

Smjernice za antiretrovirusno liječenje odraslih bolesnika u Hrvatskoj u 2009. godini

Josip BEGOVAC, prof. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog

Klinika za infektivne bolesti
»Dr. Fran Mihaljević«, Zagreb

Ključne riječi

HIV
liječenje
odrasli bolesnici

Key words

adult patients
HIV
treatment

Primljeno: 2008–10–13

Received: 2008–10–13

Prihvaćeno: 2008–11–03

Accepted: 2008–11–03

Pregledni članak

Novo spoznaje o postojećim antiretrovirusnim lijekovima uz dostupnost novih lijekova navele su nas da obnovimo smjernice za antiretrovirusno liječenje u Hrvatskoj. Sada u obnovljenim smjericama preporučamo započeti liječenje: 1) svim osobama sa simptomatskom HIV-infekcijom bez obzira na razinu CD4+ limfocita T u mm³ krvi i 2) asimptomatskim osobama s manje od 350 CD4+ limfocita T u mm³ krvi. Liječenje osoba s manje od 200 CD4+ limfocita T u mm³ krvi treba započeti odmah dok liječenje u asimptomatskih osoba s brojem CD4+ limfocita T između 200 i 350 u mm³ treba započeti nakon rasprave i pripreme bolesnika. Načelno se ne preporuča antiretrovirusno liječenje ako je broj CD4+ limfocita T iznad 350 u mm³. Liječiti treba sve trudnice zaražene HIV-om neovisno o broju CD4+ limfocita T. U početnom liječenju preporuča se primjena dva analoga nukleozida/nukleotida s jednim nenukleozidnim analogom ili dva analoga nukleozida/nukleotida s jednim inhibitorom proteaze potpomognutim niskim dozama ritonavira. Temeljem dosadašnjih kliničkih pokusa i dostupnosti lijekova u Hrvatskoj preporuča se inicijalna primjena efavirenza ili lopinavira potpomognutog ritonavirrom. Sljedeće kombinacije analoga nukleozida se preporučuju: zidovudin + lamivudin, abakavir + lamivudin i tenofovir + emtricitabin. Uspješnost liječenja se mjeri postizanjem manje od 50 kopija HIV1 RNK u mL plazme. U slučaju neuspjeha početnog liječenja treba obratiti osobitu pažnju na suradljivost bolesnika, rezistenciju HIV-a i farmakokinetiku lijekova. U slučaju virusološkog neuspjeha, potrebno je testirati otpornost HIV-a na lijekove i primijeniti po mogućnosti najmanje dva nova aktivna antiretrovirusna lijeka.

Guidelines for antiretroviral treatment of adult patients in Croatia in 2009

Review article

New data about current drugs and arrival of new antiretroviral drugs have prompted us to renew guidelines for antiretroviral treatment in Croatia. We now recommend initiation of treatment to: 1) all patients with symptomatic HIV-infection regardless of the CD4+ cell count per mm³ of blood and to 2) asymptomatic patients with less than 350 CD4+ cell counts per mm³ of blood. In patients with CD4+ cell count lower than 200 cells per mm³ the initiation of treatment should start immediately and in asymptomatic patients with CD4+ cell count between 200–350 cells per mm³ initiation should start after detailed discussion with the patient. We do not recommend initiation of treatment in patients with CD4+ cell count higher than 350 cells per mm³. All HIV-infected pregnant women need to be treated regardless of CD4+ cell count per mm³. Initial treatment should include a non-nucleoside analogue or a ritonavir boosted protease inhibitor and two nucleoside analogues. According to recent clinical trials and drug availability in Croatia an initial treatment with efavirenz or lopinavir boosted with ritonavir can be recommended. We recommend the following nucleoside analogues for initial treatment: zidovudine + lamivudine, abacavir + lamivudine and tenofovir + emtricitabine. Treatment success is defined by achieving a viral load of less than 50 copies of HIV1 RNA per mL of plasma. In case of failure special attention should be given to issues like adherence, resistance and pharmacokinetics. In case of drug failure a drug resistance test is recommended and treatment should, if possible, include at least two new active antiretroviral drugs.

Uvod

Proteklih godina objavljeno je više opservacijskih istraživanja kao i nekoliko kliničkih pokusa koji su donijeli značajne nove spoznaje o antiretrovirusnom liječenju [1–11]. Objavljeno je više novih preporuka o antiretrovirusnom liječenju koje smo također uzeli u razmatranje prilikom definiranja naših preporuka [12–16]. Jedan od glavnih razloga kasnijeg započinjanja antiretrovirusnog liječenja, što nalazimo u ranijim preporukama [17–19], je toksičnost i složenost primjene lijekova. Međutim danas raspoložemo sa snažnim manje toksičnim lijekovima koji imaju dugoročno povoljan učinak. Koformulirani pripravci su bitno pojednostavili liječenje. Inhibitori proteaze se danas daju isključivo s niskim dozama ritonavira, što je također pojednostavilo liječenje, poboljšalo farmakokinetiku, popravilo suradljivost bolesnika i smanjilo mogućnost razvoja rezistencije. Nove preporuke iz razvijenih zemalja podrazumijevaju da su bolesnicima dostupni svi antiretrovirusni lijekovi. U nas nažalost još uvijek nedostaje nekoliko važnih novijih antiretrovirusnih lijekova, što smo uzeli u obzir pri izradi naših preporuka. No, u preporuke smo uključili Truvadu jer očekujemo da će uskoro biti dostupna našim bolesnicima. U posljednjih pet godina su na Listu lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje uvrštena samo dva nova antiretrovirusna pripravka (efavirenz i abakavir). Nadam se da ove preporuke mogu poslužiti svim zdravstvenim djelatnicima i bolesnicima kako bi bolje upoznali današnje mogućnosti liječenja.

U ovim preporukama, kao i u prethodnima [18] koristili smo se stupnjevima za jačinu dokaza (tablica 1). I danas su aktualni pojedini metodološki problemi u interpretaciji kliničkih pokusa i opservacijskih istraživanja koje smo potanko opisali u prethodnim preporukama [18]. Ohrabruje spoznaja da je antiretrovirusno liječenje i dalje učinkovito i da ta učinkovitost ne jenjava ni nakon jednog desetljeća primjene. 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.

Tablica 1. Skala dokaza za pojedine preporuke

Table 1. Levels of evidence and grades of recommendation

Jačina dokaza	Kvaliteta dokaza
A Uvijek treba preporučiti	I Najmanje jedan randomizirani klinički pokus u kojem je uspjeh liječenja ocijenjen kliničkim mjerilima
B Obično treba preporučiti	II Najmanje jedan randomizirani klinički pokus u kojem je uspjeh liječenja ocijenjen laboratorijskim mjerilima
C Može se ali i ne mora preporučiti	III Mišljenje stručnjaka

Nadalje, radi se o dugotrajnom, doživotnom liječenju jedne kronične infekcije što je složen postupak opterećen problemom suradljivosti i kroničnom toksičnošću primijenjenih lijekova. S postojećim antiretrovirusnim lijekovima nije moguće iskorijeniti HIV iz organizma [20–24]. Zato je glavni cilj liječenja produljenje života, poboljšanje kvalitete življenja, te poboljšanje odnosno očuvanje djelovanja imunološkog sustava što postizemo trajnim suzbijanjem umnožavanja HIV-a. Kao sekundarni cilj možemo navesti smanjenje mogućnosti širenja zaraze na kontakte [25, 26].

Kada započeti antiretrovirusno liječenje

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. [27]. Prije nego što se započne s liječenjem potrebno je savjetovati i upoznati bolesnika s osnovnim načelima liječenja. Za uspjeh liječenja iznimno je važna suradljivost bolesnika što je lakše postići kada bolesnik razumije značaj redovitog uzimanja lijekova. Bolesnik također treba biti upoznat s glavnim nuspojavama antiretrovirusnih lijekova. Osim u slučaju izražene toksičnosti koja zahtijeva prekid liječenja antiretrovirusno liječenje treba biti kontinuirano i prema današnjim spoznajama doživotno. Bilo je pokušaja intermitentnog liječenja zaraze HIV-om ali je veliko istraživanje SMART pokazalo da je takva strategija povezana s povećanim rizikom smrtnosti i obolijevanja, a uz to nije dovela do smanjenja nuspojava [1, 9, 10, 28].

Smjernice za započinjanje antiretrovirusnog liječenja prikazane su u tablici 2. Randomizirani klinički pokusi su pokazali da je potrebno liječiti osobe s manje od 200 CD4+ limfocita T u mm³. Jedan prospektivni klinički pokus pokazao je da liječenje s dva analoga nukleozida i inhibitorom proteaze, u usporedbi s dva analoga nukleozida, u simptomatskih i asimptomatskih osoba s manje od 200 CD4+ limfocita T u mm³ smanjuje smrtnost i poboljšava

Tablica 2. Preporuke za početno liječenje zaraze HIV-om

Table 2. Guidelines for initial treatment of HIV-infection

Klasifikacija bolesti	Broj CD4+ limfocita T u mikrolitri krvi	Preporuka
AIDS ili druga značajna klinička manifestacija	Bilo koji	Preporuča se
Asimptomatska	< 200	Preporuča se odmah
Asimptomatska	200–350	Preporuča se
Asimptomatska	> 350	Ne preporuča se*

*Kod izraženije viremije je potrebno intenzivnije praćenje. Dolazi u obzir liječiti pojedine kategorije bolesnika (osobe starije od 55 godina, osoba s povećanim kardiovaskularnim rizikom, osobe s aktivnim hepatitisom C i B, oboljeli od HIV-nefropatije).

nje [29]. Opservacijska istraživanja s duljim praćenjem bolesnika pružila su jake dokaze da treba započeti liječenje prije nego CD4+ limfociti T budu manji od 200 u mm³ [2, 3, 30–33]. Dakle svakako treba liječiti osobe s AIDS definirajućim bolestima i asimptomatske osobe s manje od 200 CD4+ limfocita T u mm³ (AI). Kako je rizik progresije zaraze HIV-om relativno velik ako su CD4+ limfociti T manji od 200 u mm³ liječenje je potrebno započeti što je moguće prije.

Kako i dalje nema randomiziranog kliničkog pokusa koji bi odgovorio na pitanje kada je najbolje započeti antiretrovirusno liječenje u asimptomatskih bolesnika koji imaju između 200 i 350 CD4+ limfocita T u mm³ koristimo se rezultatima opservacijskih istraživanja, te podanalizama istraživanja SMART. Jedno veliko opservacijsko istraživanje pokazalo je značajno niži rizik smrtnog ishoda ili pojave AIDS-definirajućih bolesti u osoba koje su započele liječenje kada su CD4+ limfociti T bili između 200 i 350 u mm³ u odnosu na one koji su započeli liječenje s manje od 200 CD4+ limfocita T u mm³ [3]. Novija istraživanja ukazuju da danas osobe zaražene HIV-om relativno češće obolijevaju i umiru od ne-AIDS definirajućih bolesti [3, 6, 8]. Više je velikih opservacijskih istraživanja ukazalo da je rizik pojave kardiovaskularne bolesti [34], bolesti jetre [4], bolesti bubrega [35] i nekih ne-AIDS definirajućih malignih bolesti poput karcinoma pluća, analnog karcinoma, karcinoma glave i vrata te Hodgkinovog limfoma [36–39] povećan kod osoba koje imaju nekontroliranu replikaciju HIV-a i kod većih vrijednosti CD4+ limfocita T. Jedno veliko opservacijsko istraživanje je pokazalo da je rizik »ne-AIDS« morbiditeta značajno manji u osoba s manje od 350/mm³ CD4+ limfocita T ako primaju HAART [40].

