoba kada imaju manje od 350 CD4+ limfocita u mm³ (tablica 2). Isto tako mnoge smjernice uzimaju u obzir komorbiditet poput kardiovaskularnog rizika, koinfekcije virusima hepatitisa B i C i HIV-nefropatiju. Nove preporuke iz razvijenih zemalja podrazumijevaju da su bolesnicima dostupni koformulirani pripravci koji su značajno pojednostavnili liječenje i poboljšali suradljivost bolesnika. Odluka o započinjanju antiretrovirusnog liječenja je pojedinačna i treba uslijediti tek kad je bolesnik voljan trajno i potpuno surađivati. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) također je izdala preporuke o prioritetima u započinjanju liječenja uzimajući u obzir mogućnosti praćenja bolesnika (određivanje CD4+ limfocita T i HIV1 RNK) i financijske mogućnosti (19, 42). SZO se u nerazvijenim zemljama zalaže za javnozdravstveni pristup liječenju s definiranim kombinacijama prve i druge linije. Razvijene države se u svojim preporukama zalažu za individualni pristup liječenju. U nas u praksi nalazimo individualni pristup, ali s ograničenim izborom antiretrovirusnih lijekova.

Izbor lijekova za početno antiretrovirusno liječenje

Danas raspoložemo s više skupina lijekova: inhibitori ulaska virusa u stanicu (inhibitor fuzije i inhibitor kemokinskog koreceptora CCR5), analozi nukleozida, jedan analog nukleotida, nenukleozidni analozi, inhibitori proteaze i jedan inhibitor integraze (tablica 1). Analozii nukleozida, nukleotida i nenukleozidni analozi inhibiraju reverznu transkriptazu. U početnim kombinacijama je uobičajeno primijeniti dva lijeka iz skupine analoga nukleozida/nukleotida s nenukleozidnim analogom ili inhibitorom proteaze. Većina smjernica ne daje prednost nenukleozidnom analogu u odnosu na inhibitor proteaze (tablica 3). Međutim, Britanske smjernice i Smjernice SZO preporučuju u početnom liječenju primjenu nenukleozidnog analoga. Što se izbora kombinacije analoga nukleozida/nukleotida tiče sve smjernice iz razvijenih zemalja preporučuju koformulirane pripravke. Američka smjernica DHHS (od engl. Department of Health and Human Services) daje kod početnog liječenja prednost tenofoviru/emtricitabinu, dok ostale smjernice iz razvijenih zemalja uz tenofovir/emtricitabin preporučuju primjenu abakavira/lamivudina. Mi smo u svojim smjernicama zadržali kombinaciju zidovudina/lamivudina jer nam zasad tenofovir/emtricitabin nije dostupan. Što se nenukleozidnih analoga tiče danas sve smjernice iz razvijenih zemalja daju prednost efavirensu u odnosu na nevirapin. Izbor inhibitora proteaze relativno je velik, a danas se daju isključivo s niskim dozama ritonavira. Samo je jedan pripravak koformuliran (Kaletra). U nas je izbor inhibitora proteaze ograničen (tablica 1) tako da smo u svojim smjernicama dali prednost lopinaviru. Naše su smjernice prikazane na tablici 3.

Tablica 3. Antiretrovirusni lijekovi preporučeni u početnom liječenju kao lijekovi izbora

Ref.	Organizacija	Kombinacije analoga nukleozida/nukleotida	Nenukleozidni analog	Inhibitor proteaze /Integraze
16	DHHS (US Department of Health and Human Services)	TDF/FTC	EFV	ATA/r, DRV/r, RAL
17	IAS-USA (International AIDS Society)	TDF/FTC, 3TC/ABC	EFV	LPV/r, ATA/r, fAMP/r, SQV/r, DRV/r
20	BHIVA (British HIV Association)	TDF/FTC, 3TC/ABC	EFV ^a	LPV/r, ATA/r, fAMP/r, SQV/r,
18	EACS (European AIDS Clinical Society)	TDF/FTC, 3TC/ABC	EFV, NVP	LPV/r, ATA/r, SQV/r, DRV/r
42	WHO (World Health Organization)	ZDV/3TC, TDF/FTC	EFV, NVP	
21	Hrvatske smjernice	ZDV/3TC ili 3TC/ABC ili TDF/FTC	EFV	LPV/r

Legenda: TDF-tenofovir, FTC- emtricitabin, 3TC-lamivudin, ABC-abakavir, ZDV-zidovudin, d4T-stavudin, EFV-efavirens, NVP-nevirapin, LPV/r-lopinavir/ritonavir, ATA/r-atazanavir/ritonavir, fAMP/r-fosamprenavir/ritonavir, SQV/r-sakvinavir/ritonavir, DRV/r-darunavir/ritonavir, RAL-raltegravir.

