



European Aids Clinical Society (EACS)

EVROPSKE PREPORUKE ZA KLINIČKI MENADŽMENT I TERAPIJU HIV INFEKCIJE KOD ODRASLIH OSOBA

Decembar 2007. godine



**European AIDS Clinical Society
(EACS)**

**VODIČ ZA KLINIČKI MENADŽMENT
I TERAPIJU HIV INFEKCIJE KOD
ODRASLIH OSOBA**

ČLANOVI PANEL GRUPE:

Nathan Clumeck,
Brisel, Belgija

Anton Pozniak,
London, Velika Britanija

François Raffi,
Nant, Francuska

i članovi izvršnog odbora
European AIDS Clinical Society (EACS):

Antonella d'Arminio Monforte,
Milano, Italija

Manuel Battegay,
Bazel, Švajcarska

Nathan Clumeck,
Brisel, Belgija

Jose Gatell, Predsednik
Barselona, Španija

Andrzej Horban,
Varšava, Poljska

Christine Katlama,
Pariz, Francuska

Jens Lundgren,
Hvidovr, Danska

Santiago Moreno,
Madrid, Španija

Fiona Mulcahy, Sekretar
Dablin, Irska

Anton Pozniak,
London, Velika Britanija

François Raffi,
Nant, Francuska

Peter Reiss, budući predsednik
Amsterdam, Holandija

Jürgen Rockstroh,
Bon, Nemačka

Schlomo Staszewski,
Frankfurt, Nemačka

Mike Youle,
London, Velika Britanija

Poseta pacijenta sa HIV infekcijom lekaru i procena njegovog zdravstvenog stanja na početku lečenja tokom prve i narednih poseta lekaru -1/2-

Prva poseta

- Kompletna medicinska dokumentacija
- Fizikalni nalaz uključujući visinu, težinu, BMI, i krvni pritisak.
- Laboratorijska ispitivanja:
 - Potvrditi prisustvo antitela na HIV
 - Odrediti HIV RNK u plazmi
 - Uraditi test rezistencije (genotip) i determinisati subtip HIV-a
 - Odrediti apsolutni broj CD4 limfocita + procenat (optimalno: CD8 i %)
 - Krvna slika, AST, ALT, alkalna fosfataza, kalcijum fosfat, glikemija, kreatinin, klirens kreatinina
 - Antitela na toksoplazmu, CMV, hepatitis A, B i C, i sifilis
 - Glikemija našte i našte lipidi uključujući totalni holesterol, LDL i HDL holesterol i trigliceride (vidi, vodič za prevenciju i menadžment metaboličkih komplikacija u HIV infekciji)
 - Odrediti količinu proteina i glukoze u urinu

- U koliko je moguće izvršiti determinaciju HLA B*5701
- Seksualno prenosive infekcije ukoliko je moguće izvršiti skrining
- Žene: PAP-test
- Socijalno i psihološko stanje pacijenta: ukoliko je potrebno obezbediti savetovanje i podršku
- Razmotriti HAV i HBV vakcinaciju (u zavisnosti od seroloških rezultata), kao i vakcinaciju protiv pneumokoka

Naredne posete

(Asimptomatski pacijenti koji ne primaju antiretrovirusnu terapiju)

- Najmanje na svakih 6 meseci
 - Kompletna krvna slika, broj CD4 limfocita i %, HIV RNK u plazmi
- Svake godine
 - Fizikalni nalaz
 - Socijalna i psihološka podrška, obustava pušenja

Poseta pacijenta sa HIV infekcijom lekaru i procena njegovog zdravstvenog stanja na početku lečenja tokom prve i narednih poseta lekaru -2/2-

- Ponoviti serološke testove (sifilis, CMV, toksoplazma, hepatitis B, hepatitis C) ukoliko su prethodno bili negativni
- AST, ALT
- Žene: PAP-test
- Kod pacijanata sa cirozom (bez obzira na uzrok): alfa-fetoprotein + ultrazvučni pregled
- Lipidi našte
- Započinjanje terapije
 - Fizikalni nalaz, uključujući visinu, težinu, BMI, krvni pritisak
 - HIV RNK u plazmi
 - Test rezistencije (genotip), ukoliko do sada nije urađen
 - Broj CD4 limfocita i % (optimalno: CD8 i %)
 - Kompletna krvna slika, AST, ALT, bilirubin, kreatinin, klirens keatinina, kalcijum fosfat
 - Glikemija našte i lipidi našte
 - Odrediti količinu proteina i glukoze u urinu
 - Ostali laboratorijski parametri mogu biti od koristi u zavisnosti od izbora leka u sastavu prve terapijske linije: npr. odnos proteina/kreatinina, amilaze, lipaze, itd.
- Posete tokom terapije
 - HIV RNK u plazmi
 - Broj CD4 limfocita i % (optimalno: CD8 i %)
 - Kompletna krvna slika, kreatinin, klirens kreatinina, AST, ALT, bilirubin
 - Ostali laboratorijski parametri u zavisnosti od izbora antiretrovirusnih lekova
 - Glikemija našte i lipidi našte

PRIMARNA HIV INFEKCIJA (PHI)

Definicija akutne primarne HIV infekcije

- Visok rizik ekspozicije tokom prethodnih 2-8 nedelja,
- i klinički simptomi,
- i detekcija HIV-a u plazmi (p24 Ag i/ili HIV RNK > 10 000 kopija/ml)
- i negativan ili indeterminantni serološki testovi (negativan ili slabo pozitivan nalaz ELISA testa rađeni jednom nedeljno, i WB ≤ 1 opseg)
- Savet: nakon navedenih analiza, potvrditi postojanje HIV infekcije primenom testa antitela na HIV (WB) na svakih 3-6 nedelja.

Terapija

- Pogodnosti učešća u kliničkim studijama
- Započinjanje terapije je indicirano ukoliko postoje:
 - simptomi koji odgovaraju AIDS-u
 - potvrđen broj CD4 limfocita manji od 350/mm³ tokom prva 3 meseca ili kasnije
- Započinjanje terapije treba razmotriti u koliko je:
 - Prisutna teška klinička slika/prolongirani simptomi (posebno CNS simptomi)
- Opciona terapija, sobzirom da su indikacije za započinjanje terapije bazirane isključivo na teoretskim pretpostavkama. U najvećem broju slučajeva, sačekati

sa započinjanjem terapije bar 6 meseci (tokom kojih će se vršiti monitoring broja CD4 limfocita i HIVRNK u plazmi), kao i pratiti kriterijume za započinjanje terapije u hroničnoj HIV infekciji. Pojedini eksperti preporučuju što ranije započinjanje terapije kao superiorno sredstvo za prevenciju transmisije HIV-a.

Dužina trajanja terapije: nepoznata, najverovatnije doživotna. Obezbediti detaljni follow-up u slučaju prekida/obustave terapije.

Testovi rezistencije:

- Preporučuju se u svim situacijama, odmah nakon postavljanja dijagnoze HIV infekcije, čak iako primena antiretrovirusne terapija nije započeta.
- U slučaju da se ne može realizovati, čuvati uzorke krvi za buduće potencijalne analize.

Transmisija:

- Prepoznati HIV kao seksualno prenosivu infekciju (STD), zajedno sa sifilisom, gonorejom, hlamidijom (uretritis i LGV), HPV-om, hepatitisom B i hepatitisom C.
- Obezbediti savetovalište za pacijente sa nedavno postavljenom dijagnozom HIV infekcije i sa visokim rizikom za transmisiju, uključiti i primenu preventivnih metoda (upotreba kondoma), kao i informisanje i testiranje partnera.

Preporuke za započinjanje terapije kod pacijenata koji nikada ranije nisu bili lečeni antiretrovirusnom terapijom

Asimptomatska infekcija	Asimptomatska infekcija	Testovi rezistancije	Dodatne napomene
<ul style="list-style-type: none"> ● CDC stadijum B i stadijum C: neophodno je započeti lečenje. ● U slučaju pojave oportunističkih infekcija, započeti lečenje što pre je moguće*. 	<ul style="list-style-type: none"> ● CD4 < 200: neophodno je započeti lečenje, bez odlaganja. ● CD4 201-350: neophodno je započeti lečenje. ● CD4 350-500: ponuditi lečenje ukoliko je VL > 105 kopija/ml i/ili pad broja CD4 limfocita > 50-100/mm³/godišnje ili starost pacijenta > 55 godina ili prisutna hepatitis C ko-infekcija. ● CD4 > 500: odložiti primenu terapije, nezavisno od vrednosti HIV RNK u plazmi; pratiti broj CD4 limfocita ukoliko je VL > 105 kopija/mL. <p>Bez obzira na broj CD4 limfocita i vrednosti HIV RNK u plazmi, započinjanje terapije se može razmatrati na individualnoj osnovi, posebno ako pacijent želi i ako je spreman da počne sa lečenjem.</p>	<p>Preporučuje se primena testova rezistencije (genotipizacija) i determinacija subtipova; idealno u trenutku postavljanja dijagnoze, ili bar pre započinjanja lečenja prvom terapijskom linijom.</p> <p>Ako genetsko testiranje nije moguće ili nije dostupno, treba u prvu terapijsku liniju uvesti jedan protezni inhibitor sa booster dozom ritonavira.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Pre započinjanja terapije, analizu broja CD4 limfocita treba ponoviti i potvrditi. ● Potrebno je određeno vreme tokom koga će se pacijent pripremiti za započinjanje terapije, kako bi se postigla optimalna komplijansa.

* posebno obratiti pažnju na interakcije među lekovima, toksičnost lekova, sindrom imunske rekonstitucije, adherenciju, itd...

Inicijalna terapija kod pacijenata koji nikada ranije nisu bili lečeni antiretrovirusnom terapijom

Izabrati 1 lek iz kolone A i 1 NRTI kombinaciju iz kolone B	A	B	Napomena
Preporuka	<p>NNRTI</p> <ul style="list-style-type: none"> • EFV¹ • NVP⁴ <p>ili PI sa booster dozom ritonavira</p> <ul style="list-style-type: none"> • fAPV/r • LPV/r • SQV/r 	<p>ABC/3TC²⁻³</p> <p>TDF/FTC</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ABC/3TC ko-formulacija • TDF/FTC ko-formulacija • fAPV/r:700/100 mg bid ili 1400/200 mg qd • LPV/r:400/100 mg bid ili 800/200 mg qd • SQV/r:1000/100 mg bid ili 1500/100 mg qd ili 2000/100 mg qd
Alternativa	ATV/r ⁵	<ul style="list-style-type: none"> • ZDV/3TC • ddl/3TC ili FTC⁶ 	ZDV/3TC ko-formulacija

- 1 EFV: ne preporučuje se kod trudnih žena i kod žena koje ne primenjuju pouzdane kontraceptivne metode; ne deluje na HIV-2, kao i na HIV-1 grupe O.
- 2 Kontraindikovano kod pacijenata sa pozitivnim HLA B*5701 nalazom. Čak i kada je HLA B*5701 negativan, i dalje je rizik od HSR prisutan.
- 3 ABC + NVP kontraindikovano, osim ako je HLA B*5701 nalaz negativan.
- 4 NVP: poseban oprez tokom primene kod žena sa CD4 > 250 i muškaraca sa CD4 >400/μL; ne deluje na HIV-2, kao i na HIV-1 grupe O.
- 5 Odobren od strane FDA, ali ne i od EMEA. Pojedini eksperti savetuju primenu ATV/r u prvoj terapijskoj liniji.
- 6 Samo ako nije dostupan ili ako pacijent ne podnosi ostale preporučene lekove iz grupe NRTI.

