

# Uspješnost početnog antiretrovirusnog liječenja u Hrvatskoj u razdoblju od 1998. do 2007. godine

---

Perović Mihanović, Marta

Doctoral thesis / Disertacija

2013

*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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:340865>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-04**



*Repository / Repozitorij:*

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





## **Središnja medicinska knjižnica**

**Perović Mihanović, Marta (2013) *Uspješnost početnog antiretrovirusnog liječenja u Hrvatskoj u razdoblju od 1998. do 2007. godine [The success of initial antiretroviral treatment in Croatia in the period 1998-2007].* Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

<http://medlib.mef.hr/1899>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marta Perović Mihanović**

**Uspješnost početnog  
antiretrovirusnog liječenja u Hrvatskoj  
u razdoblju od 1998. do 2007. godine**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2013.**



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marta Perović Mihanović**

**Uspješnost početnog  
antiretrovirusnog liječenja u Hrvatskoj  
u razdoblju od 1998. do 2007. godine**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2013.**

Disertacija je izrađena u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada:

dr.sc. Josip Begovac, redovni profesor, Katedra za infektologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Najtoplije zahvaljujem voditelju rada, prof.dr.sc. Josipu Begovcu na svesrdnoj podršci, te nesebičnoj pomoći i savjetima pri izradi disertacije.

# SADRŽAJ

POPIS OZNAKA I KRATICA.....	
1. UVOD.....	1
1.1. Klasifikacija zaraze HIV-om.....	2
1.2. Antiretrovirusni lijekovi.....	3
1.3. Ishod antiretrovirusnog liječenja.....	5
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	8
2.1. Primarni ciljevi.....	9
2.2. Specifični ciljevi.....	10
3. HIPOTEZE.....	11
4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA.....	14
4.1. Ispitanici istraživanja.....	15
4.2. Tip istraživanja i mjesto istraživanja.....	15
4.3. Kriteriji uključivanja u istraživanje i kriteriji isključivanja iz istraživanja.....	15
4.4. Laboratorijske metode.....	16
4.4.1. Određivanje HIV-viremije u bolesnika zaraženih HIV-om.....	16
4.4.2. Kvantifikacija HIV 1 RNK.....	16
4.5. Definicije uspjeha i neuspjeha liječenja.....	17
4.6. Glavne varijable u istraživanju.....	18
4.7. Statističke metode.....	20
5. REZULTATI.....	24
5.1. Uzorak.....	25

5.2. Osnovna obilježja bolesnika.....	25
5.3. AIDS prije antiretrovirusnog liječenja.....	31
5.4. Početno antiretrovirusno liječenje u dva razdoblja.....	33
5.5. Analiza preživljenja.....	37
5.6. Preživljenje u dva razdoblja.....	38
5.7. AIDS nakon započinjanja antiretrovirusnog liječenja.....	42
5.8. Multivarijatna analiza preživljenja i pojave AIDS-a nakon započinjanja HAART-a.....	48
5.9. Virusološki uspjeh liječenja.....	51
5.10. Multivarijatna analiza virusološkog uspjeha liječenja.....	62
5.11. Imunološki uspjeh liječenja.....	70
5.12. Promjena antiretrovirusnog liječenja.....	74
5.13. Multivarijatna analiza čimbenika povezanih sa zamjenom ARL.....	85
6. RASPRAVA.....	87
6.1. Preživljenje nakon započinjanja HAART-a.....	88
6.2. Virusološki i imunološki uspjeh liječenja.....	94
6.3. Klinički i imunološki status osoba koje su započele HAART.....	98
6.4. Promjene HAART-a.....	101
6.5. Ograničenja istraživanja.....	104
7. ZAKLJUČAK.....	105
8. SAŽETAK.....	108
9. SUMMARY.....	110
10. LITERATURA.....	112
11. ŽIVOTOPIS.....	121



## **POPIS OZNAKA I KRATICA**

**AIDS-** engl. Acquired Immunodeficiency Syndrome

(hrv. stečeni sindrom imunodeficijencije)

**ARL-** antiretrovirusno liječenje

**anti-HCV-** protutijelo protiv hepatitis C virusa

**bPI-** inhibitor proteaze pojačan ritonavinom

**CCR5-** inhibitor kemokinskog receptora

**CDC-** engl. Centers for Disease Control

(hrv. Centri za kontrolu bolesti)

**CMV-** citomegalovirus

**ELISA-** enzimski imunološka metoda

(engl. Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)

**GEE-** engl. Generalized Estimation Equation

(hrv. općenita analiza procjene)

**HAART-** engl. Highly Active Antiretroviral Treatment

(hrv. vrlo aktivna antiretrovirusna terapija)

**HBsAg-** engl. Hepatitis B surface Antigen

(hrv. površinski antigen hepatitis B virusa)

**HBV-** virus hepatitisa B

**HCV-** virus hepatitisa C

**HIV-** virus humane imunodeficijencije

**HR-** engl. Hazard Ratio

**(hrv. omjer rizika)**

**IKR- interkvartilni raspon**

**IP- interval pouzdanosti**

**i.v.- intravenski**

**MSM- engl. men who have sex with men**

**(hrv. muškarci koji prakticiraju seks s drugim muškarcima)**

**NNRT- nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze**

**NNRT/PI- nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze/ inhibitor proteaze**

**OR- engl. Odds Ratio**

**(hrv. omjer šansi)**

**PI- inhibitor proteaze**

**RNK- ribonukleinska kiselina**

**RT-PCR- engl. Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction**

**(hrv. reverzna transkripcija lančane reakcije polimeraze)**

**RR- relativni rizik**

**SAS- statistički program**

**(engl. Statistical Analysis Software)**

**SZO- Svjetska zdravstvena organizacija**

**SŽS- središnji živčani sustav**

## **1. UVOD**

HIV- bolest je kronični progresivni proces koji započinje ulaskom virusa humane imunodeficijencije u krvotok. Ako se infekcija ne liječi, progresivna replikacija virusa dovodi do uništavanja imunološkog sustava, rezultirajući pojavom oportunističkih infekcija, malignoma i smrću (1). Progresija infekcije prati se uz pomoć imunoloških i virusoloških pokazatelja. Broj limfocita CD4+, specifični pokazatelj stanične imunosti, pouzdan je pokazatelj razvoja simptomatske HIV-infekcije i AIDS-a (engl. acquired immunodeficiency syndrome) (2-7), kao i broj kopija HIV 1 RNK u plazmi (8-10). Započinjanje liječenja vrlo aktivnom antiretrovirusnom terapijom (HAART- engl. highly active antiretroviral treatment) dovodi do smanjenja broja kopija virusne RNK te povećanja broja limfocita CD4+ u plazmi (11, 12). Uvođenjem ovog oblika liječenja došlo je do drastičnog poboljšanja prognoze bolesnika zaraženih HIV-om (13-23).

Hrvatska je zemlja s niskom razinom epidemije HIV-om (24, 25). Oboljeli i zaraženi registrirani su u svim dijelovima zemlje. Centralizirani sustav liječenja provodi se u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu od 1986. Određivanje apsolutnog broja limfocita CD4+ metodom protočne citometrije i mjerenje broja virusnih kopija HIV 1 RNK u plazmi oboljelih dostupno je od 1998. Iste je godine započeto liječenje HAART-om.

### **1.1. Klasifikacija zaraze HIV-om**

Posljednja klasifikacija infekcije HIV-om Centara za kontrolu bolesti (CDC) iz Atlante potječe iz 1993 (26). Ovaj sustav definira tri razine limfocita CD4+ (iznad 500/ $\mu$ L, od 200 do 500/ $\mu$ L i ispod 200/ $\mu$ L) i kliničke kategorije A, B i C (tablica 1.). Klinička kategorija A uključuje asimptomatsku infekciju HIV-om, perzistentnu generaliziranu

limfadenopatiju i akutnu (primarnu) HIV-infekciju, kategorija B klinička stanja koja nisu A ni C, a kategorija C indikatorske bolesti AIDS-a (26). Važno je istaknuti da se klasifikacija temelji samo na broju CD4+ limfocita T, a izrađena je u vrijeme dok se još nije poznavala važnost viremije HIV 1 RNK. Prema ovoj klasifikaciji, bolesnici su kategorizirani na osnovu najnaprednijeg stadija koji su dostigli. Za sada ne postoji mogućnost reklasifikacije bolesnika na temelju kliničkog i imunološkog odgovora na primjenjenu antiretrovirusnu terapiju (27). CDC definira AIDS kao stanja u kategoriji A3, B3, C1, C2 i C3 (26), a Europski centar za epidemiološko praćenje AIDS-a kao stanja u kategoriji C1, C2 i C3 (28).

Tablica 1. Klasifikacija infekcije HIV-om za adolescente i odrasle iz 1993. godine

limfociti CD4+		Kliničke kategorije		
broj/ $\mu$ L	%	A	B	C
$\geq 500$	> 29	A1	B1	C1
200–499	14–28	A2	B2	C2
<200	< 14	A3	B3	C3

## 1.2. Antiretrovirusni lijekovi

Spoznaje o liječenju HIV-infekcije napreduju velikom brzinom. Bolje razumijevanje dinamike replikacije virusa i mehanizama stvaranja rezistencije na lijekove doveli su do pomaka u liječenju, s početne monoterapije do današnje kombinacije lijekova. Vrlo aktivna antiretrovirusna terapija se od 1996. nalazi u široj upotrebi u liječenju bolesnika s HIV-infekcijom (14, 15, 18, 21). Suvremeno liječenje infekcije zahtjeva

poznavanje dinamike virusne replikacije, farmakokinetiku i toksičnost svakog pojedinog lijeka, kao i međuodnos kombiniranih lijekova. Najnovije smjernice za liječenje HAART-om preporučuju upotrebu kombinacije lijekova kojom je moguće postići nedetektabilnu viremiju odnosno manje od 50 kopija/ml plazme (29). Preporučuje se liječenje svih osoba koje imaju neke simptome u svezi s HIV-infekcijom bez obzira na razinu limfocita CD4+/ $\mu$ L krvi i osoba bez simptoma s manje od 350 limfocita CD4+/ $\mu$ L bez obzira na viremiju (29).

U kliničkoj praksi rabe se sljedeće skupine lijekova: 1. nukleozidni analozi koji inhibiraju reverznu transkriptazu virusa, 2. nukleotidni analog koji inhibira reverznu transkriptazu, 3. nenukleozidni analozi koji inhibiraju reverznu transkriptazu, 4. inhibitori virusne proteaze i 5. inhibitori fuzije (30). Nedavno su za primjenu odobreni i inhibitor kemokinskog receptora CCR5 (maravirok) i inhibitor virusne integraze (raltegravir). Preporučuje se primjena inhibitora proteaze ili nenukleozidnih analoga u kombinaciji s dva analoga nukleozida (29, 30).

Broj lijekova se tokom godina povećavao i sada su Hrvatskoj dostupni nukleozidni analozi (zidovudin, lamivudin, zidovudin/lamivudin, stavudin, didanozin, abakavir, abakavir/lamivudin i tenofovir/emtricitabin), nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (nevirapin, efavirenz), inhibitori proteaze (indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavi, darunavir) i inhibitor integraze (raltegravir) (31).

HAART nije jednakomjerno dostupan svim oboljelim osobama. Restrikcije u liječenju prvenstveno se odnose na oboljele u zemljama u razvoju, gdje ujedno živi i najveći postotak HIV pozitivnih bolesnika. Procjenjuje se da u Južnoj Africi živi više od pet milijuna oboljelih (32), od kojih samo 26% prima odgovarajuću terapiju (33). Više je čimbenika koji ograničavaju učinkovitost antiretrovirusnog liječenja u zemljama u razvoju.

Ponajprije su to nedostatak financijskih sredstava, prekidi u opskrbi lijekovima, manjak zdravstvenog kadra i nedovoljna educiranost, koinfekcije, te nemogućnost laboratorijskog monitoriranja bolesnika (34-40). Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je 2010. godine objavila smjernice za liječenje bolesnika u zemljama u razvoju koje preporučuju pojednostavljenje antiretrovirusne terapije kao i minimaliziranje laboratorijskih testova kako bi se smanjio trošak ovakvog oblika liječenja (41). Nada se polaže i u proizvodnju generičkih lijekova koja bi općenito smanjila troškove liječenja ovih bolesnika (42).

### **1.3. Ishod antiretrovirusnog liječenja**

Do sada je pokazano da na ishod antiretrovirusnog liječenja utječu brojni čimbenici. Više istraživanja pokazalo je da su niski broj limfocita CD4+ (18, 43-46), kao i visoka viremija prije započinjanja liječenja loši prognostički čimbenici (18, 45, 47, 48). Međutim, neka istraživanja ističu važnost inicijalnog odgovora na liječenje mjenog pomoću ova dva parametra, kao prognostičkih pokazatelja kasnijeg toka infekcije (49-54). Većina istraživanja uspjeh liječenja HAART-om temelji na ispitivanju bolesnika koji prethodno nisu primali nikakvu terapiju, međutim, istraživači koji su u svojim studijama ispitivali bolesnike prethodno liječene monoterapijom ili dvojnomo terapijom, ustanovili su kako oni imaju lošiju prognozu prilikom liječenja vrlo aktivnom antiretrovirusnom terapijom (43, 44, 50, 55). Studije provedene u zemljama u razvoju uočile su još jedan dodatni čimbenik lošijeg ishoda liječenja. Većina tamošnjih ispitanika uključivana je u studije u uznapredovalom stadiju HIV-bolesti, odnosno s već razvijenim AIDS-indikatorskim bolestima, te se pokazalo da je i to jedan od čimbenika koji utječe na lošiji ishod (18, 34-37). Studije o antiretrovirusnom liječenju u zemljama u razvoju općenito se rijetko provode i svi potencijalni čimbenici koji bi mogli utjecati na ishod terapije još su uvijek nedovoljno

proučeni (55-60). Radi sve šire uporabe antiretrovirusne terapije, nemoguće je izbjeći pojavu stvaranja rezistencije koja također bitno doprinosi prognozi ovih bolesnika (43, 61). Svjetska zdravstvena organizacija ističe važnost praćenja stvaranja rezistencije gdje god je to moguće ostvariti (62). Jensen-Fangel i suradnici uvrđili su da bolesnici s više od 200 limfocita CD4+/ $\mu$ L krvi na početku liječenja HAART-om imaju stopu smrtnosti sličnu bolesnicima koji boluju od ostalih kroničnih bolesti (46). Uspoređujući stope smrtnosti u razvijenim zemljama i zemljama u razvoju, pokazalo se da je stopa smrtnosti u prvih šest mjeseci značajno veća u zemljama trećeg svijeta (58, 63-66) najvjerojatnije radi unapređovalog stadija bolesti prilikom započinjanja liječenja. Međutim, u oba slučaju bolesnici tokom vremena postižu sličan imunološki i virusološki odgovor na terapiju HAART-om (58, 60, 65, 67-69). Studije koje su pratile utjecaj liječenja na pojedine demografske skupine uočile su bolji virusološki oporavak u muškaraca koji prakticiraju seks samo s muškarcima u odnosu na muškarce koji prakticiraju seks samo sa ženama (44). Bolesnici stariji od 50 godina te oni koji su stekli infekciju intravenskom konzumacijom droga također imaju lošiju prognozu (49). Psihosocijalni aspekti u vidu stigmatizacije, diskriminacije i nedostatnog pristupa informaciji također još uvijek imaju bitan utjecaj na tijek i ishod liječenja (70-72). Iako HAART u većini slučajeva dovodi do značajnog smanjenja viremije i oporavka imunološkog sustava u vidu povećanja broja limfocita CD4+ (11, 12), u nekih bolesnika unatoč supresiji viremije ne dolazi do oporavka broja limfocita CD4+ i obratno te se smatra da je ovakav nesklad između virusološkog i imunološkog odgovora povezan s većim rizikom razvoja AIDS-indikatorskih bolesti i smrti (55, 73-75).

Danas u svijetu postoje dva pristupa antiretrovirusnom liječenju. Jedan je javnozdrastveni pristup sa standardiziranim protokolima liječenja SZO koji se provodi u nerazvijenim zemljama svijeta. Drugi je pristup liječenju strogo individualan, a provodi se



u razvijenim zemljama svijeta. Međutim, u mnogim srednje razvijenim zemljama u koje spada i Hrvatska antiretrovirusno liječenje se provodi s individualnim pristupom, ali ograničenim brojem antiretrovirusnih lijekova. Ovo istraživanje smo poduzeli da procijenimo uspješnost početnog antiretrovirusnog liječenja u ovakvom okruženju.

U vlastitom istraživanju očekujemo višu stopu jednogodišnjeg i dvogodišnjeg preživljenja, te bolji klinički, imunološki ishod i virusološki ishod liječenja u skupini bolesnika u kojih je liječenje započeto u razdoblju 2003-2007 u odnosu na bolesnike u kojih je liječenje započeto u razdoblju 1998-2002 iz razloga boljeg i lakšeg pristupa zdravstvenoj skrbi, šireg znanja o HIV-infekciji, veće dostupnosti i manje toksičnosti novijih lijekova, kao i radi bolje kontrole i prevencije razvoja AIDS-indikatorskih bolesti.

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Primarni ciljevi:**

1. Procijeniti stopu jednogodišnjeg i dvogodišnjeg preživljenja nakon započinjanja liječenja vrlo aktivnom antiretrovirusnom terapijom u Hrvatskoj u razdoblju 1998-2007. Odgovoriti na glavno istraživačko pitanje: da li je u razdoblju 1998-2002 preživljenje bilo lošije u odnosu na razdoblje 2003-2007. Dakle, da li je tijekom vremena došlo do poboljšanja preživljenja nakon prve dvije godine antiretrovirusnog liječenja?
2. Procijeniti stopu jednogodišnje i dvogodišnje uspješnosti antiretrovirusnog liječenja mjerilima količine HIV1 RNK u plazmi i imunološkim parametrima (porast broja limfocita CD4+) u Hrvatskoj u razdoblju 1998-2007. Odgovoriti na istraživačko pitanje da li je u razdoblju 1998-2002 uspješnost bila lošija u odnosu na razdoblje 2003-2007. Dakle, da li je tijekom vremena došlo do poboljšanja uspješnosti početnog antiretrovirusnog liječenja?
3. Kakav je klinički i imunološki status osoba koje su započele liječenje vrlo aktivnom antiretrovirusnom terapijom u Hrvatskoj u razdoblju 1998-2007?

## **2.2. Sekundarni ciljevi:**

1. Utvrditi ostale čimbenike preživaljavanja i povoljnog ishoda antiretrovirusnog liječenja nakon prve dvije godine liječenja (dob, spol, rizična skupina, ranija AIDS-indikatorska bolest, niski broj limfocita CD4+, stupanj viremije, mjesto stanovanja, tip antiretrovirusnog liječenja).
2. Koliko je bolesnika promijenilo prvobitno započetu kombinaciju lijekova? Da li ima razlike u usporedbi 1998-2002 i 2003-2007? Koji je bio razlog promjene liječenja? Da li ima razlike u izboru antiretrovirusnih lijekova kod početog liječenja u razdobljima 1998-2002 i 2003-2007?

### **3. HIPOTEZE**

Glavna nulta hipoteza:

nema statistički značajne razlike u ishodu antiretrovirusnog liječenja u odnosu na:

-razdoblje (2003-2007 u usporedbi s 1998-2002)

-dob

-broj limfocita CD4+ kod početka liječenja

-prethodnu AIDS-indikatorsku bolest

-udaljenost mjesta stanovanja od Centra za liječenje (Zagreb)

Glavna alternativna hipoteza:

postoje statistički značajne razlike u ishodu antiretrovirusnog liječenja u odnosu na:

-razdoblje (ispitanici u razdoblju 2003-2007 su se uspješnije liječili u odnosu na razdoblje 1998-2002)

-dob (uspješnost liječenja je u starijih bolesnika lošija)

-broj limfocita CD4+ kod početka liječenja (bolesnici s nižim početnim vrijednostima limfocita se manje uspješno liječe)

-ispitanici koji su imali AIDS-indikatorsku bolest prije započinjanja antiretrovirusnog liječenja imaju manje uspješno početno liječenje

-udaljenost između mjesta stanovanja i Centra za liječenje (ispitanici koji stanuju više od 160 kilometara od Zagreba se manje uspješno liječe)

Analiza podataka uključit će sljedeće pretpostavke:

1. postoji statistički značajna razlika u stopi preživljenja u bolesnika koji su započeli antiretrovirusno liječenje u razdoblju 2003-2007 u odnosu na bolesnike koji su započeli liječenje u razdoblju 1998-2002
2. postoji statistički značajna razlika u ishodu liječenja u bolesnika koji su započeli antiretrovirusno liječenje u razdoblju 2003-2007 u odnosu na bolesnike koji su započeli liječenje u razdoblju 1998-2002
3. nepovoljan ishod antiretrovirusnog liječenja nakon prve dvije godine liječenja povezan je sa:
  - starijom dobi bolesnika
  - heteroseksualnim putem stjecanja HIV-infekcije
  - ranijom AIDS-indikatorskom bolešću
  - sniženim brojem limfocita CD4+
4. mjesto stanovanja (udaljenost od Zagreba, ruralna sredina) i tip antiretrovirusnog liječenja nemaju utjecaj na uspješnost početne antiretrovirusne terapije
5. kada se usporedi početno antiretrovirusno liječenje u razdoblju 1998-2002 s razdobljem 2003-2007 promjene antiretrovirusnog liječenja su bile slično česte
6. kada se usporedi početno antiretrovirusno liječenje u razdoblju 1998-2002 s razdobljem 2003-2007, u razdoblju 1998-2002 je antiretrovirusno liječenje češće započeto kombinacijama koje sadrže inhibitor proteaze
7. nema razlike u uspješnosti antiretrovirusnog liječenja u odnosu na pojedine klase lijekova

#### **4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA**



#### **4.1. Ispitanici istraživanja**

Broj bolesnika koji je bio uključen u istraživanje je iznosio 321 (128 u razdoblju 1998-2002 i 193 u razdoblju 2003-2007).

#### **4.2. Tip istraživanja i mjesto istraživanja**

Radilo se o retrospektivnoj kohortnoj studiji. Istražili klinička, imunološka i virusološka obilježja HIV-pozitivnih bolesnika te ishod antiretrovirusnog liječenja u onih kod kojih je liječenje započeto u dva razdoblja: 1998-2002 i 2003-2007 u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu. Podaci o demografskim čimbenicima, pripadajućim rizičnim skupinama, ranijim AIDS-indikatorskim bolestima, broju limfocita CD4+, stupnju viremije, mjestu stanovanja i tipu antiretrovirusnog liječenja prikupljeni su iz kliničke elektroničke baze podataka koja postoji od 1997. Analizirani su apsolutni broj limfocita CD4+ i broj kopija HIV 1 RNK u plazmi u svih bolesnika u razdoblju od 1. siječnja 1998. do 31. prosinca 2007. koristeći identične metode mjerenja. Hrvatska ima centraliziranu skrb za osobe zaražane HIV-om. Uobičajeno je da se kontrole nakon započinjanja antiretrovirusnog liječenja obavljaju nakon 1 mjesec, potom nakon 2, a potom svaka 3-4 mjeseca.

#### **4.3. Kriteriji uključivanja u istraživanje i isključivanja iz istraživanja**

Kriteriji uključivanja:

- svi bolesnici s dokazanom HIV-1-infekcijom (ELISA i Western blot metodama)
- svi bolesnici stariji od 18 godina
- svi bolesnici u kojih je antiretrovirusno liječenje započeto u razdoblju od 1. siječnja 1998. do 31. prosinca 2007. u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu
- svi bolesnici koji prethodno nisu bili u skrbi u drugoj ustanovi

- bolesnici koji ranije nisu uzimali antiretrovirusne lijekove
- bolesnici koji imaju izmjerenu vrijednost viremije (HIV 1 RNK) i izmjeren broj limfocita CD4+ prije započinjanja liječenja

Kriteriji isključivanja (za istraživanje uspješnosti antiretrovirusnog liječenja):

- trudnoća
- akutna HIV-infekcija

#### **4.4. Laboratorijske metode**

##### **4.4.1. Određivanje HIV-viremije u bolesnika zaraženih HIV-om**

Određivanje HIV-viremije rađeno je u Laboratoriju za molekularnu dijagnostiku i protočnu citometriju Klinike za infektivne bolesti u Zagrebu. Rutinska kvantifikacija limfocita CD4+ analizirana je na protočnom citometru iz uzorka periferne krvi dok su uzorci plazme za kvantifikaciju HIV 1 RNK prikupljeni iz ostataka tog uzorka.