Isto tako, različite analize velikog randomiziranog kliničkog pokusa SMART ukazale su da nije dobro čekati s liječenjem dok CD4+ limfociti T ne padnu na manje od 250 u mm³ [1]. Bolesnici koji su u istraživanju SMART povremeno uzimali antiretrovirusne lijekove imali su povećani rizik razvoja oportunističkih infekcija [1, 41], malignih bolesti [28] i kardiovaskularnih komplikacija [9]. Iako apsolutni rizik za pojavu navedenih komplikacija nije velik, treba preporučiti liječenje svim bolesnicima koji imaju manje od 350 CD4+ limfocita T u mm³ (AII). Međutim liječenje u situaciji kada su CD4+ limfociti T između 200 i 350 u mm³ nije hitno i treba započeti tek nakon dobrog upoznavanja bolesnika s prednostima i nedostacima takvog liječenja.

Zasad nema dovoljno dokaza za preporuku o liječenju svih osoba koje imaju više od 350 CD4+ limfocita T u mm³. Jedno opservacijsko istraživanje je ukazalo da osobe koje započnu liječenje s više od 500 CD4+ limfocita T u mm³ imaju sličnu smrtnost kao i opća populacija [42]. Pojedini stručnjaci i preporuke smatraju da liječenje dolazi u obzir ako je viremija izraženija (više od 100 000 kopija u mililitru plazme) [13, 14, 16] ili ako je došlo do naglijeg pa-

da broja CD4+ limfocita T (više od 100 stanica u mm³ u jednoj godini) [16] ili ako je postotak CD4+ limfocita T nizak (manji od 14 %) [16]. Međutim, istraživanja pokazuju da je apsolutni rizik nastupa AIDS definirajućih bolesti u ovih bolesnika relativno mali. Prema pojedinim preporukama liječenje dolazi u obzir i u osoba starijih od 55 godina [14], osoba s povećanim kardiovaskularnim rizikom (na primjer > 20 % prema Framinghamovoj jednadžbi) [13, 16], onih s aktivnim hepatitisom C [13, 14] i B [12–14, 16] te u oboljelih od HIV-nefropatije [12, 13]. Preporuka o liječenju HIV/HCV koinficiranih osoba temelji se na jednoj retrospektivnoj analizi koja je pokazala da je progresija u cirozu manje izražena kada su CD4+ limfociti T veći od 350 odnosno 500 u mm³ [43]. Dakako, sve trudnice treba liječiti bez obzira na broj CD4+ limfocite T i viremiju.

Odluka o započinjanju antiretrovirusnog liječenja je pojedinačna i treba uslijediti tek kad je bolesnik voljan trajno i u potpunosti surađivati s relativno složenom primenom lijekova. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) izdala je preporuke o prioritetima u započinjanju liječenja uzimajući u obzir mogućnosti praćenja bolesnika (određivanje CD4+ limfocita T i HIV1 RNK) i financijske mogućnosti [15, 44]. 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 liječenje

Danas raspoložemo s više skupina lijekova: inhibitori ulaska virusa u stanicu (inhibitor fuzije i inhibitor kemoinskog koreceptora CCR5), analozi nukleozida, jedan analog nukleotida, nenukleozidni analozi, inhibitori proteaze i jedan inhibitor integraze (tablica 3). Analozi nukleozida, nukleotida i nenukleozidni analozi inhibiraju reverznu transkriptazu. U početnim kombinacijama je uobičajeno primijeniti dva lijeka iz skupine analoga nukleozida/nukleozida s nenukleozidnim analogom ili inhibitorom proteaze. U početnom liječenju, temeljem provedenih kliničkih pokusa mogu se kao lijekovi izbora preporučiti efavirenz (AI) ili lopinavir/ritonavir (AI) u kombinaciji s dva analoga nukleozida/nukleotida (tablica 4).

Nenukleozidni analozi ili inhibitori proteaze u početnom liječenju

Nije jasno da li je bolje započeti liječenje kombinacijom koja sadrži inhibitor proteaze ili nenukleozidni analog. Preporuke SZO daju načelnu prednost nenukleozidnim analogima [15, 44], Britanske preporuke daju prednost efavirensu [16], a ostale preporuke ne daju prednost efavirensu u odnosu na inhibitore proteaze [13, 14]. Istra-

Tablica 3. Skupina, generička i tvornička imena te doze za odrasle svih antiretrovirusnih lijekova u primjeni krajem 2008. g. Lijekovi koji su dostupni našim bolesnicima su prikazani kurzivom.**Table 3.** Group, generic and commercial names and doses of all antiretroviral drugs for adult patients in use by the end of 2008. Drugs available to our patients are in italics.

Skupina	generičko ime i kratica	tvorničko ime i oblik	uobičajena dnevna doza
NRTI ^a ili NtRTI ^b	zidovudin (ZDV)	Retrovir kapsule	3×200 mg ili 2×300 mg
	didanozin (ddI)	<i>Videx</i> tablete	> 60 kg 2×200 mg ili 1×400 mg <60 kg 2×125 mg ili 1×250 mg
	lamivudin (3TC)	<i>Epivir</i> tablete	2×150 mg
	stavudin (d4T)	<i>Zerit</i> kapsule	> 60 kg 2×40 mg < 60 kg 2×30 mg
	abakavir (ABC)	<i>Ziagen</i> tablete	2×300 mg
	zidovudin+lamivudin	<i>Combivir</i> kapsule	2×300/150 mg
	zidovudin+lamivudin+abakavir	Trizivir tablete	2×300/150/300 mg
	lamivudin+abakavir	Kivexa tablete	1×300/600 mg
	emtricitabin (FTC)	Emtriva tablete	1×200 mg
	tenofovir (TDF)	<i>Viread</i> tablete	1×300 mg
	tenofovir+emtricitabin	Truvada tablete	1×300/200 mg
NNRTI ^c	nevirapin (NVP)	<i>Viramun</i> tablete	1×200 mg 14 dana potom 2×200 mg
	efavirenz (EFV)	<i>Stocrin</i> ili <i>Sustiva</i> tablete	1×600mg.
	etravirin (ETV)	Intelence tablete	2×200 mg
	efavirenz+emtricitabin+tenofovir	Atripla tablete	1×600/200/300 mg
IP ^d	indinavir (IDV)	<i>Crixivan</i> kapsule	2×800/100 ^e mg
	ritonavir (RTV)	<i>Norvir</i> kapsule	2–100 mg (booster-doza)
	nelfinavir (NFV)	<i>Viracept</i> tablete	3×750 mg ili 2×1250 mg
	sakvinavir (SQV)	Invirase tablete	2×500/100 ^e mg
	fosamprenavir (f-APV)	Lexiva tablete	1×1400/200 ^e mg ili 2×700/100 mg
	lopinavir/ritonavir	<i>Kaletra</i> kapsule	2×400/100 ^e mg
	atanazavir (ATV)	Reyataz kapsule	1×300/100 ^e mg
	tipranavir (TPV)	Aptivus kapsule	2×500/200 ^e mg
	darunavir (DRV)	Prezista tablete	2×600/100 ^e mg
	Inhibitor fuzije	enfuvirtid (T-20)	Fuzeon injekcije
Inhibitor receptora CCR5	maravirok (MVC)	Selzentry tablete	2×300 mg
Inhibitor integraze	raltegravir (RAL)	Isentress tablete	2×400 mg

^aNRTI-nukleozidni analozi – inhibitori reverzne transkriptaze^bNtRTI-nukleotidni analog – inhibitor reverzne transkriptaze^cNNRTI-nenukleozidni analozi – inhibitori reverzne transkriptaze^dIP-inhibitori proteaze^eDoza ritonavira**Tablica 4.** Preporučene kombinacije lijekova za početno liječenje zaraze HIV-om**Table 4.** Recommended combinations of drugs for initial treatment of HIV-infection

Preporuka	Kombinacije	Broj tableta na dan
Prvog izbora	efavirenz ^a + lamivudin + abakavir	2 ^b ili 5
	efavirenz ^a + lamivudin + zidovudin	3
	efavirenz ^a + emtricitabin ^c + tenofovir ^c	2
	Kaletra (lopinavir + ritonavir) + lamivudin + abakavir	5 ^b ili 8
	Kaletra (lopinavir + ritonavir) + lamivudin + zidovudin	6
	Kaletra (lopinavir + ritonavir) + emtricitabin ^c + tenofovir ^c	5
Moguće zamjene	efavirenz + lamivudin + (didanozin ili stavudin ^d)	4–5
	Kaletra (lopinavir+ ritonavir) + lamivudin + stavudin ^d	8
	nevirapin + lamivudin + (zidovudin ili stavudin ^d ili didanozin)	5–6

Izuzev tenofovira i emtricitabina prikazani su samo lijekovi koji su na Listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje krajem 2008. g.

^aKombinacije s efavirenzom ne davati trudnicama ili ženama koje planiraju trudnoću.^bKoformuliran pripravak abakavira i lamivudina (Kivexa[®]) nije dostupan u času pisanja ovih preporuka.^cEmtricitabin i tenofovir nisu registrirani u RH.^dStavudin davati što je moguće kraće (3 do 6 mjeseci).

Tablica 5. Prednosti i nedostaci kombinacija s inhibitorima proteaze odnosno nenukleozidnim analogima u početnom liječenju**Table 5.** Advantages and disadvantages of combinations with protease inhibitors and non-nucleoside analogues during initial treatment

Pristup 1: 2 NRT i 1 IP:	Pristup 2: 2 NRT + 1 NNRT
<p>prednosti: – djelotvornost pokazana u ispitivanjima s kliničkim mjerilima uspješnosti</p> <p>– djelotvornost pokazana i u kasnoj fazi bolesti</p> <p>– dugotrajno iskustvo</p> <p>– za razvoj rezistencije potrebne multiple mutacije</p> <p>– djeluje se na dva mjesta u ciklusu razmnožavanja virusa</p> <p>– nakon neuspjeha početnog liječenja mutacije prema IP rjeđe nazočne nego prema NNRT</p> <p>nedostaci: – metaboličke komplikacije (hiperlipidemija, netolerancija glukoze, lipodistrofija^a)</p> <p>– u kliničkim pokusima i opservacijskim istraživanjima katkad manje uspješni od efavirenza</p> <p>– česte gastrointestinalne smetnje</p> <p>– velik broj tableta s pojedinim inhibitorom proteaze</p> <p>– međudjelovanja s drugim lijekovima</p>	<p>prednosti: – djelotvornost mjerenja učinkom na biološke markere (CD4+ limfociti i HIV1 RNK) jednaka ili bolja kao kod kombinacija s IP</p> <p>– manji broj tableta</p> <p>– primjena jednom dnevno</p> <p>– efavirenz jednako djelotvoran ili uspješniji od inhibitora proteaze</p> <p>nedostaci: – jedna jedina mutacija može dovesti do unakrsne rezistencije za cijelu skupinu NNRT (osim za etravirin)</p> <p>– nakon neuspjeha početnog liječenja mutacije prema NNRT češće nego prema IP</p>