Terapijski neuspeh

Definicija	Potvrđen broj kopija HIV RNK u plazmi veći od 50 kopija/ml 6 meseci nakon započinjanja terapije (inicijacije ili modifikacije terapije) kod pacijenata koji uzimaju antiretrovirusnu terapiju
Osnovne mere	<ul style="list-style-type: none"> ● Razmotriti adherenciju, komplijansu, podnošljivost, interakcije među lekovima, interakciju hrane sa lekovima, psiho-socijalni status pacijenta ● Uraditi test rezistencije (obično se primenjuje kada je nivo HIV RNK u plazmi >500-1000 kopija/ml) i uraditi test rezistencije na sačuvanim uzorcima u cilju definisanja prisutnih mutacija ● Razmotriti TDM ● Istorija predhodno primenjene antiretrovirusne terapije ● Identifikovati buduće terapijske opcije, aktivne, potencijalno aktivne kombinacije lekova
Menadžment terapijskog neuspeha	<p>Ukoliko je HIV RNK veći od 50 i manji od 500-1000 kopija/ml plazme:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Proveriti adherenciju ● Proveriti vrednosti HIV RNK u plazmi nakon 1 do 2 meseca ● Proveriti farmakokinetiku PI propisanih u kombinaciji sa booster dozom ritonavira (ukoliko je moguće) <p>Ukoliko je HIV RNK u plazmi > 500/1000 kopija/ml, što pre promeniti propisanu terapiju: koji lek će se menjati zavisi od rezultata testova rezistencije:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Bez otkrivenih rezistentnih mutacija: ponovo proveriti i poboljšati komplijansu, uraditi TDM ● Otkrivene rezistentne mutacije: postojeći lek zameniti drugim potentnim i supresivnim lekom; multidisciplinarna ekspertska analiza budućih terapijskih opcija <p>Cilj uvođenja nove terapije: HIV RNK u plazmi < 400 kopija/ml nakon 3 meseca od započinjanja novo-propisane terapije; HIV RNA u plazmi < 50 kopija/ml nakon 6 meseci od započinjanja novo-propisane terapije.</p>

<p>U slučaju pojave rezistentnih sojeva virusa</p>	<p>Osnovne preporuke:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Primeniti > 2-3 aktivnih lekova u novoj terapijskoj opciji (uključujući i predhodno korišćene terapijski aktivne lekove). ● Uvek kombinovati najmanje 1 lek iz klase koja ranije nikada nije bila korišćena, npr. inhibitor fuzije, inhibitor integraze ili CCR inhibitor. ● Odložiti promenu terapije ukoliko je dostupno manje od 2 aktivna leka (na osnovu podataka o rezistenciji), izuzev kod pacijenata sa niskim vrednostima CD4 limfocita ($<100/\text{mm}^3$) ili kod pacijenata sa visokim rizikom od pogoršanja bolesti, kod kojih je osnovni cilj očuvanje imunske funkcije uz istovremenu redukciju broja HIV RNK u plazmi (redukcija $> 1 \log$). ● Kod pacijenata sa ograničenim brojem terapijskih opcija razmotriti primenu novih, eksperimentalnih lekova, favorizovati učešće pacijenata u kliničkim studijama (ali svakako izbeći primenu monoterapije). ● Prekid antiretrovirusne terapije se ne savetuje. <p>Izvršiti optimizaciju nove terapijske opcije:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Izbegavati primenu NNRTI kod pacijenata koji su ranije lečeni ovom grupom lekova; etravirin može biti eventualno aktivan kod određenog NNRTI profila rezistencije. ● Razmotriti nastavak primene 3TC ili FTC čak i kod dokumentovane rezistencije (M184V/I mutacija). ● Odabrati ostale potencijalno aktivne lekove/lek iz grupe NRTI na osnovu prethodne istorije lečenja, kao i na osnovu prošlih i sadašnjih rezultata testova rezistencije. ● Odabrati 1 aktivan PI u kombinaciji sa booster dozom ritonavira; ako je ikako moguće izbeći primenu “double boosted PIs”. ● Uvek proveriti potencijalne interakcije među lekovima, a kada je neophodno uraditi TDM ukoliko je moguće. <p>Ako je prisutan veći broj potencijalnih, budućih terapijskih opcija, u kriterijume za prioritetnu terapiju uvrstiti još i: jednostavan način primene propisane terapije, procenu rizika za razvoj toksičnih efekata, interakcije među lekovima, buduću “salvage” terapiju.</p>
--	---

Terapijski pristup u trudnoći

Trudnice treba pratiti svakog meseca, što detaljnije moguće neposredno pred sam termin porođaja.

Kriterijumi za započinjanje HAART-a kod trudnica (različite vrste scenarija, vidi dole)	Identični kao i za žene koje nisu trudne
Cilj primene antiretrovirusne terapije kod trudnice je:	Kompletna supresija replikacije HIV-a tokom trudnoće, posebno u trećem trimestru trudnoće i neposredno pred sam termin porođaja
Testovi rezistencije	Identično kao za žene koje nisu trudne, npr. pre započinjanja primene ART-a i u slučaju terapijskog neuspeha
<p>SCENARIO:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Trudnoća kod žene koja je već na terapiji antiretrovirusnim lekovima: 2. Trudnoća kod žene koja ispunjava kriterijume za započinjanje terapije (CD4), a koja nikada nije bila lečena antiretrovirusnim lekovima: 3. Trudnoća kod žene koja ne ispunjava kriterijume za započinjanje terapije, a koja nikada nije bila lečena antiretrovirusnim lekovima: 4. Trudnoća čije je praćenje počelo veoma kasno, u odmakloj trudnoći: 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nastaviti sa primenom propisane terapije, osim ukoliko je njena primena kontraindikovana u trudnoći (potencijalno teratogeni) 2. Početi sa primenom HAART-a tokom drugog trimestra trudnoće (optimalno vreme za započinjanje lečenja) 3. Početi sa primenom HAART-a najkasnije u 28. nedelji gestacije (odnosno 12 nedelja pre termina porođaja); sa terapijom treba početi ranije ukoliko visoka vrednost viremije prethodi da dovede do prevremenog porođaja 4. Hitno početi sa primenom HAART-a

Antiretrovirusni lekovi u trudnoći	<p>identični kao i za žene koje nisu trudne</p> <ul style="list-style-type: none"> • osim što treba izbeći primenu EFV • ne treba započeti primenu ABC,TDF i NVP; međutim njihovu primenu je moguće nastaviti ukoliko su primenjeni pre trudnoće • Među kombinacijama PI/r, favorizovati kombinacije LPV/r ili SQV/r • Ukoliko je moguće, ZDV bi trebao da bude sastavni deo terapije u trudnoći
Lekovi čija je primena kontraindikovana u trudnoći	Efavirenz, ddl + d4T, trostruka kombinacija lekova iz grupe NRTI
I.V. zidovudin tokom porođaja	Nepoznat benefit njegove primene ukoliko nije postignut broj kopija HIV RNK u plazmi manji od 50 kopija/ml
Pojedinačna doza nevirapina tokom porođaja	Ne preporučuje se
Carski rez	Indikovano, osim ako je dostignut broj kopija HIV RNK u plazmi manji od 50 kopija/ml u vremenskom periodu od 34.-36. nedelje gestacije

POST-EKSPozICIONA PROFILAKSA

POST-EKSPozICIONA PROFILAKSA (PEP) - SAVETUJE SE KOD:		
	Priroda ekspozicije	Status pacijenta
Krv	Subkutana ili intramuskularna penetracija preko I.V. ili I.M. igle, ili preko instrumenata za intravaskularnu aplikaciju	HIV + ili nepoznat serostatus sa prisutnim faktorima rizika za HIV infekciju
	<ul style="list-style-type: none"> • Perkutana povreda oštrim instrumentom, npr. lanceta, igla za I.M. ili S.C. primenu • Tokom stavljanja hirurškog šava • Kontakt duži od 15 min sa mukoznom membranom ili otvorenom povredom na koži 	HIV +
Genitalna sekrecija	Analni ili vaginalni seks	HIV + ili nepoznat serostatus sa prisutnim faktorima rizika za HIV infekciju
	Oralni seks sa ejakulacijom	HIV +

Intravenski
uživaoci droga

Zamena špriceva, igala, pribora za
spremanje narkotika ili bilo kog drugog
pribora koji se koristi u pomenute svrhe

HIV +

- Hitno testiranje se preporučuje kod pacijenata sa rizikom od HCV i HIV infekcije (ako je nepoznat HIV status pacijenta)
- Ukoliko je pacijent HIV+ koji se leči antiretrovirusnom terapijom, naložiti da se uradi test genotipizacije (samo ako je HIVRNK > 1000 kopija/μL)
- Idealno je započeti PEP u prva 4 sata nakon ekspozicije, a ne kasnije od 48 sati
- Trajanje PEP-a: 4 nedelje
- Lekovi koji ulaze u sastav PEP-a: TDF/FTC (alternativa:

ZDV/3TC) + [LPV/r tablete
400/100 mg bid ili SQV/r
1000/100 mg bid]

- Kompletan pregled urogenitalnog trakta u slučaju seksualnog kontakta, kao načina transmisije
- Pratiti:
 - HIV serologija + HBV i HCV, test na trudnoću kod žena unutar 48 sati od ekspozicije
 - Re-evaluacija indikacija za PEP od strane eksperta unutar prvih 48-72 sata od trenutka ekspozicije

- Procena podnošljivosti propisane kombinacije antiretrovirusnih lekova u cilju PEP-a
- Transaminaze, HCV-PCR i HCV serologija nakon prvog meseca ukoliko je izvor infekcije HCV+ (sumnja/observacija na HCV+)
- Ponoviti serologiju na HIV nakon 2. i 4. meseca, serologiju na sifilis nakon 1. meseca, ako je ekspozicija bila usled seksualnog kontakta.

