

# Kliničke značajke i ishodi intenzivnog liječenja bolesnika s HIV/AIDS-om

---

**Glavač, Filip**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:187339>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-07**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Filip Glavač**

**Kliničke značajke i ishodi intenzivnog liječenja  
bolesnika s HIV/AIDS-om**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu, na Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju, pod vodstvom mentorice doc.dr.sc. Marije Santini i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## POPIS KRATICA

AIDS – acquired immunodeficiency syndrome

ART – antiretroviral therapy

CCI – Charlson commorbidity indeks

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

CMV – Citomegalovirus

ECCO<sub>2</sub>R – extracorporeal carbon dioxide removal

ECMO – extracorporeal membrane oxygenation

HAART – highly active antiretroviral therapy

HIV – human immunodeficiency virus

IMV – invazivna mehanička ventilacija

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

KNBF – kontinuirano nadomještanje bubrežne funkcije

NAE – non-AIDS event

MSM – men who have sex with men

mRS – modified Rankin scale

ODIN – Organ Dysfunctions and / or INfections

PCP – *Pneumocystis jirovecii* pneumonia

SMS-ICU – Simplified Mortality Score for the Intensive Care Unit

## **SADRŽAJ**

## **SAŽETAK**

## **SUMMARY**

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>2. ISPITANICI I METODE.....</b>	<b>4</b>
<b>3. REZULTATI.....</b>	<b>11</b>
<b>4. RASPRAVA.....</b>	<b>27</b>
<b>5. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>34</b>
<b>ZAHVALE .....</b>	<b>35</b>
<b>LITERATURA.....</b>	<b>36</b>
<b>ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>39</b>

## SAŽETAK

Bolesnici s HIV/AIDS-om liječeni u jedinicama intenzivne medicine u eri antiretrovirusne terapije predstavljaju izazov u praksi liječnika intenzivista u svijetu i Hrvatskoj. U ovom radu istraživali smo kliničke značajke i ishode intenzivnog liječenja bolesnika s HIV/AIDS-om liječenih u Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu, od 2015. do 2019. godine. Prikupili smo opće demografske i epidemiološke značajke, značajke HIV infekcije te podatke vezane uz intenzivno liječenje u Zavodu. Bolesnike uključene u studiju pratili smo do 31.12.2020. godine te odredili njihove kratkoročne i dugoročne ishode. Od ukupno 2003 liječenih u Zavodu identificirano je 37 bolesnika s HIV/AIDS-om, od kojih je 19 (51.4%) bilo novodijagnosticirano. Najčešći razlog primitka u Zavod bila je pneumonija uzrokovana *Pneumocystis jirovecii* u 11 (29.7%) bolesnika. Među 14 (37.8%) bolesnika kojima je otprije poznat HIV-status razlog prijema bila su različita stanja nevezana uz AIDS, najčešće sepsa i septički šok u 4 (10.8%) slučajeva. Invazivnu mehaničku ventilaciju je bilo potrebno primijeniti kod 27 (73.0%) bolesnika. Tijekom liječenja u Zavodu 28 (75.7%) bolesnika je primalo antiretrovirusnu terapiju. Smrtnost pri otpustu iz Zavoda iznosila je 40.5% , dok je smrtnost po završetku razdoblja praćenja iznosila 56.8%. Funkcionalni status promatran je pomoću modificirane Rankinove skale čiji je medijan pri otpustu iznosio 4 (0 - 6), a po završetku razdoblja praćenja 2 (0 – 6). Razmatrana je povezanost vjerojatnosti preživljenja s dobi  $\geq 50$  godina, dobi  $\geq 60$  godina, razinom CD4+ limfocita u krvi  $\geq 50/\text{mm}^3$ , razinom HIV-RNK u krvi  $\geq 1000$  c/mL i primjenom invazivne mehaničke ventilacije, međutim statistički nije dokazana. Unatoč visokoj smrtnosti tijekom liječenja, bolesnici s HIV/AIDS-om mogu imati povoljne kratkoročne i dugoročne ishode liječenja u jedinicama intenzivnog liječenja.

**Ključne riječi:** HIV, AIDS, intenzivno liječenje, antiretrovirusna terapija, ishodi liječenja

# SUMMARY

## **Clinical characteristics and intensive care treatment outcomes for HIV/AIDS patients**

Patients with HIV/AIDS treated in intensive care units in the era of antiretroviral therapy represent a global challenge in the practice of intensive care physicians as well as in Croatia. In this research, we investigated the clinical features and outcomes of intensive care of HIV/AIDS patients treated at the Department of Intensive Care and Neuroinfectology of the Clinic for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević" in Zagreb, from 2015 to 2019. We collected general demographic and epidemiological features, features regarding HIV infection and data related to intensive care. Patients included in the study were followed until 31.12.2020 and their short-term and long-term outcomes were determined. Out of a total of 2003 treated at the Department, 37 patients with HIV/AIDS were identified, of which 19 (51.4%) were newly diagnosed. The most common reason for admission to the Department was pneumonia caused by *Pneumocystis jirovecii* in 11 (29.7%) patients. Among 14 (37.8%) previously diagnosed patients, the reason for admission were various non-AIDS events, most often sepsis and septic shock in 4 (10.8%) cases. Invasive mechanical ventilation was required in 27 (73.0%) patients. During treatment at the Department, 28 (75.7%) patients received antiretroviral therapy. Mortality at discharge from the Department was 40.5%, while mortality at the end of follow - up was 56.8%. Functional status was observed using a modified Rankin scale whose median at discharge was 4 (0 - 6) and at the end of the follow - up period 2 (0 - 6). The association of survival probability with age  $\geq$  50 years, age  $\geq$  60 years, blood CD4+ lymphocyte level  $\geq$  50 / mm<sup>3</sup>, blood HIV-RNA level  $\geq$  1000 c / mL and the use of invasive mechanical ventilation was considered, but not statistically proven. Despite high mortality during treatment, HIV/AIDS patients can have favorable short-term and long-term treatment outcomes in intensive care units.

**Keywords:** HIV, AIDS, intensive care, antiretroviral therapy, outcomes

# 1. UVOD

Prije 40 godina, 5. lipnja 1981. godine tjedni izvještaj o morbiditetu i mortalitetu Centra za prevenciju i kontrolu bolesti (eng. CDC – Center for Disease Prevention and Control) opisao je 5 slučajeva *Pneumocystis* pneumonije u homoseksualnih muškaraca (1). Ovaj izvještaj smatra se vjesnikom pandemije novootkrivenog virusa koji je nazvan virusom humane imunodeficijencije, na engleskom jeziku *human immunodeficiency virus* (HIV), koji će inficirati 75 milijuna i dovesti do smrti 32 milijuna ljudi u svijetu do 2021. godine (2). Virusi humane imunodeficijencije (eng. HIV – human immunodeficiency viruses) spadaju u rod *Lentivirus* koji je član porodice *Retroviridae*, a uzrokuju sindrom stečene imunodeficijencije (eng. AIDS – acquired immunodeficiency syndrome) (3,4). Revoluciju u liječenju ove infekcije donosi uvođenje visoko aktivne antiretrovirusne terapije (eng. HAART – Highly Active Antiretroviral Therapy) devedesetih godina prošlog stoljeća kojom se uspješno smanjuje replikacija virusa te se HIV infekcija pretvara u kroničnu bolest (5). Prema izvještaju UNAIDS-a na kraju 2018. godine 38 milijuna ljudi živjelo je s HIV/AIDS-om, uključujući 2,1 milijuna djece mlađe od 15 godina (6). Iste godine 770 tisuća ljudi umrlo je od posljedica HIV/AIDS-a, a novozaraženih je bilo 1,7 milijun osoba (6). U razdoblju od 2003. do 2018. godine vidljiv je pad u incidenciji od 32% koji se pripisuje povećanoj dostupnosti antiretrovirusne terapije (eng. ART – antiretroviral therapy) i porastu promjena u ponašanju, koji se smatraju ključnima u postizanju cilja 90-90-90, strategije završavanja epidemije AIDS-a u kojoj 90% populacije znaju svoj HIV status, 90% svih HIV pozitivnih prima ART te 90% svih osoba koje primaju ART imaju suprimiranu viremiju do 2030. godine(6).

Prvi slučajevi HIV/AIDS-a na području današnje Republike Hrvatske bilježe se 1985. godine, a do kraja 2020. godine u Hrvatskoj je zabilježeno ukupno 1827 osoba



kojima je dijagnosticirana infekcija HIV-om, od kojih su 572 osobe oboljele od AIDS-a, a preminulo je njih 235 (7). Većina zaraza HIV-om dijagnosticira se u dobi od 25 do 44 godine te se većina dijagnosticira u osoba muškog spola (89%) (7). Hrvatska spada u države članice Europske unije s niskom učestalošću HIV infekcije sa stopom od 1,9 na 100.000 stanovnika i padom broja novodijagnosticiranih slučajeva infekcije HIV-om te stabilnim trendom niske pojavnosti AIDS-a (7). Ovakvi povoljni trendovi u Hrvatskoj objašnjavaju se uspješnijim otkrivanjem infekcije povećanom dostupnošću testiranja te dostupnošću antiretrovirusne terapije čiji trošak u cijelosti snosi Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje kroz skrb za bolesnike u okviru Ambulante za HIV Referentnog centra za dijagnostiku i liječenje zaraze HIV-om u Klinici za infektivne bolesti „dr. Fran Mihaljević“ (u daljnjem tekstu Ambulanta za HIV).

U kontekstu zbrinjavanja bolesnika s HIV/AIDS-om javlja se potreba za intenzivnim liječenjem onih bolesnika, koji dolaze uglavnom zbog teških oportunističkih infekcija. Intenzivno liječenje HIV/AIDS bolesnika zahtjeva suradnju stručnjaka za HIV i stručnjaka koji se bave intenzivnom medicinom. Obzirom, da su se do uvođenja ART-a bolesnici s razvijenom kliničkom slikom HIV/AIDS-a smatrali bolesnicima kojima se može pružiti samo palijativna skrb, koje intenzivna medicina neće dovesti do poboljšanja i kvalitetnog ishoda liječenja, podaci o intenzivnom liječenju HIV/AIDS bolesnika počinju se producirati tek unazad 20 godina (8). Kroz dosadašnje studije prvo se pokušalo odgovoriti na pitanje ima li smisla otvoriti vrata intenzivnih jedinica bolesnicima s HIV/AIDS-om (9), potom su promatrane indikacije za prijem bolesnika s HIV/AIDS-om u jedinice intenzivnog liječenja (JIL) (10) te ishodi intenzivnog liječenja u doba ART-a (11). Kako je HIV-bolest postala kronična, bolesnici počinju dolaziti u jedinice intenzivnog liječenja i zbog bolesti koje nisu povezane s HIV/AIDS-om (eng. NAE – Non-AIDS-Event) (12), koje stvaraju nove

izazove u svakodnevnom radu liječnika u JIL-u. Premda se u protekla dva desetljeća postiže zavidan broj saznanja vezan za kliničke značajke i ishode intenzivnog liječenja bolesnika s HIV/AIDS-om, ostaju brojna pitanja na koje je medicina utemeljena na dokazima dužna odgovoriti među kojima su; učinak rane primjene ART-a u JIL-u, usporedba ishoda intenzivnog liječenja HIV-pozitivnih i HIV-negativnih pacijenata te razlika u kliničkim značajkama i ishodima intenzivnog liječenja pacijenata s HIV/AIDS-om koji imaju i koji nemaju pristup ART-u.