Priprava uzoraka za protočnu citometriju bila je u potpunosti automatizirana primjenom aparata PrepPlus 2 (Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA, USA). Biološki uzorci su pripremljeni za analizu na protočnom citometru metodom pripreve bez ispiranja primjenom aparata T Q-Prep (Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA, USA). Uzorci su analizirani na protočnom citometru Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA, USA) (76).

##### **4.4.2. Kvantifikacija HIV 1 RNK**

Broj kopija HIV 1 RNK/ml plazme bolesnika bio je određen automatiziranom primjenom aparata COBAS Ampliprep/Cobas Amplicor (Roche Diagnostics, USA).

#### 4.5. Definicije uspjeha i neuspjeha liječenja

Uspjehom terapije nakon prve dvije godine liječenja smatrali smo:

- preživljenje
- odsutnost nove AIDS-indikatorske bolesti
- viremiju HIV 1 RNK <400 kopija/ml plazme uz odsutnost novih AIDS-indikatorskih bolesti
- pojava imunorekonstruktivnog sindroma neće se smatrati neuspjehom liječenja

Neuspjehom terapije smatrali smo:

- viremiju HIV 1 RNK >400 kopija/ml plazme u dva uzastopna uzorka
- pojavu nove AIDS-indikatorske bolesti ili recidiv ranije AIDS-indikatorske bolesti
- smrtni ishod

Promjenom terapije smatrali smo bilo koju promjenu lijeka (osim modificiranja doze).

Razlog promjene je bio registriran (virusološki neuspjeh, imunološki neuspjeh, klinički neuspjeh, nuspojava, nestašica lijeka, ostalo).

Definicije promjene HAART-a

Promjene antiretovirusne terapije su klasificirane kao: zamjena najmanje jednog lijeka u terapiji, trajni prekid uzimanja terapije ili prekid terapije  $\geq 4$  tjedna. Prekid terapije manji od 4 tjedna se ne smatra prekidom.

Razlozi za zamjenu ili prestanak uzimanja terapije su:

- 1) terapijski neuspjeh
- 2) razvoj toksičnosti
- 3) odluka bolesnika
- 4) odluka liječnika
- 5) dostupnost lijekova
- 6) ostalo

Nepodnošljivost lijekova ili nuspojave se grupiraju u:

- 1) pojava tegoba od strane gastrointestinalnog sustava
- 2) pojava anemije
- 3) pojava tegoba od strane središnjeg živčanog sustava
- 4) pojava lipoatrofije
- 5) pojava periferne neuropatije
- 6) ostalo

#### **4.6. Glavne varijable u istraživanju**

Mjerenje ishoda liječenja

Sljedeći ishodi antiretrovirusnog liječenja su se analizirali:

1. smrt
2. pojava AIDS-indikatorske bolesti nakon započinjanja HAART-a

3. postizanje <400 kopija/ml plazme; virusološki uspjeh
4. vrijeme do promjene antiretrovirusnog liječenja (ukupno i razlog promjene)
5. porast broja limfocita CD4+, odnosno imunološki uspjeh

U analizi procjene stadija bolesti kada se započelo antiretrovirusno liječenje zavisna varijabla je kasno započinjanje antiretrovirusnog liječenja (AIDS-indikatorska bolesti ili <200 limfocita CD4+ uz odsustvo akutne HIV-infekcije).

Za procjenu čimbenika uspješnosti liječenja korištene su sljedeće nezavisne varijable:

Dob

Spol

Mjesto stanovanja (udaljenost od Centra za liječenje te da li se radi o ruralnoj ili urbanoj sredini)

Ranije postojeća AIDS-indikatorska bolest

Način stjecanja HIV-infekcije

Vrijeme trajanje HIV-infekcije prije započinjanja antiretrovirusnog liječenja

Imunološki status- broj limfocita CD4+ kod započinjanja liječenja

Virusološki status- broj kopija HIV 1 RNK/ml plazme kod započinjanja liječenja

Klinički status- prema definiciji CDC-a iz 1993. godine

Tip antiretrovirusnog liječenja je kategoriziran u:

- 1) kombinacije s nenukleozidnim analogima;
- 2) kombinacije s inhibitorom proteaze pojačanim ritonaviro;
- 3) kombinacija nenukleozidnog analoga s inhibitorom proteaze;

4) kombinacija s inhibitorom proteaze bez ritonavira

5) ostale kombinacije

#### **4.7. Statističke metode**

Kategorijske varijable su prikazane frekvencijama. Kontinuirane varijable smo u slučaju normalne distribucije prikazali aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom, a u slučaju da distribucija nije normalna medijanom i interkvartilnim rasponom. Različite frekvencije su uspoređene hi-kvadrat testom ili Fisherovim egzaktnim testom u slučaju malih brojeva. Kontinuirane varijable s normalnom distribucijom uspoređene su t-testom, a u slučaju odstupanja od normale korišten je Mann-Whitneyev test.

U procjeni virusološke uspješnosti i čimbenika povezanih sa smrtnim ishodom koristili smo se načelom namjeravane analize (engl. intention to treat). To znači da je početna kombinacija lijekova evaluirana do kraja bez obzira na moguće promjene do pojave ishoda. Vrijeme je mjereno od početka antiretrovirusnog liječenja do pojave ishoda ili do 24 mjeseca nakon započinjanja antiretrovirusnog liječenja. Ako bolesnik nije imao niti jedno mjerenje više od jedne godine prije 24 mjeseca smatran je izgubljenim (engl. lost to follow-up).

Za analizu smrtnosti i vremena do pojave AIDS-indikatorske bolesti nakon započinjanja HAART-a prvo smo koristili analiza Kaplan-Meierovom krivuljom.

Za bivarijatnu i multivarijatnu analizu smrtnosti i vremena do prve AIDS-indikatorske bolesti nakon antiretrovirusnog liječenja koristili smo i Coxsov model proporcionalnog hazarda. Adekvatnost modela je bila ispitana te ako se uočila neproporcionalnost, model je bio korigiran uključanjem vremenski-zavisnih varijabli. Glavna prediktorna varijabla je bila razdoblje (1998-2002 u usporedbi s 2003-2007). Ostali prediktori su bili uključeni u

model ovisno o bivarijantnoj analizi. U model smo uključili bazični broj limfocita CD4+, bazičnu viremiju, stadij bolesti, spol i dob. Kako mogu postojati dva razloga lošeg kliničkog ishoda (smrt i pojava AIDS-indikatorske bolesti), u Coxsovom modelu koristili smo metodu kompetitivnog rizika (engl. competing risks).

U bivarijantnoj i multivarijantnoj analizi virusološkog uspjeha i neuspjeha liječenja koristili smo općenitu analizu procjene (GEE od engl. generalized estimation equation). Da bi procijenili uspješnost odnosno neuspješnost liječenja u određenoj vremenskoj točki, kategorizirali smo vrijeme na sljedeći način: 1 mjesec nakon liječenja (15 do 60 dana), 3 mjeseca (61 do 150 dana), 6 mjeseci (151 do 240 dana), 9 mjeseci (241 do 330 dana), 12 mjeseci (331 do 420 dana), 15 mjeseci (421 do 510 dana) i 24 mjeseca (više od 510 dana). U slučaju više mjerenja u jednom razdoblju, uzeli smo posljednje. Postotak uspješno odnosno neuspješno liječenih procijenili smo metodom GEE. Koristili smo analizu prema različitim vremenskim točkama s nadopunjenim podacima koji nedostaju. Podaci u pojedinim vremenskim točkama kod bolesnika kod kojih nedostaju bili su nadopunjeni na sljedeći način:

- ako je nedostajao podatak o viremiji između dvije vremenske točke, on je bio procijenjen na temelju nalaza u te dvije vremenske točke
- ako je između dvije vremenske točke u oba slučaja viremija bila <400 kopija/ml plazme, a bolesnik je redovito dolazio po antiretrovirusnu terapiju, smatrali smo da je i u tim vremenskim točkama terapija bila uspješna
- ako je bolesnik u prvoj vremenskoj točki imati viremiju <400 kopija/ml plazme, a u sljedećem mjerenju >400 kopija/ml plazme, smatrali smo da je neuspjeh doživio kod prve vremenske točke u kojoj nedostaje mjerenje

Učinili smo dvije varijante analize:

U jednoj analizi smo osobe koje su umrle, koje su prekinule terapiju i koje nisu imale naknadna mjerenja tretirali kao virusološki neuspjeh liječenja.

U drugoj analizi smo isključili bolesnike koji su umrli i koji su izgubljeni iz praćenja (engl. lost to follow-up).

U procjeni imunološkog odgovora koristili smo apsolutne vrijednosti limfocita CD4+ u sljedećim vremenskim točkama: bazična vrijednost, nakon 6, 12, 18 i 24 mjeseca. Uzeta je vrijednost limfocita CD4+ najbliža navedenoj vremenskoj točki  $\pm 3$  mjeseca. Imunološki neuspjeh je bio definiran kao  $\leq$  broj limfocita CD4+ u odnosu na bazičnu vrijednost.

U procjeni imunološke uspješnosti liječenja u različitim vremenskim točkama u odnosu na razdoblja, također smo koristili metodu GEE.

Stopu promjene kombinacije antiretrovirusnih lijekova računali smo prema razlozima promjene tako da smo podijelili broj bolesnika s promjenom liječenja s ukupnim brojem godina praćenja. Poissonovu metodu smo koristili za računanje stope i 95% intervala pouzdanosti. Također smo usporedili osnovne značajke bolesnika koji su imali promjene terapije s onima koji nisu imali promjene. U toj analizi koristili smo odgovarajuće statističke testove (Fisherov ili Mann-Whitneyev test za kategorijske odnosno kontinuirane varijable). Promjene terapije smo analizirali odvojeno i zajedno prema tipu promjene. Tip promjene može biti zamjena (kada se jedan ili više lijekova promijenilo) ili prekid terapije. Prekid terapije je definiran kao neuzimanje terapije duže od 4 tjedna. U bivarijatnoj i multivarijatnoj analizi čimbenika povezanih s promjenom liječenja koristili smo Coxsov model za ponavljajuće događaje (77).



Sve analize smo radili statističkim programom SAS verzija 9.1.3. Glavne rezultate smo prikazali Kaplan-Meierovim krivuljama, stopama na 100 godina praćenja, omjerom rizika (HR od engl. Hazard ratio), relativnim rizikom (RR) ili omjerom šansi (OR od engl. Odds ratio) s pripadajućim 95% intervalima pouzdanosti.

## **5.   REZULTATI**

## **5.1. Uzorak**

U razdoblju od 1. siječnja 1998. do 31. prosinca 2007. u Klinici za infektivne bolesti evidentirano je 388 bolesnika kod kojih je započeto liječenje vrlo aktivnom antiretrovirusnom terapijom. Iz analize smo isključili 20 bolesnika koji liječenje nisu započeli u Hrvatskoj, 24 bolesnika koji su prethodno liječeni mono- /dvojnomo terapijom, 14 bolesnika s akutnom HIV 1- infekcijom, 2 bolesnika s HIV 2- infekcijom, 5 djece i 2 trudnice.

Konačan broj bolesnika uključenih u ovo istraživanje iznosio je 321.

## **5.2. Osnovna obilježja bolesnika**

Od 321 bolesnika, 62 (19.3%) su žene i 259 (80.7%) je muškaraca. Prosječna dob prilikom uključivanja u istraživanje bila je 40.0 godina (interkvartilni raspon [IKR] 32.2- 48.3), a prilikom dijagnosticiranja HIV- infekcije bila je 38.0 godina (IKR, 29.8- 47.5). Većina bolesnika se izjasnila da je infekciju stekla heteroseksualnim spolnim putem 149 (46.4%), a potom slijede bolesnici koji su infekciju stekli homo/biseksualnim spolnim putem 130 (40.5%). Intravenskim uživanjem droga zaražen je mali broj bolesnika 20 (6.2%), a u 22 (6.9%) put prijenosa nije utvrđen. Dvije trećine bolesnika 213 (66.4%) stanovnici su urbanih sredina, dok ostatak pripada ruralnom području. Većina bolesnika 180 (56.1%) živi na udaljenosti većoj od 160 km od Centra za liječenje. Središnja kalendarska godina dijagnosticiranja zaraze HIV-om bila je 2002 godina (raspon od 1999 do 2005).

Prema CDC klasifikaciji, kod uključivanja u skrb najveći broj bolesnika kategoriziran je u C3 skupinu 111 (34.6%). Prije započinjanja antiretrovirusnog liječenja 120 (37.4%) bolesnika

imalo je AIDS- indikatorsku bolest. Središnja vrijednost (medijan) limfocita CD4+ prije započinjanja liječenja HAART-om bila je 114.0 stanica/ $\mu$ L krvi (IKR, 35.0- 219.0), a središnja vrijednost viremije bila je 5.3 log<sub>10</sub> kopija/ml plazme (IKR, 4.8- 5.7). Prije započinjanja liječenja HAART-om bazična vrijednost limfocita CD4+ manja od 350 stanica/ $\mu$ L krvi zabilježena je u 310 (96.6%), manja od 200 stanica/ $\mu$ L krvi zabilježena je u 229 (71.3%) bolesnika, a manja od 50 stanica/ $\mu$ L krvi u 108 (33.6%) bolesnika.

Velik broj bolesnika (279, 87.0%, 95% interval pouzdanosti [95% IP] 83% do 90%) postao je nemjerljiv unutar šest mjeseci od započinjanja HAART-a. Bolesnici su najčešće bili liječeni kombinacijama s inhibitorom proteaze 164 (51.1%), 105 (32.7%) je primalo inhibitor proteaze pojačan niskim dozama ritonavira. Početnu kombinacije s nenukleozidnim analogima primalo je 148 (46.1%) bolesnika, a svega 9 (2.8%) bolesnika liječeno je kombinacijom nenukleozidnih analoga s inhibitorom proteaze. U bolesnika liječenih s inhibitorom proteaze najčešće je korištena kombinacija zidovudin-lamivudin-lopinavir 43 (13.4%), potom slijedi kombinacija stavudin-lamivudin-lopinavir 37 (11.5%), te kombinacija zidovudin-lamivudin-indinavir 29 (9.0%). Kod bolesnika liječenih kombinacijom s nenukleozidnim analogima najčešće je korištena kombinacija zidovudin-lamivudin-efavirenz 61 (19.3%), potom kombinacija stavudin-lamivudin-efavirenz 54 (16.8%), te kombinacija zidovudin-lamivudin-nevirapin 16 (4.9%). Kod bolesnika liječenih kombinacijom nenukleozidnih analoga i inhibitora proteaze najčešće je korištena kombinacija efavirenz-indinavir 6 (1.9%).

U većine bolesnika (218, 68.0%) kombinacija lijeka se mijenjala tijekom razdoblja praćenja. Većina bolesnika 123 (38.3%) imala je jednu promjenu, dvije promjene imalo je 56 (17.5%), tri promjene 19 (5.9%), a 16 (5.0%) bolesnika imalo je četiri promjene. Nakon

započinjanja liječenja HAART-om, 18 (5.6%) bolesnika imalo je AIDS- indikatorsku bolest.

Prije započinjanja liječenja 16 (4.9%) bolesnika bili su nositelji HBsAg biljega, a 36 (11.2%) anti-HCV biljega.

Središnja vrijednost (medijan) limfocita CD4+ kod posljednjeg mjerenja prije kraja dvogodišnjeg praćenja iznosila je 343.5 stanice/ $\mu$ L krvi (IKR, 221.5-486.0).

Usporedba bazičnih demografskih i kliničkih karakteristika bolesnika prema razdobljima praćenja prikazana je u tablici 5.1.

Tablica 5.1. Usporedba bazičnih demografskih i kliničkih karakteristika bolesnika prema razdobljima praćenja

<b>Karakteristike</b>	<b>Razdoblje 1998-2002, n=128</b>	<b>Razdoblje 2003-2007, n=193</b>	<b>P vrijednost</b>
Dob	39.3 (33.0-45.9)	40.5 (31.5-49.5)	0.866
Dob kod stjecanja HIV infekcije	36.6 (30.5-45.0)	38.6 (29.6-49.3)	0.491
Muškarci	97 (75.8)	162 (83.9)	0.083
Rizična skupina:			
MSM	43 (33.6)	87 (45.1)	0.048 <sup>a</sup>
hetero	67 (52.3)	82 (42.3)	
i.v. korisnici droga	8 (6.3)	12 (6.2)	
ostalo	10 (7.8)	12 (6.2)	
Kalendarska godina	1999 (1997- 2001)	2004 (2003- 2006)	

Udaljenost od HIV centra (>160 km)	80 (62.5)	100 (51.6)	0.066
Prebivalište u urbanoj sredini (>40 000 st.)	89 (69.5)	124 (64.2)	0.338
Broj limfocita CD4+ prije HAART-a, stanica/ $\mu$ L, medijan IKR	71.5 (23.0-214.0)	132.0 (44.0-219.0)	0.019
Broj limfocita CD4+ $\leq$ 350 stanica/ $\mu$ L	123 (96.1)	188 (96.9)	0.756
Broj limfocita CD4+ $\leq$ 50 stanica/ $\mu$ L	57 (44.5)	51 (26.3)	<0.001
Kategorije limfocita CD4+			
$\leq$ 50 stanica/ $\mu$ L	57 (44.5)	51 (26.3)	<0.001
51-200 stanica/ $\mu$ L	37 (28.9)	84 (43.3)	
$\geq$ 201 stanica/ $\mu$ L	34 (26.6)	58 (30.1)	
Broj limfocita CD4+ nakon 2 god, stanica/ $\mu$ L, medijan , IKR	281.0 (187.0-399.0)	380.0 (261.0-524.0)	<0.001
HBsAg	9 (7.0)	7 (3.6)	0.195
anti- HCV	19 (14.8)	17 (8.8)	0.105
AIDS prije HAART-a	58 (45.3)	62 (31.9)	0.019
AIDS nakon početka	14 (10.9)	4 (2.1)	<0.001

HAART-a			
CDC klasifikacija:			
A1	13(10.2)	15 (7.7)	
A2	22 (17.2)	41 (21.2)	
A3	12 (9.4)	14 (7.2)	
B1	1 (0.8)	3 (1.6)	
B2	9 (7.0)	22 (11.3)	
B3	18 (14.1)	38 (19.6)	
C1		2 (1.0)	
C3	53 (41.4)	58 (30.0)	0.042
Broj promjena terapije:			
0	21 (16.4)	82(42.5)	<0.001
1	52 (40.6)	71 (36.8)	
2	29 (22.7)	27 (14.0)	
3	9 (7.0)	10 (5.2)	
4	17 <sup>b</sup> (13.3)	3 (1.6)	
Liječenje stavudinom	65 (50.8)	77 (39.9)	0.070
Inicijalno postao nemjerljiv <sup>c</sup> :			
Da	100 (78.1)	179 (92.7)	<0.001

- a) usporedba MSM s ostalim rizičnim skupinama
- b) 13 bolesnika s 4 i 4 bolesnika s 5 promjena terapije
- c) unutar 6 mjeseci

Prikazane su frekvencije i postotci, odnosno medijan i interkvartilni raspon

IKR, interkvartilni raspon

Ne postoji statistički značajna razlika u dobi bolesnika prilikom uključivanja u istraživanje, kao niti u dobi bolesnika prilikom stjecanja HIV-infekcije, u udjelu muškaraca u oba razdoblja, u udjelu bolesnika s  $<350$  stanica/ $\mu\text{L}$  na početku liječenja, u udjelu nosioca HBsAg biljega i anti-HCV biljega, u udjelu bolesnika koji žive na udaljenosti  $>160$  km od HIV centra, u udjelu bolesnika koji prebivaju u urbanim sredinama u oba razdoblja praćenja (tablica 5.1). U razdoblju 2003 do 2007 bilo je više osoba koje su se izjasnile da su zarazu HIV-om zadobile seksom između muškaraca u odnosu na razdoblje 1998-2002 ( $p=0.048$ ). Statistički je značajna razlika u broju limfocita CD4+ prije HAART-a i nakon dvogodišnjeg praćenja, u oba slučaja je vrijednost manja u razdoblju 1998-2002. Također je značajna razlika u postojanju AIDS-indikatorske bolesti prije, kao i nakon započinjanja liječenja HAART-om. Veća je pojavnost u razdoblju 1998-2002. Značajna je i razlika u udjelu bolesnika koji prilikom započinjanja liječenja imaju  $<50$  stanica/ $\mu\text{L}$ , veći je udio u razdoblju 1998-2002. Postoji i značajna razlika u broju promjena terapije tijekom razdoblja praćenja. Značajno je veći udio bolesnika u kojih se terapija nije mijenjala u razdoblju 2003-2007. Statistički je značajno da je i veći udio bolesnika u razdoblju 2003-2007 postao inicijalno (unutar 6 mjeseci) nemjerljiv. U razdoblju 1998-2002 u početnom se liječenju češće koristio stavudin u odnosu na razdoblje 2003-2007.



### 5.3. AIDS prije antiretrovirusnog liječenja

Prije započinjanja antiretrovirusnog liječenja, 120 bolesnika imalo je neku od AIDS-indikatorskih bolesti, 58 (48.3%) bolesnika u razdoblju 1998-2002 i 62 (51.7%) bolesnika u razdoblju 2003-2007. Ukupno je zabilježena pojava 20 različitih indikatorskih bolesti. U najvećem broju slučajeva radilo se o pneumocistis jiroveci pneumoniji (28, 23.3%), ezofagealnoj kandidozi (25, 20.8%), tuberkulozi pluća (20, 16.7%), HIV-encefalopatiji (9, 7.5%), tuberkulozi limfnih čvorova (9, 7.5%) i o kriptokoknom meningitisu (9, 7.5%) što je prikazano u tablici 5.2.

Zabilježena je pojava ukupno 36 (24.6%) slučajeva različitih oblika tuberkuloze (tablica 5.2).

Tablica 5.2. AIDS indikatorske bolesti prije početka antiretrovirusnog liječenja. Ukupni broj premašuje broj bolesnika jer su pojedini bolesnici imali više od jedne AIDS-indikatorske bolesti.

AIDS indikatorska bolest	Broj slučajeva	%
Pneumocystis jiroveci pneumonija	28	23.3
Kandidoza ezofagealna	25	20.8
Tuberkuloza pluća	20	16.7
HIV-encefalopatija	9	7.5
Tuberkuloza limfnih čvorova	9	7.5
Kriptokokni meningitis	9	7.5
Imunoblastični limfom	8	6.7
Tuberkuloza diseminirana	7	5.8

Kaposijev sarkom mukokutani	6	5.0
Toksoplazmoza	5	4.2
Progresivna multifokalna leukoencefalopatija	4	3.3
Sindrom propadanja	3	2.5
Citomegalovirusni retinitis	3	2.5
Citomegalovirusni kolitis	2	1.7
Recidivirajuća pneumonija	2	1.7
Invazivni karcinom cerviksa	2	1.7
Limfom središnjeg živčanog sustava	1	0.8
Nedefinirana bolest središnjeg živčanog sustava	1	0.8
Citomegalovirusni mijelitis	1	0.8
Kriptosporidioza	1	0.8

Od ukupno 120 bolesnika, 95 (79.2%) bolesnika imalo je jednu, 24 (20.0%) imalo je dvije i 1 (0.8%) bolesnik imao je tri AIDS- indikatorske bolesti.