^aU početnom liječenju preferiraju se nenukleozidni analozi naspram inhibitora proteaze.

Početno antiretrovirusno liječenje u Hrvatskoj

Suvremeno antiretrovirusno liječenje koje je uključivalo primjenu inhibitora proteaze (indinavir) započeto je u Hrvatskoj na teret zdravstvenog osiguranja u travnju 1998. godine. Antiretrovirusno liječenje je u nas besplatno, ali je izbor lijekova ograničen relativno malim brojem lijekova na Listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Međutim, kako je pokrenut postupak registracije odnosno stavljanja na Listu lijekova više pripravaka (darunavir, maravirok, tenofovir/emtricitabin, etravirin), očekujemo da će se izbor lijekova značajno proširiti.

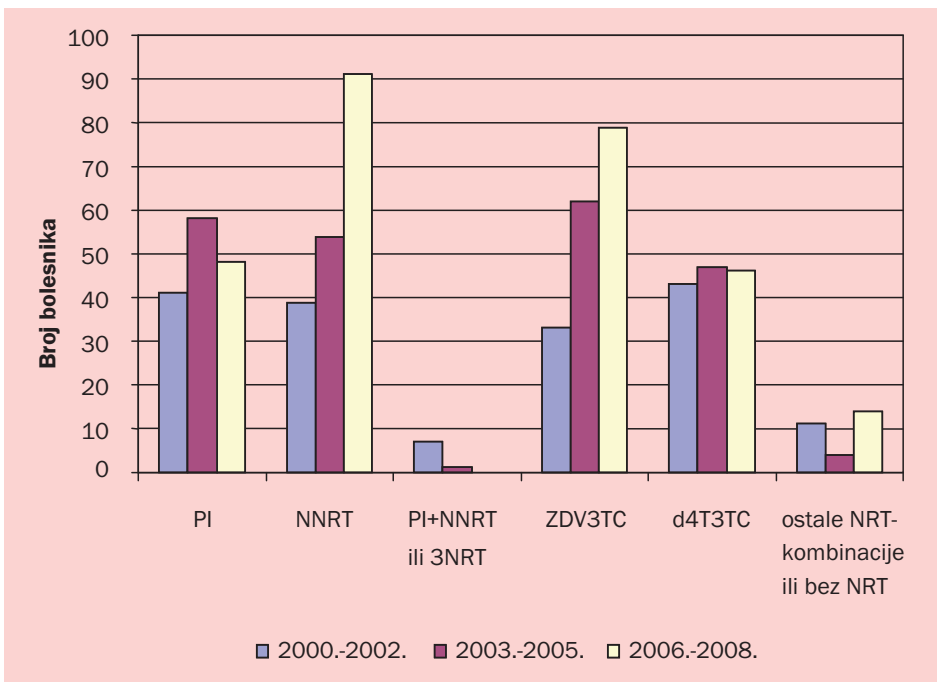
U nas se zaraza HIV-om otkriva kasno. Tako je 31% muškaraca koji prakticiraju seks s muškarcima i 60% heteroseksualaca imalo klinički AIDS ili manje od 200/mm³ CD4+ limfocita T u času otkrivanja zaraze HIV-om u razdoblju