Istraživanja vezana uz kliničke značajke i ishode liječenja bolesnika s HIV/AIDS-om liječenih u sklopu JIL-a do sada nisu provedena u Republici Hrvatskoj. U ovom radu autor je odlučio prikazati glavne značajke HIV-pozitivnih pacijenata primljenih u Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu te definirati njihove ishode pri otpustu te dugoročne ishode liječenja. Cilj ovog rada je također prikazati i pregled dosadašnjih svjetskih istraživanja o intenzivnom liječenju HIV/AIDS bolesnika.

## 2. ISPITANICI I METODE

Radi se o opservacijskoj retrospektivnoj studiji u koju su uključeni svi HIV- pozitivni bolesnici u dobi  $\geq 18$  godina koji su liječeni u Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu (u daljnjem tekstu Zavod) u periodu od 1.1.2015. do 31.12.2019. godine. U istraživanje nisu uključene trudnice i osobe u dobi  $< 18$  godina.

Bolesnici uključeni u ovo istraživanje identificirani su pregledom kroz računarnu bazu Odjela za medicinsku dokumentaciju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu. Podaci potrebni za ovo opservacijsko istraživanje dobivani su pretraživanjem povijesti bolesti te pretraživanjem digitalne kartoteke Ambulante za HIV. Za početak opservacije uzima se datum primitka u Zavod, a za završetak opservacije 31. prosinca 2020. godine, datum smrti, povratka u matičnu državu ili iseljenja, radi kojeg praćenje više nije bilo moguće.

Prikupljeni su demografski i epidemiološki podaci: dob, spol, državljanstvo, rizik za stjecanje HIV infekcije (rizični heteroseksualni spolni odnos, homoseksualni spolni odnos, intravenska uporaba droga i nepoznati rizik), broj novodijagnosticiranih HIV-bolesnika prema kriteriju dokazane HIV infekcije prilikom prijema u JIL ili unutar tri mjeseca prije prijema u JIL. Za prethodno poznate HIV-bolesnike uzimao se datum dijagnosticiranja HIV infekcije. Na temelju medicinske dokumentacije iz Ambulante za HIV prikupljeni su podaci o prethodnom uzimanju ART-a u bolesnika s prethodno dijagnosticiranom HIV-infekcijom te pridržavanje (eng. adherence) ART-a prije prijema u Zavod. Prikupljeni su podaci o razini CD4+ limfocita i broj kopija HIV-RNK u krvi pri prijemu u JIL ili unutar 3 mjeseca prije prijema u JIL. Svakom bolesniku određene su koinfekcije i komorbiditeti na temelju dosadašnjih bolesti iz

anamnestičkih podataka u povijestima bolesti koji su podijeljeni prema sustavima (kardiovaskularne, neurološke, gastrointestinalne, metaboličke, hematološke, reumatološke i psihijatrijske bolesti) te je određen Charlesonov indeks komorbiditeta (eng. CCI – Charleson Comorbidity Indeks) (13).

Podaci o kliničkim značajkama prilikom prijema u Zavod prikupljani su na temelju povijesti bolesti, a podijeljeni su na značajke pri prijemu, zbrojeve za procjenu težine bolesti, značajke intenzivnog liječenja te komplikacije intenzivnog liječenja. Bolesti zbog koje su bolesnici liječeni u Zavodu podijeljene su na bolesti vezane uz HIV (PCP, cerebralna toksoplazmoza, aspergiloza pluća, CMV pneumonitis, HIV encefalopatija ili encefalitis, generalizirana CMV infekcija, invazivna kandidijaza, primarni limfom mozga) te na bolesti nevezane za HIV. Također, za svakog bolesnika određene su bolesti koje definiraju AIDS prema CDC-u (14):

- multiple ili rekurentne bakterijske infekcije
- kandidoza jednjaka, bronha, traheje ili pluća
- invazivni cervikalni karcinom
- kokcidiomikoza, diseminirana ili ekstrapulmonarna
- kriptosporidioza, kronična intestinalna (trajanje > 1 mjesec)
- citomegalovirusna bolest (izvan jetre, slezene ili limfnih čvorova), početak u osoba starijih od 1 mjesec
- citomegalovirusni retinis (s gubitkom vida)
- encefalopatija, povezana uz HIV
- herpes simpleks: kronični ulkusi (trajanje > 1 mjesec) ili bronhitis, pneumonitis ili ezofagitis (početak u osoba starijih od 1 mjesec)
- histoplazmoza, diseminirana ili ekstrapulmonalna
- izosporijaza, kronična intestinalna (trajanje > 1 mjesec)

- Kaposi sarkom
- limfoidna intersticijska pneumonija ili kompleks pulmonalne limfoidne hiperplazije
- limfom, Burkittov (ili ekvivalentni termin)
- limfom, imunoblastični (ili ekvivalentni termin)
- limfom mozga, primarni
- infekcija mikroorganizmima *Mycobacterium avium* kompleksa ili *Mycobacterium kansasii*, diseminirana ili ekstrapulmonalna
- infekcija mikroorganizmima *Mycobacterium tuberculosis* bilo kojeg sijela, plućna, diseminirana ili ekstrapulmonalna
- infekcija *Mycobacterium* drugih ili neidentificiranih vrsta, diseminirana ili ekstrapulmonalna
- *Pneumocystis jirovecii* pneumonija
- pneumonija, rekurentna
- progresivna multifokalna encefalopatija
- *Salmonella* sepsa, rekurentna
- Toksoplazmoza mozga, početak u osoba starijih od 1 mjesec
- sindrom propadanja ili „*wasting syndrome*“ zbog HIV- bolesti.

Za svakog bolesnika zabilježena je vrijednost albumina u krvi pri prijemu te su izračunati SMS-ICU i ODIN zbrojevi za procjenu težine bolesti i mortaliteta. *Simplified Mortality Score for the Intensive Care Unit* (SMS-ICU) novi je, pojednostavljen i ažuriran zbroj koji se koristi u procjeni 90-dnevnog mortaliteta pacijenata primljenih u JIL (15). Za svaku varijablu uzimaju se najošije vrijednosti zabilježene unutar prvih 24 sata od prijema u JIL te se boduje prema zadanim vrijednostima. Varijable koje se koriste za određivanje SMS-ICU su:

- dob

- najniža vrijednost sistoličkog krvnog tlaka
- radi li se o akutnom kirurškom bolesniku
- hematološki malignitet ili metatstatski karcinom u anamnezi
- korištenje vazopresora i/ili inotropa
- korištenje respiratorne potpore (mehanička ventilacija)
- korištenje kontinuiranog nadomještanja bubrežne funkcije (KNBF). (16)

Raspon vrijednosti ovog zbroja kreće se od 0 u kojoj je rizik za 90-dnevni mortalitet 3.3% do 42 u kojem je rizik za 90-dnevni mortalitet 91.0%. (16)

*Organ Dysfunctions and/or INfections* (ODIN) model koristi se za predviđanje ishoda intenzivnog liječenja pacijenata primljenih u JIL. (17) Za svakog bolesnika određuje se disfunkcija pojedinog organskog sustava kao u Tablici 1. za koje se dodjeljuje po 1 bod za svaki organski sustav koji je zahvaćen na temelju koji se određuje predviđena stopa smrtnosti (17).

Tablica 1. ODIN model za predviđanje ishoda intenzivnog liječenja	
Disfunkcija	Varijable
Respiratorna	PaO <sub>2</sub> < 60mmHg (FiO <sub>2</sub> = 0,21) ili potreba za ventilacijskom potporom
Kardiovaskularna (u odsutstvu hipovolemije sa centralnim venskim tlakom < 5mmHg)	Sistolički arterijski tlak < 90mmHg sa znakovima periferne hipoperfuzije ili potreba za kontinuiranom infuzijom vazopresora ili inotropnog agensa zbog održavanja sistoličkog arterijskog tlaka > 90mmHg
Renalna (isključujući kroničnu dijalizu)	Serumski kreatinin > 300 μmol/L ili diureza < 500mL/24h ili < 180mL/8h ili

	potreba za hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom
Neurološka	Glasgow Coma Score < 6 (u odsutstvu sedacije u bilo koje doba dana) ili iznenadan početak konfuzije ili psihotičnog ponašanja
Hepatalna	Serumski bilirubin > $\mu$ 100 mol/L ili alkalne fosfataze > 3 x N
Hematološka	Hematokrit < 20% ili leukociti > 2.000 /mm <sup>3</sup> ili trombociti < 40.000 /mm <sup>3</sup>
Infekcije (s kliničkim dokazom o infekciji)	2 pozitivne hemokulture ili prisustvo gnoja u ograničenom prostoru ili izvor infekcije potvrđen tijekom hospitalizacije ili na obdukciji u slučaju smrti unutar 24 sata od prijema na odjel

Prikupljeni su podaci o primjeni i trajanju neinvazivne mehaničke ventilacije, invazivne mehaničke ventilacije, veno-venskog ECMO-a (eng. extracorporeal membrane oxygenation) i ECCO<sub>2</sub>R-a (eng. extracorporeal CO<sub>2</sub> removal) te kontinuiranog nadomještanja bubrežne funkcije (KNBF). Zabilježena je i pojava sindroma upalne imunosne rekonstitucije (eng. IRIS – Immune reconstitution inflammatory syndrome) te komplikacije intenzivnog liječenja:

- razvoj pneumotoraksa
- sepsa povezana sa zdravstvenom skrbi

- pneumonija povezana sa zdravstvenom skrbi
- uroinfekcija povezana sa zdravstvenom skrbi
- postantimikrobni enterokolitis uzrokovan *Clostridioides difficile*
- krvarenje iz gastrointestinalnog trakta
- cerebrovaskularni incident
- akutni abdomen
- toksoalergijski osip.