^alipodistrofija, osobito lipoatrofija povezuje se s analogima nukleozida, posebno stavudinom, centralni adipozitet se povezuje s IP
NRT = nukleozidni analog, IP = inhibitor proteaze, NNRT = nenukleozidni analog

živanje ACTG A5142 usporedilo je efavirenz s lopinavirom (lopinavir/ritonavir). Uključeno je 757 bolesnika koji su randomizirani u 3 skupine (2 analoga nukleozida + efavirenz, 2 analoga nukleozida + lopinavir i efavirenz + lopinavir). Efavirenz s dva analoga nukleozida bio je uspješniji od lopinavira s dva analoga nukleozida kada se uspješnost liječenja mjerila vremenom do virusološkog neuspjeha [11]. Jedan manji randomizirani klinički pokus u osoba s manje od 200/mm³ CD4+ limfocita T potvrdio je superiornost efavirenza s dva analoga nukleozida u usporedbi s lopinavirom i dva analoga nukleozida [45]. Međutim, nakon neuspjeha početnog liječenja češće nalazimo rezistenciju prema nenukleozidnim analogima nego prema inhibitorima proteaze koji su potpomognuti niskim dozama ritonavira [46]. U odabiru između efavirenza i lopinavira treba uzeti u obzir dodatne čimbenika rizika u bolesnika poput predmnijevane primarne rezistencije, suradljivosti, infekcije virusima hepatitisa B i C, kardiovaskularne bolesti, dijabetesa, psihijatrijske bolesti, pušenja, pretilosti, uzimanja alkohola ili drugih psihoaktivnih lijekova. Prednosti i nedostaci početne primjene nenukleozidnih analoga i inhibitora proteaze prikazani su u tablici 5. Naš je stav da oba pristupa dolaze u obzir, a odluka ovisi o gore navedenim čimbenicima i o dostupnosti pojedinih lijekova u nas.

Efavirenz i nevirapin

Efavirenz je pokazao impresivnu djelotvornost u nizu randomiziranih kliničkih pokusa koji su kao mjerilo uspjeha koristili postizanje nemjerljive viremije i povećanje CD4+ limfocita T [11, 47–51]. Lijek se uzima samo jed-

nom na dan jer ima dugo poluvrijeme eliminacije. Glavna mu je nuspojava disforija (živahni snovi, ošamućenost, depresija, rijetko insomnija). Nakon 3–4 tjedna liječenja ova nuspojava obično nestaje. Pokazao je i djelotvornost kod visokih viremija (> 100 000 kopija/mL). Potencijalno je teratogen, opisana su 4 slučaja oštećenja neuralne tube, te je primjena u trudnoći kontraindicirana. Kao nuspojava može se pojaviti i osip ali je on rjeđi i slabije izražen od onog kod nevirapina. Jedan od glavnih nedostataka jest to što je dovoljna jedna mutacija da bi se razvila rezistencija na efavirenz. Procjenjuje se da u pojedinim skupinama i dijelovima svijeta možemo naći rezistenciju na nenukleozidne analoge (efavirenz ili nevirapin) u 8 do 14 % osoba koje započinju antiretrovirusno liječenje [52–54], no naši preliminarni podaci ukazuju da je kod nas primarna rezistencija niska. Zbog dugog vremena eliminacije potreban je oprez kada se prekida liječenje efavirenzom. Naime istovremenim prekidom svih lijekova zaostaju supsterapijske koncentracije efavirenza, tako da je potrebno prvo prekinuti efavirenz te nastaviti samo s analogima nukleozida ili što je čini se bolje zamijeniti efavirenz inhibitorom proteaze (do 4 tjedna) te potom prekinuti sve lijekove.

Za razliku od efavirenza, broj istraživanja koja govore o uspješnosti nevirapina nije tako velik. Glavna nuspojava nevirapina je osip i hepatotoksičnost. Opisani su slučajevi Stevens-Johnsonova sindroma i slučajevi smrtonosnog hepatitisa. Usporedba efavirenza i nevirapina (istraživanje 2NN) pokazala je da nema značajne razlike u djelotvornosti oba lijeka u kombinaciji sa stavudinom i lamivudinom [55]. No, formalno se ekvivalencija na razini od 10 % nije dokazala, a 95 % intervali pouzdanosti razlike uspješnosti

govorili su u prilog efavirenza. Uz to je izraženija toksičnost opažena u skupini bolesnika koji su uzimali nevirapin. Ne bi se smio koristiti u žena s više od $250/\text{mm}^3$ CD4+ limfocita T (hepatotoksičnost je 12 puta češća) niti u muškaraca s više od $400/\text{mm}^3$ CD4+ limfocita T (hepatotoksičnost je češća oko dva puta). Treba ga izbjegavati u osoba s aktivnim hepatitisom B i C i u bolesnika s bazično povišenim vrijednostima transaminaza. Kako ima povoljan lipidni profil (povisuje HDL-kolesterol) pogodan je za primjenu u osoba s povećanim kardiovaskularnim rizikom. Većina preporuka iz 2008. g. za razvijene države daju prednost efavirenu u odnosu na nevirapin [12, 13, 16].

Lopinavir

Kombinacija lopinavira i ritonavira (koformulirana u pripravku Kaletra) pokazala se uspješnijom od nelfinavira [56]. Primijetilo se da u bolesnika koji su imali virusološki neuspjeh liječenja nije bilo razvoja rezistencije prema lopinaviru. Uspješnost lopinavira potvrđena je s više recentnih istraživanja u kojima se lopinavir uspoređivao s drugim inhibitorima proteaze [57–60]. Nedavno je jedan veliki randomizirani klinički pokus pokazao da se lopinavir može davati jednom na dan u bolesnika koji ranije nisu liječeni antiretrovirusnim lijekovima [61]. Monoterapija lopinavirom se zasad ne može preporučiti. U jednom randomiziranom kliničkom pokusu uspješnost monoterapije je bila lošija u usporedbi sa standardnom kombinacijom [62], a u jednom drugom istraživanju je prelazak na monoterapiju, nakon uspješne supresije virusne replikacije standardnim liječenjem, doveo do pojave učestalije viremije niske razine [63]. Jedna od prednosti lopinavira je da dolazi koformuliran s ritonavirovom i da tabletni oblik ne treba pohranjivati u hladnjaku. Glavna nuspojava je dislipidemija (osobito hipertrigliceridemija) te dijareja. Kombinacija indinavira i ritonavira je snažna no opterećena različitim neugodnim nuspojavama poput nefrolitijaze i »uretinoidnog sindroma« (suha koža, urasli nokti, gubitak kose, paronihija) [64, 65] te se danas rijetko primjenjuje i rijetko spominje u preporukama.

Izbor analoga nukleozida ili analoga nukleotida

Uobičajeno je nenukleozidni analog ili inhibitor proteaze davati zajedno s dva analoga nukleozida. Pojedini analozi nukleozida ili nukleotida su koformulirani što omogućava jednostavnije liječenje (tenofovir i emtricitabin; abakavir i lamivudin; zidovudin i lamivudin). Dugoročna uspješnost kombinacije tenofovira i emtricitabina je nedvojbeno [50, 66, 67]. U izravnoj usporedbi kombinacije tenofovira/emtricitabina s kombinacijom zidovudina/lamivudina, uz istovremenu primjenu efavirenza u obje skupine, češće se nalazio virusološki uspjeh u skupini koja je primala tenofovir/emtricitabin/efavirenz [66].

Nuspojave su također bile rjeđe u osoba koje su uzimale tenofovir/emtricitabin, a količina potkožnog masnog tkiva udova bila je značajno veća. Trenutno su u tijeku dva istraživanja koja uspoređuju tenofovir/emtricitabin i abakavir/lamivudin. Preliminarni rezultati jednog istraživanja u kojem je treći lijek lopinavir pokazuje sličnu uspješnost [68], 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 [69]. Tenofovir i emtricitabin se u kliničkim pokusima kombiniraju s različitim inhibitorima proteaze [60, 68, 69]. Zasad ima malo, i to uglavnom loših iskustva u kombinaciji s nevirapinom. Tenofovir i emtricitabin se dobro podnose i nemaju značajan učinak na metabolizam lipida. Kako su opisani slučajevi oštećenja bubrežnih tubula, postoji zabrinutost da bi duga uporaba tenofovira mogla dovesti do značajne nefrotoksičnosti. Pojedina istraživanja i praćenja bolesnika nisu pokazala veću učestalost oštećenja bubrežne funkcije u bolesnika koji su primali tenofovir u usporedbi s onima koji ga nisu primali [70, 71]. No, druga su istraživanja našla mala ali značajno učestalija pogoršanja bubrežne funkcije u osoba koje su uzimale tenofovir u usporedbi s onima koji ga nisu uzimali [72, 73]. Tijekom primjene tenofovira može doći do umjerenog smanjenja gustoće kostiju [49] i hipofosfatemije [74]. Kada se primjenjuje tenofovir bubrežna funkcija se mora redovito pratiti, a potreban je veliki oprez kod njegove primjene u bolesnika koji imaju rizične čimbenike za nastanak zatajenja bubrega što uključuje i bolesnike koji primaju nefrotoksične lijekove. Koformulirani pripravak tenofovira i emtricitabina (Truvada) se uzima jednostavno, radi se o jednoj tableti koja se uzima jednom dnevno. Nažalost u nas tenofovir i emtricitabin i koformuliran pripravak (Truvada) nisu registrirani.

Koformulirani pripravak abakavira i lamivudina (Kivexa) također se primjenjuje kao jedna tableta jednom u 24 h. Iako su nam u Hrvatskoj dostupne pojedinačne komponente (abakavir i lamivudin), koformulirani pripravak u času pisanja ovih smjernica nije dostupan. Randomizirani klinički pokus CNA 30021 je pokazao da se abakavir može davati jednom na dan [75], a klinički pokus CNA30024 je pokazao da kombinacija abakavira i lamivudina nije inferorna kombinaciji zidovudina i lamivudina u osoba koje primaju efavirenz [76]. Abakavir i lamivudin se uspješno kombinirao i s inhibitorima proteaze (atazanavir/ritonavir [77], fosamprenavir/ritonavir [57] i lopinavir [57]). Kombinacija abakavira i lamivudina se dobro podnosi. Najznačajnija nuspojava abakavira je reakcija preosjetljivosti koja se može pojaviti u 5 do 8 % bolesnika koji ranije nisu primali antiretrovirusne lijekove. Postoji genetska predispozicija za razvoj reakcije preosjetljivosti na abakavir. Ona se povezuje s HLA-B*5701 alelom [78]. Kako je navedena povezanost izrazita preporuča se učiniti skrining na HLA-

-B*5701 prije propisivanja abakavira [12–14, 16, 78]. Jedno veliko prospektivno opservacijsko istraživanje ukazalo 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) [79]. Taj rizik je bio nazočan samo u osoba koje su aktualno uzimale abakavir, a osobito izražen ako je osoba imala istovremeno i druge kardiovaskularne rizike. 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 [80].