2004-2006. (43). U razdoblju 2000-2008. započeto je liječenje u 339 odraslih osoba koje ranije nisu uzimale antiretrovirusne lijekove (87 u razdoblju 2000-2002; 113 u razdoblju 2003-2005; 139 u razdoblju 2006-2008). Posljednjih se godina češće u početnom liječenju primjenjuju nenukleozidni analozi, a od kombinacija (slika 2) analoga nukleozida zidovudin i lamivudin. U razdoblju 2006-2008. najčešće propisivane pojedinačne kombinacije bile su zidovudin + lamivudin + efavirenz (38/139, 27%) i zidovudin + lamivudin + lopinavir (30/139, 22%). Kako u nas, osim zidovudin/lamivudina nema drugih koformuliranih pripravaka analoga nukleozida, on je u našim preporukama i našoj praksi još uvijek jedan od lijekova izbora za početno liječenje. Stavudin zbog svoje toksičnosti (izražene lipoatrofije, periferne neuropatije itd.) novije svjetske preporuke ne spominju u početnom liječenju. Mi ga, ipak, u početnom liječenju primjenjujemo u bolesnika kod kojih očekujemo izraženije nuspojave na zidovudin (npr. bolesnici s anemijom). Međutim, nastojimo ga primjenjivati kratko i u smjernicama smo ga zadržali kao zamjenu za lijekove izbora uz preporuku da se što je moguće kraće daje (samo prva 3 do 6 mjeseci), a nakon toga zamijeni manje toksičnim lijekom. Kombinacija didanozina i lamivudina (ili emtricitabina) djelotvorna je (44), ali kako didanozin može imati nuspojave vezane uz mitohondrijsku toksičnost (npr. pankreatitis, periferna neuropatija), rjeđe se primjenjuje i nema toliko dugoročnih iskustava s njegovom primjenom kod drugih kombinacija. Kombinacija abakavira i lamivudina dostupna je našim bolesnicima. Međutim, primjena abakavira donosi stanovite probleme. Tako je kombinacija abakavira i lamivudina u nas skuplja od kombinacija zidovudin + lamivudin i stavudin + lamivudin. Tenofovir/emtricitabin i abakavir/lamivudin uspoređeni su u dva klinička pokusa. Preliminarni rezultati jednog istraživanja u kojem je treći lijek lopinavir pokazuje sličnu uspješnost (45), međutim, u

velikom istraživanju ACTG A5202 u kojem je treći lijek efavirenz ili atazanavir/ritonavir kombinacija abakavir/lamivudin je manje uspješna u osoba koje su prije započinjanja liječenja imale više od 100.000 kopija HIV1 RNK u ml plazme (46). Postoji genetska predispozicija za razvoj reakcije preosjetljivosti na abakavir (javlja se u 5 do 8% bolesnika) te se preporučuje učiniti probir na HLA-B*5701 prije propisivanja abakavira (16-18, 20, 47). Jedno veliko prospektivno opservacijsko istraživanje upozorilo je na povećani rizik od infarkta miokarda u osoba koje su primale abakavir (relativni rizik, 1,90, 95% intervali pouzdanosti 1,47 do 2,45) i didanozin (relativni rizik, 1,49, 95% intervali pouzdanosti 1,14 do 1,95) (48). Taj je rizik bio nazočan samo u osoba koje su aktualno uzimale abakavir, osobito je bio izražen u osoba koje su imale povećan kardiovaskularni rizik prema Framinghamovoj jednadžbi. Nedavna podanaliza istraživanja SMART također je našla povećan kardiovaskularni rizik u osoba koje su uzimale abakavir i to se tumačilo mogućnošću da abakavir uzrokuje vaskulitis (49).

Zaključak

Iako to nije potkrijepljeno randomiziranim kliničkim pokusom, na temelju današnjih smjernica preporučuje se ranije započinjanje antiretrovirusnog liječenja (16-18, 20, 21). Razlog tomu je višestruk. Danas postoje manje toksični i jednostavnije primjenljivi antiretrovirusni lijekovi. Spoznali smo da je morbiditet i mortalitet u asimptomatskih osoba s CD4+ limfocitima T između 200 i 350/mm³ veći nego što smo prije mislili (1, 3, 39). Nadalje, nekontrolirano umnožavanje HIV-a dovodi do imune aktivacije koja je povezana s ne-AIDS-morbiditetom i mortalitetom (3, 4, 6, 8, 12, 15, 33-38). Isto tako sve je više dokaza da antiretrovirusno liječenje može smanjiti transmisiju HIV-a i na taj na-



Slika 2. Antiretrovirusne kombinacije primijenjene u početnom liječenju u razdoblju 2000. do 2008. godine u Hrvatskoj

Legenda: PI = inhibitori proteaze u početnom liječenju; NNRT = nenukleozidni analozi u početnom liječenju; PI+NNRT = inhibitor proteaze i nenukleozidni analog u početnom liječenju; 3NRT = tri analoga nukleozida u početnom liječenju; ZDV3TC = zidovudin i lamivudin u početnom liječenju; d4T3TC = stavudin i lamivudin u početnom liječenju