Za kratkoročne ishode liječenja prikupljeni su podaci o vitalnom statusu 28.-og dana od završetka liječenja, vitalnom statusu pri otpustu iz Zavoda, pri otpustu iz Klinike, mjesto otpusta iz Zavoda i mjesto otpusta iz Klinike. Kao dugoročni ishodi liječenja promatrani su podaci o 1-godišnjem i preživljenju do završetka praćenja te korištenje ART-a kao kronične terapije i redovitost njegovog uzimanja do završetka praćenja. Određena je i modificirana Rankinova skala (mRS – *modified Rankin scale*) pri otpustu iz Klinike i pri završetku praćenja (18). Bolesnici koji su tijekom praćenja odselili iz Hrvatske, odnosno vratili u matičnu državu označeni su kao cenzurirani.

Rezultati u univarijantnoj analizi za kontinuirane varijable izraženi su kao prosjek  $\pm$  standardna devijacija (SD), medijan i raspon (minimum – maksimum), a za kategoričke varijable kao frekvencije i postotci.

Izrađene su Kaplan-Meierove krivulje vjerojatnosti preživljenja u ovisnosti u slijedećim parametrima: dob  $\geq$  50 godina, dob  $\geq$  60 godina, razina CD4+ limfocita u krvi  $\geq$  50/mm<sup>3</sup>, razina HIV-RNK u krvi  $\geq$  1000 c/mL i primjena invazivne mehaničke ventilacije. Za statističku analizu korišten je SAS softverski sustav izdanje 9.4 (SAS Institute, Cary, NC USA). Dvosmjerne vrijednosti  $P < 0,05$  smatrale su se značajnima. Za grafički prikaz je korišten GraphPad Prism izdanje 9 (GraphPad Software, San Diego, CA USA).



Ovo istraživanje odobreno je od strane Etičkog povjerenstva Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu dana 26. ožujka 2021. god.

### 3. REZULTATI

Tijekom petogodišnjeg perioda istraživanja u Zavodu je liječeno 37 bolesnika s HIV/AIDS-om koji su predstavljali 1.85%, od ukupno 2003 liječenih. Na Zavodu je bilo sveukupno 43 prijema, odnosno 6 (16.2%) bolesnika je bilo više puta primano na Zavod tijekom svojeg liječenja u Klinici.

Osnovne demografske, epidemiološke i značajke HIV infekcije prilikom prijema u Zavod prikazane su u Tablici 2. Većinu bolesnika su predstavljale osobe muškog spola, 35 (94.6%). Medijan (raspon) dobi iznosio je 48 (28-68) godina. Državljeni Republike Hrvatske činili su 35 (94.6%) bolesnika. Najčešći rizik za stjecanje HIV infekcije je spolni put kod MSM populacije (eng. *Men who have Sex with Men* - muškarci koji imaju spolne odnose s muškarcima), u 32 (86.5%) bolesnika. Novootkrivena infekcija HIV-om prilikom prijema u Zavod pronađena je u 21 (56.8%) bolesnika. Medijan trajanja HIV infekcije kod bolesnika kojima je bolest prethodno dijagnosticirana je 1936 (115 - 7493) dana. Od 12 (32.4%) bolesnika koji su prethodno koristili ART, njih 10 (76.9%) se pridržavalo redovitog uzimanja terapije. Bolesnici liječeni u Zavodu imali su medijan razine CD4+ limfocita 333 (1-883) /mm<sup>3</sup> te razinu HIV-RNK 77186 (0 – 3098270) c/mL. Kod 7 (18.9%) bolesnika pronađeni su neurološki komorbiditeti. Različite gastrointestinalne, hematološke, odnosno psihijatrijske bolesti identificirane su kod po 6 (16.2%) bolesnika. Pet (13.5%) bolesnika bolovalo je od kroničnih kardiovaskularnih bolesti te je 1 (2.7%) bolesnik bolovao od kronične opstruktivne bolesti pluća. Za sve bolesnike određen je CCI čiji medijan je iznosio 6 (0-13). Virusne koinfekcije identificirane su u 9 (24.3%) bolesnika, od kojih je 6 (16.2%) bolesnika imalo HBV infekciju, a njih 3 (8.1%) HCV infekciju. Prilikom prijema u Zavod otkriven aktivni je sifilis otkriven u 2 (5.4%) bolesnika .

<b>Tablica 2. Značajke HIV-bolesnika kod prijema u Zavod – demografske, epidemiološke i značajke HIV infekcije</b>	
<b>Broj bolesnika</b>	N=37 (1.85%)
- broj HIV bolesnika hospitaliziranih u Zavodu (ukupan broj bolesnika liječenih u Zavodu, %) 2015. godine	7 (358, 2.0%)
- broj HIV bolesnika hospitaliziranih u Zavodu (ukupan broj bolesnika liječenih u Zavodu, %) 2016. godine	5 (382, 1.3%)
- broj HIV bolesnika hospitaliziranih u Zavodu (ukupan broj bolesnika liječenih u Zavodu, %) 2017. godine	5 (409, 1.2%)
- broj HIV bolesnika hospitaliziranih u Zavodu (ukupan broj bolesnika liječenih u Zavodu, %) 2018. godine	10 (388, 2.6%)
- broj HIV bolesnika hospitaliziranih u Zavodu (ukupan broj bolesnika liječenih u Zavodu, %) 2019. godine	10 (466, 2.1%)
<b>Dob kod prijema u Zavod, medijan (raspon)</b>	48 (28 - 68)
<b>Spol</b>	
- muškarci – n, (%)	35 (94.6 %)
- žene – n, (%)	2 (5.4 %)
<b>Hrvatski državljani - n, (%)</b>	35 (94.6 %)
<b>Rizik za stjecanje HIV-infekcije</b>	
- nezaštićeni spolni odnos između žene i muškarca	1 (2.7%)
- nezaštićeni spolni odnos između muškaraca ili biseksualni spolni odnos	32 (86.5 %)
- intravenski korisnici droga	3 (8.1 %)
- nepoznato	1 (2.7 %)
<b>HIV dijagnoza postavljena prilikom prijema u Zavod</b>	19 (51.4 %)
<b>Trajanje HIV infekcije prije primitka u Zavod za bolesnike koji nisu novodijagnosticirani (dani)</b>	1936 (115 - 7493)

<b>Bolesnici koji su koristili ART prije prijema u Zavod</b>	12 (32.4%)
<b>Pridržavanje ART-a kod bolesnika kojima je prethodno ponuđen ART (N=12)</b>	10 (76.9 %)
<b>Razina limfocita CD4+/ mm<sup>3</sup></b>	33 (1 - 883)
<b>Razina HIV-RNK c/ml</b>	77186 (0 - 3098270)
<b>KOMORBIDITETI</b>	
- kardiovaskularne bolesti (arterijska hipertenzija, atrijska fibrilacija, trikuspidna insuficijencija, dilatativna kardiomiopatija)	5 (13.5%)
- pulmološke bolesti (kronična opstruktivna bolest pluća)	1 (2.7%)
- neurološke bolesti (cerebralna atrofija, epilepsija, nepokretnost, inkontinencija, subduralni higrom, stanje nakon subarahnoidalnog krvarenja)	7 (18.9%)
- gastrointestinalne bolesti (kolelitijaza, masna bolest jetre, stanje nakon ileusa, kolitis, ulcerozni kolitis, gastritis, ulkusna bolest, kronični enterokolitis)	6 (16.2%)
- metaboličke bolesti (dijabetes mellitus II, dislipidemija, hiperlipidemija)	3 (8.1%)
- hematološke bolesti ( normocitična anemija, non-Hodgkinov limfom, infarkt slezene, plazmablastični limfom)	6 (16.2%)
- reumatološke bolesti (Mb Bechterew)	1 (2.7%)
- psihijatrijske bolesti (ovisnost o opioidima, alkoholizam, poremećaji prilagodbe, depresija, poremećaji raspoloženja, poremećaji ličnosti)	6 (16.2%)
<b>Charleson Comorbidity Index (CCI)</b>	6 (0 -13)
<b>KOINFEKCIJE</b>	
virusne (HBV, HCV)	9 (24.3%)
bakterijske (aktivni sifilis)	2 (5.4 %)

Kliničke značajke HIV bolesnika pri prijemu u Zavod vidljive su u Tablici 3.

Medijan SMS-ICU bio je 17 (3-31), dok je ODIN bio 3 (1-6). Najčešća bolest vezana uz HIV zbog koje su bolesnici bili liječeni u Zavodu je pneumonija uzrokovana *Pneumocystis jirovecii* u 11 (29.7%) slučajeva, potom multiple infekcije u 5 (13.5%) bolesnika, zatim toksoplazmoza mozga u 3 (8.1%) bolesnika, HIV encefalopatija u 2 (5.4%) bolesnika, odnosno CMV pneumonitis, generalizirana CMV infekcija i hidrocefalus izazvan primarnim limfomom mozga u po 1 (2.7%) bolesnika. Najčešći NAE bila je sepsa i septički šok kod 4 (10.8%) bolesnika, dok su 2 (5.4%) bolesnika liječena u zavodu zbog akutne respiratorne insuficijencije radi *Candida* pneumonije u jednog bolesnika, odnosno diseminirane maligne bolesti u drugog bolesnika. Maligni neuroleptički sindrom, egzacerbacija kroničnog bronhitisa, postantimikrobni kolitis, rabdomioliza uzrokovana lijekovima (selektivni blokatori ponovne pohrane serotonina), otrovanje alkoholom, sumnja na TTP/hematofagocitni sindrom, odnosno meningoencefalitis uzrokovan *Herpes simplex 2* virusom zabilježeni su u po jednom (2.7%) slučaju. Najčešća bolest koja definira AIDS pri prijemu bila je pneumonija uzrokovana *Pneumocystis jirovecii* u 18 (48.6%) bolesnika, potom kandidoza jednjaka, bronha, traheje ili pluća u 10 (27.6%) bolesnika, zatim HIV encefalopatija u 8 (21.6%) bolesnika, sindrom propadanja u 4 (10.8%), toksoplazmoza mozga u 3 (8.1%) bolesnika. Primarni limfom mozga, odnosno Kaposi sarkom nađeni su u 2 (5.4%) bolesnika dok su progresivna multifokalna encefalopatija, imunoblastični i Burkittov limfom te Herpes simpleks tipa 1 u trajanju > 1 mjesec identificirani u po 1 (2.7%) bolesnika. Prosječna vrijednost albumina u krvi pri prijemu bila je  $29.8 \pm 8.2$  g/L. Neinvazivna mehanička ventilacija primjenjivala se u 4 (10.8%) bolesnika s medijanom primjene od 1 (0 - 11) dana. Primjena invazivne mehaničke ventilacije bila je potrebna u 27 (73.0%) pacijenata. Medijan trajanja invazivne mehaničke ventilacije