Koformulirani pripravak zidovudina i lamivudina (Combivir) je u mnogim preporukama dugi niz godina bio lijek izbora što se kombinacije analoga nukleozida tiče. Međutim, kako se smatra da su noviji koformulirani pripravci manje toksični, preporuke iz razvijenih zemalja ga više ne svrstavaju u lijek izbora za početno liječenje [12–14, 16]. Međutim, najnovija preporuka iz SAD-a [12] smatra da Truvada treba biti lijek izbora, a da su kombinacije abakavir + lamivudin, didanozin + lamivudin (ili emtricitabin) i zidovudin + lamivudin ravnopravne kombinacije drugog izbora. Zidovudin je povezan s lipoatrofijom, osobito ekstremiteta [81] i to je čini se glavni razlog zašto ga novije preporuke ne spominju kao kombinaciju izbora. Kako u nas, osim Combivira nema drugih koformuliranih pripravaka analoga nukleozida on je u našim preporukama još uvijek jedan od lijekova izbora za početno liječenje. Stavudin zbog svoje toksičnosti (izražene lipoatrofije, periferne neuropatije, itd.) novije preporuke ne spominju u početnom liječenju. Mi smo ga ipak zadržali kao zamjenu za lijekove izbora uz preporuku da se što je moguće kraće daje (samo prvih 3 do 6 mjeseci) i zamijeni s manje toksičnim lijekom. Kombinacija didanozina i lamivudina (ili emtricitabina) je djelotvorna [82], 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 kao kod drugih kombinacija.

Ostale mogućnosti početnog liječenja

U početnom antiretrovirusnom liječenju mogu se koristiti i sljedeći inhibitori proteaze (uvijek pojačani djelovanjem niskih doza ritonavira): atazanavir, fosamprenavir, darunavir i sakvinavir. Međutim, kako navedenih inhibitora proteaza zasad nema u Hrvatskoj smjernice za početno liječenje su koncipirane bez njih. U istraživanju CASTLE [58] je atazanavir/ritonavir (300 mg /100 mg jednom na dan) bio neinferioran lopinaviru. Bolesnici koji su uzimali atazanavir su imali češće hiperbilirubinemiju, a bolesnici koji su uzimali lopinavir mučninu, povraćanje i povišene lipide u krvi. Prednost atazanavira je što se primjenjuje jed-

nom na dan i što rjeđe povisuje lipide, a nedostatak mu je to što ima značajnu interakciju s antacidima, osobito inhibitorima protonske pumpe. U istraživanju KLEAN [57] fosamprenvir/ritonavir je bio neinferioran lopinaviru/ritonaviru. Istraživanje GEMINI je pokazalo da sakvinavir/ritonavir (2×1000 mg/100 mg) nije inferioran lopinaviru/ritonaviru, ali rezultati u bolesnika s izraženom viremijom ($> 100\,000$ kopija/mL) nisu zasad objavljeni [59]. U nedavno objavljenom kliničkom pokusu ARTEMIS je darunavir primijenjen jednom na dan (800 mg sa 100 mg ritonavira) bio slično uspješan kao lopinavir/ritonavir primijenjen jednom ili dva puta dnevno [60]. Nakon 48 tjedana liječenja 84 % bolesnika koji su primali darunavir i 78 % bolesnika koji su primali lopinavir imali su manje od 50 kopija HIV1 RNK u mililitru plazme. Darunavir/ritonavir je bio uspješniji od lopinavira/ritonavira u bolesnika koji se prije početka liječenja imali više od 100 000 kopija HIV1 RNK u mililitru plazme (79 % nasuprot 67 %). Darunavir je imao manje gastrointestinalnih nuspojava i povišenje lipida je bilo manje izraženo u usporedbi s lopinavirom.

Praćenje bolesnika

Prije započinjanja liječenja preporuča se u dva navrata odrediti količinu HIV1 RNK u plazmi i broj CD4+ limfocita T (**BIII**). Izuzetak su bolesnici koji su u uznapredovaloj fazi bolesti kod kojih je obično dovoljno jedno mjerenje. Nakon 2–8 tjedana liječenja ponovno se određuju viremija i CD4+ limfociti T te se u slučaju uspješnog liječenja registrira izražen pad viremije (za 1,5 do 2 log₁₀) (**AIII**). Nakon toga se HIV1 RNK i CD4+ limfociti T određuju svaka 3–4 mjeseca (**AIII**). Smatra se da je potrebno postići manje od 50 kopija HIV1 RNK u mL plazme 12 do 24 tjedna od započinjanja liječenja. Brzina kojom viremija postaje nemjerljiva ovisi o broju CD4+ limfocita T prije liječenja, početnoj viremiji, snazi antiretrovirusne kombinacije, suradljivosti bolesnika, prethodnom uzimanju antiretrovirusnih lijekova te nazočnosti oportunističke bolesti. Navedeno treba uzeti u obzir kada se monitorira djelotvornost liječenja. Ako nakon 6 mjeseci perzistira viremija veća od 50 kopija u mL plazme može se razmišljati o promjeni liječenja u bolesnika kod kojih suradljivost nije problem. U slučaju uspješnog liječenja i ako je broj CD4+ limfocita T stalno iznad 350/mm³, mogu se određivati svakih 6 mjeseci (**BIII**).

U praćenju bolesnika važnu ulogu ima određivanje rezistencije na HIV [83], osobito u bolesnika koji se neuspješno liječe. Test je moguće izvesti kada je broj kopija HIV1 RNK iznad 500–1000 u mililitru plazme. Test treba izvesti dok bolesnik uzima antiretrovirusne lijekove. Određivanje rezistencije u naših bolesnika ponajprije dolazi u obzir kod prvog neuspjeha liječenja (**AI**).

Za ulazak u ciljnu stanicu virusu humane imunodeficiencije je potreban osim receptora CD4 i jedan od kemokin-

skih koreceptora (receptor CCR5 ili CXCR4). Virus može koristiti samo CCR5 (R5-virus) ili samo CXCR4 (X4-virus) ili oba receptora. Lijek maravirok je antagonist receptora CCR5 tako da je prije njegove primjene neophodno odrediti virusni tropizam.

Odgovarajuće kliničko i laboratorijsko praćenje nuspojava antiretrovirusnih lijekova je značajno (tablica 6). Važno je naglasiti da je potrebno evaluirati ukupni kardiovaskularni rizik odgovarajućim algoritmima. Najpoznatija je Framinghamova ocjena kardiovaskularnog rizika (<http://hp2010.nhlbihin.net/atp/iii/calculator.asp>) iako navedeni algoritam može podcijeniti rizik u osoba zaraženih HIV-om [84]. Postoje posebne preporuke za prevenciju i liječenje metaboličkih komplikacija [85]. Prije i tijekom liječenja tenofovirom potrebno je evaluirati bubrežnu funkciju (klirens kreatinina, urin).

Abakavir može uzrokovati tešku reakciju preosjetljivosti. U onih koji ranije nisu uzimali antiretrovirusne lijekove učestalost pojavljivanja je obično 5 do 8 % [86, 87]. Povezana je s alelom klase 1 HLA-B701. Jedan veliki randomizirani klinički pokus pokazao je značajno manju učestalost reakcije preosjetljivosti kada nositelji alela HLA-B701 nisu primali abakavir [78]. Zato, današnje smjernice o antiretrovirusnom liječenju preporučuju određivanje alela HLA-B701 prije započinjanja antiretrovirusnog liječenja [12–14, 16].

Izbor lijekova u slučaju virusološkog neuspjeha liječenja

Danas je moguće potisnuti virusnu replikaciju na manje od 50 kopija HIV1 RNK i u većine osoba koje su doživjele virusološki neuspjeh liječenja, uključujući i osobe koje imaju multiplerezistentan virus. Pri promjeni terapije zbog virusološkog neuspjeha treba prvo sagledati razloge neuspjeha. U evaluaciji virusološkog neuspjeha liječenja treba prvo razmišljati o nedovoljnoj suradljivosti bolesnika, a potom o nedovoljnoj snazi kombinacije lijekova, mogućim farmakokinetičkim razlozima i rezistenciji. Kod odabira nove kombinacije lijekova treba analizirati dosad primijenjene lijekove ne samo u smislu predmnijevane moguće rezistencije već i s aspekta nuspojava jer su nuspojave česti razlog loše suradljivosti bolesnika. Treba po mogućnosti primijeniti 2–3 nova aktivna lijeka od kojih najmanje jedan treba biti iz nove klase lijekova (AII). U izboru lijekova treba voditi računa o mogućoj unakrsnoj rezistenciji između antiretrovirusnih lijekova. Također je važno naglasiti da rutinski dostupni testovi rezistencije obično otkrivaju rezistenciju ako populacija rezistentnog HIV-a čini 20 do 30 % ukupne virusne populacije. Zbog mogućnosti kumuliranja broja rezistentnih mutacija najbolje je promijeniti lijekove što je moguće prije [88, 89], naravno uz uvjet da je nova kombinacija dostupna i bolesniku prihvatljiva.

Tablica 6. Pojedine nuspojave antiretrovirusnih lijekova (lijekovi su svrstani prema klasi kojoj pripadaju)

Table 6. Some adverse effects of antiretroviral drugs (drugs are classified according to groups)

Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRT)					
Svi lijekovi iz ove klase mogu uzrokovati <u>laktičnu acidozu s jetrenom steatozom</u> . Lipoatrofija se povezuje pretežno s analogima timidina (stavudin i zidovudin). Glavne nuspojave povezane s pojedinim lijekovima su:					
zidovudin	didanozin	tenofovir	stavudin	lamivudin ili emtricitabin	abakavir
neutropenija	hiperamilazemija	astenija	periferna neuropatija	nisu značajne	<u>reakcija preosjetljivosti</u> ^a
anemija	<u>pankreatitis</u>	glavobolja	lipoatrofija		
mučnina	periferna neuropatija	proljevi, mučnina, povraćanje			
povraćanje	proljevi, mučnina, povraćanje	flatulencija			
glavobolja	sindroma sicca	bubrežno zatajenje			
miopatija					
lipoatrofija					
^a Iako je reakcija preosjetljivosti rijetka (5%), ona je progresivna i često puta se teško dijagnosticira. Sindrom obično uključuje vrućicu i jedan od slijedećih simptoma/znakova: osip, mučnina ili povraćanje, opća slabost, proljev, pruritus, glavobolja, mialgije, zimice, različiti simptomi povezani s usnom šupljinom i ždrijelom. <u>Ponovna primjena abakavira u preosjetljive osobe nije dopuštena jer su opisane po život opasne reakcije i smrtni slučajevi.</u>					
Nenukleozidni analozi inhibitori reverzne transkriptaze (NNRT)					
Svi lijekovi ove skupine (nevirapin, delavirdin, efavirenz i etravirin) mogu uzrokovati osip. Većina slučajeva osipa su blagi ili srednje teški i ne zahtijevaju promjenu liječenja, prolaze uz pomoć antihistaminika i kortikosteroida. Slučajevi Stevens-Johnsonovog sindroma su opisani, ali su vrlo rijetki. Svi NNRT mogu uzrokovati povišenje aminotransferaza, rijetki su slučajevi smrtonosnog hepatitisa, hepatotoksičnost je izraženije i učestalija kod nevirapina. Efavirenz može uzrokovati prolazne poremećaje SŽS-a koji se očituju smetnjama spavanja i promjenama raspoloženja (pospanost, nesanica, noćne more, konfuzija, agitacija, halucinacije itd.). Navedeni simptomi se mogu pojaviti u 25 % bolesnika u prvih 4 tjedna liječenja i obično prolaze bez modifikacije liječenja (u oko 3 % bolesnika je potrebno prekinuti liječenje). Nevirapin i efavirenz mogu uzrokovati simptome apstinencije u bolesnika koji uzimaju metadon.					