čin znatno pridonijeti prevenciji zaraze HIV-om. Smjernice iz razvijenih zemalja govore u prilog individualnom pristupu liječenju (16-18, 20), a Svjetska zdravstvena organizacija se zalaže za javnozdravstveni pristup (definirane kombinacije prve i druge linije) (42). Mi se zalažemo za individualni pristup, no on je ograničen manjim izborom u odnosu na razvijene zemlje (21). Na temelju većine smjernica u početnom liječenju preporučuje se kombinacije analoga nukleozida(tida) tenofovir/emtricitabin ili abakavir/lamivudin (16-18, 20, 21). Dok pojedine smjernice daju pred-

nost nenukleozidnim analogima (20, 42), većina daje mogućnost izbora između nenukleozidnih analoga i inhibitora proteaze u početnom liječenju (16-18, 21). Od nenukleozidnih analoga većina smjernica danas daje prednost efavirenzu u odnosu na nevirapin (16-18, 20, 21). Od inhibitora proteaze sve smjernice ističu da se trebaju dati s niskim dozama ritonavira. Izbor je u većini smjernica relativno velik i uključuje primjenu atazanavira, fosamprenavira, darunavira, lopinavira i sakvinavira (16-18, 20).

Literatura

- EL-SADR WM, LUNDGREN JD, NEATON JD i sur. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283-96.
- PHILLIPS A. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS* 2004;18:51-8.
- MAY M, STERNE JA, SABIN C i sur. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2007;21:1185-97.
- WEBER R, SABIN CA, FRIIS-MOLLER N i sur. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006;166:1632-41.
- PHILLIPS AN, GAZZARD B, GILSON R i sur. Rate of AIDS diseases or death in HIV-infected antiretroviral therapy-naive individuals with high CD4 cell count. *AIDS* 2007;21:1717-21.
- SMIT C, GESKUS R, WALKER S i sur. Effective therapy has altered the spectrum of cause-specific mortality following HIV seroconversion. *AIDS* 2006;20:741-9.
- PALELLA FJ, JR., BAKER RK, MOORMAN AC i sur. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:27-34.
- LAU B, GANGE SJ, MOORE RD. Risk of non-AIDS-related mortality may exceed risk of AIDS-related mortality among individuals enrolling into care with CD4+ counts greater than 200 cells/mm³. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:179-87.
- PHILLIPS AN, CARR A, NEUHAUS J i sur. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. *Antivir Ther* 2008;13:177-87.
- LUNDGREN JD, BABIKER A, EL-SADR W i sur. Inferior clinical outcome of the CD4+ cell count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: role of CD4+ Cell counts and HIV RNA levels during follow-up. *J Infect Dis* 2008;197:1145-55.
- RIDDLER SA, HAUBRICH R, DIRIENZO AG i sur. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;358:2095-106.
- APPAY V, SAUCE D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *J Pathol* 2008;214:231-41.
- BURGISSER P, HAMMANN C, KAUFMANN D, BATTEGAY M, RUTSCHMANN OT. Expression of CD28 and CD38 by CD8+ T lymphocytes in HIV-1 infection correlates with markers of disease severity and changes towards normalization under treatment. *The Swiss HIV Cohort Study. Clin Exp Immunol* 1999;115:458-63.
- BRAZILLE P, DEREUDDRE-BOSQUET N, LEPORTE C i sur. Decreases in plasma TNF-alpha level and IFN-gamma mRNA level in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and an increase in IL-2 mRNA level in PBMC are associated with effective highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Clin Exp Immunol* 2003;131:304-1.
- KULLER LH, TRACY R, BELLOSO W i sur. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008;5:e203.
- DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. December 1, 2009. <http://AIDSinfo.nih.gov>
- HAMMER SM, ERON JJ, JR, REISS P i sur. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2008;300:555-70.
- European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe, version 5 - November 2009.
- WHO REGIONAL OFFICE FOR EUROPE. SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS/HIV/AIDS PROGRAMME. Patient evaluation and antiretroviral treatment for adults and adolescents. U: HIV/AIDS protocols on treatment and care for the European Region. Copenhagen, 2007.
- GAZZARD BG. British HIV Association Guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV Med* 2008;9:563-608.
- BEGOVAČ J. Smjernice za antiretrovirusno liječenje odraslih bolesnika u Hrvatskoj u 2009. godini. *Infektološki glasnik* 2008;28(Suppl 1):3-20.
- CHUN TW, STUYVER L, MIZELL SB i sur. Presence of an in-