iznosio je 6 (0-60) dana. Osam bolesnika (21.6%) je razvilo pneumotoraks. Kod pet bolesnika (13.5%) primijenjen je veno-venski ECMO, a kod tri (8.1%) veno-venski ECCO<sub>2</sub>R-u te je kod 8 (21.0%) pacijenata bila potrebna primjena kontinuiranog nadomještana bubrežne funkcije. Medijan trajanja primjene veno-venskog ECMO-a iznosio je 1 (0 – 26) dan, jednako i za veno-venski ECCO<sub>2</sub>R koji je iznosio 1 (0-4) dan, dok je medijan primjene KNBF iznosio 2 (0-11) dana. Kod 21 (56.8%) bolesnika primjenjivani su vazopresorni lijekovi. Antiretrovirusnu terapiju je tijekom liječenja na Zavodu primalo 28 (75.7%) bolesnika s medijanom prvog dana primjene 1 (1-16) uz medijan trajanja primjene ART-a u Zavodu od 3 (0-64) dana. Pozitivan HLA B57 marker identificiran je u 4 (10.8%) bolesnika. Najčešće započete kombinacije ART-a tijekom liječenja u Zavodu bile su: abakavir, lamivudin i efavirenz kod 5 (20%) bolesnika, odnosno kombinacija emtricitabina, tenofovira i dolutegravira ili raltegravira u po 4 (16%) bolesnika te abakavira, lamivudina i dolutegravira, odnosno zdiovudina, lamivudina i lopinavira u također po 4 (16%) bolesnika. Tijekom svojeg boravka na Zavodu 4 (10.8%) bolesnika su razvila IRIS dok su najčešće komplikacije intenzivnog liječenja bile: urinarna infekcija (19, 51.4%), sepsa (11, 29.7%) i pneumonija povezana sa zdravstvenom skrbi(10, 27.0%).

<b>Tablica 3. Kliničke značajke HIV bolesnika pri prijemu u Zavod</b>	
<b>Bolest zbog koje je bolesnik liječen u Zavodu</b>	
<b>Bolesti vezane uz HIV</b>	
PCP	11 (29.7%)
Toksoplazmoza mozga	3 (8.1%)
CMV pneumonitis	1 (2.7%)

HIV encefalopatija	2 (5.4%)
Generalizirana CMV infekcija	1 (2.7%)
Hidrocefalus izazvan primarnim limfomom mozga	1 (2.7%)
Multiple infekcije (PCP i CMV pneumonija; Toksoplazmoza mozga, PCP, plućna aspergiloza; PCP, sepsa uzrokovana <i>Enterococcus faecium</i> , pneumonija uzorkovana <i>Acinetobacter baumannii</i> ; PCP, CMV pneumonitis, invazivna kandidoza, sepsa uzrokovana <i>Acinetobacter baumannii</i> ; PCP, plućna aspergiloza)	5 (13.5%)
<b>Bolesti nevezane uz HIV</b>	
Sepsa i septički šok	4 (10.8%)
Maligni neuroleptički sindrom	1 (2.7%)
Egzacerbacija kroničnog bronhitisa	1 (2.7%)
Akutna respiratorna insuficijencija (Kandida pneumonija, diseminirana maligna bolest)	2 (5.4%)
Postantimikrobni kolitis	1 (2.7%)
Rabdomioliza uzrokovana uzrokovana lijekovima	1 (2.7%)
Otrovanje alkoholom	1 (2.7%)
Sumnja na TTP/ hematofagocitni sindrom	1 (2.7%)
Kardijalna dekompenzacija	1 (2.7%)
Meningoencefalitis uzrokovan <i>Herpes simplex 2</i> virusom	1 (2.7%)
<b>Bolesti koje definiraju AIDS pri prijemu</b>	

- PCP pneumonija	18 (48.6%)	
- Toksoplazmoza mozga	3 (8.1%)	
- Kandididoza jednjaka, bronha, traheje ili pluća	10 (27.0%)	
- CMV infekcija	6 (16.2%)	
- HIV encefalopatija	8 (21.6%)	
- Herpes simplex u trajanju > 1 mjesec	1 (2.7%)	
- Kaposi sarkom	2 (5.4%)	
- Burkittov limfom	1 (2.7%)	
- Imunoblastični limfom	1 (2.7%)	
- Primarni limfom mozga	2 (5.4%)	
- Progresivna multifokalna leukoencefalopatija	1 (2.7%)	
- Sindrom propadanja	4 (10.8%)	
<b>Broj prijema</b>	N = 43	
<b>Broj bolesnika s ponovnim prijemima</b>	6 (16.2%)	
<b>Vrijednost albumina u krvi pri prijemu g/L *</b>	29.8 ± 8.2	
<b>SMS ICU</b>	17 (3 - 31)	-
<b>ODIN score</b>	3 (1 - 6)	



<b>Primjena neinvazivne mehaničke ventilacije</b>	4 (10.8%)
<b>Trajanje primjene neinvazivne mehaničke ventilacije</b>	1 (0 - 11)
<b>Primjena invazivne mehaničke ventilacije</b>	27 (73.0%)
<b>Trajanje primjene invazivne mehaničke ventilacije</b>	6 (0 - 60)
<b>Razvoj pneumotoraksa</b>	8 (21.6%)
<b>Primjena veno-venskog ECMO-a</b>	5 (13.5%)
<b>Trajanje primjene veno-venskog ECMO-a</b>	1 (0 - 26)
<b>Primjena veno-venskog ECCO<sub>2</sub>R-a</b>	3 (8.1%)
<b>Trajanje primjene veno-venskog ECCO<sub>2</sub>R-a</b>	1 (0 - 4)
<b>Primjena kontinuiranog nadomještanja bubrežne funkcije</b>	8 (21%)
<b>Trajanje primjene kontinuiranog nadomještanja bubrežne funkcije</b>	2 (0 - 11)
<b>Primjena vazopresornih/inotropnih lijekova</b>	21 (56.8%)
<b>Primjena ART-a u Zavodu</b>	28 (75.7%)
<b>Dan početka primjene ART-a u Zavodu</b>	1 (1 - 16)
<b>Trajanje primjene ART-a u Zavodu</b>	3 (0 – 64)
<b>Bolesnici s pozitivnim HLA B57 markerom</b>	4 (10.8%)
<b>Vrsta ART-a primijenjenog u Zavodu kod pacijenata koji su primali ART</b>	
- emtricitabin, tenofovir, bictegravir	1 (4%)

- emtricitabin, tenofovir, dolutegravir	4 (16%)
- emtricitabin , tenofovir, raltegravir	4 (16%)
- emtricitabin , tenofovir, darunavir	1 (4%)
- emtricitabin, tenofovir, lopinavir, ritonavir	1 (4%)
- abakavir, lamivudin, raltegravir	2 (8%)
- abakavir, lamivudin, dolutegravir	4 (16%)
- abakavir, lamivudin, lopinavir	1 (4%)
- abakavir, lamivudin, efavirenz	5 (20%)
- lopinavir + raltegravir	1 (4%)
- zidovudin, lamivudin, lopinavir	1 (4%)
<b>Razvoj IRIS-a</b>	4 (10.8%)
<b>Komplikacije intenzivnog liječenja</b>	
- nozokomijalna sepsa	11 (29.7%)
- nozokomijalna pneumonija	10 (27.0%)
- nozokomijalna urinarna infekcija	19 (51.4%)
- postantimikrobni kolitis <i>Clostridioides difficile</i>	3 (8.1%)
- krvarenje iz gastrointestinalnog trakta	1 (2.7%)
- neurovaskularni incident	1 (2.7%)
- akutni abdomen	1 (2.7%)
- toksoalergijski osip	1 (2.7%)
- dekubitus	5 (13.5%)
* Prikazana vrijednost albumina odnosi se na 32 bolesnika	

U Tablici 4. prikazani su kratkoročni ishodi liječenja HIV bolesnika u Zavodu. Medijan trajanja liječenja u Zavodu iznosio je 7 (1 - 64) dana, dok je medijan trajanja liječenja u Klinici iznosio 32 (3 - 232) dana. Prilikom otpusta iz Zavoda preživjela su 22 (59.5%) bolesnika, dok ih je preminulo 15 (40.5%). Većina bolesnika (18, 48.6%) premještena je u Zavod za imunokompromitirane Klinike, a najčešće mjesto otpusta iz Klinike (13, 35.1%) bilo je na kućnu njegu. Pri otpustu iz Klinike preživio je 21 (56.8%) bolesnik, dok je preminulo njih 16 (43.2%). Medijan modificirane Rankinove skale iznosio je 4 (0-6). Sedam bolesnika imalo je mRS vrijednost 0, 3 bolesnika mRS 1, niti jedan bolesnik nije imao mRS 2, dok je pri otpustu 2 bolesnika imali mRS 3. Vrijednost mRS 4 utvrđena je kod 7 bolesnika, a 2 bolesnika imala su mRS 5 pri otpustu. 28-dnevno preživljenje je jednako vitalnom statusu pri otpustu iz Klinike.

<b>Tablica 4. Kratkoročni ishodi liječenja HIV bolesnika u Zavodu</b>	
<b>Vitalni status pri otpustu iz Zavoda</b>	
- preživjeli	22 (59.5%)
- preminuli	15 (40.5%)
<b>Trajanje liječenja u Zavodu (dani)</b>	7 (1 - 64)
<b>Mjesto otpusta iz Zavoda</b>	
- Zavod za imunokompromitirane	18 (48.6%)
- Zavod za virusne hepatitise	1 (2.7%)
- druga zdravstvena ustanova	1 (2.7%)
- kuća	1 (2.7%)
<b>Vitalni status pri otpustu iz Klinike</b>	
- preživjeli	21 (56.8%)
- preminuli	16 (43.2%)
<b>Modificirana Rankinova skala pri otpustu iz Klinike</b>	
0	7 (18.9%)
1	1 (2.7%)
2	0 (0.0%)
3	2 (5.4%)

4	7 (18.9%)
5	2 (5.4%)
6	16 (43.2%)
<b>Trajanje liječenja u Klinici (dani)</b>	34 (3 - 232)
<b>Mjesto otpusta iz Klinike</b>	
- kuća	13 (35.1%)
- ustanova za skrb	5 (13.5%)
- druga zdravstvena ustanova	3 (8.1%)
<b>28-dnevno preživljenje</b>	21 (56.8%)