Tablica 6. nastavak

Table 6. cont.

Inhibitori proteaze					
Lipohipertrofija (trup) često istovremeno s hiperkolesterolemijom, hipertrigliceridemijom, rezistencijom na inzulin i rijetko hiper-glikemijom. Atazanavir uzrokuje blaže povišenje lipida. Kumulativna incidencija bi mogla biti 2–80 % nakon 1–2 godine liječenja. Svi lijekovi mogu uzrokovati krvarenja u bolesnika s hemofilijom. Glavne nuspojave povezane s pojedinim lijekovima su:					
sakvinavir	ritonavir	indinavir	nelfinavir	fosamprenavir	lopinavir ^a
gastrointestinalno nepodnošenje glavobolja	gastrointestinalno nepodnošenje promjene okusa	nefrolitijaza kristalična nefropatija	proljevi hepatitis	proljevi osip	gastrointestinalno nepodnošenje opća slabost
hepatitis	povišenje kreatin fosfokinaze parestezije hepatitis	gastrointestinalno nepodnošenje hiperbilirubinemija suhoća kože paronihija alopecija hepatitis		parestezije hepatitis	hepatitis
Podvučene su potencijalno smrtonosne nuspojave. SŽS= središnji živčani sustav akoformuliran zajedno s ritonaviro					

Tablica 6. nastavak

Table 6. cont.

Noviji inhibitori proteaze, inhibitor fuzije, inhibitor receptora CCR5, inhibitor integraze					
Glavne nuspojave povezane s pojedinim lijekovima su:					
atazanavir	tipranavir	darunavir	enfuvirtid	maravirok	raltegravir
indirektna hiperbilirubinemija produljenje PR-interval	hepatitis osip intrakranijalno krvarenje	osip hepatitis nefropatija gastrointestinalno nepodnošenje	lokalna reakcija na mjestu injiciranja bakterijska pneumonija reakcija preosjetljivosti	bol u trbuhu kašalj ošamućenost mišićno-koštani simptomi pireksija osip	mučnina glavobolja proljevi pireksija povišenje CPK
Podvučene su potencijalno smrtonosne nuspojave. CPK = keratin fosfokinaza.					

Kada se radi o prvom terapijskom neuspjehu, nalazimo nekoliko situacija i sukladno tomu treba razmotriti daljnji postupak (tablica 7). Kod bolesnika koji ne postignu manje od 50 kopija HIV1 RNK u mililitru plazme postoji više opcija, no bolesnici s velikom početnom viremijom (više od 100 000 kopija/mL) katkad zahtijevaju više vremena do postizanja optimalne supresije viremije. Kratkotrajna prolazna pojava viremije iznad razine detektabilnosti (engl. *blips*) je relativno česta pojava [90] i može samo značiti varijacije u primijenjenom testu ili biološki događaj povezan s umnožavanjem virusa, stoga ne zahtijeva promjenu liječenja. Virusološki neuspjeh definiramo kao dva uzastopna mjerenja HIV1 RNK iznad 50 do 400 kopija/mL. U slučaju dva uzastopna mjerenja iznad 400 kopija HIV1 RNK preporučamo promjenu antiretrovirusnih lijekova. Katkad se viđa virusološki neuspjeh bez rezistencije.

Međutim, odsustvo rezistencije na standardnom testu ne isključuje mogućnost da je ona ipak nazočna. Kod virusološkog neuspjeha bez dokumentirane rezistencije prvenstveno treba obratiti pažnju na suradljivost bolesnika, nuspojave lijekova, interakcije lijekova i interakciju s »prirodnim« lijekovima.

Liječenje virusološkog neuspjeha nakon što je liječenje započeto s kombinacijom nenunkeozidnih analoga (NNRT), a u nazočnosti mutacija koje su povezane s rezistencijom prema NNRT, nije ispitano u nekom velikom strategijskom istraživanju. U ovoj situaciji se obično preporuča primjena dva analoga nukleozida za koje se smatra da bi bili djelotvorni uz inhibitor proteaze pojačan djelovanjem ritonavira. Svjetska zdravstvena organizacija je za nerazvijene zemlje nakon prvotnog neuspjeha s analogima timidina (zidovudin ili stavudin plus lamivudin) i

Tablica 7. Promjena terapije nakon prvog virusološkog neuspjeha [BIII]**Table 7.** Change of therapy after first virologic failure [BIII]

Pojavnost	Viremija	Preporučeni postupci
Neadekvatan virusološki odgovor na početnu kombinaciju lijekova	Nemogućnost postizanja viremije manje od 50 kopija/mL ^a	Treba razmotriti čimbenike koji utječu na koncentraciju lijeka u plazmi. Ako je izloženost lijeku optimalna a vjerojatnost za rezistenciju mala ili rezistencija nije detektirana, treba razmotriti povećanje terapijske doze. Ako je vjerojatnost za rezistenciju visoka ili je rezistencija detektirana, treba razmotriti promjenu svih lijekova.
Povećanje viremije nakon prethodno zabilježenih < 50 kopija/mL	Viremija > 50 i < 400 kopija/mL Viremija zadržana na vrijednostima > 400 kopija/mL	Treba razmotriti čimbenike koji utječu na koncentraciju lijeka u plazmi. Promijeniti sve lijekove u kombinaciju lijekova koja će najvjerojatnije reducirati viremiju na nedetektabilnu razinu. Nastaviti s istom kombinacijom lijekova uz praćenje, samo ako je broj CD4+ limfocita > 200 stanica/mm ³ a promjena terapije bi bila problematična zbog suradljivosti, nuspojava ili nekog drugog čimbenika. ^c

^aSupresija viremije na < 50 kopija/mL najčešće se postiže 4–6 mjeseci nakon početka liječenja ali može trajati i duže osobito u bolesnika sa visokim početnim vrijednostima viremije.

^bČimbenici koji utječu na koncentraciju lijekova u krvi uključuju lošu suradljivost, nepodnošenje lijekova, interakcije među lijekovima i nepravilno doziranje.

^cPostoji rizik od dodatnog razvoja mutacija u bolesnika koji i dalje uzimaju terapiju koja je virusološki neuspješna, a to će ograničiti daljnje terapijske mogućnosti.

Modificirano prema referenci [16].

nenukleozidnim analogom, preporučila od analoga nukleozida/nukleotida kombinaciju abakavira i didanozina ili kombinaciju tenofovira i emtricitabina [91]. Od inhibitora proteaze preporučena je primjena lopinavira/ritonavira ili atazanavira/ritonavira [91]. Etravirin je novi NNRT koji je in vitro djelotvoran prema izolatima HIV-a koji su otporni na nevirapin ili efavirenz. U istraživanju TMC125-C227 je primijenjen u osoba koje su doživjele neuspjeh liječenja s dva analoga nukleozida i NNRT [92]. Bio je manje uspješan od inhibitora proteaze tako da se ne može preporučiti kao »druga linija terapije« bez istovremene primjene s inhibitorom proteaze ili eventualno s lijekom iz nove klase lijekova (inhibitor integraze, inhibitor kemoinskog koreceptora) [92].

Većina bolesnika koja doživi neuspjeh prvotnog liječenja s dva analoga nukleozida i inhibitorom proteaze nema rezistenciju prema inhibitoru proteaze. Strategija da se promjene samo analozi nukleozida nije ispitana tako da većina kliničara mijenja uz analoge nukleozida i inhibitor proteaze. U slučaju postojanja mutacija prema inhibitoru proteaze moguće je 1) dati dva nova analoga nukleozida i novi inhibitor proteaze, 2) dati dva nova analoga nukleozida i nenukleozidni analog i 3) dati kombinaciju nenukleozidnog analoga s inhibitorom proteaze sa ili bez novih analoga nukleozida. Novi lijekovi poput raltegravira, etravirina i maraviroka nisu u ovoj situaciji ispitani i obično se čuvaju za kasnije neuspjeha liječenja. U istraživanju TITAN uključeni su bolesnici s neuspjehom prethodnog li-

ječenja; svi bolesnici ranije nisu uzimali darunavir/ritonavir ili lopinavir/ritonavir, 69 % ispitanika je ranije primalo inhibitor proteaze, a 76 % nenukleozidni analog. Nakon 48 tjedana liječenja darunavir/ritonavir je bio uspješniji od lopinavira/ritonavira [93]. Međutim, u osoba bez primarnih mutacija prema inhibitoru proteaze liječenje je bilo virusološki podjednako uspješno u obje skupine ispitanika [93]. Nakon neuspjeha početnog liječenja s dva analoga nukleozida i inhibitorom proteaze moguće je dati dva nova analoga nukleozida i nenukleozidni analog. Ovakva strategija nije ispitana u randomiziranom kliničkom pokusu. Kako postoji križna rezistencija među mnogim nukleozidnim/nukleotidnim analogima, postoji bojazan da dva nova analoga nukleozida neće biti djelotvorna i da će se brzo razviti rezistencija na nenukleozidni analog. U pojedinim opservacijskim istraživanjima se pokazalo da je kombinacija novog inhibitora proteaze (lopinavira/ritonavira) i efavirenza ili nevirapina virusološki uspješna u osoba koje su ranije uzimale inhibitor proteaze, a nisu uzimale nenukleozidne analoge [94, 95].

U slučaju da je bolesnik doživio neuspjeh liječenja s nizom antiretrovirusnih lijekova, danas je moguće koncipirati takvu kombinaciju lijekova koja će suzbiti viremiju na manje od 50 kopija HIV1 RNK u većine bolesnika. Izbor aktivnih lijekova se treba temeljiti na analizi dosad primijenjenih lijekova i nalazu rezistencije. Svakako treba uzeti u obzir bolesnikovo podnošenje lijekova. Za sve nove lijekove vrijedi načelo da sami nisu djelotvorni, ali su usp-

ješni ako se kombiniraju s drugim lijekovima. Lijekovi koji se koriste u ovoj situaciji su: raltegravir, etravirin, maravirok, enfuvirtid i darunavir/ritonavir. Nažalost niti jedan od navedenih lijekova nije trenutno na listi Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje tako da primjena u naših bolesnika ovisi o programima dostupnosti. Istraživanja BENCHMRK [96], DUET [97, 98], MOTIVATE [99] i POWER [100] su pokazala da je moguće postići manje od 50 kopija HIV1 RNK u mililitru plazme nakon 48 tjedana liječenja u 53 do 80 % bolesnika u slučaju da se daju dva ili više aktivna lijeka. Impresivni su preliminarni rezultati istraživanja TRIO u kojem je primjena darunavira/ritonavira, etravirina i raltegravira u 90 % bolesnika postigla manje od 50 kopija HIV1 RNK u mililitru plazme nakon 24 tjedna liječenja [101]. Svi su bolesnici u navedenom istraživanju imali virus koji nije bio rezistentan na darunavir/ritonavir, etravirin i raltegravir.

Promjena liječenja u slučaju uspješnog virusološkog odgovora

Najčešći razlog promjene virusološki uspješnog liječenja jesu nuspojave. U toj situaciji je moguće promijeniti jedan lijek, naravno onaj koji je odgovoran za nusjavu. Pojednostavljenje liječenja može poboljšati suradljivost bolesnika i na kraju poboljšati dugoročni uspjeh liječenja. Tako je više istraživanja pokazalo da se u situaciji kada osoba ima manje od 50 kopija HIV-1 RNA u ml plazme može inhibitor proteaze zamijeniti s efavirenzom [102–104], nevirapinom [102, 105] ili abakavirom [102, 103](AI).