European AIDS Clinical Society (EACS)

Vodič za prevenciju i menadžment metaboličkih komplikacija u HIV infekciji



ČLANOVI PANEL GRUPE:

Jens Lundgren (Rukovodilac),
Kopenhagen, Danska

Manuel Battegay,
Bazel, Švajcarska

Georg Behrens,
Hanover, Nemačka

Stephane De Wit,
Brisel, Belgija

Giovanni Guaraldi,
Modena, Italija

Christine Katlama,
Pariz, Francuska

Esteban Martinez,
Barselona, Španija

Devi Nair,
London, Velika Britanija

Bill Powderly,
Dablin, Irska

Peter Reiss,
Amsterdam, Holandija

Jussi Sutinen,
Helsinki, Finska

Alessandra Vigano,
Milano, Italija

i članovi izvršnog odbora EACS-a.

Zahvalnica: Članovi panel grupe su dobili veliku pomoć, savete i sugestije od sledećih osoba: Heiner Bucher, David Burger, Nina Friis-Moller, Jose Gatell, Markku Saraheimo, Signe Worm i Hannele Yki-Järvinen.

Preveli na srpski jezik 2008. godine: Ass. Gordana J. Dragović, MD, PhD i Prof. Đorđe Jevtović, MD, PhD

Skraćenice korišćene tokom pisanja ovog vodiča:

- ABC=abakavir
- ART=antiretrovirusna terapija
- ATV=atazanavir
- CVD=kardiovaskularne bolesti
- d4T=stavudin
- ddI=didanozin
- DRV=darunavir
- EFV=efavirenz
- HBV=hepatitis B virus
- HCV=hepatitis C virus
- HDL-c=HDL-holesterol
- IHD=ishemijska bolest srca
- LDL-c=LDL-holesterol
- IDV=indinavir
- LPV=lopinavir
- NFV=nelfinavir
- NNRTI=ne-nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze
- NRTI=nukleoz(t)idni inhibitori reverzne transkriptaze
- NVP=nevirapin
- PI=proteazni inhibitori
- PI/r=proteazni inhibitori pojačani dejstvom ritonavira
- RTV=ritonavir (u koliko se koristi za "pojačavanje"=/r)
- SQV=sakvinavir
- TC=ukupni holesterol
- TG=trigliceridi
- TDF=tenofovir
- TPV=tipranavir
- ZDV=zydovudin

Specifična pitanja vezana za HIV infekciju i

U HIV infekciji, sama HIV replikacija, ali i ko-infekcije (npr. HCV) i ART utiču na razvoj metaboličkih poremećaja. Prevencija i menadžment metaboličkih poremećaja u HIV infekciji treba da uzmu u obzir sve navedene faktore.

Specijalisti infektivnih bolesti, koji leče pacijente sa HIV infekcijom, najčešće nisu osobe koje su istovremeno i specijalisti za metaboličke poremećaje, pa im je zato neophodna dodatna edukacija pre započinjanja procesa prevencije i menadžmenta navedenih patoloških stanja.

Situacije u kojima je neophodna konsultacija specijaliste za metaboličke poremećaje su navedene u ovom vodiču. Prevencija ili menadžment metaboličkih poremećaja u HIV infekciji često zahteva uvođenje dodatnih lekova, čime se povećava rizik od suboptimalne adherencije što dalje može kompromitovati uspešnost lečenja ART-om.

Dodatno se mora razmotriti i mogućnost razvoja mnogobrojnih interakcija propisanih lekova sa ART-om. U tom smislu mogu biti od koristi

informacije na sledećim web-stranicama:

www.HIV-druginteractions.org,

www.HIVpharmacology.com,

www.AIDSinfo.nih.gov.

Nažalost i dalje postoji mali broj podataka randomiziranih kontrolisanih kliničkih studija o najefikasnijim načinima u menadžmentu metaboličkih poremećaja kod pacijenata sa HIV infekcijom.

Upravo zato je napisan ovaj medicinski vodič. Baziran na rezultatima budućih kliničkih istraživanja ovaj vodič će biti redovno ažuriran na www.eacs.eu.

menadžment metaboličkih poremećaja

Ovaj vodič za prevenciju i menadžment metaboličkih poremećaja u HIV infekciji razjašnjava metaboličke komplikacije koje se često viđaju u svakodnevnoj kliničkoj praksi u radu sa pacijentima sa HIV infekcijom.

Ostala pitanja važna za menadžment HIV infekcije koja ovde nisu detaljno diskutovana biće prisutna u narednim verzijama vodiča:

- Bubrežna insuficijencija. Sam HIV, ali i antiretrovirusni lekovi, predstavljaju faktore koji mogu oštetiti bubrežnu funkciju. Mnogim lekovima koji se koriste u lečenju HIV infekcije mora se smanjiti doza u slučaju razvoja bubrežne insuficijencije.
- Uticaj samog HIV-a, ali i ART-a na oštećenje kostiju dovode do gubitka mineralne koštane mase i aseptičke nekroze glave femura.
- Seksualna disfunkcija je česta pojava, za čiji je menadžment neophodan multidisciplinarni pristup koji podrazumeva psihološko savetovanje i medicinske intervencije.

Metabolički poremećaji kod

	Pojava	
Anamneza	<ul style="list-style-type: none"> • Nasledna predispozicija za prevremenu IHDⁱ, diabetes, hipertenziju • Povremeno lečenje dislipidemija/hipertenzije/dijabetesa • Povremeno uzimanje terapije koja povećava rizik za razvoj dijabetesa/dislipidemijaⁱⁱ • Životne navike (konzumiranje alkohola, pušenje, aerobno vežbanje) 	
Lipidi	<ul style="list-style-type: none"> • Našte ⁱⁱⁱ TC • Našte ⁱⁱⁱ TG • Našte ⁱⁱⁱ LDL-c+HDL-c 	
Glukoza ^v	<ul style="list-style-type: none"> • Našte glikemija 	
Telesna građa	<ul style="list-style-type: none"> • Indeks telesne mase • Obim struka • Odnos obima struka i obima kukova • Klinički znaci lipodistrofije 	
Hipertenzija	<ul style="list-style-type: none"> • Krvni pritisak 	
KVS bolesti	<ul style="list-style-type: none"> • Procena rizika^{iv} • EKG 	
Bubrežna insuficijencija	<ul style="list-style-type: none"> • Procena stope glomerularne filtracije^{vi} 	

i Kardiovaskularna oboljenja kod muških srodnika prvog kolena mlađih od 55 godina ili ženskih srodnika prvog kolena mlađih od 65 godina.

ii Npr. neuroleptici, klopazapin, olanzapin, pentamidin, glikokortikosteroidi, IFN-alfa, tiazidni diuretici, furosemid, fenitoin, diazoksid, ostali.

iii Našte se definiše kao vremenski period od najmanje 8 sati bez kalorijskog unosa.

iv Nadzor bi trebao da bude češći u slučaju teških dislipidemija, povišenog krvnog pritiska, ili povišenih vrednosti glikemije i/ili ukoliko medicinske intervencije nisu dovele do korekcije navedenih stanja.

pacijenata sa HIV infekcijom

Koji pacijenti?	Učestalost pojave
Svi pacijenti	U trenutku postavljanja dijagnoze HIV infekcije Sa HIV-infekcijom, a pre započinjanja ART-a, jednom godišnje osim ako nije posebno indikovano ^{iv}
Svi pacijenti	Sa HIV-infekcijom, a pre započinjanja ART-a, jednom godišnje osim ako nije posebno indikovano ^{iv}
Svi pacijenti	Sa HIV-infekcijom, a pre započinjanja ART-a, jednom godišnje osim ako nije posebno indikovano ^{iv}
Svi pacijenti	Sa HIV-infekcijom, a pre započinjanja ART-a jednom godišnje ^{iv}
Svi pacijenti	Sa HIV-infekcijom, a pre započinjanja ART-a, jednom godišnje osim ako nije posebno indikovano ^{iv}
Svi pacijenti	Pre započinjanja ART-a, i minimalno jednom godišnje
Kod pacijenata koji uzimaju lekove koji se eliminišu putem bubrega	Pre započinjanja primene pomenutih lekova, nakon 4 nedelje, 6 meseci i ukoliko je normalan klirens jednom godišnje.

v Trebalo bi razmotriti upotrebu oralnog testa opterećenja glukozom ukoliko su ponovljene vrednosti glikemije našte u opsegu od 6.1-6.9 mmol/L (110-125 mg/dL) što bi ukazivalo na postojanje diabetesa kod ovih pacijenata.

vi Upotreba tablica rizika za procenu desetogodišnjeg rizika razvoja IHD:

<http://www.chip.dk/tools.aspx>. Ukoliko pacijent uzima terapiju za regulisanje dislipidemija i/ili hipertenzije, interpretaciju ovih tablica trebalo bi uzeti sa rezervom.

vii Izračunati stopu glomerularne filtracije na osnovu Cockcroft-Gault: <http://www.chip.dk/tools.aspx>.

Prevenција kardiovaskularnih bolesti

Principi: Intenzivirati napore u cilju prevencije kardiovaskularnih bolesti-bazirano na apsolutnom riziku IHD i upotrebom Framingham-ovog proračuna ([videti http://www.cphiv.dk/tools.aspx](http://www.cphiv.dk/tools.aspx)). Prevencija podrazumeva konsultacije sa kardiologom, naročito ukoliko je rizik od IHD povišen.