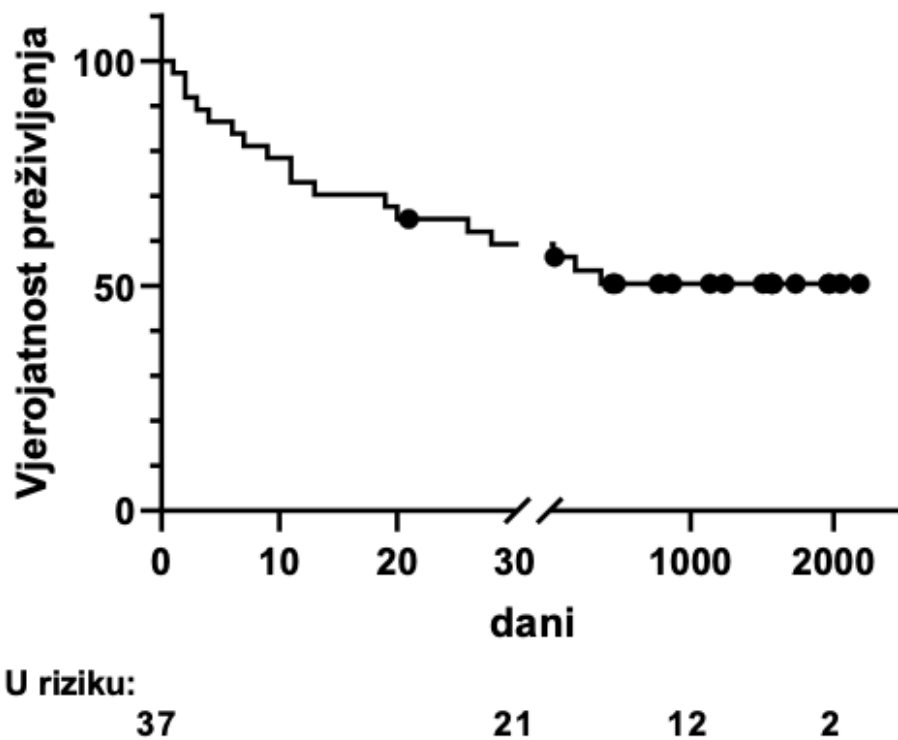
U tablici 5. prikazani su dugoročni ishodi liječenja HIV bolesnika liječenih u Zavodu. U 2019. godini u Zavodu je bilo liječeno 7 HIV bolesnika, od kojih je 4 (57.1%) izgubljeno u praćenju. Medijan mRS-a za bolesnike liječene u Zavodu 2019. do završetka perioda praćenja iznosio je 6 (1 – 6). Tijekom 2018. godine u Zavodu je bilo liječeno 6 bolesnika, od kojih je 4 (66.7%) izgubljeno u praćenju. Za bolesnike liječene u Zavodu 2018. godine medijan mRS-a do završetka perioda praćenja iznosio je 6 (0 – 6). Nadalje, u 2017. godini praženo je 4 bolesnika s HIV-om koji su liječeni u Zavodu, a njih 3 (75.0%) bilo je izgubljeno u praćenju. Njihov medijan mRS-a do završetka perioda praćenja iznosio je 6 (2 – 6). U 2016. godini u Zavodu je bilo liječeno 10 bolesnika, od kojih je 2 (20.0%) izgubljeno u razdoblju praćenja. Medijan mRS-a do završetka perioda praćenja za te bolesnike iznosio je 2 (0 – 6). Naposljetku, 2015. godine u Zavodu je bilo liječeno 10 bolesnika, od kojih je 6 (60.0%) izgubljeno u razdoblju praćenja. Do završetka perioda praćenja, medijan mRS-a za bolesnike liječene u Zavodu 2015. godine iznosio je 6 (0 – 6). Jednogodišnje preživljenje zabilježeno je u 18 (48.6%) bolesnika. Do završetka razdoblja praćenja pratilo se ukupno 18 bolesnika od 21 preživjelog, od kojih je 8 (44.4%) bolesnika je imalo poboljšanje mRS-a u odnosu na vrijednost pri otpustu,

njih 5 (27.8%) je imalo jednak mRS, a 5 (27.8%) bolesnika imalo je lošiji mRS po završetku razdoblja praćenja. Bolesnici su praćeni do 31.12.2020. Medijan praćenja iznosio je 193 (2-2182) dana. U razdoblju praćenja 1 bolesnik je iselio iz države, a 2 su se bolesika vratila u matičnu državu zbog čega nismo bili u mogućnosti odrediti 28-dnevno preživljenje, 1-godišnje preživljenje, preživljenje i mRS po završetku razdoblja praćenja te pridržavanje ART-a kao kronične terapije. Do datuma praćenja preživjelo je 16 (43.2%) bolesnika, a svi preživjeli bolesnici su redovito koristili ART kao kroničnu terapiju.

<b>Tablica 4. Dugoročni ishodi HIV bolesnika liječenih u Zavodu</b>	
<b>Bolesnici liječeni u Zavodu 2019. godine</b>	
- broj praćenih bolesnika	N = 7
- broj izgubljenih bolesnika	4 (57.1%)
- broj bolesnika u tretmanu	3 (42.9%)
- modificirana Rankinova skala u praćenju <sup>1</sup>	6 (1 – 6)
<b>Bolesnici liječeni u Zavodu 2018. godine</b>	
- broj praćenih bolesnika	N = 6
- broj izgubljenih bolesnika	4 (66.7%)
- broj bolesnika u tretmanu	2 (33.3%)
- modificirana Rankinova skala u praćenju	6 (0 – 6)
<b>Bolesnici liječeni u Zavodu 2017. godine</b>	
- broj praćenih bolesnika	N = 4
- broj izgubljenih bolesnika	3 (75.0%)
- broj bolesnika u tretmanu	1 (25.0%)
- modificirana Rankinova skala u praćenju <sup>2</sup>	6 (2 – 6)
<b>Bolesnici liječeni u Zavodu 2016. godine</b>	
- broj praćenih bolesnika	N = 10
- broj izgubljenih bolesnika	2 (20.0%)
- broj bolesnika u tretmanu	8 (80.0%)
- modificirana Rankinova skala u praćenju <sup>3</sup>	2 (0 – 6)
<b>Bolesnici liječeni u Zavodu 2015. godine</b>	

- broj praćenih bolesnika	N = 10
- broj izgubljenih bolesnika	6 (60.0%)
- broj bolesnika u tretmanu	4 (40.0%)
- modificirana Rankinova skala u praćenju	6 (0 – 6)
<b>Bolesnici liječeni od 2015. do 2019. godine</b>	
<b>1-godišnje preživljenje</b>	18 (48.6%)
<b>Medijan praćenja pacijenata (dani)</b>	193 (2 – 2182)
<b>Preživljenje do 31.12.2020.</b>	16 (43.2%)
<b>Modificirana Rankinova skala do završetka razdoblja praćenja</b>	2 (0 – 6)
<b>Korištenje ART-a kao kronične terapije kod pacijenata koji su promatrani tijekom praćenja (do 31.12.2020.)</b>	21 (100%)
<b>Redovito uzimanje ART-a kod pacijenata koji su promatrani tijekom praćenja (do 31.12.2020.)</b>	20 (100%)
<sup>1</sup> – modificirana Rankinova skala izračunata za 6 bolesnika <sup>2</sup> – modificirana Rankinova skala izračunata za 3 bolesnika <sup>3</sup> – modificirana Rankinova skala izračunata za 9 bolesnika <sup>4</sup> – modificirana Rankinova skala izračunata za 18 bolesnika	

Na slici 1. prikazana je Kaplan-Meierova krivulja preživljenja. Crnim kružićima prikazani su cenzurirani bolesnici, odnosno bolesnici koji su zaključno s 31.12.2020. odselili iz Hrvatske, odnosno vratili se u matičnu državu. Krivulja pokazuje značajan pad vjerojatnosti preživljenja tijekom prvih 30 dana praćenja, a postiže plato tijekom 1000.-og i 2000.-og dana.