U razdoblju 1998-2002 ukupno je 58 bolesnika imalo neku od AIDS-indikatorskih bolesti. Najčešće se radilo o ezofagealnoj kandidozi (15, 25.8%), pneumocistis jiroveci pneumoniji (12, 20.7%), tuberkulozi pluća (8, 13.8 %), te o kriptokoknom meningitisu (8, 13.8%). U ovom razdoblju je 43 (74.1%) bolesnika imalo jednu, 14 (24.1%) bolesnika dvije i 1 (1.72%) bolesnik je imao tri indikatorske bolesti AIDS-a. Ukupno je zabilježena pojava 19 različitih AIDS-indikatorskih bolesti.

U razdoblju 2003-2007 ukupno je 62 bolesnika imalo neku od AIDS-indikatorskih bolesti. Najčešće se radilo o pneumocistis jiroveci pneumoniji (16, 25.8%), tuberkulozi pluća (12, 19.4%) i ezofagealnoj kandidozi (10, 16.1%). Jednu indikatorsku bolest AIDS-a imalo je 52 (83.9%) bolesnika, a dvije 10 (16.1%) bolesnika. Ukupno je zabilježena pojava 15 različitih indikatorskih bolesti AIDS-a.

#### **5.4. Početno antiretrovirusno liječenje u dva razdoblja**

U razdoblju 1998-2002 kao početna antiretrovirusna terapija korištena je ukupno 21 kombinacija lijekova, za razliku od razdoblja 2003-2007 kada je korišteno svega 10 kombinacija. U ranijem razdoblju je većina bolesnika (82, 64.1%) liječena kombinacijom s inhibitorom proteaze, za razliku od kasnijeg razdoblja kada je većina bolesnika (111, 57.5%) liječena kombinacijom s nenukleozidnim analogima (tablica 5.3). U razdoblju 1998-2002 najčešće korištene kombinacije s inhibitorom proteaze bile su zidovudin-lamivudin-indinavir (29, 22.7%), potom stavudin-lamivudin-indinavir (16, 12.5%) i stavudin-lamivudin-indinavir/ ritonavir (14, 10.9%), a najčešće korištene kombinacije s nenukleozidnim analogom bile su stavudin-lamivudin-efavirenz (21, 16.4%) i zidovudin-lamivudin-efavirenz (14, 10.9%) (tablica 5.4). U razdoblju 2003-2007 najčešće korištene kombinacije s inhibitorom proteaze bile su zidovudin-lamivudin-lopinavir (42, 21.8%), te stavudin-lamivudin-lopinavir (35, 18.1%), a najčešće korištene kombinacije s nenukleozidnim analogom bile su zidovudin-lamivudin-efavirenz (47, 24.4%), stavudin-lamivudin-efavirenz (33, 17.1%), te zidovudin-lamivudin-nevirapin (15, 7.8%) (tablica 5.5). U razdoblju 1998-2002 korištene su i kombinacije nenukleozidnih analoga i inhibitora proteaze, za razliku od razdoblja 2003-2007. Najčešće korištena takva kombinacija bila je

kombinacija efavirenz-indinavir (6, 4.7%). Manje od polovice bolesnika (142, 44.1%) liječeno je stavudinom. U razdoblju 1998-2002 je češće korišten u liječenju, kod 65 (50.8%) bolesnika, a u razdoblju 2003-2007 samo kod 77 (39.9%) bolesnika (tablica 5.1).

Tablica 5.3. Najčešće korištene kombinacije antiretrovirusnih lijekova u razdoblju 1998-2002 i 2003-2007

<b>Tip HAART-a</b>	<b>1998-2002, n=128</b>	<b>2003-2007, n=193</b>
Kombinacija s NNRT	37 (28.9)	111(57.5)
Kombinacija s PI	54 (42.2)	5 (2.6)
Kombinacija s bPI	28 (21.9)	77 (39.7)
Kombinacija NNRT/PI	9 (7.0)	

NNRT, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze; PI, inhibitor proteaze; bPI, inhibitor proteaze pojačan ritonavirovom; NNRT/PI, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze/ inhibitor proteaze

Tablica 5.4. Najčešće korištene kombinacije antiretrovirusnih lijekova u razdoblju 1998-2002

<b>Kombinacija s NNRT</b>	<b>N(%)</b>
stavudin-lamivudin-efavirenz	21 (16.4%)
zidovudin-lamivudin-efavirenz	14 (10.9%)
<b>Kombinacija s PI</b>	<b>N(%)</b>
zidovudin-lamivudin-indinavir	29 (22.7%)
stavudin-lamivudin-indinavir	16 (12.5%)
stavudin-lamivudin-indinavir/ ritonavir	14 (10.9%)
<b>Kombinacija NNRT/PI</b>	<b>N(%)</b>
efavirenz-indinavir	6 (4.7%)

NNRT, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze; PI, inhibitor proteaze;

NNRT/PI, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze/ inhibitor proteaze

Tablica 5.5. Najčešće korištene kombinacije antiretrovirusnih lijekova u razdoblju 2003-2007

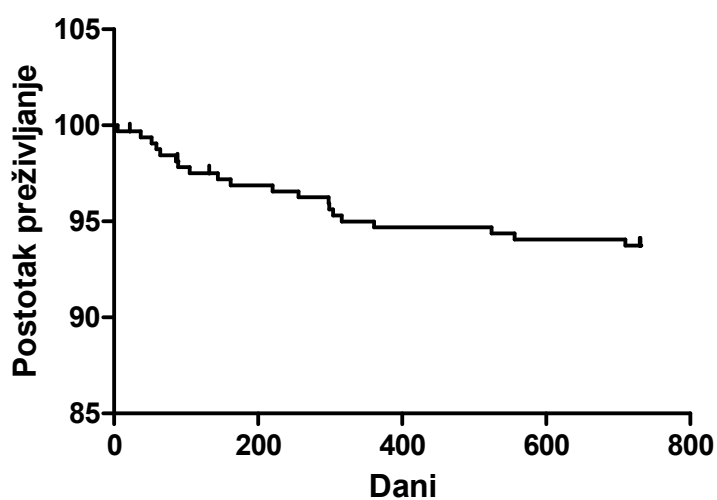
<b>Kombinacija s NNRT</b>	<b>N (%)</b>
zidovudin-lamivudin-efavirenz	47 (24.4%)
stavudin-lamivudin-efavirenz	33 (17.1%)
zidovudin-lamivudin-nevirapin	15 (7.8%)
<b>Kombinacija s PI</b>	<b>N (%)</b>
zidovudin-lamivudin-lopinavir	42 (21.8%)
stavudin-lamivudin-lopinavir	35 (18.1%)

NNRT, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze; PI, inhibitor proteaze

## 5.5. Analiza preživljenja

### *Preživljenje za ukupnu populaciju*

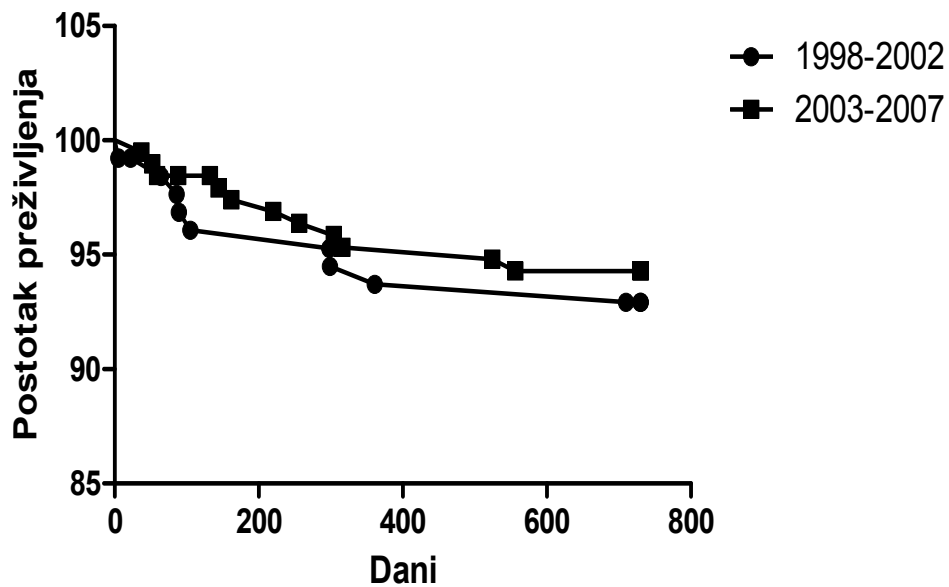
Ukupno je umrlo 20 od 321 bolesnika (6.2%, 95% intervali pouzdanosti [95% IP] 4.0% do 9.5%). Ukupno je dakle preživio 301 bolesnik (93.8%, 95% IP 90.5% do 96.0%). Kaplan-Meierova krivulja preživljenja za svih 321 bolesnika prikazana je na slici 5.1.



Slika 5.1. Kaplan- Meierova krivulja preživljenja za svih 321 bolesnika.

## 5.6. Preživljenje u dva razdoblja

U razdoblju 1998-2002 umrlo je 9 bolesnika, a u razdoblju 2003-2007 11 bolesnika (slika 5.2). Nema statistički značajne razlike u preživljenju u dva razdoblja ( $p= 0.619$ ) (slika 5.2.).



Slika 5.2. Kaplan- Meierova krivulja preživljenja u dva razdoblja.

Kaplan - Meierova procjena preživljenja u pojedinim vremenskim točkama prikazana je u tablici 5.6.



Tablica 5.6. Kaplan - Meierova procjena preživljenja u pojedinim vremenskim točkama

<b>Kaplan - Meierova procjena preživljenja u pojedinim vremenskim točkama</b>						
	<b>1998-2002</b>			<b>2003-2007</b>		
<b>Vrijeme</b>	<b>Ukupno umrlo</b>	<b>Ostalo u riziku</b>	<b>Vjerojatnost preživljenja i 95% IP</b>	<b>Ukupno umrlo</b>	<b>Ostalo u riziku</b>	<b>Vjerojatnost preživljenja i 95% IP</b>
početak	0	128	1,00	0	193	1,00
Nakon 3 mj	4	123	0,97 (0,94, 1,00)	3	189	0,98 (0,97, 1,00)
Nakon 6 mj	5	122	0,96 (0,93, 0,99)	5	186	0,97 (0,95, 1,00)
Nakon 1 god	8	119	0,94 (0,90, 0,98)	9	182	0,95 (0,92, 0,98)
Nakon 2 god	9	0	0,93 (0,89, 0,97)	11	0	0,94 (0,91, 0,98)

IP, interval pouzdanosti

Usporedba pojedinih obilježja bolesnika u odnosu na smrtni ishod prikazana je kao omjer rizika (HR, od engl. hazard ratio) s pripadajućim intervalima pouzdanosti u tablici 5.7.

Tablica 5.7. Usporedba pojedinih obilježja bolesnika u odnosu na smrtni ishod u bivarijatnoj analizi

<b>Varijable</b>	<b>Omjer rizika i 95% IP</b>	<b>P vrijednost</b>
Razdoblje 2003-07 vs 1998-02	0.80 (0.33, 1.94)	0.625
Limfociti CD4 $\leq 75/\mu\text{L}$ vs $>75/\mu\text{L}$ krvi	4.13 (1.50, 11.34)	0.006
AIDS prije da vs ne	10.38 (3.04, 35.43)	<0.001
AIDS poslije da vs ne	4.42 (1.48, 13.22)	0.008
Spol muški vs ženski	0.72 (0.26, 1.97)	0.516
Dob $\geq 50$ vs $<50$ god.	3.97 (1.65, 9.54)	0.002
Živi $\geq 160$ km vs $\leq 160$ km	0.94 (0.39, 2.26)	0.884
Ruralna vs urbana sredina	0.84 (0.32, 2.17)	0.713
Jedna ili više promjena ARL vs niti jedna	–	0.001*
PI vs NNRT	1.10 (0.34, 3.58)	0.873
bPI vs NNRT	0.93 (0.33, 2.62)	0.892
HIV1 RNA $>10^5$ vs $\leq 10^5$ kopija/ml plazme	1.06 (0.41, 2.75)	0.905

IP, interval pouzdanosti; ARL, antiretrovirusno liječenje; PI, inhibitor proteaze; NNRT, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze; bPI, inhibitor proteaze pojačan ritonaviro

\* svi bolesnici koji su umrli imali su promjenu terapije, a niti jedan bolesnik u skupini onih koji nisu imali promjenu nije umro

Čimbenici kao što su spol, mjesto stanovanja, udaljenost od Centra za liječenje, tip antiretrovirusnog liječenja, razdoblje u kojem je započeto liječenje, kao i vrijednost viremije na početku liječenja nisu utjecali na smrtnost. Bolesnici stariji od 50 godina imali su 3.97 puta veći rizik umiranja u odnosu na mlađe bolesnike. Isto tako bolesnici koji su prije započinjanja liječenja imali manje od 75 limfocita CD4/ $\mu$ L krvi imali su 4.13 puta veći rizik umiranja u odnosu na bolesnike s višim brojem CD4 limfocita. Ispitanici s više promjena imali su manji rizik umiranja u odnosu na ispitanike koji nisu imali niti jednu promjenu. Bolesnici koji su imali neku od AIDS-indikatorskih bolesti prije početka liječenja, imali su čak 10.38 puta veći rizik umiranja u odnosu na bolesnike koji nisu imali razvijenu bolest. Isto tako i bolesnici koji su razvili neku od AIDS-indikatorskih bolesti nakon započinjanja antiretrovirusnog liječenja imali su veći rizik umiranja (4.42 puta). Kada su u model bili uključeni i dob i limfociti CD4+ (dihotomizirani na razini 75), dob iznad 50 godina je i dalje bila značajan prediktor umiranja (HR 3.39, 95% IP, 1.40 do 8.20,  $p=0.007$ ) kao i broj limfocita CD4+ (HR 3.71, 95% IP od 1.34 do 10.27,  $p=0.012$ ). Kada su u model bili uključeni i dob i nazočnost ranije AIDS-indikatorske bolesti, dob iznad 50 godina je i dalje bila značajan prediktor umiranja (HR 3.18, 95% IP, 1.32 do 7.68,  $p=0.01$ ) kao i prethodna AIDS-indikatorska bolest (HR 9.27, 95% IP od 2.70 do 31.76,  $p<0.001$ ).

### **5.7. AIDS nakon započinjanja antiretrovirusnog liječenja**

Nakon započinjanja antiretrovirusnog liječenja, 18 bolesnika razvilo je neku od AIDS-indikatorskih bolesti, 14 (77.8%) bolesnika u razdoblju 1998-2002 i 4 (22.2%) bolesnika u razdoblju 2003-2007. Ukupno je bilo 20 AIDS-indikatorskih bolesti, jednu AIDS indikatorsku bolest imalo je 16 (88.9%) bolesnika, a dvije 2 (11.1%) bolesnika. Ukupno je zabilježena pojava 12 različitih indikatorskih bolesti. Najčešće se radilo o tuberkulozi pluća (4, 22.2%) , diseminiranoj tuberkulozi (4, 22.2%), citomegalovirusnom (CMV) retinitisu (2, 11.1%) i imunoblastičnom limfomu (2, 11.1%), što je prikazano u tablici 5.8.

Nakon započinjanja antiretrovirusnog liječenja ukupno je zabilježeno 9 (45.0%) slučajeva pojave različitih oblika tuberkuloze.

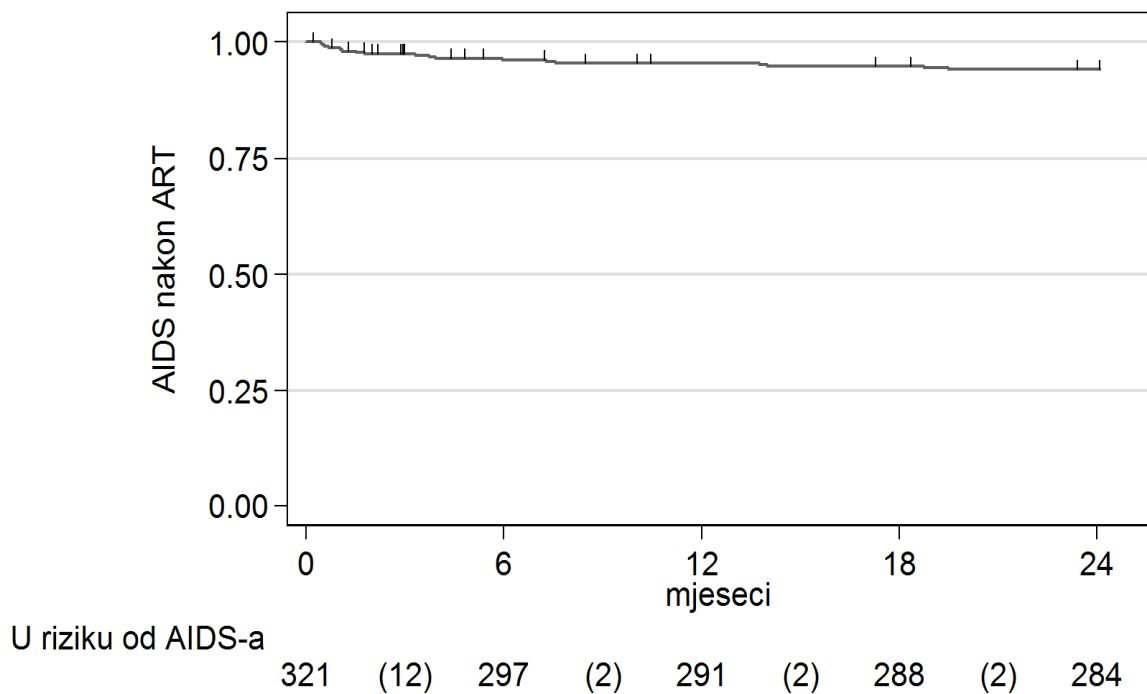
Tablica 5.8. AIDS-indikatorske bolesti poslije početka antiretrovirusnog liječenja. Ukupni broj premašuje broj bolesnika jer su pojedini bolesnici imali više od jedne AIDS-indikatorske bolesti.

AIDS- indikatorska bolest	Broj slučajeva	%
Tuberkuloza pluća	4	22.2
Tuberkuloza diseminirana	4	22.2
Citomegalovirusni retinitis	2	11.1
Imunoblastični limfom	2	11.1
Limfom središnjeg živčanog sustava	1	5.6
Kaposijev sarkom visceralni	1	5.6
<i>Mycobacterium avium</i> kompleks	1	5.6
Pneumocystis jiroveci pneumonija	1	5.6
Progresivna multifokalna leukoencefalopatija	1	5.6
Tuberkuloza središnjeg živčanog sustava	1	5.6
Kriptosporidioza	1	5.6
Toksoplazmoza	1	5.6

U razdoblju 1998-2002 12 (85.7%) bolesnika imalo je jednu AIDS indikatorsku bolest, a dvije je imalo 2 (14.3%) bolesnika. Najčešće se radilo o tuberkulozi pluća (3, 21.4 %), diseminiranoj tuberkulozi (3, 21.4%) i CMV retinitisu (2, 14.3%). Ukupno je zabilježena pojava 11 različitih AIDS- indikatorskih bolesti.

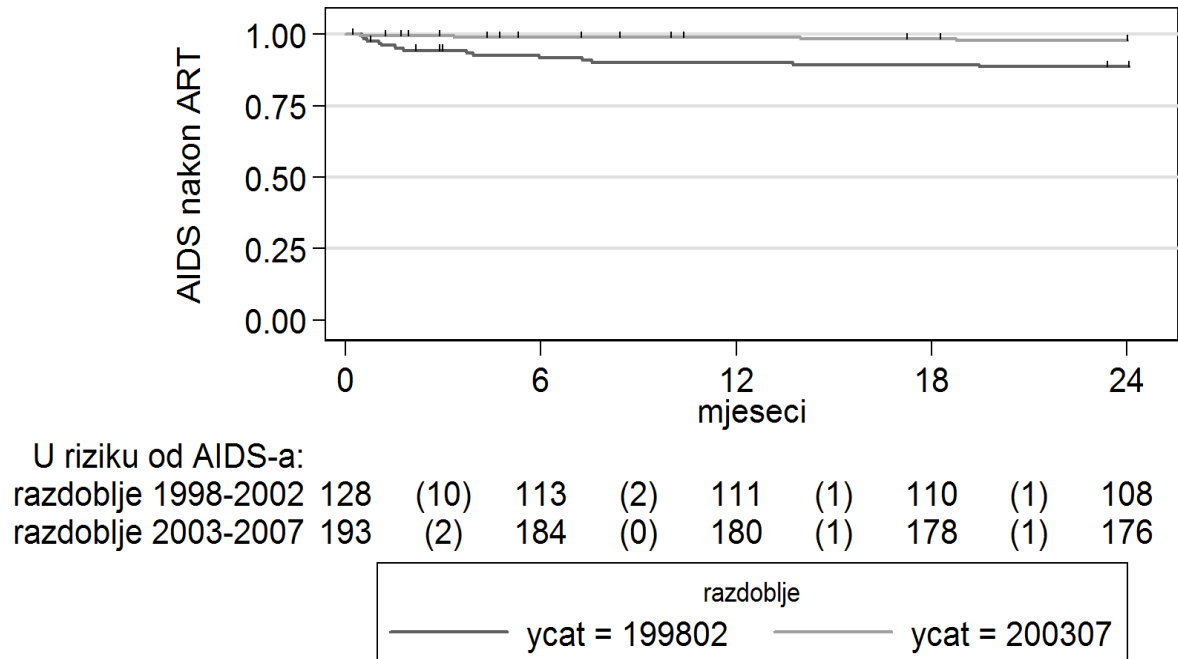
U razdoblju 2003-2007 zabilježena je pojava 4 različite AIDS- indikatorske bolesti, 1 (25.0%) bolesnik je razvio imunoblastični limfom, 1 (25.0%) pneumocistis jiroveci pneumoniju, 1 (25.0%) diseminiranu tuberkulozu, a 1 (25.0%) tuberkulozu pluća.

Na slici 5.3. prikazana je Kaplan- Meierova krivulja procjene pojave AIDS-indikatorskih bolesti nakon započinjanja antiretrovirusnog liječenja za svih 321 bolesnika.



Slika 5.3 Kaplan-Meierova krivulja procjene pojave AIDS-a nakon ART.

Na slici 5.4. prikazana je Kaplan- Meierova procjena pojave AIDS- indikatorskih bolesti nakon započinjanja antiretrovirusnog liječenja u odnosu na dva razdoblja.



Slika 5.4 Kaplan-Meierova krivulja procjene pojave AIDS-a nakon ART u odnosu na razdoblja.

U tablici 5.9. prikazana je usporedba pojedinih obilježja bolesnika u odnosu na rizik pojave AIDS-indikatorske bolesti nakon započinjanja HAART-a.