PREDVIĐEN RIZIK OD IHD U NAREDNIH 10 GODINA

IHD rizik < 10%

IHD rizik 10-20%

IHD >20%, pre CVD, dijabetesa tipa II, dijabetesa tipa I sa pratećom mikroalbuminurijom

Insistirati na promeni načina života (dijeta, vežbanje, prestanak pušenja), redukcija visceralnih masnih naslaga, redukcija insulinske rezistencije i lečenje hipertenzije

ⁱLDL-c granični nivo: 5 mmol/L (~190 mg/dL) (5-4 mmol/L (~190 - ~155 mg/dl))

ⁱLDL-c granični nivo: 4 mmol/L (~155 mg/dL) (4-3 mmol/L (~155 - ~115 mg/dl))

ⁱLDL-c granični nivo: 3 mmol/L (~115 mg/dL) (3-2 mmol/L (~115 - ~80/mg/dl))

Razmotriti promenu ART-a, ukoliko je: ⁱLDL-c iznad graničnog nivoa, ⁱⁱART utiče na porast nivoa \uparrow LDL-c, bez kompromitovanja terapijske efikasnosti ART-aⁱ

Razmotriti promenu ART-a, ukoliko je: ⁱLDL-c iznad graničnog nivoa, ⁱⁱART utiče na porast nivoa \uparrow LDL-c, bez kompromitovanja terapijske efikasnosti ART-aⁱⁱ

Obavezno razmotriti promenu ART-a, ukoliko je: ⁱLDL-c iznad graničnog nivoa, ⁱⁱART utiče na porast nivoa \uparrow LDL-c, bez kompromitovanja terapijske efikasnosti ART-aⁱ

Ukoliko nastala promena načina života sa ili bez promene ART-a, ne dovodi do zadovoljavajućeg smanjenja LDL-c ispod graničnih vrednosti, upotrebiti lekove za smanjenje vrednosti lipida

- i LDL-c granični nivoi (jedinice: mmol/L (mg/dL)) su veći nego u vodičima za opštu populaciju (mnogo striktnije granične vrednosti su preporučene od pojedinih eksperata). U slučaju da se LDL-c ne može pouzdano izračunati zbog povišenih vrednosti triglicerida, onda se za ne-HDL-c granični nivo upotrebljava vrednost za 0.8 mmol/L (30mg/dl) veća od korespondirajuće LDL-c granične vrednosti.
- ii Opcije za promenu ART-a podrazumevaju: (1) zamenu PI(/r) sa NNRTI, ili sa drugim PI(/r) koji dovodi do manjeg stepena metaboličkog poremećaja ili sa abakavirom; zamenu ne treba vršiti ukoliko je dokazana virusna rezistencija (virusna mutacija) na lek kojim će se zameniti predhodni (zamena sa abakavirom ne bi trebalo da se izvrši u slučaju da je došlo do razvoja mutacije ne timidinske analoge (npr. zbog prethodne primene suboptimalnih doza ili zbog prethodne mono- ili dualne terapije lekovima iz grupe NRTI-)); (2) zamenu d4T ili ZDV sa ABC ili TDF. Kod pacijenata sa >20% 10-godišnjim rizikom ili sa prethodnim kardiovaskularnim bolestima, rizik od CVD događaja ili naprasne srčane smrti će biti značajno povećan nego rizik od progresije samog AIDS-a ili smrtnog ishoda. Upravo zato je kod ovih pacijenata strategija za redukciju kardiovaskularnih oboljenja zamenom pojedinih lekova u okviru ART-a jedan od najznačajnijih koraka u ostvarenju tog cilja.

- **Krvni pritisak:** Ukoliko je povišen krvni pritisak, lečiti hipertenziju.
- **TG nivoi:** Ukoliko porast nivoa TG utiče na CVD rizik, potrebno je započeti lečenje.
- **Niska doza acetil-salicilne kiseline:** Njena primena je indikovana isključivo kod pacijenata sa izuzetno povišenim

rizikom; zbog povišenog rizika za razvoj intracerebralnog krvavljenja od 25% i ekstracerebralnog krvavljenje od 50% neželjeni efekti ove terapije nadmašuju njihovo korisno dejstvo u smanjenju rizika od IHD bolesti.

- **Kombinovana korist od intervencije:** Sniženje sistolnog krvnog pritiska za 10 mmHg,

redukcija nivoa TC za 1 mmol/L primenom niske doze acetilsalicilne kiseline. Svaka od navedenih intervencija dovodi do smanjenja rizika od IHD za 20-25%, a efekat je aditivan. Obustava pušenja najviše redukuje rizik od IHD - za celih 50%, što takođe ima aditivan efekat sa ostalim intervencijama.

Promena načina života¹

Postupak	Principi
Obustava pušenja	<ul style="list-style-type: none"> • Kratko obaveštenje o neophodnosti obustave pušenja. U slučaju neuspeha, motivisati pacijenta i navesti pozitivne, kratkoročne dobiti (više novca za druge stvari, bolji ukus hrane, bolji izgled kože, olakšano disanje) i dugoročne dobiti (prevencija hroničnih obstruktivnih bolesti pluća, ishemijske bolesti srca, šloga, raka pluća). • U slučaju neuspeha, dogovoriti datum prestanka pušenja i ustanoviti sistem nagrade. Upotrebiti zamenu za nikotin (flasteri, žvakaće gume, sprej, vareniklin) ili bupropion (oprez: bupropion stupa u interakcije sa PI i NNIRT) ukoliko je neophodno. • Razmotriti slanje pacijenta u specijalizovanu instituciju za odvikavanje od pušenja. Predvideti rizik od ponovnog započinjanje pušenja, objasniti i prihvatiti ga kao fazu u procesu odvikavanja sve do konačne apstinencije od nikotina.
Dijeta	<ul style="list-style-type: none"> • Ograničiti unos zasićenih masti i holesterola. • Smanjiti ukupni unos masti na <30% i holesterola na <300mg/dan. • Povećati unos povrća, voća i žitarica. • Povećati unos ribe, živalskog mesa (bez kože) i nemasnog mesa. • Napraviti ravnotežu unosa i potrošnje kalorija. • Uputiti pacijenta kod nutricioniste i prepoznati nepotreban kalorijski višak. • Izbegavati efekat 'yo-yo' dijetе. • Pacijente sa Wasting sindromom i dislipidemijama uzrokovanih HIV infekcijom poslati kod nutricioniste. Motivisati pacijente sa BMI>30kg/m² da smanje telesnu težinu. Izgladnjivanje se ne savetuje kod pacijenata sa HIV infekcijom

	(imunoliški mehanizam dodatno slabi). Normalan BMI indeks: 18.5-24.9; Povećana telesna težina: 25.0-29.9, Gojaznost: > 30.0 kg/m ² .
Vežbanje	<ul style="list-style-type: none">• Promovisati aktivan način života u cilju prevencije gojaznosti, hipertenzije i dijabetesa.• Ustanoviti regularno vežbanje blagog intenziteta, pre nego iscrpljujuće vežbanje.• Podržati blagi stepen fizičke aktivnosti (korišćenje stepenica ili pešačenje do posla, vožnja biciklom, plivanje, planinarenje, itd).• Postići kardiovaskularnu kondiciju (npr. 30 minuta brzog hoda 5 od 7 dana u nedelji).• Postići snagu mišića i elastičnost zglobova.

i Bazirano na preporukama US Preventive Services Task Force. Detaljni vodič je dostupan na: <http://odphp.osophs.dhhs.gov/pubs/guidecps/pcpstoc.htm>

Menadžment

Principi: Visoki nivoi LDL-c povećavaju rizik od CVD, pa se njihovom redukcijom redukuje i rizik od CDV; dok je suprotno sa nivoima HDL-c u krvi.

Nasuprot ovome, uticaj nivoa TG većih od normalnih vrednosti na CVD rizik je i dalje manje jasan, kao i klinička korist od lečenja hipertrigliceridemija. Dijeta, vežbanje,

Lekovi koji se koriste

Grupa lekova	Lek	Doza	Korist
Statini	Atorvastatin	10-80 mg QD	LDL-c↓ ⁱⁱ
	Fluvastatin	20-80 mg QD	LDL-c↓ ⁱ
	Pravastatin	20-80 mg QD	LDL-c↓ ⁱ
	Rosuvastatin	5-40 mg QD	LDL-c↓ ⁱⁱ
	Simvastatin	10-80 mg QD	LDL-c↓
Smanjeno preuzimanje holesterola	Ezetimib	10 mg QD	LDL-c↓ ⁱⁱⁱ
Derivati nikotinske kiseline	Acipimoks	1.0-1.5g QD	TG↓
Fibrati	Bezafibrat	400 mg QD	TG↓
	Fenofibrat	67-267 mg QD	TG↓
	Ciprofibrat	100 mg QD	TG↓
	Gemfibrozil	900 mg QD/600 bid	TG↓
Estri omega-3 kiseline	Maksepa	5 g bid	TG↓
	Omakor	1-2 g bid	TG↓

dislipidemija

postizanje i održavanje idealne telesne težine dovode do redukcije nivoa dislipidemija. Međutim, ukoliko se ništa od navedenog ne pokaže efikasnim, treba razmotriti

promenu ART-a, a zatim uvesti lekove za snižavanje nivoa lipida kod pacijenata sa povećanim rizikom.

u lečenju dislipidemija

Neželjeni efekti	Savet je da se upotrebljavaju statini istovremeno sa propisanim ART-om	
	Istovremena primena sa PI/r	Istovremena primena sa NNRTI
Gastrointestinalni simptomi, glavobolja, nesanica, rabdomioliza (retko) i toksični hepatitis	Relativna kontraindikacija	Razmotriti povećanje doze ^{iv}
	Razmotriti povećanje doze ^{iv}	Razmotriti povećanje doze ^{iv}
	Razmotriti povećanje doze ^{iv-vi}	Razmotriti povećanje doze ^{iv}
	Početi sa manjim dozama ^v	Početi sa manjim dozama ^v
	Kontraindikovano	Razmotriti povećanje doze ^{iv}
Gastrointestinalni simptomi	Nepoznate interakcije sa lekovima iz svih grupa antiretrovirusnih lekova	
Osip po koži, glavobolja, gastrointestinalni simptomi		
Gastrointestinalni simptomi, toksični hepatitis, miopatija i rabdomioliza		

i, ii, iii Očekivana stopa redukcije nivoa LDL-c: ⁱ0.8-1.5 mmol/L (35-60 mg/dL), ⁱⁱ1.5-2.5 mmol/L (60-100 mg/dL), ⁱⁱⁱ0.2-0.5 mmol/L (10-20 mg/dL)

iv, v Antiretrovirusni lekovi (ART) mogu ^{iv}indukovati (=smanjenje terapijskog efekta statina, pa povećanje njihove doze ipak može dovesti do željenog terapijskog efekta^{iv}) ili ^vinhibirati (toksičnost statina, sa neophodnim smanjenjem doze) eliminaciju statina

vi **Izuzetak:** Ukoliko se primenjuje u kombinaciji sa **DRV/r**, početi terapiju sa nižim dozama pravastatina.