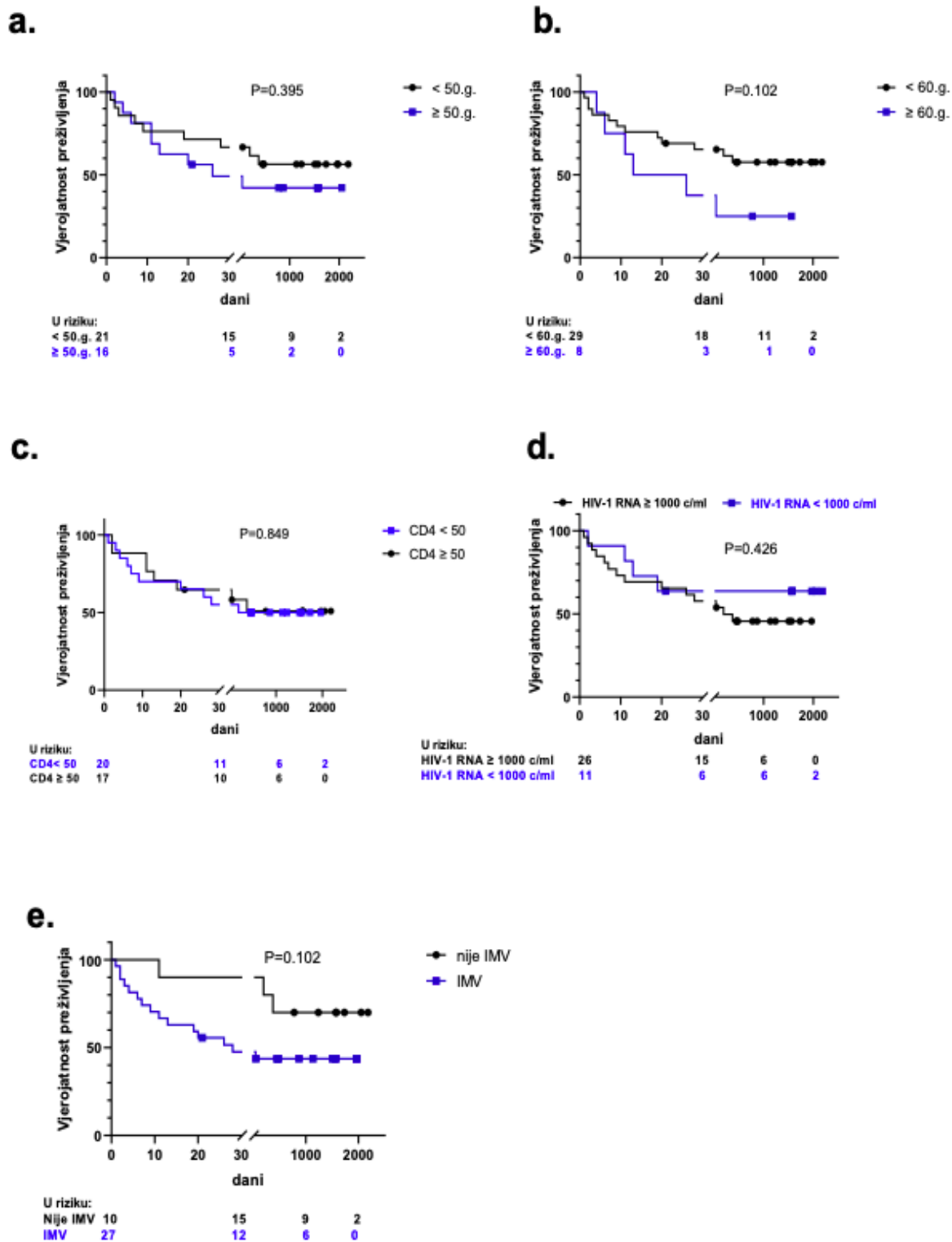


Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja

Slika 2.a) prikazuje Kaplan-Meierovu krivulju koja prikazuje vjerojatnost preživljenja u ovisnosti o dobi  $\geq 50$  godina. Krivulja prikazuje kako osobe  $\geq 50$  godina imaju manju vjerojatnost preživljenja, međutim ovaj rezultat nije statistički značajan ( $p=0.395$ ). Na Slici 2.b) nalazi se Kaplan-Meierova krivulja koja prikazuje vjerojatnost preživljenja u ovisnosti o dobi  $\geq 60$  godina. Krivulja prikazuje kako osobe  $\geq 60$  godina imaju manju vjerojatnost preživljenja. Prikazani rezultat nije statistički značajan ( $p = 0.102$ ). Nadalje, na Slici 2.c) nalazi se Kaplan-Meierova krivulja koja prikazuje vjerojatnost preživljenja u ovisnosti o razini CD4+ limfocita u krvi  $\geq 50/\text{mm}^3$ . Inicijalno, veću vjerojatnost preživljenja imaju bolesnici s razinom CD4+ limfocita  $\geq 50/\text{mm}^3$ , no ovaj rezultat nije statistički značajan ( $p=0.849$ ). Kaplan-Meierova krivulja prikazana na Slici 2.d) prikazuje vjerojatnosti preživljenja u ovisnosti o razini HIV-RNK u krvi većoj od 1000 c/mL. Viremija niža od 1000 c/mL bila je povezana s većom

vjerojatnošću preživljenja, no nije statistički značajan rezultat ( $p = 0.426$ ). Posljednja Slika 2.e) prikazuje Kaplan-Meierovu krivulju koja prikazuje vjerojatnost preživljenja u ovisnosti o primjeni IMV. Bolesnici koji su bili na IMV-u imali su manju vjerojatnost preživljenja, međutim ovaj se nalaz nije pokazao statistički značajnim ( $p = 0.102$ ). Plavi kvadratići prikazani na slikama 2a)-2e) predstavljaju cenzurirane bolesnike.





Slika 2. Kaplan-Meierove krivulje vjerojatnosti preživljenja u ovisnosti o: a) dobi  $\geq 50$  godina, b) dobi  $\geq 60$  godina, c) razini CD4+ limfocita u krvi  $\geq 50 \text{ mm}^3$ , d) razini HIV-RNK u krvi  $\geq 1000 \text{ c/mL}$ , e) primjeni invazivne mehaničke ventilacije.

## 4. RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja pokazuju kako je u Hrvatskoj udio HIV bolesnika u stabilnoj i maloj proporciji ukupnog broja prijema bolesnika u JIL. Većina bolesnika su muškarci, a najčešći rizik za stjecanje HIV-infekcije jest nezaštićeni spolni odnos u MSM populaciji. Većina bolesnika primljenih u Zavod bili su novodijagnosticirani HIV bolesnici s oportunističkim infekcijama vezanim uz HIV među kojima se ističe PCP, dok su otprije poznati HIV-bolesnici koji su redovito uzimali ART bili primljeni zbog širokog spektra različitih NAE. Ova je studija također pokazala značajnu potrebu za invazivnom mehničkom ventilacijom u preko 70% bolesnika uz nisku učestalost potrebe za veno-venskim ECMO-om i ECCO<sub>2</sub>R-om te KNBF-om. Antiretrovirusna terapija uspješno je započeta u prvim danima prijema u značajnoj proporciji bolesnika. HIV bolesnici bili su podložni infekcijama vezanim uz bolničko liječenje što je usporedivo s općom populacijom. Ishodi liječenja HIV bolesnika u Zavodu pokazuju smrtnost od 43.2%. Za parametre nepovoljnog ishoda i lošeg funkcionalnog statusa kod otpusta uzimali su se mRS 4 i 5. Pri otpustu je 2 (5.4%) bolesnika imalo mRS 5, od kojih je jedan bolesnik imao smrtni ishod u periodu praćenja, dok je 7 (18.9%) bolesnika imalo mRS 4, također sa jednim smrtnim ishodom u razdoblju praćenja. Sveukupni medijan mRS-a pri otpustu koji je iznosio 4 (0 – 6) može se interpretirati visokom proporcijom novodijagnosticiranih HIV bolesnika s uznapredovalom imunodeficijncijom i teškom oportunističkom infekcijom. Istovremeno, bolesnici koji su preživjeli liječenje u Klinici pokazuju značajno 28-dnevno preživljenje koje je jednako vitalnom statusu preživjelih u Zavodu. S druge strane, 1-godišnje preživljenje, preživljenje do završetka trajanja praćenja uz redovito pridržavanje ART pokazuju povoljne dugoročne ishode za bolesnike liječene u Zavodu. Pad medijana mRS-a na 2 (0 – 6) kao i poboljšanje mRS-a u 8 (44.4)%

bolesnika do završetka razdoblja praćenja ukazuje na povoljne dugoročne ishode liječenja kod dijela bolesnika s HIV/AIDS-om liječenih u JIL-u, međutim u maloj populaciji. Nagli pad vjerojatnosti preživljenja prikazan na Slici 1. ukazuje na značajan rizik od smrtnosti tijekom i neposredno nakon liječenja u JIL-u, dok plato predstavlja povoljan dugoročni ishod liječenja kod bolesnika koji se pridžavaju ART-a kao kronične terapije.

U Tablici 6. prikazan je pregled pronađenih istraživanja na temu kliničkih značajki i ishoda intenzivnog liječenja bolesnika s HIV/AIDS-om u eri ART-a. Rezultati našeg istraživanja poklapaju sa većinom studija prikazanih u tablici u kojima je najveći rizik za stjecanje HIV infekcije nezaštićeni spolni odnos u MSM populaciji izuzev istraživanja Khouli i sur. u SAD-u čija je kohorta pokazala udio bolesnika u kojih se rizični kontakt ostvario nezaštićenim heteroseksualnim spolnim odnosom u 45%, odnosno nezaštićenim spolnim odnosom u MSM populaciji u 39% slučajeva (19). Dominanta razlika u demografskim i epidemiološkim značajkama između ovog istraživanja i drugih međunarodnih istraživanja jest izražena proporcija rizika u MSM populacije u Hrvatskoj spram drugih zemalja poput SAD-a gdje Rosen i sur. prikazuju značajan veći udio bolesnika iz drugih rizičnih populacija (20). Nadalje, u našoj studiji svakom drugom bolesniku je dijagnoza HIV infekcije postavljena pri prijemu u Zavod ili unutar tri mjeseca prije prijema, dok se u drugim istraživanjima kretala oko 19% (19), odnosno 35.2% prije primjene ART-a i 30.6% u eri ART-a (21). U HIV pozitivnih bolesnika, broj CD4+ limfocita, koji je najjednostavniji zamjenski biljeg imunodeficijencije, ključan je za usmjeravanje procjene etiologije oportunističke infekcije, osobito u bolesnika s respiratornom insuficijencijom ili neurološkim poremećajima (2). Većina oportunističkih infekcija javlja se s razinom CD4+ limfocita <math><200/\text{mm}^3</math>, što je bio u slučaj u ovom istraživanju. Akutno respiratorno zatajenje,

uključujući i zatajenje uzrokovano PCP-om, i dalje čini većinu (40-60%) prijema u JIL (22,23), što je slučaj i u našem istraživanju. Bolesti vezane uz HIV bile su najčešći razlog prijema u bolesnika kojima ranije nije bila dijagnosticirana infekcija HIV-om ili u bolesnika koji nisu redovito uzimali ART. Neotkrivena HIV-infekcija te neredovito uzimanje ART-a podloga su za slobodnu replikaciju virusa te daljnji pad CD4+ limfocita koji su prediktori razvoja oportunističkih infekcija zbog kojih bolesnici nerijetko imaju potrebu za intenzivnim liječenjem (19,21). Raspon bolesti nevezanih uz HIV zbog kojih su bolesnici bili liječeni u Zavodu je šarolik među kojima se ističe sepsa i septički šok. Prethodno spomenute dijagnoze predstavljaju znatno rjeđi razlog prijema spram rezultata istraživanja Khouli i sur. gdje su sepsa i septički šok iznosili 13% prijema u JIL (11) te Akgun i Millera (24) čija metaanaliza pokazuje kako su sepsa i septički šok najčešći razlozi prijema u JIL uz bakterijske pneumonije i PCP. U ovom istraživanju riječ je o bolesnicima koji su redovito uzimali ART te su im vrijednosti CD4+ limfocita bile uredne uz nisku viremiju što potvrđuje rezultate drugih studija koje pokazuju kako bolesnici s HIV-infekcijom koji redovito uzimaju ART poprimaju profil bolesnika iz opće populacije koji se u JIL-u liječe zbog bolesti nevezanih uz HIV (9,19,23).

Recentne studije prikazale su ohrabrujuće rezultate u korištenju VV ECMO-a kod bolesnika s teškim oblikom ARDS-a čak i kod imunokompromitiranih (25,26). Potreba za VV ECMO-om bila je u manjem udjelu naših pacijenata u kojoj je jedan bolesnik imao smrtni ishod tijekom liječenja dok je 28-dnevno preživljenje kod ostalih bilo 100% što je bolji ishod u odnosu na 67% u istraživanju Colletta i sur. (26). Veliki udio bolesnika (73.0%) u Zavodu bio podvrgnut IMV-u. Potreba za invazivnom mehničkom ventilacijom (IMV) uz zarazu HIV-om predstavlja neovisni prediktor povećanog rizika za smrtnost tijekom hospitalizacije (11). Medijan trajanja primjene

IMV-a sličan je onome u istraživanju koje su proveli Adlakhe i sur. (19) koji prijavljuju medijan trajanja IMV-a u bolesnika primljenih zbog bolesti vezane uz HIV od 6 (3-17) dana. Svi bolesnici koji su imali smrtni ishod tijekom liječenja bili su invazivno mehanički ventilirani. Povećanu vjerojatnost smrtnog ishoda prikazuje Kaplan-Meyerova krivulja na slici 2. e), ali bez statističke značivosti ( $p=0.102$ ). Infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi pokazale su se najčešćim komplikacijama intenzivnog liječenja. Tijekom liječenja u Zavodu IRIS je razvilo 10.8% bolesnika što je nešto niže od grubo procijenjene incidencije od 16% uz glavne rizične čimbenike: visoke razine HIV-RNK, niske razine CD4+ limfocite i naglog porasta CD4+ limfocita po započinjanu ART-a (27).