Tablica 5.9. Usporedba pojedinih obilježja bolesnika u odnosu na rizik pojave AIDS-a nakon započinjanja antiretrovirusne terapije

<b>Varijable</b>	<b>Omjer rizika i 95% IP</b>	<b>P vrijednost</b>
Razdoblje 2003-2007 vs 1998-2002	0.18 (0.06, 0.55)	0.003
Limfociti CD4+ <75/ $\mu$ L vs > 75/ $\mu$ L	2.80 (1.05, 7.46)	0.040
AIDS prije da vs ne	6.53 (2.15, 19.85)	<0.001
Spol muški vs ženski	4.18 (0.56, 31.39)	0.165
Dob $\geq$ 50 vs <50 god.	0.79 (0.23, 2.71)	0.703
Živi $\geq$ 160 km vs $\leq$ 160 km	1.21 (0.47, 3.12)	0.692
Ruralna vs urbana sredina	1.27 (0.49, 3.28)	0.617
Broj promjena ARL	1.92 (1.42, 2.59)	< 0.001
PI vs NNRT	3.04 (1.02, 9.03)	0.046
bPI vs NNRT	1.18 (0.36, 3.86)	0.788
HIV1 RNA $>10^5$ vs $\leq 10^5$ kopija/ml	1.19 (0.42, 3.33)	0.743

ARL, antiretrovirusno liječenje; PI, inhibitor proteaze; NNRT, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze; bPI, inhibitor proteaze pojačan ritonavinom



Razdoblje u kojem su bolesnici započinjali ARL se pokazalo statistički značajno u odnosu na rizik pojave AIDS-a (veći rizik su imali bolesnici koji su liječenje započinjali u razdoblju 1998-2002 u odnosu na bolesnike koji su liječenje započinjali u razdoblju 2003-2007). Bolesnici koji su imali  $<75$  limfocita  $CD4^+/\mu L$  krvi na početku terapije imali su veći rizik za razvoj AIDS-indikatorskih bolesti nakon započinjanja liječenja u odnosu na bolesnike koji su započinjali liječenje s višim vrijednostima limfocita  $CD4^+$ . Isto tako, bolesnici koji su i prije početka liječenja imali neku od AIDS- indikatorskih bolesti, nakon početka liječenja imali su čak 6.53 puta veći rizik za ponovni razvoj bolesti u odnosu na bolesnike koji nisu bili bolesni prije početka liječenja. Veći rizik za razvoj indikatorskih bolesti AIDS-a imali su i bolesnici muškog spola (4.18 puta), bolesnici koji su živjeli na udaljenosti  $>160$  km od Centra za liječenje, stanovnici ruralnih sredina, kao i bolesnici s više promjena antiretrovirusne terapije. Bolesnici koji su liječeni inhibitorom proteaze imali su 3.04 puta veći rizik razvoja bolesti u odnosu na bolesnike koji su bili liječeni nenukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze, a bolesnici koji su liječeni inhibitorom proteaze pojačanim ritonavirovom imali su 1.18 puta veći rizik razvoja bolesti u odnosu na bolesnike liječene nenukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze. Isto tako, bolesnici koji su na početku liječenja imali vrijednost viremije  $>10^5$  kopija/ml plazme imali su veći rizik razvoja bolesti u odnosu na bolesnike s nižim vrijednostima. Dob bolesnika nije imala utjecaja na kasniji razvoj indikatorskih bolesti AIDS-a. Osam je bolesnika imalo AIDS-indikatorsku bolest unutar 3 mjeseca od početka antiretrovirusnog liječenja. Medijan prvih simptoma AIDS-indikatorske bolesti nakon početka antiretrovirusnog liječenja (ARL) bio je 107 dana (IKR, 31 do 230 dana).

## 5.8. Multivarijatna analiza preživljenja i pojave AIDS-a nakon započinjanja HAART-a

U multivarijatnoj analizi smo ukombinirali smrt i pojavu AIDS-indikatorske bolesti nakon započinjanja HAART-a. Ukupno je 37 osoba nakon započinjanja HAART-a razvilo AIDS-indikatorsku bolest ili umrlo. Jedna je osoba nakon razvoja AIDS-indikatorske bolesti preminula, a kao nepovoljan ishod uzeo se datum njezine pojave.

Tri različita modela multivarijatne analize:

- 1) u kojem je ishod AIDS-indikatorska bolest (tablica 5.10.)
- 2) u kojem je ishod smrt (tablica 5.11.)
- 3) u kojem ishod uključuje oba događaja (competing risks) (tablica 5.12.)

Za nepovoljan ishod (AIDS-indikatorska bolest, smrt) je najznačajniji čimbenik bila ranija AIDS-indikatorska bolest.

Tablica 5.10. Model multivarijatne analize u kojem je ishod AIDS-indikatorska bolest

Varijable	Omjer rizika i 95% IP	P vrijednost
Razdoblje 2003-07 vs 1998-02	0.21 (0.07, 0.67)	0.008
Limfociti CD4 <75/ $\mu$ L vs > 75/ $\mu$ L	0.87 (0.24, 2.58)	0.685
AIDS prije da vs ne	6.42 (1.68, 24.58)	0.007
Dob $\geq$ 50 vs <50 godina	0.96 (0.27, 3.40)	0.950

Tablica 5.11. Model multivarijatne analize u kojem je ishod smrt

Varijable	Omjer rizika i 95% IP	P vrijednost
Razdoblje 2003-07 vs 1998-02	1.42 (0.52, 3.89)	0.499
Limfociti CD4 <75/ $\mu$ L vs >75/ $\mu$ L	1.10 (0.36, 3.35)	0.871
AIDS prije da vs ne	6.45 (1.83, 22.70)	0.004
Dob $\geq$ 50 vs <50 godina	2.13 (0.82, 5.52)	0.118

Tablica 5.12. Model multivarijatne analize koji uključuje oba događaja (AIDS-indikatorska bolest, smrt)

Varijable	Omjer rizika i 95% IP	P vrijednost
Razdoblje 2003-07 vs 1998-02	0.59 (0.30, 1.17)	0.129
Limfociti CD4 <75/ $\mu$ L vs >75/ $\mu$ L	0.94 (0.42, 2.13)	0.890
AIDS prije da vs ne	6.44 (2.59, 16.04)	<0.001
Dob $\geq$ 50 vs <50 godina	1.57 (0.76, 3.26)	0.227

Multivarijatna analiza u sva tri modela pokazuje da je najznačajniji prediktor nepovoljnog ishoda (smrt, pojava AIDS- indikatorske bolesti) započinjanje antiretrovirusnog liječenja nakon ili istovremeno s liječenjem oportunističke bolesti AIDS-a. U analizi modela koji je uključivao smrt kao ishod, bolesnici u dobi iznad 50 godina imali su veći rizik umiranja,

ali to nije dalo statističku značajnost. U modelu u kojem je ishod bio pojava AIDS-indikatorske bolesti, razdoblje u kojem je započeto liječenje igralo je značajnu ulogu, te su bolesnici liječeni u razdoblju 2003-2007 u odnosu na bolesnike kod kojih je liječenje započeto u razdoblju 1998-2002 imali 0.21 puta manji rizik (95% IP 0.07 do 0.67) pojave AIDS-indikatorske bolesti nakon započinjanja antiretrovirusnog liječenja.

## 5.9. Virusološki uspjeh liječenja

Korištena je analiza prema različitim vremenskim točkama s nadopunjenim podacima koji nedostaju. Podaci u pojedinim vremenskim točkama kod bolesnika kod kojih nedostaju, bili su nadopunjeni na sljedeći način:

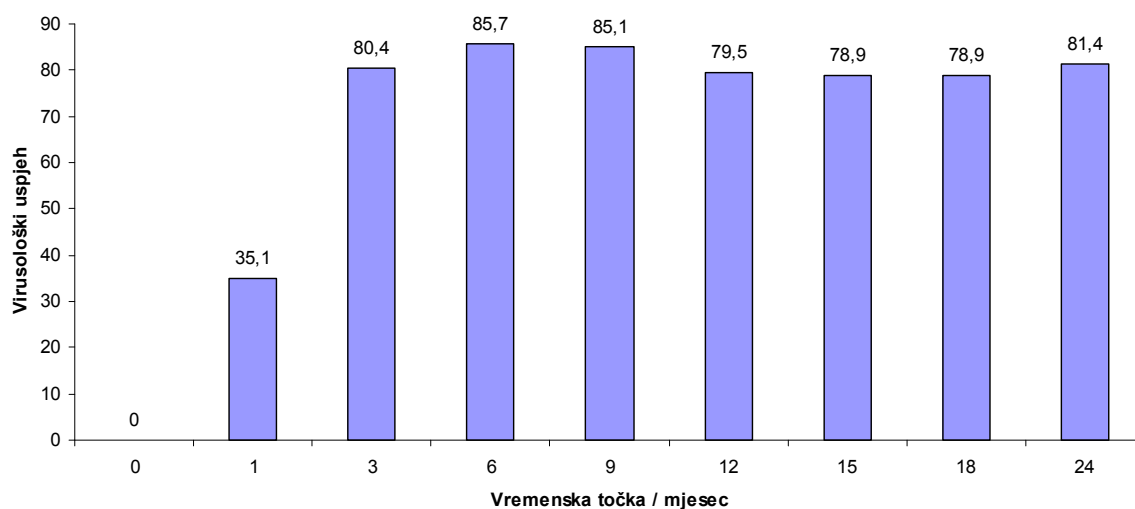
- ako je nedostajao podatak o viremiji između dvije vremenske točke, on je procijenjen na temelju nalaza u te dvije vremenske točke
- ako je između dvije vremenske točke u oba slučaja viremija <400 kopija/ml plazme, a bolesnik je redovito dolazio po antiretrovirusnu terapiju, smatrali smo da je i u tim vremenskim točkama terapija bila uspješna.
- ako je bolesnik u prvoj vremenskoj točki imao viremiju <400 kopija/ml plazme, a u sljedećem mjerenju >400 kopija/ml plazme, smatrali smo da je neuspjeh doživio kod prve vremenske točke u kojoj nedostaje mjerenje.

Dvije varijante analize:

U prvoj varijanti smo osobe koje su umrle, koje su prekinule terapiju i koje nisu imale naknadna mjerenja tretirali kao virusološki neuspjeh liječenja.

U drugoj varijanti smo isključiti bolesnike koji su umrli i koji su bili izgubljeni iz praćenja.

Uspjeh liječenja prema različitim vremenskim točkama prikazan je na slici 5.5.



Slika 5.5. Uspjeh liječenja prema različitim vremenskim točkama.

Analiza s nadopunjenim podacima. Bolesnici koji su umrli, prekinuli liječenje ili su bili izgubljeni iz praćenja (engl. lost to follow up) smatrani su neuspjehom liječenja.

Detalji virusološkog uspjeha liječenja prikazni su u tablicama 5.13.-5.30.

Tablica 5.13. Usporedba obilježja i prosječne virusološke uspješnosti liječenja tijekom prve dvije godine liječenja:

Obilježje:	Uspješnost liječenja		
	Prevalencija (%) i (95% IP)	OR (95% IP)	P vrijednost
Razdoblje			
1998-2002	73.0 (66.4-78.8)	1	
2003-2007	86.5 (81.7-90.2)	2.4 (1.46-3.84)	<0.001
AIDS-indikatorska bolest prije ARL			
da	72.7 (65.4-79.9)	0.43 (0.26-0.69)	<0.001
ne	86.2 (81.7-89.7)	1	
Broj CD4+ limfocita >75/ $\mu$ L prije ARL			
da	83.9 (78.9-87.9)	1	
ne	77.5 (71.0-82.9)	0.66 (0.41-1.06)	0.088
Dob >50 god. prije ARL			
da	81.6 (72.2-85.3)	1	
ne	79.5 (69.9-86.6)	0.87 (0.49-1.56)	0.646
Viremija HIV1 RNK			

>100 000 kopija/ml plazme			
da	82.9 (78.4-86.7)	1.43 (0.87-2.36)	0.162
ne	77.3 (69.3-83.6)	1	
Inicijalno liječenje s NNRT	86.8 (81.3-90.9)	4.14 (2.36-7.28)	<0.001
Inicijalno liječenje s bPI	86.0 (79.2-90.8)	3.85 (2.10-7.06)	<0.001
Inicijalno liječenje s drugim kombinacijama	61.4 (52.1-69.9)	1	
Udaljenost od HIV Centra >160 km			
da	78.7 (73.3-83.4)	0.69 (0.43-1.14)	0.146
ne	84.2 (78.3-88.7)	1	
Rizična skupina			
MSM	86.0 (80.0-90.0)	1	
ostali	77.9 (72.5-82.4)	0.58 (0.34-0.96)	0.035
Prebivalište u urbanoj sredini (>40 000 st.)			
da	82.6 (76.1-87.7)	1	
ne	80.4 (75.4-84.6)	1.16 (0.71-1.91)	0.559
Spol:			
muškarci	82.7 (78.5-86.2)	1.63 (0.92-2.90)	0.096



žene	74.6 (63.8-83.0)	1	
Koinfekcija s HBV i/ili HCV			
da	74.0 (63.5-82.5)	0.61 (0.34-1.08)	
ne	82.4 (78.2-86.0)	1	0.088

ARL, antiretrovirusno liječenje; NNRT, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze; bPI, inhibitor proteaze pojačan ritonaviro; HBV, virus hepatitisa B; HCV, virus hepatitisa C

U bivarijatnoj analizi virusološkog uspjeha korištena je općenita analiza procjene (GEE od engl. generalized estimation equation)

Uspješnost terapije je definirana kao <400 kopija HIV 1 RNK/ml plazme.

Bolesnici koji su umrli, prekinuli liječenje ili su izgubljeni iz praćenja (engl. lost to follow up) tretirani su kao neuspjeh liječenja. Podaci koji su nedostajali su nadopunjeni.

Tablica 5.14. Virusološka uspješnost liječenja u odnosu na prethodnu ili istovremenu nazočnost AIDS- indikatorske bolesti u odnosu na različite vremenske točke tijekom praćenja

Vrijeme od početka liječenja (mjeseci):	Uspješnost liječenja:		
	Imao AIDS (prevalencija)	Nije imao AIDS (prevalencija)	P vrijednost
6	0.79 (0.71-0.86)	0.89 (0.84-0.93)	0.017
12	0.71 (0.62-0.78)	0.85 (0.79-0.89)	0.004
18	0.67 (0.59-0.75)	0.86 (0.80-0.90)	<0.001
24	0.73 (0.65-0.80)	0.86 (0.80-0.90)	0.008

Tablica 5.15. Virusološka uspješnost liječenja u odnosu na razdoblje 1998-2002 i 2003-2007 u odnosu na različite vremenske točke tijekom praćenja.

Vrijeme od početka liječenja (mjeseci):	Uspješnost liječenja:		
	Razdoblje 1998-2002	Razdoblje 2003-2007	P vrijednost
6	0.79 (0.71-0.85)	0.90 (0.84-0.93)	0.009
12	0.70 (0.61-0.77)	0.86 (0.80-0.90)	<0.001
18	0.70 (0.61-0.77)	0.85 (0.79-0.89)	0.002
24	0.74 (0.66-0.81)	0.85 (0.80-0.90)	0.013

Tablica 5.16. Virusološka uspješnost liječenja u odnosu na visinu viremije u odnosu na različite vremenske točke tijekom praćenja:

Vrijeme od početka liječenja (mjeseci):	Uspješnost liječenja:		
	Viremija >100 000 kopija HIV1 RNA/ml plazme	Viremija <100 000 kopija HIV1 RNA/ml plazme	P vrijednost
6	0.86 (0.80-0.90)	0.85 (0.77-0.91)	0.903
12	0.81 (0.76-0.86)	0.75 (0.66-0.83)	0.187
18	0.81 (0.75-0.85)	0.74 (0.65-0.82)	0.157
24	0.84 (0.78-0.88)	0.75 (0.66-0.83)	0.067

Tablica 5.17. Virusološka uspješnost liječenja u odnosu na inicijalno započeto antiretrovirusno liječenje u odnosu na različite vremenske točke tijekom praćenja:

Vrijeme od početka liječenja (mjeseci):	Uspješnost liječenja:			
	NNRT	bPI	ostalo	P vrijednost
6	0.89 (0.83-0.93)	0.88 (0.80- 0.93)	0.74 (0.62-0.83)	0.026
12	0.86 (0.79-0.91)	0.87 (0.79-0.92)	0.54 (0.43-0.66)	<0.001
18	0.86 (0.80-0.91)	0.85 (0.77-0.90)	0.53 (0.41-0.64)	0.001
24	0.86 (0.79-0.90)	0.85 (0.77-0.91)	0.65 (0.53-0.75)	0.009

NNRT, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze; bPI, inhibitor proteaze pojačan ritonaviro

Tablica 5.18. Virusološka uspješnost liječenja u odnosu na pripadnost rizičnoj skupini u odnosu na različite vremenske točke tijekom praćenja:

Vrijeme od početka liječenja (mjeseci):	Uspješnost liječenja:		
	MSM	ostali	P vrijednost
6	0.88 (0.81-0.92)	0.84 (0.78-0.88)	0.331
12	0.86 (0.79-0.91)	0.75 (0.68-0.81)	0.015
18	0.85 (0.77-0.90)	0.75 (0.68-0.81)	0.038
24	0.85 (0.78-0.90)	0.78 (0.72-0.83)	0.100

MSM, engl. Men who have sex with men

Tablica 5.19. Virusološka uspješnost liječenja u odnosu na visinu limfocita CD4+ (broj stanica >75/ $\mu$ L krvi) prije započinjanja HAART-a u odnosu na različite vremenske točke tijekom praćenja:

Vrijeme od početka liječenja (mjeseci):	Uspješnost liječenja:		
	>75/ $\mu$ L	<75/ $\mu$ L	P vrijednost
6	0.88 (0.82-0.92)	0.82 (0.74-0.87)	0.141
12	0.82 (0.76-0.87)	0.76 (0.68-0.82)	0.132
18	0.82 (0.76-0.87)	0.74 (0.66-0.81)	0.072
24	0.83 (0.77-0.88)	0.78 (0.71-0.84)	0.304

Tablica 5.20. Virusološka uspješnost liječenja u odnosu na visinu limfocita CD4+ (broj stanica >50/ $\mu$ L krvi) prije započinjanja HAART-a u odnosu na različite vremenske točke tijekom praćenja:

Vrijeme od početka liječenja (mjeseci):	Uspješnost liječenja:		
	>50/ $\mu$ L	<50/ $\mu$ L	P vrijednost
6	0.87 (0.82-0.91)	0.81 (0.73-0.88)	0.164
12	0.80 (0.74-0.85)	0.78 (0.69-0.85)	0.600
18	0.80 (0.74-0.85)	0.76 (0.67-0.83)	0.368
24	0.82 (0.76-0.86)	0.80 (0.71-0.86)	0.657

Tablica 5.21. Virusološka uspješnost liječenja u odnosu na dob prije započinjanja HAART-a u odnosu na različite vremenske točke tijekom praćenja:

Vrijeme od početka liječenja (mjeseci):	Uspješnost liječenja:		
	<50 godina	> 50 godina	P vrijednost
6	0.85 (0.81-0.89)	0.85 (0.74-0.92)	0.941
12	0.80 (0.75-0.84)	0.78 (0.66-0.86)	0.678
18	0.79 (0.74-0.84)	0.78 (0.66-0.86)	0.786
24	0.82 (0.77-0.86)	0.78 (0.66-0.86)	0.428

Tablica 5.22. Virusološka uspješnost liječenja u odnosu na prebivalište u odnosu na različite vremenske točke tijekom praćenja:

Vrijeme od početka liječenja (mjeseci):	Uspješnost liječenja:		
	Urbana sredina (>40 000 st.)	Ruralna sredina (<40 000 st.)	P vrijednost
6	0.84 (0.78-0.88)	0.89 (0.81-0.94)	0.205
12	0.79 (0.73-0.84)	0.81 (0.72-0.87)	0.725
18	0.78 (0.72-0.83)	0.81 (0.72-0.87)	0.587
24	0.81 (0.75-0.86)	0.81 (0.72-0.87)	0.886

Tablica 5.23. Virusološka uspješnost liječenja u odnosu na spol u odnosu na različite vremenske točke tijekom praćenja:

Vrijeme od početka liječenja (mjeseci):	Uspješnost liječenja:		
	Muškarci	Žene	P vrijednost
6	0.88 (0.83-0.91)	0.74 (0.62-0.84)	0.007
12	0.80 (0.75-0.85)	0.76 (0.64-0.85)	0.432
18	0.80 (0.75-0.84)	0.74 (0.62-0.84)	0.323
24	0.83 (0.78-0.87)	0.74 (0.62-0.84)	0.131

Tablica 5.24. Virusološka uspješnost liječenja u odnosu na koinfekciju s virusima hepatitisa B i C (HBV, HCV, HBV+HCV) u odnosu na različite vremenske točke tijekom praćenja:

Vrijeme od početka liječenja (mjeseci):	Uspješnost liječenja:		
	S koinfekcijom	Bez koinfekcije	P vrijednost
6	0.83 (0.70-0.91)	0.86 (0.81-0.89)	0.667
12	0.65 (0.50-0.77)	0.82 (0.77-0.86)	0.007
18	0.71 (0.57-0.82)	0.80 (0.75-0.85)	0.145
24	0.77 (0.63-0.87)	0.82 (0.77-0.86)	0.455

HBV, virus hepatitisa B; HCV, virus hepatitisa C

Tablica 5.25. Virusološka uspješnost liječenja u odnosu na udaljenost od Centra za liječenje u odnosu na različite vremenske točke tijekom praćenja:

Vrijeme od početka liječenja (mjeseci):	Uspješnost liječenja:		
	Udaljenost <160 km	Udaljenost >160 km	P vrijednost
6	0.87 (0.81-0.92)	0.84 (0.78-0.89)	0.401
12	0.84 (0.77-0.89)	0.76 (0.69-0.82)	0.097
18	0.82 (0.75-0.88)	0.76 (0.69-0.82)	0.182
24	0.84 (0.77-0.89)	0.79 (0.72-0.84)	0.278

### 5.10. Multivarijatna analiza virusološkog uspjeha liječenja

Tablica 5.26. Model multivarijatne analize u koji su uključeni prethodna AIDS-indikatorska bolest i bazična vrijednost limfocita:

Karakteristike	Omjer šansi i 95% IP	P vrijednost
Razdoblje		
1998-2002	1.02 (0.53-1.96)	0.961
2003-2007	1	
AIDS prije HAART-a		
da	1	
ne	2.65 (1.36-5.17)	0.004
CD4+ limfociti u $\mu\text{L}$ / krvi		
<75	1	
$\geq 75$	1.04 (0.53-2.04)	0.903
Tip početnog HAART-a		
NNRT	3.83 (1.89-7.74)	<0.001
bPI	3.70 (1.69-8.10)	<0.001
ostale kombinacije	1	
Rizična skupina		
MSM	1.49 (0.84- 2.63)	0.170
ostali	1	

NNRT, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze; bPI, inhibitor proteaze pojačan ritonaviroom; MSM, engl. Men who have sex with men



\* analiza je uključivala bazičnu vrijednosti HIV 1 RNA i vremenske točke tijekom razdoblja praćenja (6, 12, 18 i 24 mjeseca).

Tablica 5.27. Model multivarijatne analize u koji je uključena prethodna AIDS-indikatorska bolest bez bazične vrijednosti limfocita CD4+:

Karakteristike	Omjer šansi i 95% IP	P vrijednost
Razdoblje		
1998-2002	1.01 (0.53-1.93)	0.976
2003-2007	1	
AIDS prije ARL-a		
da	1	
ne	2.71 (1.57-4.65)	<0.001
Tip početnog ARL-a		
NNRT	3.82 (1.89-7.72)	<0.001
bPI	3.67(1.69-7.98)	<0.001
ostale kombinacije	1	
Rizična skupina		
MSM	1.49 (0.84- 2.63)	0.169
ostali	1	

ARL, antiretrovirusno liječenje; NNRT, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze;

bPI, inhibitor proteaze pojačan ritonaviro; MSM, engl. Men who have sex with men

\* analiza je uključivala bazičnu vrijednosti HIV 1 RNA i vremenske točke tijekom razdoblja praćenja (6, 12, 18 i 24 mjeseca)

Tablica 5.28. Model multivarijatne analize u koji je uključena bazična vrijednost limfocita bez prethodne AIDS-indikatorske bolesti:

Karakteristike	Omjer šansi i 95% IP	P vrijednost
Razdoblje		
1998-2002	0.99 (0.52-1.89)	0.983
2003-2007	1	
CD4 limfociti/ $\mu$ L krvi		
<75	1	
$\geq$ 75	1.74 (1.03-2.96)	0.039
Tip početnog HAART-a		
NNRT	3.91 (1.97-7.74)	<0.001
bPI	4.03 (1.87-8.70)	<0.001
ostale kombinacije	1	
Rizična skupina		
MSM	1.49 (0.86- 2.60)	0.157
ostali	1	

NNRT, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze; bPI, inhibitor proteaze pojačan ritonaviroom; MSM, engl. Men who have sex with men

\* analiza je uključivala bazičnu vrijednosti HIV 1 RNA i vremenske točke tijekom razdoblja praćenja (6, 12, 18 i 24 mjeseca)

Oni bolesnici koji su umrli ili kojima su nedostajali podaci, smatrani su neuspjehom liječenja.