Terapijske preporuke

Tip dislipidemije	Terapija izbora ⁱ	Kombinovana terapija ⁱ
Izolovana hiperholesterolemija (LDL-c > granične vrednosti)	Statini ⁱⁱ	+ Ezetimib
Kombinovana hiperlipidemija (LDL-c > granične vrednosti i TG u rasponu od 5-10 mmol/L ⁱⁱⁱ)	Statini ⁱⁱ	+ Fibrati ^{iv} (/derivati nikotinske kiseline)
Izolovana hipertrigliceridemia (TG 2.3-10 mmol/L ⁱⁱⁱ)	Dijeta, apstinencija od konzumiranja alkohola	-
Teška hipertrigliceridemija (> 10 mmol/L ⁱⁱⁱ)	Fibrati	+ Estri omega 3 kiseline (/derivati nikotinske kiseline)
Izolovan nizak nivo HDL-c (< 0.9 mmol/L)	Fibrati	+ Derivati nikotinske kiseline

- i Cilj terapije je redukcija LDL-c ispod graničnog nivoa. Proveriti lipide našte pre započinjanja terapije, a zatim 4-12 nedelja nakon započinjanja ili modifikacije terapije, kao i jednom godišnje kada se dostignu nivoi niži od graničnih vrednosti. Ukoliko se ne postigne željeni cilj, konsultovati eksperte za lečenje povišenih nivoa lipida.
- ii Proveriti AST (< x 3 ULN) i CK (< x5 ULN) pre započinjanja terapije, kao i 4-12 nedelja nakon započinjanja terapije, a onda jednom godišnje po postizanju normalnog nivoa.
- iii Nije jasno da li povišeni nivoi TG sa sobom nose i povećan kardiovaskularni rizik. U svakom slučaju, prioritet treba dati redukciji nivoa LDL-c ispod granične vrednosti.
- iv Kombinovana terapija statinima i gemfibrozilom dovodi do povećanog rizika za razvoj rabdmiolize, pa je treba izbegavati svaki put kada je to moguće.

Uticaj pojedinih antiretrovirusnih lekova i njihovih grupa¹ na razvoj metaboličkih poremećaja¹

Metabolički poremećaj →

Mali uticaj Veliki uticaj

Mali uticaj	NNRTI	NRTI	PI
Metabolički poremećaj izazvan lekovima iz grupe ART	NVP	3TC / FTC ABC TDF	fAPV
	EFV	ZDV	ATV/r SQV/r
		ddl	LPV/r fAPV/r DRV/r
	Veliki uticaj	d4T	IDV/r TPV/r RTV (puna doza)

¹ Malo je podataka o upotrebi inhibitora fuzije (enfuvirtid), inhibitora integraze (raltegravir), kao i CCR5 inhibitora (maravirok) koji bi ukazivali da navedene grupe antiretrovirusnih lekova imaju uticaj na poremećaj metabolizma, mada će tokom njihove duže primene doći do potpunijih saznanja.

Prevenција i menadžment

Lipoatrofija

Prevenција

- Izbegavati d4T and ZDV ili ih zameniti drugim lekovima

Menadžment

- Promena ART-a
 - Zameniti d4T ili AZT sa ABC ili TDF:
 - ✓ Samo je za promenu ART-a dokazano da delimično obnavlja potkožno masno tkivo; porast ukupnih masti na periferiji se povećava za oko ~400-500 g/godišnje
 - ✓ Rizik od novih neželjenih efekata (ABC hipersenzitivnost?; TDF nefrotoksičnost?)
 - Zameniti lekom koji nije iz grupe NRTIs
 - ✓ Porast ukupnih perifernih masti ~400- 500 g/godišnje
 - ✓ Može povećati rizik od dislipidemija
 - ✓ Malo podataka o terapijskoj efikasnosti

■ Hirurška intervencija

- Nudi se isključivo za tretman lipoatrofije lica; implantati mogu biti apsorbovani (ograničeni efekat) ili stalno prisutni (trajanje željenog kozmetskog efekta je nepoznato)⁹
- Nedovoljno podataka randomiziranih studija i nedovoljno podataka komparativnih studija
- Farmakološki tretman u terapiji lipoatrofije i dalje nije dokazano efikasan, pri čemu može dovesti do niza komplikacija:
 - Pioglitazon - moguć uspeh kod pacijenata bez d4T
 - Rosiglitazon i pioglitazon - imaju dokazani terapijski uspeh kod insulinske senzitivnosti
 - Rosiglitazon- povećava nivo lipida u krvi i IHD.

lipodistrofije

Lipohipertrofija

Prevenција

- Nema dokazane strategije
- Dostići idealnu telesnu težinu uz primenu HAART-a
- Redukcija telesne težine može smanjiti nagomilavanje visceralne masti

Menadžment

- Dijeta i vežbanje mogu smanjiti visceralne masti
 - Nedovoljno podataka o mogućoj redukciji visceralnih masti i poboljšanju insulinske senzitivnosti, kao i nivo lipida u krvi, posebno kod gojaznosti uzrokovane lipohipertrofijom.
 - Nema prospektivnih kliničkih studija kod pacijenata sa HIV infekcijom koje bi definitivno ukazale na stepen dijete i/ili vežbanja neophodnih za postizanje redukcije visceralnih masti.
 - Mogu pogoršati subkutanu lipoatrofiju.

- Farmakološki tretman u lečenju lipohipertrofije nije dokazano dugoročan, pri čemu može dovesti do drugih komplikacija

- Hormon rasta
 - ✓ Smanjenje visceralne masti
 - ✓ Može pogoršati subkutanu lipoatrofiju, kao i insulinsku rezistenciju
- Metformin
 - ✓ Smanjuje visceralne masti kod pacijenata sa insulinskom rezistencijom
 - ✓ Može pogoršati subkutanu lipoatrofiju
- Razmotriti hirurški tretman za lokalizovane lipome/bufalo torzo
 - ✓ Različito trajanje efekta

i Vidi (<http://www.eacs.eu/guide/index.htm>) listu argumenata za i protiv upotrebe različitih tipova implantata.

Terapija dijabetesa tipa II

Dijagnostički kriterijum ⁱ		
	Glukoza našte mmol/l (mg/dl) ⁱⁱ	Oralni test opterećenja glukozom (OGTT) 2-časovna vrednost mM (mg/dl) ⁱⁱⁱ
Dijabetes	≥ 7.0 (126) I1I ----->	≥ 11.1 (200)
Smanjena tolerancija na glukozu (IGT)	< 7.0 (126) I ----->	7.8 - 11.0 (140 - 199)
Smanjena glukoza našte (IFG)	6.1 - 6.9 (110 - 125) I ----->	< 7.8 (140)

i Na osnovu definicije WHO i Internacionalnog udruženje za dijabetes (2005).

ii Pre donošenja konačne dijagnoze neophodno je ponoviti nalaze.

iii Preporučuje se kod pacijenata sa vrednostima glukoze našte u intervalu od 6.1 - 6.9 mmol/L (110 - 125 mg/dL), čime se može dijagnostikovati prisustvo samog dijabetesa.

Porast vrednosti IGT i IFG povećavaju rizik od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Pored toga, povećavaju rizik za razvoj dijabetes za 4-6 puta. Kod ovih pacijenata treba obratiti posebnu pažnju na način života, kao i na ostale faktore rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, koje takođe treba lečiti.

Terapija dijabetesa kod pacijenata sa HIV infekcijom koji primaju antiretrovirusnu terapiju

Intervencija	Doza	Očekivano smanjenje HbA1c (%)	Neželjeni efekti	Komentar
Promena načina života		1 - 2		Intra-abdominalni i subkutani depoi masti se mogu smanjiti.

Metformin	Započeti lečenje sa 500-750mg qd/bid, povećati na maksimalnu dozu koja se može podneti 2 (-3) g/d tokom 4-6 nedelja.	1.5	Gastrointestinalni simptomi, laktična acidoza (retko). Kontraindikovano kod bubrežne insuficijencije.	Može pogoršati lipoatrofiju.
Tiazolidinedioni: Rosiglitazon Pioglitazon	4-8mg/d, 15-45 mg/d	0.5 - 1.4	Zadržavanje tečnosti, srčani zastoj, porast telesne težine.	
Insulin	Vidi dole.	Bez ograničenja.	Hipoglikemija, porast telesne težine.	Po potrebi povećati dozu (1-2 IU/kg).

Individualizacija terapije: metformin kod gojaznih pacijenata, pioglitazon (rosiglitazon) kod pacijenata sa lipoatrofijom. Metformin i glitazon se mogu kombinovati. Dijabetes je tipična, progresivna bolest, pa se zato lečenje stalno mora prilagođavati konkretnoj kliničkoj slici. Trenutno ne postoje podaci o upotrebi ostalih andijabetika (derivata sulfonilureje, glinidina, eksenatida, inhibitora alfa-glukozidaze) u lečenju pacijenata sa HIV infekcijom koji se leče antiretrovirusnom terapijom. Ukoliko se navedenim medikamentima ne postigne cilj lečenja, treba otpočeti lečenje insulinom. Početi lečenje sa 10 IU insulinom dugog dejstva u večernjim satima. Edukovati pacijenta da sam prati vrednosti glikemije našte i po potrebi da poveća dozu insulina za 2 jedinice svaka 3 dana sve dok se ne dostigne glikemija našte < 6.1 mmol/l. Za vreme trajanja terapije insulinom, može se nastaviti terapijska primena metformina.

Menadžment pacijenata sa dijabetesom

Ciljevi terapije: kontrola glikemije (HbA1c < 6.5-7.0% bez prateće hipoglikemije, glikemija našte 4-6 mmol/l (73-110 mg/dl)); normalne vrednosti lipida u krvi i normalne vrednosti krvnog pritiska. Treba razmotriti primenu acetilsalicilne kiseline (75-150mg/d) kod svih pacijenata sa dijabetesom.

Skrining na nefropatiju i retinopatiju treba vršiti kod svih pacijenata sa dijabetesom sa ili bez prateće HIV infekcije. Preporučene su konsultacije sa endokrinologom. Više podataka se može naći na: www.easd.org
<http://www.who.int/diabetes/publications>

Prevenција i menadžment hiperlaktatemije

Faktori rizika	Prevenција / Dijagnoza	Simptomi
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Primena d4T>ZDV>ddl ✓ HCV/HBV ko-infekcija ✓ Primena ribavirina ✓ Oboljenje jetre ✓ Nizak broj CD4 limfocita ✓ Trudnoća ✓ Ženski pol ✓ Gojaznost 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Izbegavati kombinaciju d4T + ddl ✓ Rutinsko praćenje serumskih laktata se ne preporučuje – nema prediktivnu vrednost u proceni rizika za razvoj laktične acidoze ✓ Određivanje serumskih laktata, bikarbonata i arterijske gasne analize +pH zajedno sa prisutnim simptomima ukazuju na hiperlaktatemiju ✓ Detaljan monitoring ukoliko postoji više od > 1 faktora rizika 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hiperlaktatemija: mučnina nejasnog uzroka, abdominalni bol, hepatomegalija, gubitak telesne težine ✓ Acidemija: astenija, dispneja, srčane aritmije ✓ Sindrom sličan Guillain-Barre-u

Menadžment

Serumski laktati (mmol/L)	Simptomi	Mere
> 5 ^l	Da/Ne	<ul style="list-style-type: none"> ● Ponoviti test u standardizovanim uslovima kako bi se potvrdilo navedeno stanje, kao i arterijsku pH vrednost i bikarbonate ● Eliminirati poznate uzroke navedenog stanja <ul style="list-style-type: none"> ✓ Arterijski pH↓ i/ili bikarbonati↓^l: obustaviti primenu NRTIs ✓ Arterijski pH i/ili normalne vrednosti bikarbonata: razmotriti zamenu NRTI sa velikim rizikom za NRTI sa malim rizikom i pažljivo pratiti stanje pacijenta ILI obustaviti primenu NRTI

2-5	Da	<ul style="list-style-type: none"> ● Isključiti ostale faktore rizika, ukoliko nisu nađeni, pažljivo pratiti stanje pacijenta ILI razmotriti zamenu NRTI sa velikim rizikom za NRTI sa malim rizikom, ILI obustaviti primenu NRTI
2-5	Ne	<ul style="list-style-type: none"> ● Ponoviti test ✓ ukoliko je potvrđena- pažljivo pratiti
<2		<ul style="list-style-type: none"> ● Bez ikakvih mera

i Laktična acidoza je retko, po život opasno, stanje praćeno određenim simptomima; sa velikim rizikom za razvoj ukoliko su serumski laktati > 5 mmol/L, naročito ako su veći od > 10 mmol/L.