Sveukupna smrtnost do otpusta bolesnika liječenih u Zavodu bila je 43.2% što je iznad vrijednosti drugih europskih i američki studija u kojima ista iznosi 16 -37% (28–32). Viša stopa smrtnosti do otpusta bolesnika može se interpretirati sa velikim udjelom novodijagnosticiranih HIV-bolesnika, značajnim brojem bolesnika kojima je bila potrebna IMV, niskim serumskim albuminom, visokim rezultatima SMS-ICU i ODIN-a te nepridržavanju ART-a. Navedene čimbenike Adlakha i sur., izuzev vrijednosti SMS-ICU i ODIN-a, povezuju s lošijim ishodom liječenja u JIL-u (19). Premda je medijan liječenja u Zavodu relativno kratak, važno je naglasiti da pojedini bolesnici nerijetko provedu i više mjeseci u sveukupnom bolničkom liječenju.

Iz javnozdravstvenog aspekta nužno je naglasiti važnost potrebe za pojačanim intervencijama u vidu edukacije o načinu sprječavanja zaraze HIV-om, edukacije o dostupnosti i uspješnosti primjene ART te većom dostupnošću pred- i postekspozicijske profilakse, uz veću dostupnost testiranja diljem Republike Hrvatske (33) s ciljem ranog otkrivanja HIV-infekcije i ranim početkom primjene ART-a. S druge strane, od 18 ranije poznatih HIV-bolesnika, njih 12 je koristilo ART prije

prijema u Zavod, a njih 10 se pridržavalo redovitom uzimanju terapije. Premda temeljene na ograničenom uzorku, ovakve brojke sugeriraju ulaganje većih napora prema ostvarivanju cilja 90-90-90 do 2030. godine (6).

Ograničenje ovog istraživanja njegova je retrospektivna priroda zbog čega nije bilo moguće ekstrapolirati sve potrebne podatke niti odrediti aktualne zbrojeve u intenzivnom liječenju poput APACHE II ili SAPS II. Nadalje, u kontekstu primjene ART-a u sklopu JIL-a ne postoje podaci o zabilježenim nuspojavama ili poteškoćama s primjenom terapije. Bez obzira na nedostatke, ova se studija ističe kao prva studija o HIV bolesnicima, njihovim kliničkim značajkama i ishodima intenzivnog liječenja u Republici Hrvatskoj te ju odlikuje posebnost na temelju koje se kroz monocentrično istraživanje mogu pokazati nacionalni podaci o epidemiji HIV-a u kontekstu intenzivnog liječenja, budući da je skrb o HIV bolesnicima u Hrvatskoj centralizirana u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu. Samo istraživanje nameće se kao temelj za daljnji pregled kliničkih značajki i ishoda intenzivnog liječenja bolesnika s HIV/AIDS-om u Hrvatskoj u eri ART-a na većem broju bolesnika, ali i kao nastavak za longitudinalnu prospektivnu studiju u kojoj bi se svakako trebalo uključiti i usporedba bolesnika s HIV/AIDS-om s HIV-negativnim bolesnicima te značajke primjene ART-a u JIL-u.

Tablica 6. Pregled objavljenih radova

AUTOR/ GODINA/DR ŽAVA	BROJ PACIJENATA UKLJUČENIH U STUDIJU	CILJ RADA	VRSTA STUDIJE	ZAKLJUČCI	PITANJA KOJA OSTAJU/OGRAIČENJA
Rosen MJ et al. 1997 SAD (20)	63	Ciljevi rada su bili pregledati stope prijema HIV bolesnika na JIL te identificirati razloge prijema na JIL.	Multicentrič na prospektiv na studija	Raspon indikacija za intenzivnu skrb kod bolesnika s HIV infekcijom je raznolik. PCP je činio samo 16% prijema na ICU, a mehanička ventilacija za PCP i druge respiratorne infekcije bila je povezana s visokom stopom smrtnosti. Suprotno tome, mehanička ventilacija za nepulmonalne poremećaje i prijam na JIL za nepulmonalne dijagnoze bili su povezani s povoljnijim ishodom.	Odsutnost protokola za prijem na JIL. Nedovoljno prijavljivanje bolesnika u studiju. U kohortu nisu bili uključeni bolesnici s AIDS-om.
Khouli H, Afrasiabi A, Shibli M, Hajal R, Barrett CR, Homel P 2005 SAD (11)	259	Odrediti utjecaj prethodnog korištenja ART-a na ishod HIV-bolesnika liječenih na JIL-u.	Retrospekti vni pregled kartona u 3- godišnjem periodu	Uspoređujući bolesnike koji su uzimali ART prije prijema na JIL s onima koji su s terapijom započeli po prijemu, nije pronađena razlika u smrtnosti, potrebi za mehaničkom ventilacijom, duljini boravka u bolnici ili JIL-u, te incidenciji <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonije. Dijagnoza respiratorne infekcije bio je najčešći razlog prijema na JIL (30%). Logistička regresijska analiza pokazala je da su bolesti povezane s HIV-om i mehanička ventilacija značajni neovisni prediktori povećane bolničke smrtnosti.	Retrospektivna i monocentrična studija. U dizajnu studije nije napravljen indikator za provjeru redovitog uzimanja ART-a. Manjak podataka u dugoročnom praćenju.
R Palacios et al. 2006 Španjolska (21)	66	Odrediti kliničke značajke bolesnika zaraženih HIV-om primljenih na odjel intenzivne njege i usporediti ih prije i nakon početka korištenja ART-a.	Retrospekti vna studija	Broj prijema bolesnika s HIV-om i AIDS-om povećao se u eri ART-a. Značajke HIV-pozitivnih pacijenata primljenih na JIL nisu se promijenile: respiratorne bolesti i dalje su najčešći uzrok prijema, smrtnost u bolnici je visoka kod bolesnika s AIDS-om. Dugoročno preživljenje pacijenata na ART-u je dobro.	Retrospektivna i monocentrična studija. Relativno malen uzorak bolesnika uključenih u studiju. Promatran je malen broj parametara vezanih za kliničke značajke i ishode liječenja.
Monnet et al. 2008 Francuska (34)	72	Usporediti kliničke značajke i ishode liječenja HIV-pozitivnih i HIV-negativnih bolesnika s PCP hospitaliziranih od 1993. do 2006.	Retrospekti vna studija	Incidencija <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonije koja zahtijeva intenzivno liječenje povećala se u HIV-negativnih bolesnika od 1993. do 2006. Iako je neinvazivna ventilacija bila potrebna u sličnom udjelu bolesnika sa i bez HIV infekcije, neinvazivna ventilacija nije uspjela u vrlo velikom udjelu HIV negativnih bolesnika, ali se pokazala uspješnim terapijskim izborom u većini HIV pozitivnih bolesnika.	Retrospektivna i monocentrična studija. Modaliteti i izbor ventilacije nisu birani prema unaprijed definiranim smjernicama. Dug period praćenja pokriva različito dostupne modalitete liječenja.

				HIV-negativni status bio je neovisni prediktor smrtnosti bolesnika s kritičnom pneumocističnom upalom pluća.	
Adlakha et al. 2011 UK (19)	192	Odrediti ishode intenzivnog liječenja bolesnika s HIV/AIDS-om u razdoblju 1999.-2009.	Retrospektivna opservacijska studija	Uvođenjem i dostupnošću ART-a za dugoročno liječenje HIV-pozitivnih bolesnika, ishod liječenja na JIL za ovu skupinu bolesnika usporediv je općom skupinom bolesnika. Niži APACHE II, viša razina serumskog albumina, uzimanje ART-a i stanje bez potrebe za MV bili su povezani s poboljšanim preživljavanjem. Podaci koji pokazuju bolji ishod među onima s poznatom dijagnozom HIV infekcije prije primanja na JIL u usporedbi s onima s novodijagnosticiranom HIV infekcijom pri hospitalizaciji ili prijemu na JIL ističu potrebu za identificiranjem pacijenata s nedijagnosticiranom HIV infekcijom u ranijoj fazi kako bi se spriječili njihov skupi prijem u bolnicu i na JIL. Sveukupni dobri ishodi prijema na JIL sugeriraju da bi bolesnike zaražene HIV-om trebalo primiti na JIL ako će liječenje biti od koristi.	Retrospektivna i monocentrična studija. Nesistematično mjerenje razine CD4 limfocita u kriv. Nijedan bolesnik nije započeo s ART-om na JIL-u.
Masia et al. 2017 Španjolska (35)	8789	Odrediti ishode liječenja bolesnika s HIV-om radi bolesti nevezanih uz HIV infekciju te klasificirati bolesti nevezane uz HIV prema težini, kliničkim značajkama. Definirati prognostičke čimbenice bolesnika liječenih na JIL-u zbog bolesti nevezane uz HIV na temelju velike španjolske kohorte CoRIS od 2004. do 2013.	Prospektivna multicentrična kohortna studija.	Bolesti nevezane uz HIV, bez obzira na težinu, povećavaju smrtnost u bolesnika s HIV-om. Postoji razlika u prognostičkim čimbenicima u bolesnika koji su liječeni zbog bolesti nevezane uz HIV i onih koji nisu. Muški spol, dob > 50 godina, koinfekcija virusom hepatitisa C i broj CD4+ limfocita <200/mm <sup>3</sup> pronađeni su kao negativni prognostički čimbenici preživljenja.	
Castro-Lima et al. 2019 Brazil (36)	77	Procijeniti 30-dnevnu HIV-pozitivnih i HIV-negativnih bolesnika koji su stekli nozokomijalnu infekciju tijekom boravka na JIL-u te opisati epidemiološke i mikrobiološke značajke nozokomijalnih infekcija u bolesnika s HIV-om.	Retrospektivna kohortna studija	HIV infekcija nije bila povezana s višom 30-dnevnom smrtnošću u bolesnika liječenih na JIL-u s nozokomijalnom infekcijom. Dob je bila jedini neovisni čimbenik rizika povezan sa smrću. Pneumonija povezana s ventilacijom (VAP) je bila češća u bolesnika s HIV-om, vjerojatno zbog veće učestalosti respiratornih infekcija pri prijemu, s prevladavanjem gram-negativnih organizama.	Retrospektivna studija s malim uzorkom. Predominantno muški uzorak pacijenata onemogućuje ekstrapolaciju podataka na opću populaciju.