Kada su u model bili uključeni i postojanje ranije AIDS-indikatorske bolesti i bazična vrijednost limfocita, češće smo nalazili uspješnost liječenja kod viših vrijednosti viremije.

U modelu u kojem je uključena samo bazična vrijednost limfocita, nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na stupanj viremije.

Od 139 bolesnika koji su imali bazičnu vrijednost CD4+ limfocita  $<75$  stanica/ $\mu$ L krvi, 95 bolesnika je imalo AIDS-indikatorsku bolest (68%). To je razlog zašto nam bazična vrijednost limfocita u modelu u koji je uključena i prethodna AIDS-indikatorska bolest više nije statistički značajna.

Od 120 bolesnika koji su prije ili istovremeno sa započinjanjem ARL imali razvijenu AIDS-indikatorsku bolest, 95 bolesnika imalo je bazičnu vrijednost limfocita  $<75$  stanica/ $\mu$ L (79%).

Tablica 5.29. Usporedba obilježja i prosječne uspješnosti liječenja tijekom prve dvije godine liječenja u bolesnika koji su imali mjerenja u odgovarajućim vremenskim točkama (bez nadopunjenih podataka):

Obilježje:	Uspješnost liječenja		
	Prevalencija (%) i (95% IP)	OR (95% IP)	P vrijednost
Razdoblje			
1998-2002	83.2 (77.2-87.8)	1	
2003-2007	94.3 (90.7-96.6)	3.35 (1.74-6.44)	< 0.001
AIDS-indikatorska bolest prije ARL-a			
da	90.5 (85.0-94.1)	1	
ne	89.5 (85.3-92.5)	1.12 (0.59-2.12)	0.073
Broj CD4+ limfocita >75/ $\mu$ L prije ARL-a			
da	89.7 (85.3-92.9)	1	
ne	89.9 (84.9-93.4)	1.03 (0.55-1.90)	0.938
Dob >50 god. prije ARL-a			
da	92.5 (85.8-96.2)	1	
ne	89.1 (85.4-92.0)	1.50 (0.68-3.33)	0.310
Viremija HIV1 RNK >100 000 kopija/ml			

plazme			
da	91.3 (87.7-93.9)	1.64 (0.86-3.11)	0.131
ne	86.5 (79.2-91.4)	1	
Inicijalno liječenje s NNRT	95.8 (92.9-97.5)	8.70 (4.29-17.61)	<0.001
Inicijalno liječenje s bPI	92.8 (86.8-96.2)	4.93 (2.22-10.98)	<0.001
Inicijalno liječenje s drugim kombinacijama	72.2 (62.7-80.1)	1	
Udaljenost od HIV Centra >160 km			
da	88.0 (83.2-91.6)	0.64 (0.34-1.21)	0.171
ne	91.9 (87.4-94.9)	1	
Rizična skupina			
MSM	93.9 (89.8-96.4)	1	
ostali	86.8 (82.1-90.5)	0.43 (0.22-0.84)	0.013
Prebivalište u urbanoj sredini (>40 000 st.)			
da	89.9 (86.0-92.9)	1	
ne	89.5 (83.5-93.5)	0.96 (0.50-1.83)	0.896
Spol			
muškarci	91.7 (88.7-94.0)	2.53 (1.24-5.14)	0.010
žene	81.5 (70.3-89.1)	1	

Bolesnici s koinfekcijom HBV+HCV, HBV ili HCV			
da	82.8 (73.8-89.1)	0.4)7 (0.27-0.9	0.022
ne	91.1 (87.6-93.7)	1	

ARL, antiretrovirusno liječenje; NNRT, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze;  
bPI, inhibitor proteaze pojačan ritonavirovom; MSM, engl. Men who have sex with men;  
HBV, virus hepatitisa B; HCV, virus hepatitisa C

U bivarijatnoj analizi virusološkog uspjeha korištena je općenita analiza procjene (GEE od engl. generalized estimation equation)

Uspješnost terapije je definirana kao <400 kopija HIV1 RNK/ml plazme.

Bolesnici koji su umrli, prekinuli liječenje ili su bili izgubljeni iz praćenja (engl. lost to follow up) su cenzurirani. Uključeni su, dakle, samo bolesnici s aktualnim mjerenjima.

Tablica 5.30. Uspješnost liječenja u odnosu na razdoblje 1998-2002 i 2003-2007 u odnosu na različite vremenske točke tijekom praćenja:

Vrijeme od početka liječenja (mjeseci):	Uspješnost liječenja:				
	Broj bolesnika (N)	Razdoblje 1998-2002	Broj bolesnika (N)	Razdoblje 2003-2007	P vrijednost
6	105	0.85 (0.77-0.91)	163	0.95 (0.91-0.98)	0.005
12	93	0.78 (0.69-0.85)	132	0.94 (0.87-0.97)	<0.001
18	79	0.81 (0.72-0.87)	123	0.94 (0.89-0.97)	0.002
24	103	0.85 (0.76-0.90)	143	0.94 (0.89-0.97)	0.018

\* radi se samo o aktualno izmjerenim vrijednostima. Među onima koji su evaluirani u pojedinim vremenskim točkama, uspješnost liječenja u pojedinim razdobljima je visoka, a kreće se oko 95% u razdoblju 2003-2007.

### 5.11. Imunološki uspjeh liječenja

U razdoblju 2003-2007 su bolesnici imali u prosjeku 84.7 limfocita CD4+ više nego u razdoblju 1998-2002 ( $p < 0.001$ ). Vrijednosti limfocita CD4+ u različitim vremenskim točkama i razdobljima su prikazane u tablici 5.31.

Tablica 5.31. Limfociti CD4+ u različitim vremenskim točkama i razdobljima:

Vrijeme od početka liječenja (mjeseci):	Razdoblje:			
	1998-2002		2003-2007	
	N	Medijan i IKR	N	Medijan i IKR
0	128	72 (23-214)	193	132 (44-219)
6	111	207 (124-330)	172	274 (178-377)
12	114	234 (166-333)	177	344 (237-459)
18	104	289 (200-397)	168	370 (285-507)
24	86	291 (187-399)	113	368 (246-512)

IKR, interkvartilni raspon



U razdoblju 2003-2007 su bolesnici imali porast limfocita CD4+ u odnosu na bazičnu vrijednost u prosjeku za 65.7 stanica više nego u usporedbi s razdobljem 1998-2002 (p=0.002). Porast broja limfocita CD4+ u odnosu na bazičnu vrijednost u različitim vremenskim točkama i razdobljima prikazan je u tablici 5.32.

Tablica 5.32. Porast broja limfocita CD4+ u odnosu na bazičnu vrijednost u različitim vremenskim točkama i razdobljima:

Vrijeme od početka liječenja (mjeseci):	Razdoblje:			
	1998-2002		2003-2007	
	N	Medijan i IKR	N	Medijan i IKR
6	111	96 (48-170)	172	145 (83-222)
12	114	122 (74-212)	177	198 (128-299)
18	104	169 (91-247)	168	241(148-330)
24	86	189 (101-284)	113	236 (154-351)

IKR, interkvartilni raspon

Imunološki neuspjeh je definiran kao jednak ili manji broj limfocita CD4+ u odnosu na bazičnu vrijednost (prikazan je u tablici 5.33.). Rađena je analiza GEE, u model je uključena i bazična vrijednost limfocita CD4+.

Tablica 5.33. Imunološki neuspjeh ARL u različitim vremenskim točkama u dva razdoblja:

Vrijeme od početka liječenja (mjeseci):	Razdoblje				
	1998-2002		2003-2007		p vrijednost
	N	Imunološki neuspjeh (%)	N	Imunološki neuspjeh (%)	
6	111	13.5	172	5.8	0.023
12	114	7.9	177	2.8	0.033
18	104	6.7	168	1.8	0.027
24	86	4.7	113	4.4	0.904

Postotak broja limfocita CD4+ ispod 200/ $\mu$ L krvi u različitim vremenskim točkama u odnosu na dva razdoblja prikazan je u tablici 5.34. Rađena je analiza GEE. Iz tablice je vidljivo da je postotak osoba s <200 limfocita CD4+ bio veći u različitim vremenskim točkama u razdoblju 1998-2002.

Tablica 5.34. Postotak broja limfocita CD4+ ispod 200/ $\mu$ L krvi u različitim vremenskim točkama u odnosu na dva razdoblja:

Vrijeme od početka liječenja (mjeseci):	Razdoblje:				
	1998-2002		2003-2007		p vrijednost
	N	Limfociti CD4+ ispod 200/ $\mu$ L krvi (%)	N	Limfociti CD4+ ispod 200/ $\mu$ L krvi (%)	
0	128	72.7	193	69.4	0.534
6	111	45.9	172	30.2	0.002
12	114	34.2	177	16.9	<0.001
18	104	25.0	168	11.9	0.001
24	86	29.1	113	9.7	<0.001

## 5.12. Promjena antiretrovirusnog liječenja

Usporedba bolesnika koji su imali najmanje jednu, u odnosu na bolesnike koji nisu imali niti jednu promjenu terapije prikazan je u tablici 5.35.

Tablica 5.35. Usporedba bolesnika koji su imali najmanje jednu, u odnosu na bolesnike koji nisu imali niti jednu promjenu terapije

<b>Karakteristike</b>	<b>Bolesnici bez promjene terapije n=103</b>	<b>Bolesnici s barem jednom promjenom terapije n=218</b>	<b>P vrijednost</b>
Postali nemjerljivi unutar 6 mj. od započinjanja HAART-a	101 (98.1)	178 (81.7)	<0.001
Muškarci	85 (82.5)	174 (79.8)	0.650
Dob $\geq$ 50 godina	18 (17.5)	49 (22.5)	0.378
Razdoblje 1998-2002	21 (20.4)	107 (49.1)	
Razdoblje 2003-2007	82 (79.6)	111 (50.9)	<0.001
Dob kod započinjanja HAART-a, medijan IKR	36.2 (29.2-47.7)	41.2 (34.0-48.9)	0.002
Dob kod stjecanja HIV-infekcije, medijan IKR	34.0 (27.5-46.5)	39.2 (30.9-48.3)	0.004

Kalendarska godina, medijan IKR	2004.0 (2003.0-2006.0)	2003.0 (2000.0-2005.0)	0.001
Rizična skupina:			0.015
MSM	52 (50.5)	78 (35.8)	
hetero	39 (37.9)	110 (50.5)	
i.v. korisnici droga	4 (3.9)	16 (7.3)	
ostalo	8 (7.8)	14 (6.4)	
Udaljenost od HIV centra (>160 km)	44 (42.7)	136 (62.4)	0.001
Prebivalište u urbanoj sredini (>40 000 st.)	69 (67.0)	144 (66.1)	0.900
Broj limfocita CD4+ prije HAART-a, stanica/ $\mu$ L, medijan IKR	172.0 (96.0-220.0)	66.0 (28.0-209.0)	<0.001
Viremija HIV1 RNK prije HAART-a, br. kopija/ml plazme, medijan IKR	5.2 (4.8-5.5)	5.4 (4.9-5.9)	0.011
Broj limfocita CD4+ >350 stanica/ $\mu$ L	3 (2.9)	6 (2.8)	>0.999
Broj limfocita CD4+ >200 stanica/ $\mu$ L	36 (35.0)	56 (25.7)	0.112
Broj limfocita CD4+	87 (84.5)	126 (57.8)	<0.001

>50 stanica/ $\mu$ L			
HIV1 RNK>5log <sub>10</sub>	66 (64.1)	155 (71.1)	0.245
Kategorije limfocita CD4+			<0.001
≤50 stanica/ $\mu$ L	16 (15.5)	92 (42.2)	
51-200 stanica/ $\mu$ L	51 (49.5)	70 (32.1)	
≥201 stanica/ $\mu$ L	36 (35.0)	56 (25.7)	
Broj limfocita CD4+ nakon 2 godine, stanica/ $\mu$ L, medijan, IKR	441 (281.0-538.0)	313 (203-421)	<0.001
HBsAg	6 (5.8)	10 (4.6)	0.596
anti-HCV	8 (7.8)	28 (12.8)	0.255
AIDS prije HAART-a	13 (12.6)	107 (49.1)	<0.001
AIDS nakon početka HAART-a	0	18 (8.3)	0.001
Umrli	0	20 (9.2)	<0.001
Inicijalna HAART:			<0.001
Kombinacija NNRT/PI	1 (1.0)	8 (3.7)	
Kombinacija s NNRT	57 (55.3)	91 (41.7)	
Kombinacija s PI	6 (5.8)	53 (24.3)	
Kombinacija s bPI	39 (37.9)	66 (30.3)	
Liječenje stavudinom	10 (9.7)	132 (60.6)	<0.001

MSM, engl. Men who have sex with men; i.v., intravenski; HBsAg, površinski antigen hepatitis B virusa; anti-HCV, protutijelo protiv hepatitis C virusa; NNRT, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze; NNRT/PI, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze /inhibitori proteaze; PI, inhibitor proteaze; bPI, inhibitor proteaze pojačan ritonaviroom; MSM, engl. Men who have sex with men; HBV, virus hepatitisa B ; HCV, virus hepatitisa C

Prikazane su frekvencije i postotci, odnosno medijan i interkvartilni raspon  
IKR, interkvartilni raspon

Bolesnici bez promjene terapije su u većem postotku slučajeva postajali inicijalno nemjerljivi u odnosu na bolesnike koji su imali promjene terapije, što je dalo statističku značajnost ( $p < 0.001$ ). Bolesnici koji su imali promjene terapije su bili češći u razdoblju 1998-2002 nego u razdoblju 2003-2007. Bolesnici koji su imali promjenu terapije su bili stariji kod stjecanja HIV-infekcije ( $p = 0.004$ ), kao i kod započinjanja liječenja HAART-om ( $p = 0.002$ ). Bolesnici koji nisu imali promjene u terapiji su započinjali liječenje u recentnijim godinama (medijan 2004. godina), u odnosu na bolesnike koji su imali promjene u terapiji (medijan 2000. godina). MSM populacija je imala rjeđe promjene u terapiji u odnosu na bolesnike zaražene heteroseksualnim putem ( $p = 0.015$ ). Bolesnici koji su živjeli na većoj udaljenosti od HIV centra (udaljenost  $> 160$  km) su imali češće promjene u terapiji, što je također bilo statistički značajno ( $p = 0.001$ ). Bolesnici s promjenama u terapiji su imali niže početne vrijednosti limfocita CD4+ ( $p < 0.001$ ) i višu vrijednost viremije ( $p = 0.011$ ) u odnosu na bolesnike koji nisu imali promjene u terapiji. Također su bolesnici s promjenama u terapiji imali statistički značajno nižu prosječnu vrijednost

limfocita CD4<sup>+</sup> nakon dvogodišnjeg razdoblja praćenja u odnosu na bolesnike bez promjene terapije ( $p < 0.001$ ). Bolesnici koji su započinjali liječenje s vrijednostima limfocita CD4  $< 50$  stanica/ $\mu$ L krvi su imali češće promjene terapije ( $p < 0.001$ ). Također su češće promjene terapije imali bolesnici koji su prije započinjanja ARL imali razvijenu neku od AIDS-indikatorskih bolesti ( $p < 0.001$ ), koji su obolijevali od AIDS- indikatorskih bolesti nakon početka ARL ( $p = 0.001$ ), te bolesnici koji su umrli tijekom dvogodišnjeg razdoblja praćenja ( $p < 0.001$ ). Češće promjene terapije imali su i bolesnici kod kojih je inicijalna terapija započeta kombinacijama NNRT/PI ili samo kombinacijama s PI. Bolesnici liječeni stavudinom su imali češće promjene terapije u odnosu na bolesnike kod kojih stavudin nije bio uključen u početnu kombinaciju lijekova ( $p < 0.001$ ). Nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na spol, dob, prebivalište, započinjanje liječenja kod viših vrijednosti limfocita CD4<sup>+</sup> ( $> 350$  stanica/ $\mu$ L krvi odnosno  $> 200$  stanica/ $\mu$ L krvi), u odnosu na više bazične vrijednosti viremije (HIV1 RNA  $> 10^5$  kopija/mL plazme), te na koinfekciju hepatitis virusima B i C.



Stopa promjene terapije tijekom prve dvije godine liječenja HAART-om prikazana je u tablici 5.36.

Tablica 5.36. Stopa promjene terapije tijekom prve dvije godine liječenja HAART-om:

<b>Tip promjene:</b>	<b>Prva godina Stopa promjene/ 100 godina praćenja i 95% IP</b>	<b>Druga godina Stopa promjene/ 100 godina praćenja i 95% IP</b>	<b>Obje godine Stopa promjene/ 100 godina praćenja i 95% IP</b>
Sve	82.3 (72.7-93.1)	42.7 (35.8-50.9)	63.0 (57.0-69.7)
Zamjena	58.1 (50.2-67.3)	29.6 (24.0-36.6)	44.2 (39.2-50.0)
Prekid	18.0 (13.8-23.4)	6.5 (4.2-10.3)	12.4 (9.9-15.6)
Ponovno uzimanje	6.2 (4.0-9.7)	6.5 (4.2-10.3)	6.4 (4.6-8.8)

Ukupno je bilo 376 promjena terapije tijekom dvogodišnjeg razdoblja praćenja.

U prvoj godini praćenja bilo je 252 promjene, a u drugoj godini praćenja 124 promjene terapije.

U prvoj godini praćenja je promjena tipa zamjene lijeka bilo 178, a u drugoj godini 86 (RR 1.96, 95% IP 1.52-2.54,  $p < 0.001$ ).

U prvoj godini je promjena tipa prekida liječenja bilo 55, a u drugoj godini 19 (RR 2.75, 95% IP 1.63-4.63,  $p < 0.001$ ).

U prvoj godini je ponovno započinjanje liječenja bilo u 19 slučajeva, a u drugoj također u 19 slučajeva.

Svi bolesnici su praćeni tijekom 597 godina praćenja, u prvoj godini tijekom 306, a u drugoj godini tijekom 290 godina praćenja.

U prvoj godini praćenja je stopa promjene terapije bila viša nego u drugoj godini praćenja, odnosno u prvoj godini je bilo više zamjena i prekida liječenja u odnosu na drugu godinu praćenja. Bilo je općenito više zamjena lijeka nego prekida terapije (RR 3.57, 95% IP 2.76-4.62,  $p < 0.001$ ) za oba razdoblja.

Najčešće zamjene lijekova bile su:

- 1) stavudin u abakavir (N= 47/264)
- 2) stavudin u zidovudin (N= 32/264)
- 3) lamivudin u zalcitabin (N= 16/264)
- 4) zalcitabin u lamivudin (N= 14/264)
- 5) indinavir u indinavir pojačan ritonavirovom (N= 12/264)
- 6) zidovudin u stavudin (N= 11/264)
- 7) lopinavir u efavirenz (N= 10/264)

Što se tiče promjena lijeka, najčešće se radilo o zamjeni stavudina.

Prema tipu zamjene, najčešće se radilo o zamjeni lijeka unutar klase.

Najviše zamjena lijeka bilo je radi:

- 1) toksičnosti (N= 121/264)
- 2) odluke liječnika (N= 99/264)
- 3) dostupnosti lijeka (N= 26/264).

Najčešće toksičnosti bile su razvoj:

- 1) neuropatije (N= 29/121)
- 2) lipoatrofije (N= 26/121)
- 3) nuspojava od strane gastrointestinalnog sustava (N= 21/121)
- 4) nuspojava od strane središnjeg živčanog sustava (N= 13/121)
- 5) anemije (N= 11/121)

Najčešće prekidane kombinacije bile su:

- 1) stavudin-lamivudin-efavirenz (N= 16/74)
- 2) zidovudin-lamivudin-indinavir (N= 10/74)
- 3) zidovudin-lamivudin-efavirenz (N= 18/74)

Čimbenici povezani s obje promjene zajedno(zamjena i prekid liječenja) tijekom prve dvije godine liječenja prikazani su zajedno u tablici 5.37., a čimbenici povezani sa svakom promjenom pojedinačno tijekom prve dvije godine liječenja prikazani su u tablici 5.38. (Coxsova analiza s ponavljajućim događajima).

Tablica 5.37. Čimbenici povezani sa zamjenama i prekidima liječenja tijekom prve dvije godine liječenja (obje promjene zajedno):

Obilježja:	Zamjene i prekidi liječenja	
	Omjer rizika (HR) i 95% IP	P vrijednost
Razdoblje: 1998-2002 vs 2003-2007	1.89 (1.53-2.34)	<0.001
Prebivalište u urbanoj vs ruralnoj sredini:	1.04 (0.82-1.31)	0.767
Udaljenost od HIVCentra <160 km vs >160 km	0.76 (0.60-0.96)	0.020
Rizična skupina MSM vs ostali	0.87 (0.68-1.10)	0.233
Odsustvo vs prisustvo AIDS indikatorske bolesti prije ARL-a	0.54 (0.44-0.67)	<0.001
Dob prije ARL-a:		
0-35 god.	0.68 (0.51-0.91)	0.009
36-45 god.	0.88 (0.69-1.13)	0.314
>45 god.	1	
HIV1 RNA <100 000 vs >100 000 kopija/ml plazme prije ARL-a	0.87 (0.68-1.12)	0.282
Odsustvo vs prisustvo HBsAg	0.90 (0.51-1.60)	0.720
Odsustvo vs prisustvo anti-HCV	0.83 (0.56-1.15)	0.253
Broj CD4+ limfocita/ μL prije početka ARL-a		
>200 vs <200	0.77 (0.60-0.99)	0.041
>50 vs <50	0.66 (0.53-0.82)	<0.001
Inicijalno ARL:		
NNRT vs ostali	0.45 (0.35-0.57)	<0.001
bPI vs ostali	0.53 (0.41-0.70)	<0.001
Liječenje stavudinom:		
da vs ne	0.52 (0.41-0.65)	<0.001

MSM, engl. Men who have sex with men; ARL, antiretrovirusno liječenje; HBsAg, površinski antigen hepatitis B virusa; anti-HCV, protutijelo protiv hepatitis C virusa; NNRT, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze; bPI, inhibitor proteaze pojačan ritonaviro

Tablica 5.38. Čimbenici povezani sa zamjenama i prekidima liječenja tijekom prve dvije godine liječenja (svaka promjena pojedinačno):

Obilježja:	Zamjena terapije		Prekid terapije	
	Omjer rizika (HR) i 95% IP	P vrijednost	Omjer rizika (HR) i 95% IP	P vrijednost
Razdoblje: 1998-2002 vs 2003-2007	1.80 (1.41-2.29)	<0.001	2.26 (1.41-3.62)	<0.001
Prebivalište u urbanoj vs ruralnoj sredini:	1.00 (0.77-1.29)	0.991	1.18 (0.72-1.94)	0.509
Udaljenost od HIV Centra <160 km vs >160 km	0.79 (0.61-1.03)	0.081	0.65 (0.41-1.05)	0.077
Rizična skupina MSM vs ostali	0.96 (0.74-1.25)	0.767	0.59 (0.35-0.97)	0.038
Odsustvo vs prisustvo AIDS indikatorske bolesti prije ARL-a	0.55 (0.43-0.70)	<0.001	0.53 (0.33-0.84)	0.007
Dob prije ARL:				
0-35 god.	0.63 (0.45-0.89)	0.008	0.86 (0.49-1.51)	0.560
36-45 god.	0.90 (0.68-1.18)	0.435	0.82 (0.47-1.45)	0.501
>45 god.	1		1	
HIV1 RNA <100 000 vs >100 000 kopija/ml plazme prije ARL-a	0.73 (0.54-0.98)	0.036	1.50 (0.92-2.45)	0.103

Odsustvo vs prisustvo HBsAg	1.05 (0.52-2.15)	0.886	0.59 (0.28-1.26)	0.173
Odsustvo vs prisustvo antiHCV	0.79 (0.56-1.12)	0.187	0.97 (0.50-1.85)	0.915
Broj CD4+ limfocita/ $\mu$ L prije početka ARL-a				
>200 vs <200	0.68 (0.50-0.92)	0.013	1.12 (0.68-1.85)	0.656
> 50 vs <50	0.62 (0.49-0.79)	<0.001	0.81 (0.51-1.31)	0.395
Inicijalno ARL:				
NNRT vs ostali	0.45 (0.34-0.59)	<0.001	0.44 (0.27-0.73)	0.001
bPI vs ostali	0.63 (0.47-0.85)	0.002	0.27 (0.14-0.52)	<0.001
Liječenje stavudinom:				
da vs ne	2.22 (1.71-2.89)	<0.001	0.83 (0.52-1.32)	0.421

MSM, engl. Men who have sex with men; ARL, antiretrovirusno liječenje; HBsAg, površinski antigen hepatitis B virusa; anti-HCV, protutijelo protiv hepatitis C virusa; NNRT, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze; bPI, inhibitor proteaze pojačan ritonaviirom

### 5.13. Multivarijatna analiza čimbenika povezanih sa zamjenom ARL

Multivarijatna analiza čimbenika povezanih sa zamjenom ARL prikazana je u tablici 5.39.