Složenija je situacija kada se lijekovi mijenjaju zbog hiperlipidemije ili lipodistrofije. Tada učinak te promjene nije odmah uočljiv i katkad posve izostane. Poboljšanja u profilu triglicerida i kolesterola najčešće vidamo u istraživanjima u kojima se inhibitor proteaze zamijenio nevirapinom [106] ili atazanavirom [107]. To je uočljivo kod promjene u abakavir, a nešto manje i kod promjene u efavirenz [106]. Kod promjene inhibitora proteaze u nevirapin i efavirenz može doći i do smanjenja centralnog adipoziteta, ali sva ispitivanja to nisu uočila. U istraživanje REAL u kojem se inhibitor proteaze zamijenio atazanavirom/ritonavirovom nije došlo do poboljšanja centralnog adipoziteta nakon 48 tjedana liječenja [107]. Kako se lipoatrofija najčešće povezuje s analogima timidina (stavudin ili zidovudin) nekoliko je istraživanja ukazalo na mogućnost da se stavudin ili zidovudin zamijeni abakavirom [108–111] ili tenofovirom [81, 111, 112]. U tim istraživanjima došlo je do stanovitog sporog poboljšanja lipoatrofije. Međutim, kako je već prije spomenuto, lipoatrofiju je moguće spriječiti ako se u početnom liječenju ne primijeni analog timidina. Isto tako može se preporučiti rana promjena analoga timidina, prije no što lipoatrofija postane klinički uočljiva.

Noviji antiretrovirusni lijekovi

Etravirin (TMC-125) je novi nenukleozidni analog. Djelotvoran je prema divljem tipu HIV-a kao i prema onome koji ima rezistentne mutacije. Mutacija K103N koja se često javlja tijekom liječenja efavirenzom ili nevirapinom ne uzrokuje rezistenciju prema etravirinu. Potrebne su najmanje tri NNRT-mutacije da bi virus bio otporan na etravirin. Inducira citokrom P450 3A4. Ima značajnu interakciju s tipranavirom/ritonavirovom (površina ispod krivulje [AUC] etravirina se smanjuje za 76 %) i fosamprenavirom/ritonavirovom (AUC amprenavira se povisuje za 69 %). Također se ne može dati zajedno s rifampinom. Etravirin je ispitan u osoba koje su prethodno doživjele neuspjeh liječenja. U istraživanju DUET-1 i 2 pokazao se djelotvoran u kombinaciji s darunavirom/ritonavirovom [97, 98]. Dobro se podnosi, nema nuspojava sa strane središnjeg živčanog sustava, a osip je blag obično se nalazi u 1 do 1,4 % ispitanika [97, 98]. Lijek se uzima s jelom dva puta na dan po 200 mg, a tablete su od 100 mg.

Maravirok je prvi antagonist kemokinskog receptora CCR5 koji se pojavio na tržištu. Veže se na receptor CCR5 i na taj način sprječava ulazak virusa u stanicu. CCR5-tropni virus obično nalazimo u ranoj fazi zaraze HIV-om. U kasnijoj fazi zaraze HIV počinje koristiti receptor CXCR4. Maravirok nije djelotvoran prema R4-tropnim virusima. Prije liječenja maravirokom potrebno je odrediti tropizam HIV-a. Maravirok je supstrat enzima citokroma P450 tako da ima niz značajnih interakcija. Ispitivan je u osoba koje su doživjele neuspjeh liječenja, a koje još uvijek imaju CCR5-tropni virus. Ispitanici koji su, uz ostale lijekove, uzimali i maravirok imali su veći virusološki uspjeh liječenja [99]. Bio je ispitan i u bolesnika koji ranije nisu uzimali antiretrovirusne lijekove no u komparaciji s efavirenzom uz istovremenu primjenu zidovudina i lamivudina u obje skupine pokazao se manje djelotvoran te je istraživanje prije završetka prekinuto [113]. Preporučena doza je 150 do 600 mg dva puta na dan ovisno o interakciji s drugim istovremeno primjenjenim lijekovima.

Raltegravir je prvi odobreni inhibitor virusne integraze. Pokazao je impresivne rezultate u osoba koje su prethodno doživjele neuspjeh liječenja [96, 101]. Za razvoj rezistencije prema raltegraviru dostatne su i dvije mutacije tako da se uvijek mora dati zajedno s drugim snažnim lijekovima. Ispitan je i u bolesnika koji ranije nisu uzimali antiretrovirusne lijekove i pokazao je sličnu djelotvornost u usporedbi s efavirenzom, uz istovremenu primjenu tenofoviru i emtricitabina u obje skupine, nakon 96 tjedana liječenja [114]. Zanimljivo da je raltegravir doveo do bržeg pada viremije od efavirenza [114]. Međutim, zasad je glavna indikacija za primjenu raltegravira ranije višestruko neuspješno liječenje. Dobro se podnosi i zasad nisu opažena značajnija povišenja lipida. Daje se dva puta na dan po 400 mg, a jedna tableta sadržava 400 mg raltegravira.

Osnovne nuspojave i metaboličke komplikacije

Dugogodišnja primjena antiretrovirusnih lijekova može imati značajne nuspojave (tablica 6). Pojedine nuspojave možemo povezati s cijelom skupinom lijekova. Nukleozidni analozi mogu uzrokovati steatozu jetre i tešku, katkad smrtonosnu laktičnu acidozu. Nenukleozidni analozi uzrokuju osip, hepatitis i poremećaje SŽS-a. Inhibitori proteaze se češće povezuju s metaboličkim promjenama (hiperlipidemija, rezistencija na inzulin) i centralnim adipozitetom.

Uzrok metaboličkih promjena ima mnogostruke razloge i može uključivati nekontroliranu virusnu replikaciju, prekid antiretrovirusnog liječenja, koinfekcije (osobito s virusom hepatitisa C) te učinak pojedinih antiretrovirusnih lijekova [1, 109, 115–118]. Istraživanje SMART je pokazalo da postoji dodatni rizik od kardiovaskularnih bolesti u osoba koje su prekinule antiretrovirusne lijekove [9]. Osobe koje su prekinule liječenje imale su niže vrijednosti lipida ali veliki porast upalnih i koagulacijskih markera što se podudaralo s povećanjem HIV1 viremije. Dakle, čini se da je povećani rizik kardiovaskularnih bolesti u osoba koje se ne liječe povezan s replikacijom HIV-a koja uzrokuje lučenje proinflammatoryh citokina koji mogu biti povezani s inflamatornim i aterogenim učinkom na krvne žile.

Povišenje lipida je često u osoba zaraženih HIV-om i antiretrovirusni lijekovi to mogu pogoršati. Različiti lijekovi imaju različit učinak na lipide. Kaletra primarno povišuje trigliceride, dok atazanavir nema značajan učinak na lipide. Nevirapin povišuje HDL-kolesterol tako da ima povoljan učinak na lipidni profil. Tenofovir ima povoljniji lipidni profil od zidovudina i stavudina [66, 111]. Prije propisivanja hipolipemika potrebno je evaluirati ukupni kardiovaskularni rizik (vidi kalkulator <http://hp2010.nhlbi.nih.net/atpiii/calculator.asp>) i svakako savjetovati pušačima prestanak pušenja. Kod propisivanja hipolipemika važno je voditi računa o mogućim interakcijama hipolipemika i antiretrovirusnih lijekova. Detaljne smjernice o liječenju metaboličkih komplikacija nalazimo u smjernicama EACS [85].

Mogu se pojaviti i rezistencija na inzulin i dijabetes melitus. Obično se to povezuje s uzimanjem inhibitora proteaze, no jedno istraživanje ukazuje i na ulogu analoga nukleozida [119]. Prema preporuci Međunarodne dijabetičke federacije (IDF, vidi www.idf.org) bolesnici s glukozom 5,6 mmol/L ili većom trebaju učiniti test opterećenja. Tijekom praćenja osoba zaraženih HIV-om treba odrediti glukozu natašte svakih 3 do 6 mjeseci.

Sindrom lipodistrofije uključuje lipoatrofiju i lipohipertrofiju. Učestalost pojavljivanja sindroma je različita, djelomično i zbog različitih kriterija postavljanja dijagnoze, no smatra se da se pojavljuje u 2–80 % bolesnika

nakon 1–2 g. liječenja [120–124]. Densitometrija i magnetska rezonancija su najbolje objektivne metode za procjenu lipoatrofije i lipohipertrofije, ali su zbog cijene i nedostupnosti neprikladne za rutinsku praksu [125]. Ultrazvučna mjerenja mogu dati korisne podatke [126], ali korelacija s objektivnom procjenom je dala različite rezultate [127–129]. Kod lipoatrofije treba pokušati promijeniti analog timidina (stavudin i zidovudin) u abakavir [110] ili tenofovir [81]. Obično dolazi do djelomičnog oporavka (na ekstremitetima 400 do 500 mg u godini dana). Dolazi u obzir i kombinacija lijekova bez analoga nukleozida [130]. Kod izražene facijalne lipoatrofije moguće je kirurško liječenje. Najčešće se primjenjuje polilaktična kiselina koja je imunološki inertna [131]. U težim slučajevima može se primijeniti polialkilamid koji je trajan filter [132]. Prevencija lipohipertrofije zasad nije moguća, a različiti oblici liječenja imaju većinom ograničen učinak.

Liječenje akutne HIV-infekcije

Oko 40–90 % akutno zaraženih bolesnika imati će neke od simptoma akutne HIV-infekcije (tablica 8). Poznavanje tih simptoma je važno jer akutna HIV-infekcija često prođe nedijagnosticirana. U dijagnostici se koristi dokaz antigena p24 i određivanje HIV-1 RNK u plazmi. Prednosti liječenja u ovoj fazi bolesti su: 1) brže nestajanje simptoma, 2) moguće sniženje virusnog stanja ravnoteže (engl. *set point*) nakon akutne infekcije što ima prognostičko značenje, 3) smanjenje mogućnosti mutacije virusa zbog brze supresije umnožavanja, 4) očuvanje imunološke funkcije i 5) sma-

Tablica 8. Simptomi akutne HIV-infekcije. Učestalost pojavljivanja pojedinog simptoma/fizikalnog znaka

Table 8. Symptoms of acute HIV-infection. Incidence of particular symptom/physical sign.

• Vrućica 96 %
• Limfadenopatija 74 %
• Faringitis 70 %
• Osip 70 %
◦ eritematozni makulopapulozni na licu, trupu i ekstremitetima
◦ mukokutane ulceracije u ustima, jednjaku i genitalima
• Mialgije ili artralgijske 54 %
• Dijareja 32 %
• Glavobolja 32 %
• Mučnina i povraćanje 27 %
• Hepatosplenomegalija 14 %
• Mršavljenje 13 %
• Kandidijaza usne šupljine 12 %
• Neurološki simptomi 12 %
◦ Meningoencefalitis ili aseptički meningitis
◦ Periferna neuropatija ili radikulopatija
◦ Pareza facijalisa
◦ Guillain-Barreov sindrom
◦ Brahijalni neuritis
◦ Kognitivne smetnje ili psihoze

Prema referenci [12].

njenje rizika prijenosa virusa. Nedostaci ranog liječenja su: 1) nuspojave lijekova, 2) mogući razvoj rezistencije ako liječenje ne suzbije u potpunosti umnožavanje virusa i 3) potreba za dugotrajnim liječenjem. Kako randomizirani klinički pokus još nije proveden liječenje akutne HIV-infekcije se u pravilu ne preporuča. Liječenje dolazi u obzir kada postoje neurološki simptomi, bilo koja AIDS-definirajuća bolest, te ako su CD4+ limfociti T stalno ispod $350/\text{mm}^3$ (na primjer više od 3 mjeseca).