- ducible HIV-1 latent reservoir during highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:13193-7.
23. FINZI D, HERMANKOVA M, PIERSON T i sur. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science* 1997;278:1295-300.
 24. FINZI D, BLANKSON J, SILICIANO JD i sur. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999;5:512-7.
 25. WONG JK, HEZAREH M, GUNTARD HF i sur. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science* 1997;278:1291-5.
 26. CHUN TW, ENGEL D, BERREY MM, SHEA T, COREY L, FAUCI AS. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4(+) T cells during primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:8869-73.
 27. PORCO TC, MARTIN JN, PAGE-SHAFFER KA i sur. Decline in HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004;18:81-8.
 28. QUINN TC, WAWER MJ, SEWANKAMBO N i sur. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:921-9.
 29. EGGER M, MAY M, CHENE G i sur. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002;360:119-29.
 30. GULICK RM, MELLORS JW, HAVLIR D i sur. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997;337:734-9.
 31. HOGG RS, YIP B, CHAN KJ i sur. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA* 2001;286:2568-77.
 32. PALELLA FJ, JR, DELORIA-KNOLL M, CHMIEL JS i sur. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med* 2003;138:620-6.
 33. FRIIS-MOLLER N, REISS P, SABIN CA i sur. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356:1723-35.
 34. GUPTA SK, EUSTACE JA, WINSTON JA i sur. 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;40:1559-85.
 35. GRULICH AE, VAN LEEUWEN MT, FALSTER MO, VAJDIC CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:59-67.
 36. PATEL P, HANSON DL, SULLIVAN PS i sur. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008;148:728-36.
 37. LONG JL, ENGELS EA, MOORE RD, GEBO KA. Incidence and outcomes of malignancy in the HAART era in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS* 2008;22:489-96.
 38. D'ARMINIO MONFORTE A, ABRAMS D i sur. HIV induced immunodeficiency and risk of fatal AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies: Results from the D:A:D study. In: Program and Abstracts: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007. Los Angeles, SAD.
 39. MOORE RD, GEBO KA, LUCAS GM, KERULY JC. Rate of co-morbidities not related to HIV infection or AIDS among HIV-infected patients, by CD4+ cell count and HAART use status. *Clin Infect Dis* 2008;47:1102-4.
 40. EMERY S, NEUHAUS JA, PHILLIPS AN i sur. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis* 2008;197:1133-44.
 41. SILVERBERG MJ, NEUHAUS J, BOWER M i sur. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS* 2007;21:1957-63.
 42. WHO. Rapid advice: antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Geneva, World Health Organization, November, 2009.
 43. BEGOVAC J, GEDIKE K, LUKAS D, LEPEJ SZ. Late presentation to care for HIV infection in Croatia and the effect of interventions during the Croatian Global Fund Project. *AIDS Behav* 2008;12:S48-53.
 44. SAAG MS, CAHN P, RAFFI F i sur. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized trial. *JAMA* 2004;292:180-9.
 45. SMITH K, FINE D, PATEL P i sur. Efficacy and safety of abacavir/lamivudine compared to tenofovir/emtricitabine in combination with once-daily lopinavir/ritonavir through 48 weeks in the HEAT study. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, MA. Abstract 774.
 46. SAX P, TIERNEY C, COLLIER A i sur. ACTG 5202: shorter time to virologic failure (VF) with abacavir/lamivudine (ABC/3TC) than tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) as part of combination therapy in treatment-naïve subjects with screening HIV RNA 100,000 c/mL. XVII International AIDS Conference; August 3-8, 2008; Mexico City, Meksiko. Abstract THPE0186.
 47. MALLAL S, PHILLIPS E, CAROSI G i sur. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358:568-79.
 48. SABIN CA, WORM SW, WEBER R i sur. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008;371:1417-26.
 49. LUNDGREN J, NEUHAUS J, BABIKER A i sur. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the SMART study. XVII International AIDS Conference; August 3-8, 2008; Mexico City, Meksiko. Abstract

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Josip Begovac, dr. med.

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

e-mail: josip.begovac@zg.htnet.hr

Primljeno / Received

20. 2. 2009.

February 20, 2009

Prihvaćeno / Accepted

23. 2. 2009.

February 23, 2009

Ulzol®

omeprazol



*Prvi za
želučanu
bol.*



Pakiranja

- 10 mg - 28 kapsula
- 20 mg - 14 i 28 kapsula
- 40 mg - 14 i 28 kapsula

Napomena: Sastavni dio ovog promidžbenog materijala predstavlja i sažetak opisa svojstava lijeka za Ulzol® sukladno članku 15. Pravilnika o načinu oglašavanja o lijekovima i homeopatskim proizvodima, Narodne novine broj 118/09. **Način i mjesto izdavanja:** Na recept, u ljekarni.

PLIVA HRVATSKA d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10 000 Zagreb, Hrvatska Tel: + 385 1 37 20 000, Faks: + 385 1 37 23 835; www.pliva.hr, www.plivamed.net 11-09-ULZ-02-NO/52-09/11-10