Korištena je Coxsova analiza s ponavljajućim događajima.

Tablica 5.39. Multivarijatna analiza čimbenika povezanih sa zamjenom ARL

Obilježje	Omjer rizika i 95% IP	P vrijednost
Razdoblje:		
1998-2002	1.30 (1.00-1.68)	0.047
2003-2007	1	
Rizična skupina:		
MSM	1.19 (0.95-1.58)	0.135
ostali	1	
Tip ARL:		
NNRT	0.58 (0.43-0.79)	<0.001
bPI	0.75 (0.55-1.03)	0.077
ostale kombinacije	1	
Udaljenost od HIV Centra:		
≥160 km	0.87 (0.69-1.10)	0.240
<160 km	1	
Dob prije početka ARL-a:		
<35 godina	0.72 (0.53-0.99)	0.040
36-45 godina	0.84 (0.66-1.07)	0.162

>45 godina	1	
Prethodna AIDS-indikatorska bolest i primjena stavudina:		
Nije imao AIDS i nije primao stavudin	0.40 (0.29-0.57)	<0.001
Imao AIDS i nije primao stavudin	0.72 (0.48-1.08)	0.108
Nije imao AIDS i primao je stavudin	0.94 (0.72-1.22)	0.636
Imao AIDS i primao je stavudin	1	

MSM, engl. Men who have sex with men; ARL, antiretrovirusno liječenje; NNRT, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze; bPI, inhibitor proteaze pojačan ritonaviro

Zamjena lijeka je bila češća u razdoblju 1998-2002 u odnosu na razdoblje 2003-2007.

Češće su se mijenjale tzv. „ostale kombinacije“ lijekova.

U odnosu na dob, rjeđe su bila promjene terapije u bolesnika mlađih od 35 godina.

U onih bolesnika koji nisu imali razvijenu AIDS-indikatorsku bolest prije početka liječenja i koji nisu bili liječeni stavudinom, također je bio manji rizik zamjene lijeka.



## **6. RASPRAVA**

## 6.1. Preživljenje nakon započinjanja HAART-a

Preživljenje bolesnika koji su započeli liječenje HAART-om u razdoblju 1998-2007 nakon dvogodišnjeg razdoblja praćenja je bilo 94%. Međutim, nije postojala statistički značajna razlika u preživljenju među bolesnicima koji su započeli liječenje u razdoblju 1998-2002 i bolesnika koji su započeli liječenje u razdoblju 2003-2007 ( $p= 0.619$ ). Prediktori koji su pridonosili pojavi smrtnog ishoda u bivarijatnoj analizi bili su postojanje AIDS-indikatorske bolesti prije započinjanja liječenja, pojava AIDS-indikatorske bolesti nakon započinjanja liječenja, niska vrijednost CD4 limfocita T ( $\leq 75$  stanica/ $\mu$ L krvi) prije započinjanja liječenja, viša dob bolesnika, te jedna ili više promjena ARL u odnosu na niti jednu promjenu.

U našem istraživanju zabilježena je statistički značajna razlika u postojanju AIDS-indikatorskih bolesti prije početka liječenja ( $p= 0.015$ ), 48.3% bolesnika imalo je razvijenu bolest u razdoblju 1998-2002 i 51.7% u razdoblju 2003-2007. U našem istraživanju je također zabilježena statistički značajna razlika u pojavi AIDS-indikatorske bolesti nakon započinjanja liječenja ( $p < 0.001$ ), s time da je 77.8% bolesnika u razdoblju 1998-2002 razvilo bolest, a 22.2% u razdoblju 2003-2007. U oba razdoblja se najčešće radilo o nekom obliku tuberkuloze (tuberkuloza pluća, diseminirana tuberkuloza).

U našem istraživanju se u oba razdoblja prije započinjanja HAART-a češće radilo o tuberkulozi pluća, pneumocistis pneumoniji i ezofagealnoj kandidozi. Slična opažanja o učestalosti pojavljivanja AIDS-indikatorskih bolesti dobili su i Egger i suradnici (18) analizirajući podatke 13 kohortnih studija Europe i Sjeverne Amerike, te Srirangaraj i suradnici u Indiji koji u dvije najčešće bolesti prije započinjanja ARL ubrajaju tuberkulozu pluća i ezofagealnu kandidozu (78). Prema EuroSIDA studiji u 2004. godine su najčešće

AIDS-indikatorske bolesti u zemljama Srednjeistočne Europe (Poljska, Češka, Slovačka, Mađarska, Rumunjska, Srbija, Bugarska, Hrvatska) bile: ezofagealna kandidoza, plućna tuberkuloza i pneumocistis pneumonija (79), a što potkrepljuje i naše istraživanje.

Zanimljivo je istaknuti da prema navedenom istraživanju Srednjeistočna Europa, u koju spada i Hrvatska, ima najveću incidenciju tuberkuloze u odnosu na navedenu europsku regiju (79).

Na veliki javnozdravstveni problem tuberkuloze upozorili su u svom istraživanju May i suradnici (44) analizirajući podatke 12 kohortnih studija Europe i Sjeverne Amerike u razdoblju 1995. do 2003. godine. Oni su pokazali da je tijekom jednogodišnjeg praćenja bolesnika nakon uvođenja HAART-a došlo do oporavka virusološkog odgovora, ali se stopa smrtnosti nije smanjila, što objašnjavaju povećanim priljevom bolesnika s područja s visokom incidencijom tuberkuloze (44). U njihovom je istraživanju također tijekom vremena došlo do pada incidencije AIDS- indikatorskih bolesti (ona je 1995-1996 iznosila 31%, a 2002-2003 25%)(44). Također smo našli statistički značajnu razliku u broju bolesnika koji su započinjali liječenje s vrlo lošim imunološkim statusom (CD4 limfociti < 50/ $\mu$ L krvi). Oni su činili 44.5% udjela među bolesnicima u razdoblju 1998-2002, a 26.3% udjela među bolesnicima u razdoblju 2003-2007. U našoj bivarijatnoj analizi spol, mjesto stanovanja, udaljenost od centra za liječenje, tip antiretrovirusnog liječenja, vrijednost viremije prije započinjanja ARL, kao i tip HAART-a nisu utjecali na smrtnost. U multivarijatnoj analizi se jedino postojanje AIDS- indikatorske bolesti prije započinjanja ARL pokazalo kao statistički značajan prediktor smrtnog ishoda, za razliku od istraživanja Jevtovića i suradnika koji su analizirali dugoročno preživljenje u nama susjednim zemljama, Srbiji i Crnoj Gori (80). Kao i u istraživanju Eggera i suradnika (18), u našem istraživanju nije bilo statistički značajne razlike u dobi prilikom započinjanja liječenja u

odnosu na smrtni ishod. Za razliku od istraživanja Feradinija i suradnika (64) da početna viša vrijednost viremije pogoduje lošijoj prognozi, naše istraživanje to isto nije pokazalo. Isto tako, više autora (64, 81) nalazi da je niža početna vrijednost CD4 limfocita prediktor smrtnog ishoda. U našem istraživanju su u bivarijatnoj analizi limfociti CD4+ bili signifikantni prediktor preživljenja. Međutim, u modelu u kojem su istovremeno uključene varijable limfociti CD4+ i prethodne AIDS-indikatorske bolesti, limfociti nisu bili statistički značajni. Naime, u našem istraživanju je postojala veća podudarnost između osoba koje su prethodno imale AIDS i niskog broja limfocita CD4+. Od 139 bolesnika koji su imali bazičnu vrijednost limfocita CD4+ <75 stanica/ $\mu$ L krvi, 95 bolesnika je imalo AIDS-indikatorsku bolest (68%). To je razlog zašto nam bazična vrijednost limfocita u modelu u koji je uključena i prethodna AIDS-indikatorska bolest više nije bila statistički značajna. Od 120 bolesnika koji su prije ili istovremeno sa započinjanjem ARL imali razvijenu AIDS-indikatorsku bolest, 95 bolesnika imalo je bazičnu vrijednost limfocita <75 stanica/ $\mu$ L krvi (79%).

Neke opservacijske kohortne studije su pokazale da je uz početni imunološki status, najvažniji prediktor preživljenja pridržavanje i redovito provođenje terapije (17).

U našem istraživanju koje se odnosi na liječenje HAART-om u prvih deset godina u Hrvatskoj, dob prilikom uključivanja u istraživanje iznosila je oko 40 godina, ali prateći rezultate istraživanja sa Zapada, gdje možemo uočiti pomak prema starijim dobnim skupinama u zadnjih desetak godina (82), takve bolesnike u budućnosti treba očekivati i kod nas.

Ray i suradnici (83) u svom istraživanju nalaze da je uvođenje HAART-a na Zapadu prepolovilo stopu smrtnosti HIV-om zaraženih bolesnika. Također navode da od ARL najviše koristi imaju bolesnici s najlošijim imunološkim statusom (limfociti CD4+ <

100/ $\mu$ L krvi) kod kojih preživljenje raste za oko 46%, u usporedbi s onima koji imaju limfociti CD4+ > 500/ $\mu$ L krvi kojima preživljenje raste samo za 1% tijekom 5- godišnjeg razdoblja liječenja. Ove podatke nije moguće komentirati s vlastitog stajališta, jer njihova analiza nije bila predmet ovog istraživanja.

Stopa preživljenja nakon započinjanja liječenja HAART-om je različita u različitim zemljama svijeta. Većina autora se slaže da je općenito smrtnost viša u nerazvijenim zemljama u odnosu na razvijene. Braitstein i suradnici (84) u svom istraživanju nalaze da nakon započinjanja liječenja stopa smrtnosti i u nerazvijenim zemljama (Afrika, Južna Amerika, Azija) pada i približava se stopi smrtnosti u razvijenim zemljama Zapadne Europe i Sjeverne Amerike (omjer rizika za smrtnost pada s 4.3 tijekom prvih mjeseci liječenja na 1.5 nakon šest mjeseci liječenja). Nakon jednogodišnjeg razdoblja praćenja, stopa smrtnosti je procijenjena na 6.4% u nerazvijenim zemljama s programima koji aktivno prate bolesnike, 2.3% u programima koji pasivno prate bolesnike, te 1.8% iznosi stopa smrtnosti u razvijenim zemljama (84). U istraživanju Maya i suradnika (44) koji su analizirali jednogodišnje preživljenje bolesnika nakon uvođenja HAART-a u Europi i Sjevernoj Americi, nađeno je da je stopa jednogodišnje smrtnosti bila u stalnom opadanju. Tako je ona 1995.-1996. godine iznosila 2.2%, da bi 2002.-2003. bila gotovo upola manja (1.3%) (44). Marconi i suradnici analizirali su preživljenje nakon započinjanja liječenja HAART-om među američkim vojnicima te našli stopu smrtnosti od svega 0.3% nakon pet godina liječenja (85). Tuboi i suradnici su analizirali stopu smrtnosti nakon jednogodišnjeg razdoblja praćenja na području Latinske Amerike i Kariba te našli da je ona iznosila 8.3% u razdoblju 1996. do 2007. (86). U našem istraživanju nađeno je smanjivanje stope smrtnosti tijekom vremena u oba promatrana razdoblja. Tako je nakon jednogodišnjeg razdoblja praćenja stopa preživljenja u razdoblju 1998-2002 iznosila 94%, a u razdoblju 2003-2007

je iznosila 95%. Nakon dvogodišnjeg razdoblja praćenja stopa smrtnosti je u našem istraživanju iznosila 93% u razdoblju 1998-2002 i 94% u razdoblju 2003-2007. Međutim, treba istaknuti da su bolesnici u razdoblju 1998-2002 započinjali liječenje s nižom prosječnom vrijednosti limfocita CD4+ (bolesnici su u razdoblju 1998-2002 imali medijan bazične vrijednosti limfocita CD4+ 71.5 stanica/ $\mu$ L krvi), a bolesnici u razdoblju 2003-2007 su imali medijan 132 stanice/ $\mu$ L krvi, što je predstavljalo statistički značajnu razliku ( $p=0.019$ ). Isto tako, viši je bio postotak bolesnika koji su započinjali liječenje s već razvijenom AIDS-indikatorskom bolešću u razdoblju 1998-2002 u odnosu na bolesnike koji su započinjali liječenje u razdoblju 2003-2007, što je također dalo statističku značajnost ( $p=0.019$ ). S obzirom na klinički stadij prilikom započinjanja liječenja, također je postojala statistička značajnost ( $p=0.042$ ) među bolesnicima u oba promatrana razdoblja. Među bolesnicima koji su započinjali liječenje u razdoblju 1998-2002, 41.4% ih je započinjalo liječenje u uznapreovalom stadiju bolesti (prema CDC klasifikaciji u C3 kategoriji), dok je u razdoblju 2003-2007 samo 31% bolesnika započinjao liječenje u uznapreovalom stadiju (1% bolesnika bilo se svrstano u kategoriju C1, a 30% u kategoriju C3). S obzirom na ove podatke, potrebno je ranije otkrivanje i liječenje HIV-om zaraženih bolesnika kod nas.

Ranija istraživanja su nalazila niže stope preživljenja; tako se prema podacima švicarske kohortne studije provedene devedestih godina prošlog stoljeća našlo da je smrtnost bolesnika varirala od 7.1 do 15.2% tijekom 4-godišnjeg razdoblja praćenja (87), a Pezzotti i suradnici su našli 62% mogućnost 15-mjesečnog preživljenja bolesnika u Italiji nakon 1996 godine (88).

Braitstein i suradnici (84) smatraju kako je bazična vrijednost limfocita CD4+ najvažniji prognostički faktor preživljenja kako u razvijenim, tako i u nerazvijenim zemljama (84).

Starija dob i viši klinički stadij u njihovoj su se analizi pokazali kao također važni prognostički faktori smrtnog ishoda (84). Marazzi i suradnici (89) u jednogodišnjoj studiji o smrtnosti u nerazvijenim zemljama nakon uvođenja HAART-a također nalaze najvišu stopu smrtnosti u prvim mjesecima nakon započinjanja liječenja, ali osim početnog imunološkog i kliničkog stadija kao važan prediktor uzimaju i nizak hemoglobin te nizak indeks tjelesne mase. U našem istraživanju nismo razmatrali vrijednost hemoglobina niti indeks tjelesne mase u odnosu na smrtni ishod. U svojoj studiji Severe i suradnici (56) također nalaze da je najviša stopa smrtnosti u nerazvijenim zemljama u prvim mjesecima liječenja. Viša stopa smrtnosti u nerazvijenim zemljama može se samo djelomično objasniti lošim imunološkim statusom na početku liječenja. Treba uzeti u obzir i AIDS-indikatorske bolesti. Najčešće su među njima već spomenuta tuberkuloza (34-36), te invazivne bakterijske i gljivične bolesti (90), ali isto tako situaciju u nerazvijenim zemljama treba sagledati u kontekstu čestih prekida u opskrbi lijekovima, neadekvatne profilakse i liječenja AIDS-indikatorskih bolesti, kao i dijagnostičkih poteškoća. Iako je uz HIV-bolest potrebno liječenje i AIDS-indikatorskih bolesti, Losina i suradnici (91) su našli da je i sama antiretrovirusna terapija vrlo potentna u smanjenju incidencije AIDS-indikatorskih bolesti. SMART studija je pokazala da je i u razvijenim zemljama svijeta povećana stopa smrtnosti u bolesnika s niskim vrijednostima CD4 limfocita u kojih je došlo do prekida terapije (92). Još jedna poteškoća u ocjeni smrtnosti u nerazvijenim zemljama su bolesnici koji se izgube iz praćenja, takve bolesnike je potrebno aktivno tražiti i pratiti jer se u protivnom dobivaju netočni podaci o preživljenju (13).

Jensen- Fangel i suradnici (46) su proveli istraživanje o utjecaju HAART-a na preživljenje u razvijenim dijelovima svijeta, te pokazali kako HIV-om zaraženi bolesnici s bazičnim vrijednostima limfocita CD4+ >200 stanica/ $\mu$ L krvi imaju stopu smrtnosti sličnu stopi

smrtnosti od ostalih kroničnih bolesti, a ona se povećavala kada se HAART započinjao kod nižih bazičnih vrijednosti limfocita CD4+. U svojoj studiji Bhaskaran i suradnici (93) također nalaze izjednačenje stope smrtnosti HIV-om zaraženih bolesnika sa stopom smrtnosti ostale populacije u razvijenim zemljama u prvih pet godina od zaražavanja. Ova analiza nije bila predmet našeg istraživanja, pa ne možemo niti komentirati kakva je u tom smislu situacija u Hrvatskoj.

Više ranijih studija je pokazalo kako prethodno liječni bolesnici imaju nepovoljniju prognozu u odnosu na bolesnike koji odmah započinju liječenje HAART-om (12, 43, 55). U našem istraživanju prethodno liječeni bolesnici nisu bili uključeni u analizu, te će ovako dobiveni rezultati koristiti bolesnicima koji započinju liječenje HAART-om danas.

## **6.2. Virusološki i imunološki uspjeh liječenja**

Naše istraživanje je dokaz imunološkog i virusološkog uspjeha liječenja HAART-om, s tim da je u razdoblju 2003-2007 zabilježena manja stopa imunološkog i virusološkog neuspjeha u odnosu na razdoblje 1998-2002. Rezultat našeg istraživanja ide u prilog rezultatima prethodnih istraživanja više skupina autora (58, 60, 67, 94) koji nalaze uspješnije liječenje u recentnijim godinama.

Virusološki uspjeh liječenja u našem istraživanju je iznosio 79.5% nakon jednogodišnjeg, a 81.4% nakon dvogodišnjeg razdoblja praćenja. Virusološki uspjeh je bio bolji u razdoblju 2003-2007 u odnosu na razdoblje 1998-2002. Nakon dvogodišnjeg liječenja HAART-om, virusološka uspješnost bila je 74% (analiza u kojoj su bolesnici koji su umrli, prekinuli liječenje ili bili izgubljeni iz praćenja, engl. „lost to follow up“ tretirani kao neuspjeh liječenja) u razdoblju 1998-2002 i 85% u razdoblju 2003-2007. Kada su analizirani



aktualni podaci, tada je virusološka uspješnost liječenja u razdoblju 1998-2002 bila 85%, a u razdoblju 2003-2007 je bila 94% nakon dvogodišnjeg liječenja HAART-om. Isto tako, u razdoblju 2003-2007 veći postotak bolesnika postao je nemjerljiv unutar prvih 6 mjeseci od početka liječenja. Kao i u studiji Lampea i suradnika (95), bez obzira na pripadnost različitim demografskim skupinama, i kod naših bolesnika zabilježen je pad broja kopija HIV 1 RNA u plazmi nakon započinjanja liječenja HAART-om. Međutim, bolji virusološki odgovor uočili smo u MSM skupini u odnosu na pripadnost ostalim rizičnim skupinama, kao što je pokazalo i istraživanje Maya i suradnika (44), ali u multivarijantnoj analizi virusološkog uspjeha to se nije pokazalo kao statistički značajno ( $p=0.100$ ). Razlog ovome vjerojatno treba tražiti u osviještenosti MSM populacije o HIV- bolesti, te ranijem javljanju i uključivanju u skrb (70). Isto tako, naši bolesnici koji prije započinjanja liječenja HAART-om nisu imali razvijenu AIDS- indikatorsku bolest, imali su veću šansu virusološkog uspjeha u odnosu na bolesnike koji su započinjali liječenje s razvijenom AIDS-indikatorskom bolešću, što se pokazalo kao statistički značajna razlika u multivarijantnoj analizi virusološkog uspjeha liječenja u modelu koji je uključivao prethodnu AIDS-indikatorsku bolest i bazičnu vrijednost limfocita, kao i u modelu koji je uključivao samo postojanje prethodne AIDS-indikatorske bolesti. Posljednji rezultat se razlikuje od istraživanja Cescona i suradnika iz Kanade (96) da postojanje AIDS-indikatorske bolesti prije započinjanja ARL nema utjecaja na virusološku supresiju, dok je u našem istraživanju taj čimbenik bio značajan u svim vremenskim točkama tijekom praćenja, kao i na kraju dvogodišnjeg razdoblja praćenja u bivarijantnoj analizi ( $p=0.010$ ). U pogledu virusološkog uspjeha, u našem istraživanju se najkonzistentnijim čimbenikom uspjeha pokazao tip antiretrovirusnog liječenja. Bolesnici liječeni kombinacijom 2 NRT+NNRT ili 2 NRT + bPI imali su bolji virusološki uspjeh od „ostalih“ kombinacija.

Liječenje kombinacijama s NNRT i kombinacijama s bPI bilo je jednako klinički i virusološki uspješno, ali bolje nego u kategoriji ostalih kombinacija. Zaragoza i suradnici (97) u svom istraživanju navode da na virusološku supresiju nije utjecao tip HAART-a, ali treba uzeti u obzir da su svi promatrani bolesnici liječeni kombinacijom s NNRT ili bPI. U našem istraživanju također se nije pokazala statistički značajna razlika između dvije navedene skupine, ali ona postoji u odnosu navedenih skupina sa skupinom bolesnika liječenih „ostalim“ kombinacijama. Cescon i suradnici (96) su također zaključili da je veća vjerojatnost virusološke supresije kod bolesnika liječenih kombinacijom 2 NRT+ NNRT ili 2 NRT+bPI, nego u bolesnika liječenih s inhibitorom proteaze koji nije pojačan ritonaviirom. Za razliku od istraživanja Althoffa i suradnika koji su zaključili da bolesnici liječeni kombinacijom s NNRT postižu bolju imunološku supresiju (98), naše istraživanje to nije pokazalo.

S obzirom da se u našem istraživanju HAART pokazao uspješan u oporavku imunološkog i virusološkog odgovora u razdoblju 1998-2002 i u razdoblju 2003-2007, možemo povući paralelu s učinkovitošću liječenja u razvijenim i nerazvijenim zemljama svijeta. Tako su Severe i suradnici (56) dokazali da je liječenje HAART-om bilo podjednako uspješno nakon godinu dana u SAD-u kao i u zemljama u razvoju (Haiti). Ovo posljednje istraživanje poduprli su svojim radom Keiser i suradnici koji su našli sličan oporavak virusološkog odgovora nakon započinjanja ARL u Južnoj Africi i Švicarskoj (99). Prema podacima EuroSIDA studije iz 2004. godine koja je između ostalog proučavala imunološki odgovor nakon započinjanja liječenja ARL u Europi u razdobljima 1996-1997, 1998-1999 te 2000-2004, našlo se da su najlošiji virusološki odgovor imale zemlje Istočne Europe u najranijem razdoblju (79). Tako je u razdoblju 1996-1997 samo 20% bolesnika postiglo

virusološku supresiju, a do bitnog pomaka dolazi u recentnom razdoblju 2000-2004 kada je virusološka supresija postignuta u čak 63% bolesnika (79).