Menadžment laktične acidoze (bez obzira na vrednosti serumskih laktata): hospitalizovati pacijenta. Obustaviti primenu lekova iz grupe NRTI. Obezbediti intravensku primenu tečnosti. Primena vitamina (vitamini B kompleksa 4 ml bid, riboflavin 20 mg bid i tiamin 100 mg bid; L-karnitin 1000 mg bid), iako korist od njihove primene nije u potpunosti jasno definisana.

Menadžment povišenog krvnog pritiska

Preporuke za intervenciju na osnovu stratifikacije bazirane

Krvni pritisak (mmHg) ⁱ - vrednost +				
Ostali faktori rizika i istorija bolesti	Normalan: SBP 120-129 ili DBP 80-84	Normalan do blago povišen: SBP 130-139 ili DBP 85-89	Stadijum 1: SBP140-159 ili DBP 90-99	
Bez ostalih faktora rizika	Prosečan rizik	Prosečan rizik	Blago povećanje rizika	
	Bez intervencije na krvni pritisak	Bez intervencije na krvni pritisak	Promena načina života tokom nekoliko meseci ⁱⁱ , pa onda nastaviti lečenje sa adekvatnom terapijom ⁱⁱⁱ	
1-2 faktora rizika ^{iv}	Blago povećanje rizika	Blago povećanje rizika	Umereno povećanje rizika	
	Promena načina života ⁱ	Promena načina života ⁱ	Promena načina života tokom nekoliko meseci ⁱⁱ , pa onda nastaviti lečenje sa adekvatnom terapijom ⁱⁱⁱ	
3 i više faktora rizika ^{iv} ili bolest određenog organa ^v ili dijabetes	Umereno povećanje rizika	Visoko povećanje rizika	Visoko povećanje rizika	
	Promena načina života ⁱ	Započeti lečenje ⁱⁱⁱ i insistirati na promeni načina života ⁱ	Započeti lečenje ⁱⁱⁱ i insistirati na promeni načina života ⁱ	
Pridruženi faktori rizika ^{vi}	Visoko povećanje rizika	Veoma visoko povećanje rizika	Veoma visoko povećanje rizika	
	Započeti lečenje ⁱⁱⁱ i insistirati na promeni načina života ⁱ	Momentalno otpočeti lečenje ⁱⁱⁱ i insistirati na promeni načina života ⁱ	Momentalno otpočeti lečenje ⁱⁱⁱ i insistirati na promeni načina života ⁱ	

/ dijagnoza hipertenzije -1/2-

na vrednostima krvnog pritiska i ostalih faktora rizika

dijagnoza i stadijumi hipertenzije

Stadijum 2: SBP 160-179 ili DBP 100-109	Stadijum 3: SBP > 180 ili DBP > 110
Umereno povećanje rizika	Visoko povećanje rizika
Promena načina života tokom nekoliko meseci ⁱ , pa onda nastaviti lečenje sa adekvatnom terapijom ⁱⁱⁱ	Momentano otpočeti lečenje ⁱⁱⁱ i insistirati na promeni načina života ⁱⁱ
Umereno povećanje rizika	Visoko povećanje rizika
Promena načina života tokom nekoliko meseci ⁱ , pa onda nastaviti lečenje sa adekvatnom terapijom ⁱⁱⁱ	Momentano otpočeti lečenje ⁱⁱⁱ i insistirati na promeni načina života ⁱⁱ
Visoko povećanje rizika	Veoma visoko povećanje rizika
Započeti lečenje ⁱⁱⁱ i insistirati na promeni načina života ⁱⁱ	Momentano otpočeti lečenje ⁱⁱⁱ i insistirati na promeni načina života ⁱⁱ
Veoma visoko povećanje rizika	Veoma visoko povećanje rizika
Momentano otpočeti lečenje ⁱⁱⁱ i insistirati na promeni načina života ⁱⁱ	Momentano otpočeti lečenje ⁱⁱⁱ i insistirati na promeni načina života ⁱⁱ

Menadžment povišenog krvnog pritiska / dijagnoza hipertenzije -1/2-

- i SBP =sistolni krvni pritisak; DBP =dijastolni krvni pritisak. Ponovljena merenja krvnog pritiska se preporučuju.
- ii Preporuke za promenu načina života - videti tabelu adaptiranu iz J. Hypertension 2003; 21:1779-86.
- iii Lečenje može započeti malim dozama jednog ili kombinacijom dva leka. Da bi se dostigla normalna vrednost krvnog pritiska kod određenog broja pacijenata je neophodna primena kombinovane terapije. Za glavne indikacije i kontraindikacije glavnih klasa antihipertenzivnih lekova više informacija se može naći na <http://www.eacs.eu/guide/index.htm>.

Lečenje nekomplikovanih oblika hipertenzije: lekovi 1. linije: tiazidi ili ACE-inhibitori, lekovi 2. linije: amlodipin (početi lečenje sa dozom od 5 mg QD) ili kombinacija dva antihipertenziva. Nakon 2 do 6 nedelja terapije proveriti da li je došlo do sniženja krvnog pritiska. Hipertenziju stadijuma 3 ili ukoliko u predhodnim stadijumima hipertenzije nije došlo do sniženja krvnog pritiska (videti niže) nakon primene lekova 2 linije tokom 2-6 nedelja: konsultovati kardiologa u daljem lečenju. Istovremena primena PI i blokatora kalcijumskih kanala (CCB) može dovesti do značajnog porasta koncentracije CCB u plazmi, što može da ima za posledicu povišen rizik za razvoj neželjenih i toksičnih efekata; lekovi iz grupe NNRTI mogu da dovedu do pada koncentracije CCB u plazmi, usled čega dolazi do redukcije njihove terapijske efikasnosti. Atenolol je beta-blokator koji se najčešće propisuje u kombinaciji sa ARV-tom; koncentracije metoprolola u plazmi se

- moгу povećati tokom istovremene primene PI sa boosted dozom ritonavira. Konsultovati kliničkog farmakologa ili kardiologa u slučaju propisivanja drugih antihipertenzivnih lekova sa antiretrovirusnom terapijom.
- iv Faktori rizika su godine (više od 45 godina za muškarce; više od 55 godina za žene), pušenje, porodična istorija kardiovaskularnih oboljenja.
- v Oboljenje pojedinih organa (hipertrofija leve pretkomore, ultrazvučna potvrda zadebljanja arterijskih zidova, mikroalbuminurija).
- vi Udružena klinička stanja (CVD, IHD, oboljenje bubrega, oboljenje perifernih krvnih sudova, uznapredovala retinopatija);

Ciljevi terapije: **Redukcija SBP na <140/90 mmHg i niže vrednosti u koliko ih pacijent dobro podnosi; kod pacijenata sa dijabetesom SBP<130/80 mmHg; vrednosti SBP niže od <140 mmHg mogu biti teško dostižne kod pacijenata starije životne dobi.**

Upozorenje: **Oprez zbog interakcije između propisanih antihipertenzivnih lekova i antiretrovirusne terapije.**



European AIDS Clinical Society (EACS)

**Vodič za klinički
menadžment i terapiju hronične
hepatitis B i hepatitis C ko-infekcije
kod pacijenata sa HIV infekcijom**

Ovaj vodič je nastao kao rezultat prvog evropskog konsenzusa o terapiji hroničnog hepatitisa B i hepatitisa C kod pacijenata sa već postojećom HIV infekcijom (J. Hepatol 2005; 42:615-624) gde se nalaze najnovije preporuke HCV-HIV internacionalnog panela (Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A,

Benhamou Y, Peters M, Mauss S, Bräu N, Hatzakis A, Pol S, Rockstroh J). Lečenje pacijenata ko-inficiranih sa HIV-om i hepatitis C virusom (HCV) je bazirano na publikaciji u AIDS-u 2007; 21:1073-1089 i na osnovu diskusije sledećih članova panel grupe:

ČLANOVI PANEL GRUPE:

Jürgen Rockstroh (Rukovodilac),
Bon, Nemačka

Sanjay Bhagani,
London, Velika Britanija

Raffaele Bruno,
Pavia, Italija

Stefan Mauss,
Diseldorf, Nemačka

Lars Peters,
Kopenhagen, Danska

Massimo Puoti,
Breša, Italija

Vicente Soriano,
Madrid, Španija

Cristina Tural,
Barselona, Španija

Yves Benhamou,
Pariz, Francuska

Preveli na srpski jezik 2008. godine: Ass. Gordana J. Dragović, MD, PhD i Prof. Đorđe Jevtović, MD, PhD

Osnovne preporuke za praćenje pacijenata sa HIV i hepatitis ko-infekcijom

SKRINING

1. Svi pacijenti sa dijagnostikovanom HIV infekcijom moraju biti testirani na hepatitis C u vreme postavljanja dijagnoze, a zatim jednom godišnje. Skrining na HCV kod pacijenata sa HIV infekcijom se mora obavljati primenom treće generacije testova na anti-HCV antitela. Pozitivan nalaz se mora potvrditi prisustvom HCV-RNK, pri čemu je neophodno definisati genotip HCV virusa. Pacijentima sa prisutnim faktorima rizika (intravenska primena narkotika, nezaštićeni seksualni odnosi, nedavni seksualni odnosi sa osobom sa akutnom HCV infekcijom kod MSM) sa nejasnim porastom vrednosti transaminaza i sa negativnim testom na HCV antitela se mora ponuditi HCV-RNK test za ranu detekciju infekcije.
2. Svi pacijenti sa HIV infekcijom moraju biti testirani na hepatitis A i hepatitis B.
3. Skrining na hepatitis delta antitela se mora vršiti kod svih HBsAg+ pacijenata.