## 5. ZAKLJUČAK

Možemo zaključiti da su HIV/AIDS bolesnici zastupljeni u populaciji intenzivnih infektoloških bolesnika s niskom proporcijom. Radi se dominantno o muškarcima koji se javljaju s novootkrivenom uznapredovalom HIV infekcijom i oportunističkim infekcijama, najčešće pneumonijom koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii*. S druge strane bolesnici s ranije poznatom HIV-infekcijom koji redovito uzimaju antiretrovirusnu terapiju poprimaju profil intenzivnih infektoloških bolesnika iz opće populacije te se javljaju zbog stanja nevezanih uz AIDS. Obje skupine pokazuju značajnu potrebu za invazivnom mehaničkom ventilacijom koja se općenito povezuje sa lošijim ishodima liječenja. Velika smrtnost tijekom hospitalizacije i loš funkcionalni status pri otpustu povezani su sa značajnom proporcijom bolesnika s teškim oportunističkim infekcijama i bolestima vezanim uz AIDS, dok dugoročni ishodi liječenja pokazuju dobre rezultate uz redovito pridržavanje antiretrovirusne terapije. Ključna poruka ovog istraživanja jest kako se bolesnici s uznapredovalim HIV-om ili AIDS-om u eri antiretrovirusne terapije mogu imati dobre kratkoročne i dugoročne ishode uz daljnje inzistiranje na prevenciji HIV/AIDS-a i ranom dijagnosticiranju i liječenju HIV-infekcije.

## ZAHVALE

Od srca zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Mariji Santini što me uvela u svijet kliničke znanosti i bila velika pratnja i inspiracija u izradi ovog diplomskog rada. Zahvaljujem se i svim velikanima na čijim ramenima stoji ovaj diplomski rad te svim pojedincima koji su se u proteklih 40 godina borili za bolje sutra osoba koje žive s HIV/AIDS-om.

Bez ljubavi i podrške svoje sestre i roditelja te ostatka obitelji ne bih bio osoba koja danas jesam, i na tome im beskrajno hvala. Posebno zahvaljujem mami što me budila svako jutro i peglala kute, tati što me vozio na svaki ispit za sreću, sestri na propitkivanju o svim aktualnim bolestima i lijekovima i što su imali razumijevanja za moje nezaobilazne predispitne neuroze.

Neizmjerne hvala gospođi Ani Hanžeković Krznarić na svemu što je napravila za mene u proteklih 10 godina, Niki Čorak i Dorotei Tomašević na bezuvjetnoj ljubavi i svim prijateljima koji su me inspirirali, osnaživali i zajedno sa mnom koračali kroz život.

## LITERATURA

1. Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 05. lipanj 1981.;30(21):250–2.
2. Early Release - Reflections on 40 Years of AIDS - Volume 27, Number 6—June 2021 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC [Internet]. [citirano 12. svibanj 2021.]. Dostupno na: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/6/21-0284\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/6/21-0284_article)
3. Weiss RA. How does HIV cause AIDS? Science. 28. svibanj 1993.;260(5112):1273–9.
4. Douek DC, Roederer M, Koup RA. Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS. Annu Rev Med. 2009.;60:471–84.
5. Shafer RW, Vuitton DA. Highly active antiretroviral therapy (HAART) for the treatment of infection with human immunodeficiency virus type 1. Biomed Pharmacother. ožujak 1999.;53(2):73–86.
6. Tharakan SM. Global Trends in HIV/AIDS. :2.
7. Epidemiologija HIV infekcije i AIDS-a u Hrvatskoj | Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. [citirano 14. svibanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/epidemiologija-hiv-infekcije-i-aids-a-u-hrvatskoj/>
8. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. Lancet. 26. srpanj 2008.;372(9635):293–9.
9. Timsit J-F. Open the intensive care unit doors to HIV-infected patients with sepsis. Critical Care. 22. studeni 2005.;9(6):629.
10. Wachter RM, Russi MB, Bloch DA, Hopewell PC, Luce JM. Pneumocystis carinii pneumonia and respiratory failure in AIDS. Improved outcomes and increased use of intensive care units. Am Rev Respir Dis. veljača 1991.;143(2):251–6.
11. Khouli H, Afrasiabi A, Shibli M, Hajal R, Barrett CR, Homel P. Outcome of Critically Ill Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. J Intensive Care Med. 01. prosinac 2005.;20(6):279–85.
12. Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J, Ledergerber B, Kowalska J, Chiesi A, i ostali. Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. J Acquir Immune Defic Syndr. listopad 2010.;55(2):262–70.
13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987.;40(5):373–83.

14. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults [Internet]. [citirano 14. svibanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>
15. Granholm A, Perner A, Krag M, Hjortrup PB, Haase N, Holst LB, i ostali. Simplified Mortality Score for the Intensive Care Unit (SMS-ICU): protocol for the development and validation of a bedside clinical prediction rule. *BMJ Open*. 09. ožujak 2017.;7(3):e015339.
16. Granholm A, Perner A, Krag M, Marker S, Hjortrup PB, Haase N, i ostali. External validation of the Simplified Mortality Score for the Intensive Care Unit (SMS-ICU). *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2019.;63(9):1216–24.
17. Fagon JY, Chastre J, Novara A, Medioni P, Gibert C. Characterization of intensive care unit patients using a model based on the presence or absence of organ dysfunctions and/or infection: the ODIN model. *Intensive Care Med*. 1993.;19(3):137–44.
18. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. svibanj 1988.;19(5):604–7.
19. Adlakha A, Pavlou M, Walker DA, Copas AJ, Dufty N, Batson S, i ostali. Survival of HIV-infected patients admitted to the intensive care unit in the era of highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS*. rujanj 2011.;22(9):498–504.
20. Rosen MJ, Clayton K, Schneider RF, Fulkerson W, Rao AV, Stansell J, i ostali. Intensive care of patients with HIV infection: utilization, critical illnesses, and outcomes. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. siječanj 1997.;155(1):67–71.
21. Palacios R, Hidalgo A, Reina C, de la Torre M, Márquez M, Santos J. Effect of antiretroviral therapy on admissions of HIV-infected patients to an intensive care unit. *HIV Med*. travanj 2006.;7(3):193–6.
22. Dickson SJ, Batson S, Copas AJ, Edwards SG, Singer M, Miller RF. Survival of HIV-infected patients in the intensive care unit in the era of highly active antiretroviral therapy. *Thorax*. studeni 2007.;62(11):964–8.
23. Powell K, Davis JL, Morris AM, Chi A, Bensley MR, Huang L. Survival for patients With HIV admitted to the ICU continues to improve in the current era of combination antiretroviral therapy. *Chest*. siječanj 2009.;135(1):11–7.
24. Akgün KM, Miller RF. Critical Care in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *Semin Respir Crit Care Med*. travanj 2016.;37(2):303–17.
25. Obata R, Azuma K, Nakamura I, Oda J. Severe acute respiratory distress syndrome in a patient with AIDS successfully treated with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: a case report and literature review. *Acute Medicine & Surgery*. 2018.;5(4):384–9.

26. Collett LW, Simpson T, Camporota L, Meadows CI, Ioannou N, Glover G, i ostali. The use of extracorporeal membrane oxygenation in HIV-positive patients with severe respiratory failure: a retrospective observational case series. *Int J STD AIDS*. 01. ožujak 2019.;30(4):316–22.
27. Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 01. travanj 2010.;10(4):251–61.
28. Morquin D, Le Moing V, Mura T, Makinson A, Klouche K, Jonquet O, i ostali. Short- and long-term outcomes of HIV-infected patients admitted to the intensive care unit: impact of antiretroviral therapy and immunovirological status. *Annals of Intensive Care*. 04. srpanj 2012.;2(1):25.
29. Turtle L, Vyakarnam R, Menon-Johansson A, Nelson MR, Soni N. Intensive Care Usage by HIV-Positive Patients in the HAART Era. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2011.;2011:847835.
30. Akgün KM, Tate JP, Pisani M, Fried T, Butt AA, Gibert CL, i ostali. Medical ICU admission diagnoses and outcomes in human immunodeficiency virus-infected and virus-uninfected veterans in the combination antiretroviral era. *Crit Care Med*. lipanj 2013.;41(6):1458–67.
31. Barbier F, Roux A, Canet E, Martel-Samb P, Aegerter P, Wolff M, i ostali. Temporal trends in critical events complicating HIV infection: 1999–2010 multicentre cohort study in France. *Intensive Care Med*. 01. prosinac 2014.;40(12):1906–15.
32. van Lelyveld SFL, Wind CM, Mudrikova T, van Leeuwen HJ, de Lange DW, Hoepelman AIM. Short- and long-term outcome of HIV-infected patients admitted to the intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. rujanj 2011.;30(9):1085–93.
33. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. [Internet]. 2016 [citirano 22. lipanj 2021.]. Dostupno na: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf)
34. Monnet X, Vidal-Petiot E, Osman D, Hamzaoui O, Durrbach A, Goujard C, i ostali. Critical care management and outcome of severe *Pneumocystis pneumonia* in patients with and without HIV infection. *Crit Care*. 2008.;12(1):R28.
35. Masiá M, Padilla S, Moreno S, Barber X, Iribarren JA, Del Romero J, i ostali. Prediction of long-term outcomes of HIV-infected patients developing non-AIDS events using a multistate approach. *PLoS One*. 2017.;12(9):e0184329.
36. Castro-Lima VAC de, Borges IC, Joelsons D, Sales VVT, Guimaraes T, Ho YL, i ostali. Impact of human immunodeficiency virus infection on mortality of patients who acquired healthcare associated-infection in critical care unit. *Medicine (Baltimore)*. lipanj 2019.;98(23):e15801.

## ŽIVOTOPIS

Rođen sam 27. srpnja 1996. godine u Zagrebu. Po završetku osnovne škole upisujem Privatnu klasičnu gimnaziju s pravom javnosti u Zagrebu te 2015. godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Dugogodišnji sam volonter Hrvatskog Crvenog križa, dobitnik nagrade „Volonter godine“ za 2019. godinu, a trenutno obnašam dužnost potpredsjednika Mladih Hrvatskog Crvenog križa i člana Povjerenstva za razvoj volonterstva.

U akademskoj godini 2016./2017. bio sam demonstrator na Katedri za anatomiju. Tijekom studija medicine postajem član Udruge StEPP, u kojoj sam bio predsjednik u akademskoj godini 2018./2019. Kao član StEPP-a uključen u projekt „Oživi me“ dobivam rektorovu nagradu i posebno rektorovo priznanje za poseban doprinos akademskoj i široj zajednici za akademsku godinu 2018./2019 i Hrvatsku veliku nagradu sigurnosti u istoj godini.

Sudjelovao sam na brojnim kongresima i znanstveno-stručnim skupovima među kojima se ističu "Studentski kongres hitne medicine" i „*The heart surgery forum*“.

Koautor sam u znanstvenom radu „*Advances in Understanding the*

*Neurophysiological Function of the Fetus*“ objavljenog 2018. godine u *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*.