Liječenje trudnica

Prikazana su samo osnovna načela liječenja trudnica, a sveobuhvatne preporuke o antenatalnoj, perinatalnoj i postnatalnoj skrbi nalazimo drugdje [133, 134]. Niska viremija pri porodu (manje od 1000 kopija HIV1 RNK u mL plazme) i uzimanje antiretrovirusnih lijekova neovisni su čimbenici smanjenja rizika perinatalnog prijenosa [135–137].

Potrebno je liječiti sve trudnice zaražene HIV-om, kako bi se spriječila zaraza djeteta. Prenatalna, intrapartalna i postpartalna primjena antiretrovirusnih lijekova važne su komponente profilakse perinatalnog prijenosa. Postoji više različitih situacija: 1) trudnica može već prije trudnoće uzimati antiretrovirusne lijekove, 2) kod trudnice ne postoji indikacija za antiretrovirusnim liječenjem, 3) kod trudnice postoji indikacija za antiretrovirusnim liječenjem i 4) zaraza HIV-om se otkriva neposredno prije poroda.

Kada trudnoća nastupi kod osobe koja već uzima antiretrovirusne lijekove, lijekovi se dalje nastavljaju. Iznimka može biti efavirenz kojeg je potrebno zbog potencijalne teratogenosti zamijeniti i općenito izbjegavati u trudnoći i u žena generativne dobi.

Ako trudnica nema indikaciju za antiretrovirusno liječenje, a viremija nije visoka, liječenje se obično započinje u 28. tjednu trudnoće. Nakon poroda se antiretrovirusno liječenje prekida. Iako se trudnicama koje imaju manje od 1000 kopija HIV1 RNK u mL plazme može dati monoterapija zidovudinom ili dvojna terapija (zidovudin plus lamivudin) danas u pravilu dajemo prednost HAART [14, 133].

Ako trudnica nije ranije liječena a ima indikaciju za liječenje, antiretrovirusno liječenje se obično započinje nakon 10–12-og tjedna trudnoće. No, ako je klinički stanje i imunološki status takav da zahtjeva promptno liječenje, HAART se može primijeniti i u prvom trimestru trudnoće.

Kada se neposredno prije poroda otkrije zaraza HIV-om potrebno je u času poroda primijeniti intravenski zidovudin i nakon poroda dati profilaksu novorođenčetu. U slučaju da intravenski pripravak nije dostupan zidovudin se može dati per os 300 mg svakih 3 sata i kombinirati s lamivudinom 2×150 mg i nevirapinom 2×200 mg. [134].

Pri izboru antiretrovirusnih lijekova treba voditi računa o njihovoj djelotvornosti, toksičnosti, prodiranju u poste-

jicu i teratogenom potencijalu. Kad god je to moguće, zidovudin treba biti dio antiretrovirusne kombinacije. Potrebno je izbjegavati primjenu efavirenza jer je u primata opisana teratogenost, a u ljudi su opisana četiri slučaja oštećenja živčanog sustava [138, 139]. U trudnoći treba izbjegavati primjenu stavudina i didanozina zbog opisanih smrtonosnih slučajeva laktične acidoze u majke [140, 141]. Od nenukleozidnih analoga najčešće se u liječenju trudnica primjenjivao nevirapin. Međutim, nevirapin se zbog hepatotoksičnosti ne bi se smio koristiti u žena s više od $250/\text{mm}^3$ CD4+ limfocita T. Od inhibitora proteaze danas se preporuča primjena lopinavira/ritonavira ili sakvinavira/ritonavira. Porod carskim rezom treba preporučiti ako je viremija prije poroda iznad 1000 kopija u mL plazme. Nakon poroda novorođenče treba primati profilaksu zidovudinom (4×2 mg/kg ili 2×4 mg/kg) tijekom 6 tjedna. Kod prijevremeno rođene djece zidovudin se daje u nešto nižoj dozi i postupno povećava (doza zidovudina je 2×2 mg/kg za djecu rođenu < 35 tjedana). Ako trudnica nije uzimala antiretrovirusne lijekove prije poroda pojedini stručnjaci preporučuju uz zidovudin primjenu lamivudina i nevirapina [133]. Međutim, učinak davanja više lijekova nije dovoljno dobro istražen, niti je poznato koje su odgovarajuće doze za novorođenačku dob.

Literatura

- [1] El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, i sur. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283–96.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.

- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents November 3, 2008. <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?MenuItem=Guidelines&GuidelineID=7>
- [13] 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.
- [14] Clumeck N, Pozniak A, Raffi F. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Med* 2008;9:65–71.
- [15] WHO Regional Office for Europe. Sexually transmitted infections/HIV/AIDS programme. Patient evaluation and antiretroviral treatment for adults and adolescents. In: *HIV/AIDS protocols on treatment and care for the European Region*. Copenhagen, 2007.
- [16] Gazzard BG. British HIV Association Guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV Med* 2008;9:563–608.
- [17] Hammer SM, Saag MS, Schechter M, i sur. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2006;296:827–43.
- [18] Begovac J. Smjernice za antiretrovirusno liječenje odraslih bolesnika u Hrvatskoj u 2004. godini. *Infektološki glasnik* 2003;23:113–24.
- [19] Gazzard B, Bernard AJ, Boffito M, i sur. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy (2006). *HIV Med* 2006;7:487–503.
- [20] Chun TW, Stuyver L, Mizell SB, i sur. Presence of an inducible HIV-1 latent reservoir during highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:13193–7.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Wong JK, Hezareh M, Gunthard HF, i sur. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science* 1997;278:1291–5.
- [24] 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 USA* 1998;95:8869–73.
- [25] Porco TC, Martin JN, Page-Shafer KA, i sur. Decline in HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004;18:81–8.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, i sur. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS* 2007;21:1957–63.
- [29] Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, i sur. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997;337:725–33.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] D'Arminio A, 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, USA.*
- [40] Moore RD, Gebo KA, Lucas GM, Keruly JC. Rate of comorbidities 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.
- [41] 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.
- [42] Lewden C, Chene G, Morlat P, i sur. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46:72–7.
- [43] Brau N, Salvatore M, Rios-Bedoya CF, i sur. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol* 2006;44:47–55.

- [44] WHO antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach – 2006 revision. Geneva, World Health Organization, 2006.
- [45] Sierra Madero J, Villasis A, Mendez P, i sur. A prospective, randomized, open label trial of efavirenz versus lopinavir/ritonavir based HAART among antiretroviral therapy naïve, HIV-infected individuals presenting for care with CD4 cell counts <200/mm³ in Mexico. XVII International AIDS Conference; August 3–8, 2008; Mexico City, Mexico. Abstract TUAB0104.
- [46] Gupta R, Hill A, Sawyer AW, Pillay D. Emergence of drug resistance in HIV type 1-infected patients after receipt of first-line highly active antiretroviral therapy: a systematic review of clinical trials. *Clin Infect Dis* 2008;47:712–22.
- [47] Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, i sur. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003;349:2304–15.
- [48] Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, i sur. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999;341:1865–73.
- [49] Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, i sur. Efficacy and safety of tenofovir DF vs. stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004;292:191–201.
- [50] Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, i sur. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006;354:251–60.
- [51] Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, i sur. Long-term results of initial therapy with abacavir and Lamivudine combined with Efavirenz, Amprenavir/Ritonavir, or Stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:284–92.
- [52] Ndembi N, Abraha A, Pilch H, i sur. Molecular characterization of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HIV-2 in Yaounde, Cameroon: evidence of major drug resistance mutations in newly diagnosed patients infected with subtypes other than subtype B. *J Clin Microbiol* 2008;46:177–84.
- [53] Shet A, Berry L, Mohri H, i sur. Tracking the prevalence of transmitted antiretroviral drug-resistant HIV-1: a decade of experience. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:439–46.
- [54] Sagir A, Oette M, Kaiser R, i sur. Trends of prevalence of primary HIV drug resistance in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:843–8.
- [55] van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, i sur. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004;363:1253–63.
- [56] Walmsley S, Bernstein B, King M, i sur. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002;346:2039–46.
- [57] Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, i sur. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:476–82.
- [58] Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, i sur. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008;372:646–55.
- [59] Walmsley S, Slim J, Ruxrungtham K, i sur. Saquinavir/r BID vs. lopinavir/r BID, plus emtricitabine/tenofovir QD as initial therapy in HIV-1-infected patients: the Gemini Study. 11th European AIDS Conference. Madrid, Spain, October 2007 [Abstract PS1/4].
- [60] Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, i sur. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008;22:1389–97.
- [61] Gathe J, da Silva B, Podzameczer D, i sur. Study M05-730 primary efficacy results at week 48: phase 3, randomized, open-label study of lopinavir/ritonavir tablets once daily vs. twice daily, co-administered with tenofovir DF/emtricitabine in ARV-naïve HIV-1-infected subjects. 15th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 2008 [Abstract 775].
- [62] Delfraissy JF, Flandre P, Delaugerre C, i sur. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *AIDS* 2008;22:385–93.
- [63] Cameron DW, da Silva BA, Arribas JR, i sur. A 96-week comparison of lopinavir-ritonavir combination therapy followed by lopinavir-ritonavir monotherapy versus efavirenz combination therapy. *J Infect Dis* 2008;198:234–40.
- [64] Arnaiz JA, Mallolas J, Podzameczer D, i sur. Continued indinavir versus switching to indinavir/ritonavir in HIV-infected patients with suppressed viral load. *AIDS* 2003;17:831–40.
- [65] Begovac J, Bayer K, Krpan D, Kusec V. Osteosclerosis and periosteal new bone formation during indinavir therapy. *AIDS* 2002;16:803–4.
- [66] Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, i sur. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47:74–8.
- [67] Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, i sur. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients: virologic, immunologic, and morphologic changes – a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:535–40.
- [68] 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
- [69] 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, Mexico. Abstract THPE0186.
- [70] Jones R, Stebbing J, Nelson M, i sur. Renal dysfunction with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy regimens is not observed more frequently: a cohort and case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37:1489–95.
- [71] Gallant J, Pozniak A, DeJesus E, Chen SS, Cheng A, Enejosa J. Renal safety profile of tenofovir DF (TDF)-containing vs. thymidine analog-containing regimens through 144 weeks in antiretroviral-naïve patients. XVII International AIDS Conference; August 3–8, 2008; Mexico City, Mexico. Abstract THPE0186.
- [72] Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis* 2005;40:1194–8.