VAKCINACIJA

4. Pacijentima bez anti-HAV IgG antitela i anti-HBV antitela se mora ponuditi vakcinacija kako bi se u budućnosti prevenirala moguća infekcija. Odgovor na vakcinaciju donekle zavisi i od broja CD4-limfocita, kao i od broja HIV-RNK kopija u mL plazme. Kod pacijenata sa niskim vrednostima CD4-limfocita (<200/μL) i sa istovremenom replikacijom HIV-a, treba započeti primenu HAART-a pre buduće vakcinacije. U slučaju neadekvatnog imunološkog odgovora

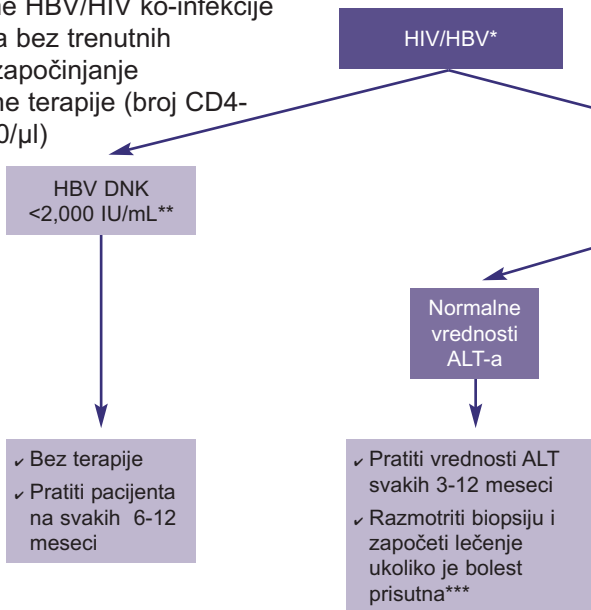
(anti-HBs < 10 IU/l) neophodno je razmotriti revakcinaciju. Revakcinacija duplom dozom (40μg) tokom 3-4 vakcinaciona vremenska perioda (tokom 0, 1, 6 i 12 meseca) utiče na stvaranje boljeg imunološkog odgovora. Pacijenti kod kojih nije došlo do serokonverzije nakon hepatitis B vakcinacije ostaju u riziku za razvoj HBV infekcije. Ovim pacijentima se savetuje redovan monitoring seroloških markera na HBV infekciju ili bar jednom godišnje.

PREVENCIJA

5. Psihološka, socijalna i medicinska podrška bi trebalo da budu dostupne ovim pacijentima kako bi se edukovali, obustavili konzumiranje alkohola, ili bar značajno smanjili njegov unos.
6. Treba razmotriti i ponuditi substitucionu terapiju (matadonsku terapiju) pacijentima koji aktivno unose opijate, kako bi vremenom došlo do postepenog smanjivanja unosa aktivnih opijatnih sredstava, kao i niz programa (npr. program besplatnog dobijanja sterilnih igala i špricewa za jednokratnu upotrebu) u cilju redukcije rizika za reinfekciju uključujući i parenteralni način transmisije (strategija "harm reduction").
7. S obzirom da se HBV i HIV, a povremeno i HCV prenose seksualnim kontaktom, adekvatna zaštita podrazumeva i redovnu upotrebu kondoma. Neophodno je izbeći nezaštićene seksualne odnose, kako bi se izbegao visoko rizični kontakt sa eventualno inficiranom krvlju.

Grafikon 1:

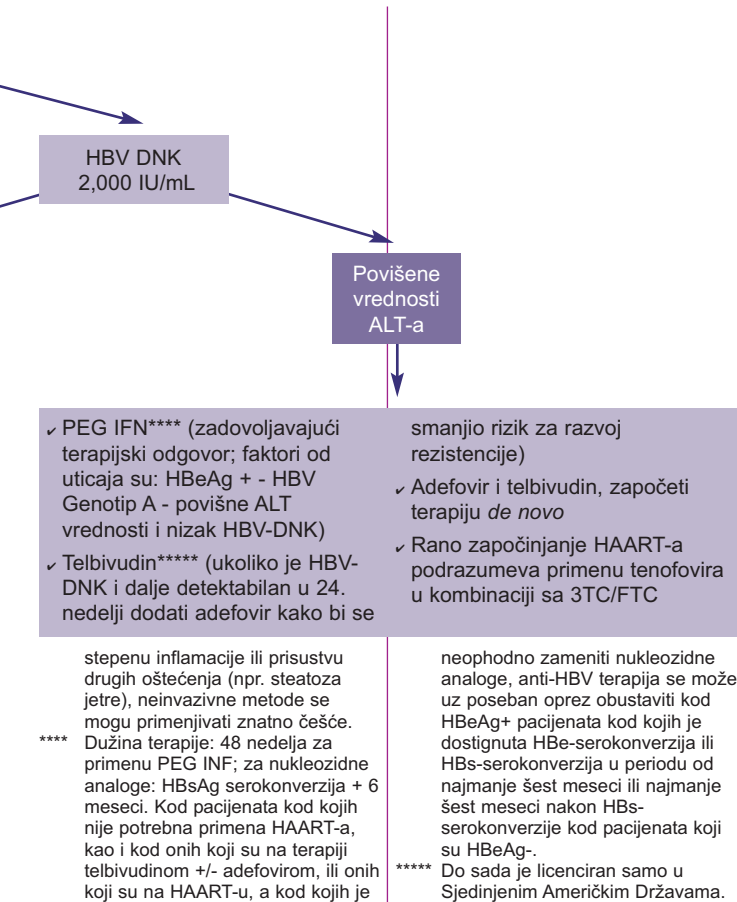
Menadžment i terapijske opcije kod kompenzovane HBV/HIV ko-infekcije kod pacijenata bez trenutnih indikacija za započinjanje antiretrovirusne terapije (broj CD4-limfocita > 350/ μ l)



* Hronična HBV-infekcija se definiše kod prisustva HBs-Ag+ dužeg od 6 meseci.

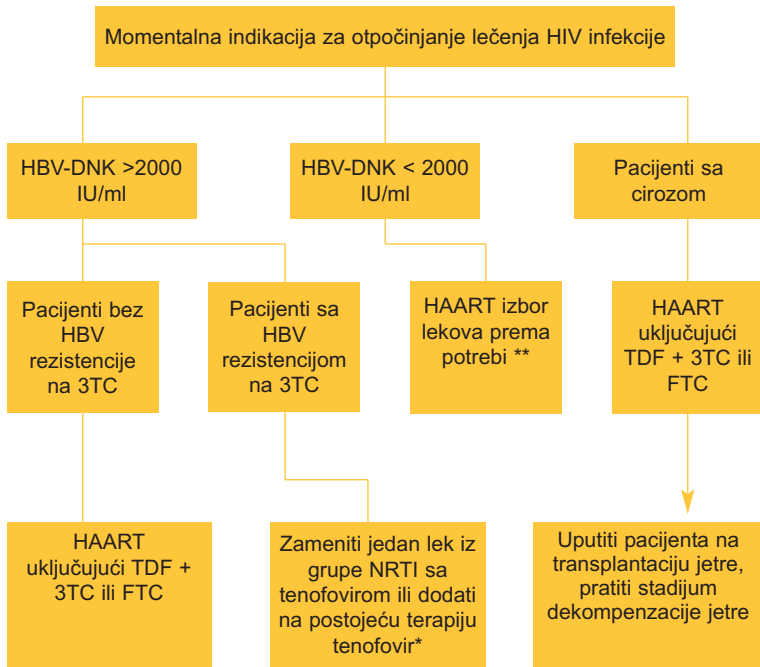
** Serumski nivoi HBV-DNK su u direktnoj korelaciji sa linearnim porastom rizika za razvoj ciroze jetre, kao i HCC; Neophodno je napomenuti da preračunavanje broja kopija u IU/ml varira u zavisnosti od vrste primenjenog testa; Generalno, 1 IU/ml predstavlja ekvivalent od oko 5 kopija ili jedan pikogram HBV-DNK predstavlja ekvivalent od

2,8x10⁵ genoma/ml. Metavir \geq A2 i/ili F2; kod pacijenata kod kojih dolazi do replikacije HBV, a kod kojih su normalne vrednosti enzima jetre, može se razviti značajno oštećenje jetre. Upravo zato je neophodno proceniti nivo oštećenja jetre, što se može uraditi ili biopsijom jetre ili primenom neinvazivnih metoda, uključujući vrednosti markera fibroze u serumu ili Fibro-Scan. I dok biopsija jetre može dati dodatne informacije o



Grafikon 2:

Menadžment i terapijske opcije kod pacijenata sa ili bez ciroze jetre sa HBV/HIV ko-infekcijom i indikacijama za lečenje HIV infekcije (broj CD4-limfocita $\leq 350/\mu\text{l}$) ili kod pacijenata koji su već na HAART-u



* ukoliko je moguće i celishodno iz perspektive dostizanje kompletne supresije replikacija HIV-a. U pojedinim slučajevima nepodnošenja tenofovira (npr. oštećenje bubrega), može se primeniti entekavir u dozi od 1 mg/dan.

** pojedini eksperti predlažu da bilo koji pacijent inficiran HBV-om zahteva primenu HAART-a koji u svom sastavu sadrži TDF +3TC ili FTC, osim ako je prisutna netolerancija na TDF.

Tabela 1:

Preporuke za lečenje hepatitis C infekcije kod pacijenata sa istovremenom HIV infekcijom

1. HCV terapija nosi sa sobom mogućnost eradikacije HCV-a tokom definisanog perioda lečenja. Ovakav način lečenja ima potencijalne prednosti u narednim terapijskim koracima kod pacijenata sa HIV infekcijom. Upravo zato se za svakog pacijenta ponaosob, mora razmotriti mogućnost lečenja i izvršiti procena odnosa prednosti u odnosu na rizike koje lečenje nosi. Zbog brzog razvoja fibroze jetre u HIV/HCV ko-infekciji neophodno je blagovremeno započeti lečenje kako bi se postigao bolji terapijski uspeh kod ove grupe pacijenata.
2. Informacije o stadijumu fibroze su važne u cilju donošenja terapijske odluke. Biopsija jetre nije neophodna da bi se donela konačna odluka o terapiji hronične HCV infekcije. Trenutno dostupna terapija se preporučuje kod pacijenata kod kojih se očekuje dostizanje adekvatnog virusološkog odgovora: HCV genotip 2 ili 3

i pacijenti sa infekcijom izazvanom genotipom 1, ali samo ako imaju mali broj kopija u plazmi (<400.000-500.000 IU/ml).