Kao i u istraživanju Zaragoze i suradnika (97) o utjecaju čimbenika na virusološku supresiju nakon 24 odnosno 48 tjedana liječenja, ovo istraživanje također potvrđuje da na snižavanje viremije nisu imali utjecaja spol niti dob bolesnika. Isto tako, Zarazoga (97) navodi i bazičnu vrijednost limfocita  $CD4+ > 100$  stanica/ $\mu$ L krvi kao prediktor virusološke supresije. U našem istraživanju vrijednost limfocita  $CD4+ < 75$  stanica/ $\mu$ L krvi nije bila značajan prediktor virusološkog uspjeha antiretrovirusnog liječenja u bivarijatnom i multivarijatnom modelu. Cescon i suradnici (96) također nalaze neke čimbenike koji pospješuju virusološku supresiju, a u našem istraživanju su se pokazali kao neznčajni prediktori. To se odnosi na višu životnu dob bolesnika, muški spol i osobe koje nisu i.v. ovisnici (u našem istraživanju uspoređivana je razlika u virusološkom uspjehu između MSM populacije i kategorije ostalih, ali se ona nije pokazala kao statistički značajna). Zanimljivo je istaknuti istraživanje EuroSIDA studije vođene devedestih godina u kojoj je nađen bolji imunološki odgovor među mlađim bolesnicima, najvjerojatnije radi očuvane funkcije timusa (100), a kod nas se varijabla dob nije pokazala statistički značajnom. Poboljšanje imunološkog i virusološkog odgovora tijekom vremena uočili su i autori švicarske kohortne studije (101). Oni su promatrali razdoblje od 2000. do 2008. godine pri tome uspoređujući otvorenu i zatvorenu kohortnu grupu, te uočili da nema razlike u imunološkom i virusološkom oporavku otvorene prema zatvorenoj grupi, najvjerojatnije radi primjene novih lijekova.

### 6.3. Klinički i imunološki status osoba koje su započele HAART

Postojanje AIDS- indikatorske bolesti prije započinjanja HAART-a u našem se istraživanju pokazalo kao najznačajniji čimbenik kliničkog neuspjeha liječenja. U razdoblju 1998-2002 veći postotak bolesnika imao je AIDS-indikatorsku bolest prije kao i nakon početka liječenja. To se može objasniti nižom početnom vrijednošću limfocita CD4+ u razdoblju 1998-2002 u odnosu na razdoblje 2003-2007. Tako je u ranijem razdoblju prosječna bazična vrijednosti limfocita CD4+ iznosila 71.5 stanica/ $\mu$ L krvi (IKR, 23.0-214.0), a u kasnijem razdoblju 132.0 stanica/ $\mu$ L krvi (IKR, 44.0-219.0), što je bilo statistički značajno ( $p=0.019$ ). Isto tako, statističku značajnost smo našli i u odnosu postotka bolesnika s najnižim vrijednostima CD4+ limfocita (ispod 50 stanica/ $\mu$ L krvi) u odnosu na razdoblje 1998-2002 i 2003-2007 ( $p<0.001$ ). Veći postotak bolesnika koji su razvili AIDS-indikatorsku bolest nakon početka liječenja u razdoblju 1998-2002 ne čudi s obzirom da je statistički značajna i razlika u broju limfocita CD4+ nakon dvogodišnjeg razdoblja praćenja. Tako je medijan CD4+ limfocita nakon dvogodišnjeg praćenja iznosio 281.0 stanica/ $\mu$ L krvi (IKR, 187.0-399.0) u razdoblju 1998-2002, a u razdoblju 2003-2007 je iznosio 380.0 stanica/ $\mu$ L krvi, što se također pokazalo statistički značajnim ( $p<0.001$ ). Imunološka uspješnost ARL mjerena apsolutnim brojem imfocita CD4+ bila je bolja u razdoblju 2003-2007 u usporedbi s razdobljem 1998-2002.

Osim niže bazične vrijednosti limfocita CD4+, na veću pojavnost AIDS- indikatorskih bolesti u razdoblju 1998-2002 mogao je utjecati i tadašnji manji izbor lijekova koji su sa sobom nosili i više nuspojava, npr. veći postotak bolesnika je u razdoblju 1998-2002 liječen stavudinom i indinavirom u odnosu na razdoblje 2003-2007. Naše istraživanje bismo mogli usporediti s analizom Braitsteina i suradnika (84) koji su između ostalog

uspoređivali početni klinički i imunološki status prije započinjanja liječenja HAART-om u razvijenim i nerazvijenim zemljama. Tako se više paralela može povući između karakteristika bolesnika nerazvijenih zemalja i bolesnika koji su u našem istraživanju započeli liječenje u razdoblju 1998-2002. Isto vrijedi i za bolesnike razvijenih zemalja u odnosu na naše bolesnike u razdoblju 2003-2007. Braitstein i suradnici (84) u svojoj su analizi našli da većina bolesnika u nerazvijenim zemljama započinje liječenje u kliničkoj kategoriji C, odnosno s već razvijenom AIDS-indikatorskom bolešću, a takav rezultat smo i mi dobili u razdoblju 1998-2002. S druge strane, u razvijenim zemljama većina bolesnika započinje liječenje u manje uznapredovalom stadiju HIV-infekcije, odnosno kategorijama A i B (18), što se pokazalo istim kao i u naših bolesnika u razdoblju 2003-2007. Breitstein i suradnici upozoravaju i da veliki postotak bolesnika u nerazvijenim zemljama nema poznat klinički stadij na početku liječenja (84). Medijan početne vrijednosti limfocita CD4+ u nerazvijenim zemljama bio je 108 stanica/ $\mu$ L krvi, a u razvijenim 234 stanice/ $\mu$ L krvi (84), što ujedno predstavlja više početne vrijednosti nego u bolesnika koji su bili obuhvaćeni našim istraživanjem. U njihovom istraživanju (84) najveći postotak bolesnika u nerazvijenim zemljama je započinjao liječenje s bazičnom vrijednošću limfocita CD4+ od 50 do 200 stanica/ $\mu$ L krvi, dok je takva vrijednost kod nas bila u skupini bolesnika koji su započinjali liječenje u razdoblju 2003-2007. Naši bolesnici su u razdoblju 1998-2002 najčešće započinjali liječenje s vrijednostima limfocita CD4+ <50 stanica/ $\mu$ L krvi. U studiji Breitsteina i suradnika i Eggera i suradnika (18, 84) našlo se da većina bolesnika u razvijenim zemljama započinje liječenje s vrijednostima limfocita CD4+  $\geq$ 350 stanica/ $\mu$ L krvi. Iako su u razdoblju 1998-2002 bolesnici započinjali liječenje u naprednijem stadiju bolesti, slično kao bolesnici u nerazvijenim zemljama u studiji Breitsteina i suradnika (84), u obje skupine se postigao sličan imunološki i virusološki odgovor. May i suradnici (44)

koji su između ostaloga analizirali i bazične vrijednosti limfocita prije započinjanja HAART-a u 12 kohortnih studija koje su obuhvaćale bolesnike Europe i Zapadne Amerike, također nalaze porast bazične vrijednosti limfocita CD4+ tijekom osmogodišnjeg razdoblja praćenja. U razdoblju 1995.-1996. medijan početne vrijednosti limfocita CD4+ iznosio je 170 stanica / $\mu$ L krvi, a u razdoblju 2002-2003 je iznosio 234 stanice/ $\mu$ L krvi (44).

U našoj se multivarijantnoj analizi početni imunološki status bolesnika nije pokazao kao statistički značajan za kasnije pojavljivanje AIDS-indikatorskih bolesti, za razliku od istraživanja nekolicine autora (18, 48, 81) koji smatraju da je broj limfocita CD4+ < 200 stanica/ $\mu$ L krvi najvažniji prediktor kliničke progresije. Međutim, u našem multivarijantnom modelu kada se iz analize izostavila varijabla o prethodnoj AIDS-indikatorskoj bolesti, broj limfocita CD4+ je bio značajan prediktor kliničkog ishoda. S druge strane, Egger i suradnici nalaze da bolesnici koji započinju liječenje s brojem CD4+ limfocita  $\geq 350$  stanica/  $\mu$ L krvi imaju najnižu stopu progresije bolesti tijekom trogodišnjeg razdoblja praćenja (18). Osim početne vrijednosti limfocita CD4+, kao važne prediktore kliničke progresije Egger i suradnici u svom istraživanju nalaze i visoku bazičnu vrijednost viremije, dob bolesnika iznad 50 godina, prethodno postojanje AIDS-indikatorske bolesti i intravensko konzumiranje droga (18). Također naglašavaju da je uz liječenje HIV-bolesti u pogledu daljnje kliničke progresije potrebno i pravodobno započinjanje liječenja AIDS-indikatorskih bolesti (18). U EuroSIDA studiji se još kao prediktor kliničke progresije navodi i vrijednost hemoglobina (50). U našem se istraživanju kao najznačajniji prediktor nepovoljnog ishoda (smrt, pojava nove AIDS-indikatorske bolesti) pokazalo započinjanje liječenja u bolesnika koji su već imali razvijenu AIDS-indikatorsku bolest.

#### 6.4. Promjene HAART-a

Ukupno je bilo 376 promjena terapije tijekom dvogodišnjeg razdoblja praćenja. U prvoj godini praćenja bilo je 252 promjene, a u drugoj godini praćenja 124 promjene terapije. U prvoj godini praćenja je promjena tipa zamjene lijeka bilo 178, a u drugoj godini 86. U prvoj godini je promjena tipa prekida liječenja bilo 55, a u drugoj godini 19. U prvoj godini je ponovno započinjanje liječenja bilo u 19 slučajeva, a u drugoj također u 19 slučajeva.

Svi bolesnici su praćeni tijekom 597 godina praćenja, u prvoj godini tijekom 306, a u drugoj godini tijekom 291 godina praćenja. U prvoj godini praćenja je stopa promjene terapije bila viša nego u drugoj godini praćenja, odnosno u prvoj godini je bilo više zamjena i prekida liječenja u odnosu na drugu godinu praćenja.

Stopa svih promjena tijekom jednogodišnjeg razdoblja praćenja u našem istraživanju je iznosila 53.0%, što je više nego što je nađeno u EuroSIDA studiji vođenoj od 1999. do 2004. (102). Tamo je tijekom jednogodišnjeg razdoblja praćenja nađena da je stopa prekida barem jednog lijeka iz početne kombinacije iznosila 30 % (102), a u istraživanju Cesara i suradnika na području Latinske Amerike i Kariba od 1996. do 2007. je stopa promjene terapije tijekom jednogodišnjeg razdoblja praćenja varirala od 16% na području Hondurasa sve do 35.9% na području Perua (103). Vo i suradnici u švicarskoj kohortnoj studiji vođenoj u razdoblju 2000. do 2005. ne nalaze smanjenje stope promjene terapije tijekom vremena (104). Tako je u švicarskoj studiji stopa promjene terapije tijekom jednogodišnjeg razdoblja praćenja iznosila 48.8% u razdoblju 2000-2001, 43.8% tijekom razdoblja 2002-2003 i 44.3% tijekom razdoblja 2004-2005 (104). Više prekida terapije našli smo tijekom prvih 12 mjeseci od početka liječenja HAART-om, a da je upravo u tijeku prve godine

terapije i najviša stopa njezine promjene, našla je nekolicina autora (105-110). U našem istraživanju je stopa svih promjena terapije (zamjena, prekid, ponovno uzimanje) tijekom prve godine praćenja iznosila 82.3/100 godina praćenja, što je dvostruko više nego u švicarskoj kohortnoj studiji vođenoj od 2005. do 2008. (111).

Najviše zamjena lijeka u našem istraživanju bilo je radi toksičnosti, a potom radi odluke liječnika. Više istraživanja provedenih širom svijeta također nalazi toksičnost kao najčešći razlog promjene terapije (102, 104-107, 109-113).

U pogledu koinfekcije s virusima hepatitisa B i C, nismo našli statističku značajnu razliku u stopi promjene terapije, dok se u istraživanjima nekolicine autora nalazi da bolesnici inficirani s hepatitis C virusom imaju češće promjene terapije radi toksičnosti HAART-a (102, 110, 114-116).

U našem istraživanju nije bilo razlike u spolu, dok više istraživanja pokazuje da su žene te kod kojih se terapija češće mijenjala (12, 102, 110, 117).

Naše istraživanje je pokazalo da su bolesnici koji prethodno nisu imali razvijenu AIDS-indikatorsku bolest rjeđe imali promjenu terapije, a slično se nalazi i u istraživanju Cesara i suradnika (103) na području Kariba i Latinske Amerike.

U multivarijantnoj analizi čimbenika povezanih sa zamjenom antiretrovirusne terapije, našli smo rjeđe zamjene terapije u bolesnika mlađih od 35 godina, dok neka istraživanja nalaze da stariji bolesnici rjeđe mijenjaju terapiju (106).

U pogledu virusološkog statusa, našli smo da bolesnici s višim bazičnim vrijednostima viremije imaju i češće promjene terapije, a slična opažanja navodi i Vo sa suradnicima u švicarskoj kohortnoj studiji vođenoj od 2000 do 2005 (104), te Mocroftova sa suradnicima (102) u EuroSIDA studiji vođenoj od 1999. do 2004. S obzirom na imunološki status u kojem mi nalazimo više stope promjene u bolesnika s početnim nižim vrijednostima



limfocita CD4+, zanimljivo je istaknuti da navedeni autori (102, 104) u svojim istraživanjima nalaze češće promjene u terapiji kod bolesnika s početnim višim vrijednostima limfocita CD4+. U multivarijantnoj analizi Voa i suradnika nađeno je da je najviša stopa promjene terapije bila u bolesnika s vrijednostima limfocita CD4+ >350 stanica/μL krvi (104), dok mi nalazimo najvišu stopu promjene u bolesnika s vrijednostima limfocita CD4+ <50 stanica/μL krvi.

Naše istraživanje je pokazalo da su bolesnici u razdoblju 1998- 2002 češće liječeni kombinacijama s PI, a u razdoblju 2003-2007 kombinacijama s NNRT. U ICONA studiji vođenoj od 1997 do 2007 se pokazalo da su kombinacije s PI bile češće prekidane u odnosu na kombinacije s NNRT (110), a što je pokazalo i naše istraživanje. Dragović i suradnici su uspoređivali liječenje kombinacijama s NNRT u bolesnika u Srbiji i bolesnika u Ujedinjenom Kraljevstvu, te našli da u nama susjednoj Srbiji bolesnici u inicijalnoj terapiji još uvijek najčešće primaju tzv. D- drugs (stavudin, zalcitabin, didanozin) (118). D-drugs su se u našem istraživanju puno više koristili u razdoblju 1998-2002, te ujedno spadaju u skupinu lijekova koja je u našem istraživanju bila najčešće podložna zamjeni. Isto tako, u navedenom istraživanju nalazimo paralele s liječenjem bolesnika u Ujedinjenom Kraljevstvu gdje se među najčešćim kombinacijama s NNRT propisuju lamivudin i zidovudin (118), kao i kod naših bolesnika u recentnijem razdoblju (2003-2007).

U SWITCH studiji koja je obuhvaćala sve bolesnike u Ujedinjenom Kraljevstvu do 1996. nađena je podjednaka stopa zamjene lijekova u kombinacijama s PI i kombinacijama s NNRT (112), dok je u našem istraživanju viša stopa promjene bila među bolesnicima liječenima kombinacijom s PI koji nije bio pojačan ritonaviro. Kao i u prethodno navedenom istraživanju (112), mi smo također našli da je najviša stopa prekida bila kod stavudina i zidovudina. Elzi sa suradnicima u švicarskoj kohortnoj studiji vođenoj od 2005.

do 2008. je našla da bolesnici liječeni kombinacijama zidovudina i lamivudina imaju češće promjene terapije u odnosu na bolesnike liječene kombinacijama tenofovir-emtricitabin i kombinacijama tenofovir-lamivudin(111). Kao i u istraživanju Cesara i suradnika (103), i mi nalazimo da se rjeđe mijenjaju početne kombinacije koje sadrže efavirenz. Navedeni autor (103) također nalazi i niže stope promjene terapije u onih bolesnika koji nisu imali razvijenu AIDS-indikatorsku bolest prije početka liječenja, a isto nalazimo i mi u našem istraživanju.

### **6.5. Ograničenja istraživanja**

Naše istraživanje uključivalo je relativno mali broj ispitanika (321 ispitanik) u odnosu na istraživanja velikih opservacijskih kohortnih studija koje su imale isti cilj istraživanja, a koje su uključivale po nekoliko tisuća ispitanika iz više različitih centara praćenja. Zbog toga je moguće da nismo utvrdili pojedine čimbenike povezanosti s našim ishodima.

U analizi praćenja tijekom vremena bilo je podataka koji su nedostajali u pojedinim vremenskim točkama što je također moglo utjecati na rezultate istraživanja.

Međutim, radilo se o istraživanju iz samo jednog centra u kojem su bolesnici detaljno praćeni i gdje je glavni ishod (smrt odnosno pojava AIDS- indikatorske bolesti nakon početka liječenja) bio poznat i nije bilo nepotpunih podataka.

U multivarijatnim modelima postojao je problem s korelacijama pojedinih prediktora (bazična vrijednost limfocita CD4+ i prethodna AIDS-indikatorska bolest), te navedene varijable nisu mogle biti zajednički analizirane na odgovarajući način.

## **7. ZAKLJUČAK**

- Preživljenje nakon započinjanja ART-a bilo je 94% nakon dvije godine liječenja
- Nije bilo statistički značajne razlike u preživljenju između dva razdoblja ( $p= 0.619$ )
- AIDS-indikatorska bolest prije ART-a bila je najvažniji čimbenik kliničkog uspjeha liječenja
- Najznačajniji prediktor nepovoljnog ishoda (smrt, pojava nove AIDS-indikatorske bolesti) je započinjanje liječenja u bolesnika koji su imali već razvijenu AIDS-indikatorsku bolest
- U razdoblju 1998-2002 veći postotak bolesnika imao je AIDS-indikatorsku bolest prije kao i nakon početka liječenja
- Virusološki uspjeh nakon godinu dana ART-a je bio 79.5%, a nakon dvije godine 81.4%
- Virusološki uspjeh je bio bolji u razdoblju 2003-2007 u odnosu na razdoblje 1998-2002. U analizi u kojoj su bolesnici koji su umrli, prekinuli liječenje ili bili izgubljeni iz praćenja (engl. "lost to follow up") tretirani kao neuspjeh liječenja, nakon dvogodišnjeg liječenja HAART-om, virusološka uspješnost bila je 74% u razdoblju 1998-2002 i 85% u razdoblju 2003-2007. U analizi u kojoj bolesnici koji su umrli, prekinuli liječenje ili bili izgubljeni iz praćenja nisu uključeni u analizu (takozvana analiza "on treatment"; analiza aktualnih bolesnika), virusološka je uspješnost liječenja u razdoblju 1998-2002 bila 85%, a u razdoblju 2003-2007 94% nakon dvogodišnjeg liječenja HAART-om.
- U pogledu čimbenika virusološkog uspjeha, najkonzistentniji čimbenik uspjeha bio je tip ART-a. Bolesnici liječeni kombinacijom 2 NRT+ NNRT ili 2 NRT+ bPI su imali bolji virusološki uspjeh od ostalih kombinacija

- Liječenje kombinacijama s NNRT i kombinacijama s bPI je bilo jednako klinički i virusološki uspješno, ali bolje nego u kategoriji „ostalih” kombinacija
- U razdoblju 1998-2002 većina bolesnika liječena je kombinacijom s IP (indinavir), a u razdoblju 2003-2007 kombinacijom s NNRT (efavirenz)
- U razdoblju 2003-2007 veći postotak bolesnika postao je inicijalno nemjerljiv (unutar 6 mjeseci)
- Imunološka uspješnost ARL mjerena apsolutnim brojem limfocita CD4+ bila je bolja u razdoblju 2003-2007 u usporedbi s razdobljem 1998-2002
- Stopa svih promjena terapije (prekid, zamjena, ponovno uzimanje lijeka) iznosila je 53 na 100 godina praćenja
- Viša stopa promjene terapije (prekid, zamjena) bila je u prvoj u odnosu na drugu godinu praćenja
- Češće su se mijenjale tzv. „ostale“ kombinacije lijekova u odnosu na kombinacije s NNRT i kombinacije s bPI
- Češće promjene terapije imali su bolesnici koji su živjeli na većoj udaljenosti od Centra za liječenje (>160 km) u bivarijantnoj analizi, te bolesnici koji su započinjali liječenje s limfocitima CD4+ < 50/μL krvi
- Rjeđe promjene lijeka bile su u dobi do 35 godina
- Bolesnici koji nisu liječeni stavudinom i koji nisu imali razvijenu AIDS-indikatorsku bolest u trenutku započinjanja liječenja, imali su manji rizik zamjene lijeka
- Da bi se još više smanjila smrtnost, potrebno je ranije otkrivanje zaraze HIV-om i započinjanje antiretrovirusnog liječenja kada još nema razvijene AIDS-indikatorske bolesti

## **8. SAŽETAK**

Svrha ovog istraživanja bila je evaluacija uspješnosti početnog antiretrovirusnog liječenja bolesnika zaraženih virusom humane imunodeficijencije u Hrvatskoj. Radilo se o retrospektivnoj kohortnoj studiji. Uzorak je sačinjavao 321 HIV-om zaraženi bolesnik, 128 bolesnika koji su antiretrovirusno liječenje započeli u razdoblju od 01. siječnja 1998. do 31. prosinca 2002., te 193 bolesnika koji su liječenje započeli u razdoblju od 01. siječnja 2003. do 31. prosinca 2007. Istražili smo klinički, virusološki i imunološki status ispitanika, te ishod antiretrovirusnog liječenja. Nismo našli statistički značajnu razliku u preživljenju između dva promatrana razdoblja ( $p=0.619$ ), a preživljenje je nakon dvije godine praćenja iznosilo oko 94% (95% CI 90.5%-96.0%). U razdoblju 1998-2002 veći postotak bolesnika imao je AIDS-indikatorsku bolest prije kao i nakon početka liječenja. Postojanje AIDS-indikatorske bolesti prije početka antiretrovirusnog liječenja bilo je najvažniji čimbenik kliničkog uspjeha liječenja. Najznačajniji prediktor nepovoljnog ishoda (smrt, nova AIDS-indikatorska bolest) je bilo započinjanje liječenja u bolesnika koji su imali razvijenu AIDS-indikatorsku bolest u trenutku započinjanja liječenja. Stopa virusološkog uspjeha je bila viša u razdoblju 2003-2007 u odnosu na razdoblje 1998-2002, 85% versus 74%, ( $p<0.001$ ). Bolesnici koji su započinjali liječenje HAART-om u razdoblju 1998-2002 su imali niže vrijednosti limfocita CD4+u odnosu na bolesnike koji su započinjali liječenje u razdoblju 2003-2007 (medijan 71.5 stanica/ $\mu$ L versus 132.0 stanica/ $\mu$ L). Bolesnici koji su započinjali liječenje u razdoblju 1998-2002 imali su češće promjene terapije. Potrebni su dodatni naponi za ranijom dijagnostikom HIV-infekcije kako bi se i liječenje započelo ranije, te time ostvario još povoljniji ishod. Zaključili smo da je početno antiretrovirusno liječenje bilo uspješno u bolesnika u Hrvatskoj. Međutim, liječenje je često započeto u uznapredovalom stadiju HIV-infekcije, osobito među bolesnicima u razdoblju 1998-2002.

## **9. SUMMARY**



The success of initial antiretroviral treatment in Croatia in the period 1998-2007

Marta Perović Mihanović, 2013

The aim of the study was to evaluate the success of initial antiretroviral treatment in a retrospective cohort study in Croatia. We enrolled a sample of 321 HIV-infected patients, 128 of whom started treatment in the period 1998-2002 and 193 patients who started treatment in the period 2003-2007. We have evaluated the clinical, virological and immunological status of patients and the outcome of antiretroviral treatment. No statistically significant difference was observed in the survival rates in two periods ( $p=0.619$ ). The overall survival rate was 94% (95% CI 90.5%-96.0%) after two years of HAART. A higher proportion of patients had developed an AIDS-defining illness before and also after treatment initiation in the period 1998-2002. The most important predictor of an unfavorable outcome was starting antiretroviral therapy among patients with a history of previous or current AIDS-defining illness. The virological success rate was higher in period 2003-2007 compared to period 1998-2002, 85% versus 74% ( $p<0.001$ ). Patients who started HAART in the period 1998-2002 had a lower CD4+ cell count compared to patients from 2003-2007. Further efforts are needed in order to diagnose HIV-infection at an earlier stages. We found that HAART was successful in patients in Croatia.