- [73] Winston A, Amin J, Mallon P, i sur. Minor changes in calculated creatinine clearance and anion-gap are associated with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2006;7:105–11.
- [74] Parsonage MJ, Wilkins EG, Snowden N, Issa BG, Savage MW. The development of hypophosphataemic osteomalacia with myopathy in two patients with HIV infection receiving tenofovir therapy. *HIV Med* 2005;6:341–6.
- [75] Moyle GJ, DeJesus E, Cahn P, i sur. Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults: results of the Ziagen Once Daily in Antiretroviral Combination Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38:417–25.
- [76] DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, i sur. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004;39:1038–46.
- [77] Elion R, DeJesus E, Sension M, i sur. Once-daily abacavir/lamivudine and ritonavir-boosted atazanavir for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral-naïve patients: a 48-week pilot study. *HIV Clin Trials* 2008;9:152–63.
- [78] Mallal S, Phillips E, Carosi G, i sur. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358:568–79.
- [79] 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.
- [80] 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, Mexico. Abstract THAB0305.
- [81] Moyle G, Fisher M and the Sweet Study Group. Switching from Combivir [CBV] (AZT/3TC) to Truvada [TVD] (TDF/FTC) preserves limb fat: results of a DEXA Sub-Study of a 48 week randomised study. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 2008 Abstract 938.
- [82] Saag MS, Cahn P, Raffi F, i sur. Efficacy and safety of emtricitabine vs. stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a randomized trial. *Jama* 2004;292:180–9.
- [83] Hirsch MS, Gunthard HF, Schapiro JM, i sur. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis* 2008;47:266–85.
- [84] Law MG, Friis-Moller N, El-Sadr WM, i sur. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med* 2006;7:218–30.
- [85] Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, i sur. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med* 2008;9:72–81.
- [86] Hetherington S, McGuirk S, Powell G, i sur. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther* 2001;23:1603–14.
- [87] Rauch A, Nolan D, Martin A, McKinnon E, Almeida C, Mallal S. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2006;43:99–102.
- [88] Petersen M, van der Laan M, Napravnik S, Eron J, Moore R, Deeks S. Long-term consequences of the delay between virologic failure of HAART and regimen modification: a prospective cohort study. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 2008 Abstract 798.
- [89] Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Ruiz L, i sur. Evolution of drug resistance in HIV-infected patients remaining on a virologically failing combination antiretroviral therapy regimen. *Aids* 2007;21:721–32.
- [90] Havlir DV, Bassett R, Levitan D, i sur. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination hiv therapy. *JAMA* 2001;286:171–9.
- [91] Prioritizing second-line antiretroviral drugs for adults and adolescents: a Public Health Approach: Report of a WHO Working Group Meeting. World Health Organization, HIV Department, Geneva, Switzerland, 21–22 May 2007.
- [92] Ruxrungtham K, Pedro R, Latiff G, i sur. Impact of reverse transcriptase resistance on the efficacy of TMC125 (etravirine) with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in protease inhibitor-naïve, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced patients: study TMC125-C227. *HIV Med* 2008;
- [93] Madruga JV, Berger D, McMurchie M, i sur. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet* 2007;370:49–58.
- [94] Hsu A, Isaacson J, Brun S, i sur. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of lopinavir-ritonavir in combination with efavirenz and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in extensively pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:350–9.
- [95] Benson CA, Deeks SG, Brun SC, i sur. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus type 1-infected protease inhibitor-experienced patients. *J Infect Dis* 2002;185:599–607.
- [96] Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, i sur. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;359:339–54.
- [97] Haubrich R, Cahn P, Grinsztejn B, i sur. DUET-1, week-48 results of a phase III randomized doubleblind trial to evaluate the efficacy and safety of TMC125 vs. placebo in 612 treatment-experienced HIV-1-infected patients. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 3–6, 2008, Boston, MA. Abstract 790.
- [98] Johnson M, Campbell T, Clotet B, i sur. DUET-2: 48-week results of a phase III randomized doubleblind trial to evaluate the efficacy and safety of TMC125 vs. placebo in 591 treatment-experienced HIV-1-infected patients. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 3–6, 2008, Boston, MA. Abstract 791.
- [99] Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, i sur. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;359:1429–41.
- [100] Clotet B, Bellos N, Molina JM, i sur. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet* 2007;369:1169–78.
- [101] Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, i sur. High rate of virologic success with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: results of the ANRS 139 TRIO trial. XVII International AIDS Conference. August 3–8, 2008. Mexico City. Abstract THAB0406.
- [102] Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, i sur. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;349:1036–46.

- [103] Maggiolo F, Ripamonti D, Ravasio L, i sur. Outcome of 2 simplification strategies for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2003;37:41–9.
- [104] Rey D, Schmitt MP, Partisani M, i sur. Efavirenz as a substitute for protease inhibitors in HIV-1-infected patients with undetectable plasma viral load on HAART: a median follow-up of 64 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:459–62.
- [105] Dieleman JP, Sturkenboom MC, Wit FW, i sur. Low risk of treatment failure after substitution of nevirapine for protease inhibitors among human immunodeficiency virus-infected patients with virus suppression. *J Infect Dis* 2002;185:1261–8.
- [106] Saag MS, Powderly WG, Schambelan M, i sur. Switching Antiretroviral Drugs for Treatment of Metabolic Complications in HIV-1 Infection: Summary of Selected Trials. *Topics in HIV Medicine* 2002;10:47–51.
- [107] Moyle G, Girard JM, Andrade J, i sur. Continuation of BID boosted PI vs switch to once-daily ATV/RTV for the management of lipodystrophy: 48 week primary analysis of the 96 week multicenter, open-label, randomized, prospective REAL study. XVII International AIDS Conference. August 3–8, 2008. Mexico City. Abstract MOPDB103.
- [108] Carr A, Workman C, Smith DE, i sur. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipodystrophy: a randomized trial. *JAMA* 2002;288:207–15.
- [109] Garcia-Benayas T, Blanco F, de la Cruz JJ, Soriano V, Gonzalez-Lahoz J. Replacing stavudine by abacavir reduces lactate levels and may improve lipodystrophy. *AIDS* 2003;17:921–4.
- [110] Martin A, Smith DE, Carr A, i sur. Reversibility of lipodystrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS* 2004;18:1029–36.
- [111] Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, i sur. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodystrophy. *AIDS* 2006;20:2043–50.
- [112] Martinez E, Ribera E, Pulido F, i sur. Early improvement of limb fat content in patients switching from AZT/3TC to FTC/TDF (TVD): a 24 week interim analysis of the RECOMB trial. XVII International AIDS Conference. August 3–8, 2008. Mexico City. Abstract MOPDB102.
- [113] Saag M, Ive P, Heera J, i sur. A multicenter, randomized, double-blind, comparative trial of a novel CCR5 antagonist, maraviroc versus efavirenz, both in combination with Combivir (zidovudine [ZDV]/lamivudine [3TC]), for the treatment of antiretroviral naive subjects infected with R5 HIV-1: week 48 results of the MERIT study. Presented at: 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis Treatment and Prevention, July 22–25, 2007, Sydney, Australia. Abstract WESS104.
- [114] Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, i sur. Sustained efficacy of raltegravir as part of combination ART in treatment-naïve HIV-1-infected patients: 96-week data. 17th International AIDS Conference. Mexico City, Mexico, August 2008 [Abstract TUAB0102].
- [115] Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, i sur. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients – association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003;17:1179–93.
- [116] Kristofferson US, Kronborg G, Giger AK. A longitudinal study of changes in circulating markers of endothelial function in HIV patients starting combination ART. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 2008 [Abstract 953].
- [117] Bedimo R, Westfall A, Mugavero M, i sur. HCV is an independent risk factor for acute myocardial infarction among HIV-infected veterans. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 2008 [Abstract 1083].
- [118] Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipodystrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000;14:F25–32.
- [119] Tien PC, Schneider MF, Cole SR, i sur. Antiretroviral therapy exposure and incidence of diabetes mellitus in the Women's Interagency HIV Study. *AIDS* 2007;21:1739–45.
- [120] Carr A, Samaras K, Burton S, i sur. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:F51–8.
- [121] Kotler DP, Rosenbaum K, Wang J, Pierson RN. Studies of body composition and fat distribution in HIV-infected and control subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999;20:228–37.
- [122] Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999;353:2093–9.
- [123] Thiebaut R, Daucourt V, Mercie P, i sur. Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection: Aquitaine Cohort, France, 1999. Groupe d'Epidemiologie Clinique du Syndrome d'Immunodeficiency Acquisée en Aquitaine. *Clin Infect Dis* 2000;31:1482–7.
- [124] Milinkovic A. HIV-associated lipodystrophy syndrome. *Coll Antropol* 2006;30 (suppl 2):59–62.
- [125] Viskovic K, Krolo I, Begovac J. Dijagnostika lipodistrofije u bolesnika zaraženih virusom humane imunodeficijencije koji uzimaju kombinaciju antiretrovirusnih lijekova. *Infektološki glasnik* 2008;28:83–90.
- [126] Viskovic K, Richman I, Klasnik K, et al. Assessment of ultrasound for use in detecting lipodystrophy in HIV infected patients taking combination antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care and STDs* 2008, (accepted for publication).
- [127] Martinez E, Milinkovic A, Bianchi L, Gatell JM. Considerations about the value of sonography for the measurement of regional body fat. *AIDS* 2006;20:465–6.
- [128] Carey D, Wand H, Martin A, i sur. Evaluation of ultrasound for assessing facial lipodystrophy in a randomized, placebo-controlled trial. *AIDS* 2005;19:1325–7.
- [129] Gulizia R, Vercelli A, Gervasoni C, i sur. Comparability of echographic and tomographic assessments of body fat changes related to the HIV associated adipose redistribution syndrome (HARS) in antiretroviral treated patients. *Ultrasound Med Biol* 2008;34:1043–8.
- [130] Tebas P, Zhang J, Yarasheski K, i sur. Switching to a protease inhibitor-containing, nucleoside-sparing regimen (lopinavir/ritonavir plus efavirenz) increases limb fat but raises serum lipid levels: results of a prospective randomized trial (AIDS clinical trial group 5125s). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:193–200.
- [131] Moyle GJ, Brown S, Lysakova L, Barton SE. Long-term safety and efficacy of poly-L-lactic acid in the treatment of HIV-related facial lipodystrophy. *HIV Med* 2006;7:181–5.
- [132] Protopapa C, Sito G, Caporale D, Cammarota N. Bio-Alcamid in drug-induced lipodystrophy. *J Cosmet Laser Ther* 2003;5:226–30.
- [133] Public Health Service Task Force. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States July 8, 2009. <http://AIDSinfo.nih.gov>.

- [134] WHO Regional Office for Europe. Sexually transmitted infections/HIV/AIDS programme. Prevention of HIV Transmission from HIV-infected Mothers to Their Infants. In: HIV/AIDS protocols on treatment and care for the European Region. Copenhagen, 2007.
- [135] Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, i sur. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med* 1999;341:385–93.
- [136] Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, i sur. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:394–402.
- [137] Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, i sur. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/mL. *J Infect Dis* 2001;183:539–45.
- [138] Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, Tamburrini E, Salvaggio E. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS* 2002;16:299–300.
- [139] De Santis M, Carducci B, De Santis L, Cavaliere AF, Straface G. Periconceptual exposure to efavirenz and neural tube defects. *Arch Intern Med* 2002;162:355.
- [140] Sarner L, Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm Infect* 2002;78:58–9.
- [141] Mandelbrot L, Kermarrec N, Marcollet A, i sur. Case report: nucleoside analogue-induced lactic acidosis in the third trimester of pregnancy. *AIDS* 2003;17:272–3.