3. Ukoliko postoje mogućnosti za biopsiju jetre ili ukoliko Fibroscan test pokaže niže stadijume fibroze jetre (F0-1), bez obzira na HCV genotip, terapija se može odložiti. Procena stadijuma oštećenja jetre je veoma važna, naročito kod pacijenata sa malom šansom za dostizanje adekvatnog virusološkog odgovora (SVR).
4. Kombinacija Peg-IFN alfa i ribavirina (RBV) predstavlja terapiju izbora za lečenje HCV infekcije. Standardna doza Peg-IFN 2a je 180µg jednom nedeljno, a za Peg-IFN 2b je 1.5 µg/kg telene težine jednom nedeljno. Doza RBV se prilagođava inicijalnoj telesnoj težini: RBV od 1000 (kod pacijenata sa težinom < 75kg) do 1200 (kod pacijenata težih od > 75kg) mg jednom

>>>

>>>

dnevno za sve vrste HCV genotipova.

5. Primarni cilj anti-HCV terapije je da se postigne zadovoljavajući virusološki odgovor koji se definiše nedetektabilnom viremijom u serumu HCV-RNK 24 nedelje nakon završetka terapije, primenom senzitivnih molekularnih testova.

6. Ukoliko je hronična hepatitis C infekcija detektovana na samom početku HIV infekcije (pre započinjanja HAART-a), savetuje se inicijacija lečenja hronične HCV infekcije. U slučaju da je koinficirani pacijent sa teškom imunodeficijencijom (broj CD4 limfocita < 200 ćelija/ μ l), neophodno je povećati broj CD4 limfocita primenom HAART-a pre inicijacije anti-HCV terapije. Pacijenti sa relativnim procentom CD4 limfocita većim od 25% su sa većom šansom da dostignu SVR u poređenju sa pacijentima sa nižim procentom CD4 limfocita.

7. Ukoliko rani virusološki odgovor ne odgovara padu HCV-RNK od 2 \log_{10} u 12. nedelji terapije u odnosu na početnu vrednost viremije treba obustaviti dalje lečenje (grafikon 3).

8. Za vreme terapije Peg-IFN-om plus ribavirinom, primena ddl je

kontraindikovana kod pacijenata sa cirozom, a istovremeno je treba izbeći i kod pacijenata sa manje teškim oštećenjem jetre. Takođe, ukoliko je to moguće treba izbeći primenu d4T i AZT. U ovom trenutku, sigurnost primena abakavira je i dalje nejasna, iako podaci kohortnih studija ukazuju na manji SVR kod pacijenata koji se leče abakavirom kao sastavnim delom HAART-a.

9. Kod pacijenata sa akutnom HCV infekcijom anti-HCV terapija se savetuje ukoliko je potvrđen pozitivan HCV-RNK nalaz (nakon nedelju dana) tokom 12. nedelje od HCV transmisije, jer je stopa SVR-a nakon terapije akutne HCV infekcije nešto viša nego nakon terapije hronične HCV infekcije.

Tabela 2:

Dijagnostičke procedure za hepatitis C kod pacijenata sa HIV infekcijom

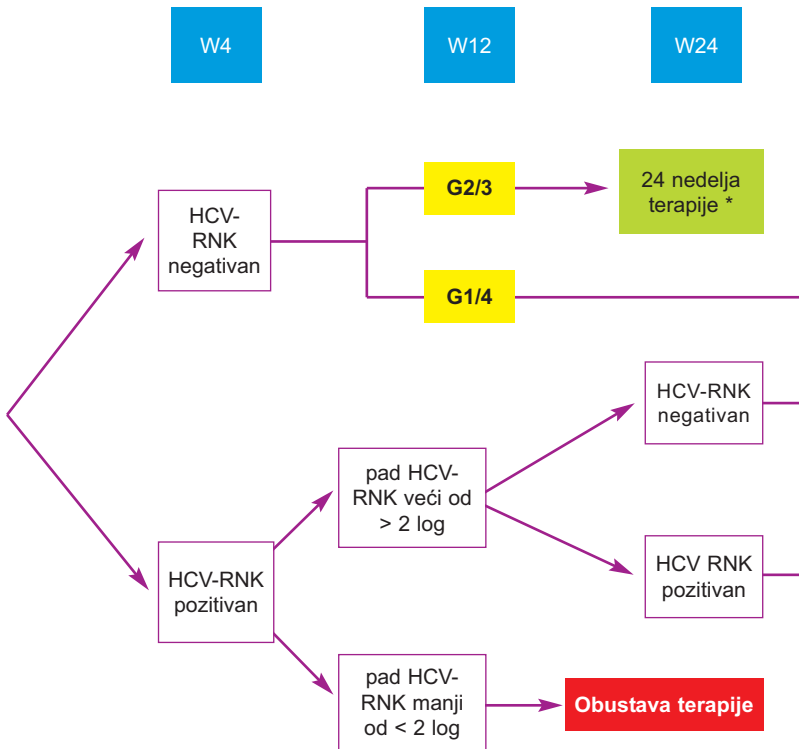
Dijagnoza hepatitisa C
HCV-At (pozitivna 1-5 meseci nakon infekcije, retko se dešava da ne budu prisutna kod pacijenata sa teškom imunosupresijom)
HCV-RNK nivoi* (iako nisu od značaja za prognozu, od velikog su značaja za lečenje)
Nivo oštećenja jetre
Stepen fibroze (npr. Fibro-scan test, biopsija jetre, serumski markeri fibroze**)
Jetrina funkcija (npr. koagulacija, proteini, albumini, CHE)
Ultrazvučni pregled i AFP svakih 6 meseci kod ciroze (gastroskopija nakon postavljanja konačne dijagnoze ciroze, a potom na svake 1-2 godine)
Pre anti-HCV terapije
Odrediti HCV genotipe i serumski HCV-RNK
Auto-antitela (ANA, SMA, ANCA i LKM1)
TSH, i ukoliko je moguće tiroidna auto-antitela
Monitoring anti-HCV terapije
Krvna slika i jetreni enzimi na svake 2-4 nedelje
HCV-RNK tokom 4. nedelje (u cilju evaluacije virusnog odgovora), 12. nedelje, 24, 48, (72. ukoliko je moguće) i 24. nedelje nakon obustavljanja anti-HCV terapije
Broj CD4-limfocita na svakih 12 nedelja
TSH svakih 12 nedelja

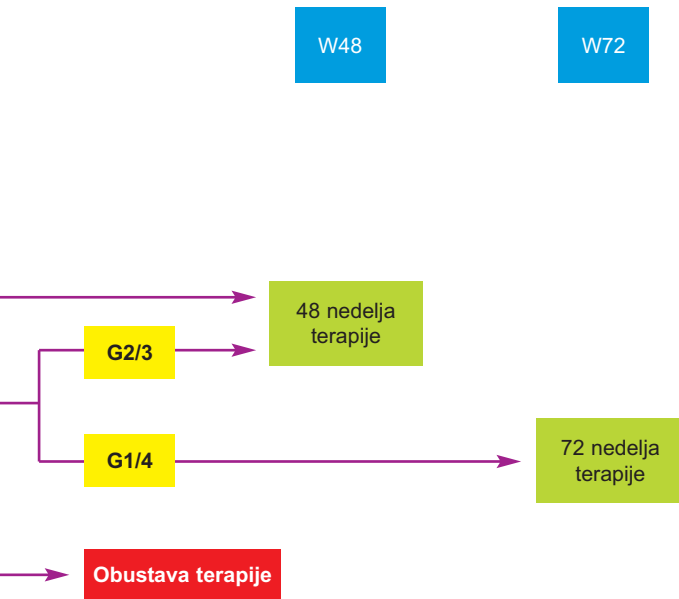
* nizak stepen virusne replikacije se definiše kao najmanje 400.000 IU/l kada se primenjuju Peg-IFN+RBV. Za sada ne postoji standardna formula za konvertovanje registrovane količine HCV-RNK izražene kao broj kopija/ml u IU. Faktor konverzije varira od oko 1 pa sve do 5 HCV-RNK kopija po jednoj IU.

** Serumski markeri fibroze uključuju APRI, FIB-4, hijaluronsku kiselinu, fibrotest i ostale indekse.

Grafikon 3:

Predložena optimalna dužina trajanja anti-HCV terapije kod pacijenata sa HCV/HIV ko-infekcijom.





* Kod pacijenata sa niskom inicijalnom virusnom replikacijom (<400 000 IU/l) i minimalnim stepenom fibroze jetre.

Tabela 2:

Klasifikacija i vrsta intervencije kod pacijanata sa HCV/HIV ko-infekcijom kod kojih terapija interferonom nije bila efikasna

Kategorija	Preporučena vrsta intervencije
Nedostaci prethodno propisane terapije: ✓ <i>Interferon (monoterapija ili u kombinaciji sa ribavirinom)</i> ✓ <i>Neadekvatna (mala) doza ribavirina</i> ✓ <i>Nedovoljna dužina trajanja terapije</i>	Ponovni tretman kombinovanom terapijom (Peg-interferon plus ribavirin propisan u takvoj dozi koja se određuje na osnovu telesne težine pacijenta)
Toksičnost i loša komplijansa	Optimalna podrška (SSRI, paracetamol/NSAID, primena hematopoetskih faktora rasta, itd)
Neuspeh supresije virusne replikacije	✓ Terapija održavanja kod pacijenata sa cirozom (iako u ovom slučaju ne postoje podaci kliničkih studija) ✓ Čekati dok se ne pojave novi antivirusni lekovi na tržištu

Conception Graphique
Réalisation, Impression

Magigraphi

2 rue Burnouf – 75010 Paris
info@magigraphi.com



European Aids Clinical Society (EACS)
Hôpital Pitié Salpêtrière
Pavillon Laveran
47, boulevard de l'hôpital
75651- Paris Cédex 13
T. 33 1 44 24 17 96
E-mail – sylvie-chatelin@eacs.ws
<http://www.eacs.eu>

Ovaj EACS vodič se u originalnoj verziji može naći na www.eacs.eu <<http://www.eacs.eu/>>. Deklaracija o potencijalnom konfliktu interesa članova panel grupe se može naći na istoj web-adresi.



The HIV Training
and Resource Initiative

HIV Training and Resource Initiative (HIVTRI)
E-mail – home@hivtri.com
<http://www.hivtri.com>

Translation of these EACS Guidelines is by the
HIV Training and Resource Initiative (HIVTRI)

Translator: Gordana Dragovic
Medical Review: Gordana Dragovic, Djordje Jevtovic