## **10. LITERATURA**

1. Report of the NIH Panel to Define Principles of Therapy of HIV Infection. *MMWR Recomm Rep* 1998;47(RR-5):1-41.
2. Lampe FC, Smith CJ, Madge S, Kinloch-de Loes S, Tyrer M, Sabin CA, et al. Success of clinical care for human immunodeficiency virus infection according to demographic group among sexually infected patients in a routine clinic population, 1999 to 2004. *Arch Intern Med* 2007;167(7):692-700.
3. Fahey JL, Taylor JM, Detels R, Hofmann B, Melmed R, Nishanian P, et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1990;322(3):166-72.
4. Goedert JJ, Biggar RJ, Melbye M, Mann DL, Wilson S, Gail MH, et al. Effect of T4 count and cofactors on the incidence of AIDS in homosexual men infected with human immunodeficiency virus. *Jama* 1987;257(3):331-4.
5. Moss AR, Bacchetti P, Osmond D, Krampf W, Chaisson RE, Stites D, et al. Seropositivity for HIV and the development of AIDS or AIDS related condition: three year follow up of the San Francisco General Hospital cohort. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296(6624):745-50.
6. Munoz A, Schragger LK, Bacellar H, Speizer I, Vermund SH, Detels R, et al. Trends in the incidence of outcomes defining acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in the Multicenter AIDS Cohort Study: 1985-1991. *Am J Epidemiol* 1993;137(4):423-38.
7. Polk BF, Fox R, Brookmeyer R, Kanchanaraks S, Kaslow R, Visscher B, et al. Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. *N Engl J Med* 1987;316(2):61-6.
8. Coombs RW, Welles SL, Hooper C, Reichelderfer PS, D'Aquila RT, Japour AJ, et al. Association of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA level with risk of clinical progression in patients with advanced infection. AIDS Clinical Trials Group (ACTG) 116B/117 Study Team. ACTG Virology Committee Resistance and HIV-1 RNA Working Groups. *J Infect Dis* 1996;174(4):704-12.
9. Lefrere JJ, Roudot-Thoraval F, Mariotti M, Thauvin M, Lerable J, Salpetrier J, et al. The risk of disease progression is determined during the first year of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 1998;177(6):1541-8.
10. Yerly S, Perneger TV, Hirschel B, Dubuis O, Matter L, Malinverni R, et al. A critical assessment of the prognostic value of HIV-1 RNA levels and CD4+ cell counts in HIV-infected patients. The Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med* 1998;158(3):247-52.
11. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997;337(11):734-9.
12. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschel B, Battegay M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 1999;353(9156):863-8.
13. Bisson GP, Gaolathe T, Gross R, Rollins C, Bellamy S, Mgorosi M, et al. Overestimates of survival after HAART: implications for global scale-up efforts. *PLoS One* 2008;3(3):e1725.

14. Sterne JA, Hernan MA, Ledergerber B, Tilling K, Weber R, Sendi P, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 2005;366(9483):378-84.
15. Hogg RS, Yip B, Kully C, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, et al. Improved survival among HIV-infected patients after initiation of triple-drug antiretroviral regimens. *Cmaj* 1999;160(5):659-65.
16. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, Assmann SF, Para MF, Flanigan TP, et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med* 2001;135(1):17-26.
17. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 x 10<sup>9</sup> cells/L. *Ann Intern Med* 2003;139(10):810-6.
18. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002;360(9327):119-29.
19. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, Blaxhult A, Parkin JM, Antunes F, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *Aids* 2002;16(12):1663-71.
20. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338(13):853-60.
21. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998;352(9142):1725-30.
22. Valdez H, Chowdhry TK, Asaad R, Woolley IJ, Davis T, Davidson R, et al. Changing spectrum of mortality due to human immunodeficiency virus: analysis of 260 deaths during 1995--1999. *Clin Infect Dis* 2001;32(10):1487-93.
23. Louie JK, Hsu LC, Osmond DH, Katz MH, Schwarcz SK. Trends in causes of death among persons with acquired immunodeficiency syndrome in the era of highly active antiretroviral therapy, San Francisco, 1994-1998. *J Infect Dis* 2002;186(7):1023-7.
24. Gjenero-Margan I, Kolaric B. Epidemiology of HIV infection and AIDS in Croatia--an overview. *Coll Antropol* 2006;30 Suppl 2:11-6.
25. Begovac J, Zekan A, Skoko-Poljak D. Twenty years of human immunodeficiency virus infection in Croatia--an epidemic that is still in an early stage. *Coll Antropol* 2006;30 Suppl 2:17-23.
26. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992;41(RR-17):1-19.
27. Mandell GL BJ, Dolin R. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. sixth edition ed: Churchill Livingstone; 2005. p. 1547.
28. Ancelle-Park R. Expanded European AIDS case definition. *Lancet* 1993;341(8842):441.
29. Services DoHaH. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. In. p. 1-167.

30. Begovac J. Smjernice za antiretrovirusno liječenje odraslih bolesnika u Hrvatskoj u 2009. godini. *Infektološki glasnik* 2008;28(1).
31. Lista lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje 2010.
32. UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic 2006. In: Geneva, Switzerland: UNAIDS. June 2006.
33. UNAIDS. UNAIDS/WHO AIDS epidemic. Geneva, Switzerland: UNAIDS. December 2006.
34. Holmes CB, Losina E, Walensky RP, Yazdanpanah Y, Freedberg KA. Review of human immunodeficiency virus type 1-related opportunistic infections in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2003;36(5):652-62.
35. Aaron L, Saadoun D, Calatroni I, Launay O, Memain N, Vincent V, et al. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(5):388-98.
36. Attia A, Huet C, Anglaret X, Toure S, Ouassa T, Gourvellec G, et al. HIV-1-related morbidity in adults, Abidjan, Cote d'Ivoire: a nidus for bacterial diseases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28(5):478-86.
37. Adler MW. Antiretrovirals for developing world. *Lancet* 1998;351(9098):232.
38. Gilks CF, Katabira E, De Cock KM. The challenge of providing effective care for HIV/AIDS in Africa. *Aids* 1997;11 Suppl B:S99-106.
39. Colebunders R, Karita E, Taelman H, Mugenyi P. Antiretroviral treatment in Africa. *Aids* 1997;11 Suppl B:S107-13.
40. Farmer P, Leandre F, Mukherjee JS, Claude M, Nevil P, Smith-Fawzi MC, et al. Community-based approaches to HIV treatment in resource-poor settings. *Lancet* 2001;358(9279):404-9.
41. Organization WH. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: guidelines for public health approach. 2010.
42. Binswanger HP. Public health. HIV/AIDS treatment for millions. *Science* 2001;292(5515):221-3.
43. Sabin CA, Smith CJ, Youle M, Lampe FC, Bell DR, Puradiredja D, et al. Deaths in the era of HAART: contribution of late presentation, treatment exposure, resistance and abnormal laboratory markers. *Aids* 2006;20(1):67-71.
44. May MT, Sterne JA, Costagliola D, Sabin CA, Phillips AN, Justice AC, et al. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet* 2006;368(9534):451-8.
45. Lewden C, Raffi F, Cuzin L, Cailleton V, Vilde JL, Chene G, et al. Factors associated with mortality in human immunodeficiency virus type 1-infected adults initiating protease inhibitor-containing therapy: role of education level and of early transaminase level elevation (APROCO-ANRS EP11 study). The Antiproteases Cohorte Agence Nationale de Recherches sur le SIDA EP 11 study. *J Infect Dis* 2002;186(5):710-4.
46. Jensen-Fangel S, Pedersen L, Pedersen C, Larsen CS, Tauris P, Moller A, et al. Low mortality in HIV-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a comparison with the general population. *Aids* 2004;18(1):89-97.
47. Wood E, Hogg RS, Yip B, Moore D, Harrigan PR, Montaner JS. Impact of baseline viral load and adherence on survival of HIV-infected adults with baseline CD4 cell counts  $\geq$  200 cells/microl. *Aids* 2006;20(8):1117-23.
48. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, Wood E, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *Jama* 2001;286(20):2568-77.

49. Chene G, Sterne JA, May M, Costagliola D, Ledergerber B, Phillips AN, et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet* 2003;362(9385):679-86.
50. Lundgren JD, Mocroft A, Gatell JM, Ledergerber B, D'Arminio Monforte A, Hermans P, et al. A clinically prognostic scoring system for patients receiving highly active antiretroviral therapy: results from the EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2002;185(2):178-87.
51. Anastos K, Barron Y, Cohen MH, Greenblatt RM, Minkoff H, Levine A, et al. The prognostic importance of changes in CD4+ cell count and HIV-1 RNA level in women after initiating highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2004;140(4):256-64.
52. Ormaasen V, Bruun JN, Sandvik L, Holberg-Petersen M, Gaarder PI. Prognostic value of changes in CD4 count and HIV RNA during the first six months on highly active antiretroviral therapy in chronic human immunodeficiency virus infection. *Scand J Infect Dis* 2003;35(6-7):383-8.
53. Perneger TV, Abrahamowicz M, Bartlett G, Yerly S. Time-dependence of survival predictions based on markers of HIV disease. Swiss HIV Cohort Study. *J Investig Med* 2000;48(3):207-12.
54. Miller V, Phillips AN, Clotet B, Mocroft A, Ledergerber B, Kirk O, et al. Association of virus load, CD4 cell count, and treatment with clinical progression in human immunodeficiency virus-infected patients with very low CD4 cell counts. *J Infect Dis* 2002;186(2):189-97.
55. Grabar S, Le Moing V, Goujard C, Lepout C, Kazatchkine MD, Costagliola D, et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000;133(6):401-10.
56. Severe P, Leger P, Charles M, Noel F, Bonhomme G, Bois G, et al. Antiretroviral therapy in a thousand patients with AIDS in Haiti. *N Engl J Med* 2005;353(22):2325-34.
57. Libamba E, Makombe S, Mhango E, de Acurra Teck O, Limbambala E, Schouten EJ, et al. Supervision, monitoring and evaluation of nationwide scale-up of antiretroviral therapy in Malawi. *Bull World Health Organ* 2006;84(4):320-6.
58. Coetzee D, Hildebrand K, Boulle A, Maartens G, Louis F, Labatala V, et al. Outcomes after two years of providing antiretroviral treatment in Khayelitsha, South Africa. *Aids* 2004;18(6):887-95.
59. Bekker LG, Myer L, Orrell C, Lawn S, Wood R. Rapid scale-up of a community-based HIV treatment service: programme performance over 3 consecutive years in Guguletu, South Africa. *S Afr Med J* 2006;96(4):315-20.
60. Ivers LC, Kendrick D, Doucette K. Efficacy of antiretroviral therapy programs in resource-poor settings: a meta-analysis of the published literature. *Clin Infect Dis* 2005;41(2):217-24.
61. Masquelier B, Costagliola D, Schmuck A, Cottalorda J, Schneider V, Izopet J, et al. Prevalence of complete resistance to at least two classes of antiretroviral drugs in treated HIV-1-infected patients: a French nationwide study. *J Med Virol* 2005;76(4):441-6.
62. WHO. Guidelines for surveillance of HIV drug resistance. 2003.
63. Fairall LR, Bachmann MO, Louwagie GM, van Vuuren C, Chikobvu P, Steyn D, et al. Effectiveness of antiretroviral treatment in a South African program: a cohort study. *Arch Intern Med* 2008;168(1):86-93.

64. Ferradini L, Jeannin A, Pinoges L, Izopet J, Odhiambo D, Mankhambo L, et al. Scaling up of highly active antiretroviral therapy in a rural district of Malawi: an effectiveness assessment. *Lancet* 2006;367(9519):1335-42.
65. Weidle PJ, Malamba S, Mwebaze R, Sozi C, Rukundo G, Downing R, et al. Assessment of a pilot antiretroviral drug therapy programme in Uganda: patients' response, survival, and drug resistance. *Lancet* 2002;360(9326):34-40.
66. Koenig SP, Leandre F, Farmer PE. Scaling-up HIV treatment programmes in resource-limited settings: the rural Haiti experience. *Aids* 2004;18 Suppl 3:S21-5.
67. Zhou J, Kumarasamy N. Predicting short-term disease progression among HIV-infected patients in Asia and the Pacific region: preliminary results from the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD). *HIV Med* 2005;6(3):216-23.
68. Zhou J, Kumarasamy N, Ditangco R, Kamarulzaman A, Lee CK, Li PC, et al. The TREAT Asia HIV Observational Database: baseline and retrospective data. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38(2):174-9.
69. Laurent C, Ngom Gueye NF, Ndour CT, Gueye PM, Diouf M, Diakhate N, et al. Long-term benefits of highly active antiretroviral therapy in Senegalese HIV-1-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38(1):14-7.
70. Begovac J, Gedike K, Lukas D, Lepej SZ. Late presentation to care for HIV infection in Croatia and the effect of interventions during the Croatian Global Fund Project. *AIDS Behav* 2008;12(4 Suppl):S48-53.
71. Tesic V, Kolaric B, Begovac J. Attitudes towards HIV/AIDS among four year medical students at the University of Zagreb Medical School--better in 2002 than in 1993 but still unfavorable. *Coll Antropol* 2006;30 Suppl 2:89-97.
72. Green G, Smith R. The psychosocial and health care needs of HIV-positive people in the United Kingdom: a review. *HIV Med* 2004;5 Suppl 1:5-46.
73. Nicastrì E, Chiesi A, Angeletti C, Sarmati L, Palmisano L, Geraci A, et al. Clinical outcome after 4 years follow-up of HIV-seropositive subjects with incomplete virologic or immunologic response to HAART. *J Med Virol* 2005;76(2):153-60.
74. Moore DM, Hogg RS, Yip B, Wood E, Tyndall M, Braitstein P, et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(3):288-93.
75. Tuboi SH, Brinkhof MW, Egger M, Stone RA, Braitstein P, Nash D, et al. Discordant responses to potent antiretroviral treatment in previously naive HIV-1-infected adults initiating treatment in resource-constrained countries: the antiretroviral therapy in low-income countries (ART-LINC) collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45(1):52-9.
76. Guidelines for performing single-platform absolute CD4+ T-cell determinations with CD 45 gating for persons infected with human immunodeficiency virus. *Mortal Wkly Rep* 2003;52:1-13.
77. Andersen PK GR. Cox's regression model for contig processes: a large sample study. *Ann Stat* 1982;10:1100-1120.
78. Srirangaraj S, Venkatesha D. Opportunistic infections in relation to antiretroviral status among AIDS patients from south India. *Indian J Med Microbiol* 2011;29(4):395-400.
79. Podlekareva D, Bannister W, Mocroft A, Abrosimova L, Karpov I, Lundgren JD, et al. The EuroSIDA study: Regional differences in the HIV-1 epidemic and treatment

- response to antiretroviral therapy among HIV-infected patients across Europe--a review of published results. *Cent Eur J Public Health* 2008;16(3):99-105.
80. Jevtovic DO, Salemovic D, Ranin J, Pesic I, Zerjav S, Djurkovic-Djakovic O. Long-term survival of HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy in Serbia and Montenegro. *HIV Med* 2007;8(2):75-9.
  81. Mocroft A, Lundgren JD. Starting highly active antiretroviral therapy: why, when and response to HAART. *J Antimicrob Chemother* 2004;54(1):10-3.
  82. Althoff KN, Gebo KA, Gange SJ, Klein MB, Brooks JT, Hogg RS, et al. CD4 count at presentation for HIV care in the United States and Canada: are those over 50 years more likely to have a delayed presentation? *AIDS Res Ther* 2010;7:45.
  83. Ray M, Logan R, Sterne JA, Hernandez-Diaz S, Robins JM, Sabin C, et al. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *Aids* 2010;24(1):123-37.
  84. Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, Schechter M, Boule A, Miotti P, et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 2006;367(9513):817-24.
  85. Marconi VC, Grandits GA, Weintrob AC, Chun H, Landrum ML, Ganesan A, et al. Outcomes of highly active antiretroviral therapy in the context of universal access to healthcare: the U.S. Military HIV Natural History Study. *AIDS Res Ther* 2010;7:14.
  86. Tuboi SH, Schechter M, McGowan CC, Cesar C, Krolewiecki A, Cahn P, et al. Mortality during the first year of potent antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients in 7 sites throughout Latin America and the Caribbean. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51(5):615-23.
  87. Sendi PP BH, Craig BA. Estimated AIDS- free survival in a severely immunosuppressed asymptomatic HIV-infected population in the era of antiretroviral triple combination therapy. *Swiss HIV Cohort Study. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999;20:376-381.
  88. Pezzotti P, Napoli PA, Acciai S, Boros S, Urciuoli R, Lazzeri V, et al. Increasing survival time after AIDS in Italy: the role of new combination antiretroviral therapies. *Tuscany AIDS Study Group. Aids* 1999;13(2):249-55.
  89. Marazzi MC, Liotta G, Germano P, Guidotti G, Altan AD, Ceffa S, et al. Excessive early mortality in the first year of treatment in HIV type 1-infected patients initiating antiretroviral therapy in resource-limited settings. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008;24(4):555-60.
  90. Seyler C, Toure S, Messou E, Bonard D, Gabillard D, Anglaret X. Risk factors for active tuberculosis after antiretroviral treatment initiation in Abidjan. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(1):123-7.
  91. Losina E, Yazdanpanah Y, Deuffic-Burban S, Wang B, Wolf LL, Messou E, et al. The independent effect of highly active antiretroviral therapy on severe opportunistic disease incidence and mortality in HIV-infected adults in Cote d'Ivoire. *Antivir Ther* 2007;12(4):543-51.
  92. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355(22):2283-96.
  93. Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, Boufassa F, Johnson AM, Lambert PC, et al. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *Jama* 2008;300(1):51-9.



94. Tuboi SH, Harrison LH, Sprinz E, Albernaz RK, Schechter M. Predictors of virologic failure in HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy in Porto Alegre, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(3):324-8.
95. Lampe FC, Gatell JM, Staszewski S, Johnson MA, Pradier C, Gill MJ, et al. Changes over time in risk of initial virological failure of combination antiretroviral therapy: a multicohort analysis, 1996 to 2002. *Arch Intern Med* 2006;166(5):521-8.
96. Cescon AM, Cooper C, Chan K, Palmer AK, Klein MB, Machouf N, et al. Factors associated with virological suppression among HIV-positive individuals on highly active antiretroviral therapy in a multi-site Canadian cohort. *HIV Med* 2011;12(6):352-60.
97. Zaragoza-Macias E, Cosco D, Nguyen ML, Del Rio C, Lennox J. Predictors of success with highly active antiretroviral therapy in an antiretroviral-naive urban population. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010;26(2):133-8.
98. Althoff KN, Justice AC, Gange SJ, Deeks SG, Saag MS, Silverberg MJ, et al. Virologic and immunologic response to HAART, by age and regimen class. *Aids* 2010;24(16):2469-79.
99. Keiser O, Orrell C, Egger M, Wood R, Brinkhof MW, Furrer H, et al. Public-health and individual approaches to antiretroviral therapy: township South Africa and Switzerland compared. *PLoS Med* 2008;5(7):e148.
100. Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, Kirk O, Roge B, Panos G, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2001;183(8):1290-4.
101. Ledergerber B, Cavassini M, Battegay M, Bernasconi E, Vernazza P, Hirschel B, et al. Trends over time of virological and immunological characteristics in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2010;12(5):279-88.
102. Mocroft A, Phillips AN, Soriano V, Rockstroh J, Blaxhult A, Katlama C, et al. Reasons for stopping antiretrovirals used in an initial highly active antiretroviral regimen: increased incidence of stopping due to toxicity or patient/physician choice in patients with hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005;21(6):527-36.
103. Cesar C, Shepherd BE, Krolewiecki AJ, Fink VI, Schechter M, Tuboi SH, et al. Rates and reasons for early change of first HAART in HIV-1-infected patients in 7 sites throughout the Caribbean and Latin America. *PLoS One* 2010;5(6):e10490.
104. Vo TT, Ledergerber B, Keiser O, Hirschel B, Furrer H, Battegay M, et al. Durability and outcome of initial antiretroviral treatments received during 2000--2005 by patients in the Swiss HIV Cohort Study. *J Infect Dis* 2008;197(12):1685-94.
105. van Roon EN, Verzijl JM, Juttman JR, Lenderink AW, Blans MJ, Egberts AC. Incidence of discontinuation of highly active antiretroviral combination therapy (HAART) and its determinants. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999;20(3):290-4.
106. Mocroft A, Youle M, Moore A, Sabin CA, Madge S, Lepri AC, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *Aids* 2001;15(2):185-94.
107. O'Brien ME, Clark RA, Besch CL, Myers L, Kissinger P. Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in an urban outpatient cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34(4):407-14.
108. Hansel A, Bucher HC, Nuesch R, Battegay M. Reasons for discontinuation of first highly active antiretroviral therapy in a cohort of protease inhibitor-naive HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26(2):191-3.

109. Yuan Y, L'Italien G, Mukherjee J, Iloeje UH. Determinants of discontinuation of initial highly active antiretroviral therapy regimens in a US HIV-infected patient cohort. *HIV Med* 2006;7(3):156-62.
110. Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Trecarichi EM, Antinori A, Gatti F, et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naive patients. *HIV Med* 2010;11(2):104-13.
111. Elzi L, Marzolini C, Furrer H, Ledergerber B, Cavassini M, Hirschel B, et al. Treatment modification in human immunodeficiency virus-infected individuals starting combination antiretroviral therapy between 2005 and 2008. *Arch Intern Med* 2010;170(1):57-65.
112. Davidson I, Beardsell H, Smith B, Mandalia S, Bower M, Gazzard B, et al. The frequency and reasons for antiretroviral switching with specific antiretroviral associations: the SWITCH study. *Antiviral Res* 2010;86(2):227-9.
113. d'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, Pezzotti P, Antinori A, Phillips AN, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients. *Aids* 2000;14(5):499-507.
114. Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-Infected Person. *Ann Intern Med* 2003;138(3):197-207.
115. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *Jama* 2000;283(1):74-80.
116. den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, Jurriaans S, Weel J, van Leeuwen R, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Aids* 2000;14(18):2895-902.
117. Nicastrì E, Leone S, Angeletti C, Palmisano L, Sarmati L, Chiesi A, et al. Sex issues in HIV-1-infected persons during highly active antiretroviral therapy: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(4):724-32.
118. Dragovic GJ, Smith CJ, Jevtovic DJ, Johnson MA, Ranin J, Salemovic D, et al. Comparison of nucleoside reverse transcriptase inhibitor use as part of first-line therapy in a Serbian and a UK HIV clinic. *HIV Clin Trials* 2009;10(5):306-13.

## **11. ŽIVOTOPIS**

Marta Perović Mihanović rođena je 9. svibnja 1979. godine u Sisku, gdje je završila osnovnu i srednju školu. Akademske godine 1997/1998. upisala je studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, na kojem je diplomirala 2003. godine. Obvezni liječnički staž obavila je u KB Merkur te položila stručni ispit pred komisijom Ministarstva zdravstva 2004. godine. U Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević” zaposlena je od 2004. godine na radnom mjestu specijalizanta iz infektologije. Specijalistički ispit položila je pred komisijom Ministarstva zdravstva 2010. godine. U akademskoj godini 2005/06. pohađala je stručni poslijediplomski studij iz infektologije, a 2007. upisala je doktorski studij Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Pohađala je tečaj „Designing Clinical research in the Balkans: A Course for Post-doctoral Researches” 2006. godine u organizaciji University of California, San Francisco i Škole narodnog zdravlja „Andrija Štampar”. Autor je i koautor osam znanstvenih i stručnih radova, objavljenih u stranoj i domaćoj literaturi. Udana je, majka troje djece.