

Oportunističke bolesti u osoba koje žive s virusom humane imunodeficijencije u državama Europske unije i Europskog gospodarskog prostora u razdoblju 2016. do 2021.

Meić, Petar

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:014284>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-05**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Petar Meić

**OPORTUNISTIČKE BOLESTI U OSOBA KOJE ŽIVE S
VIRUSOM HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE U DRŽAVAMA
EUROPSKE UNIJE I EUROPSKOG GOSPODARSKOG
PROSTORA U RAZDOBLJU 2016. DO 2021.**

Diplomski rad



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad je izrađen u Klinici za infektivne bolesti Dr. Fran Mihaljević,
Zagreb, pod vodstvom prof.dr.sc. Josipa Begovca i predan je na ocjenu u akademskoj godini
2022./2023.

POPIS KRATICA

HIV – *Virus humane imunodeficijencije*

AIDS – Sindrom stečene imunodeficijencije

EU – Europska unija

EEA - Europski gospodarski prostor

PrEP – Preekspozicijska profilaksa

PJP – *Pneumocystis jirovecii* pneumonija

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

ECDC - Europski centar za sprečavanje i kontrolu bolesti

UNAIDS - Zajednički program Ujedinjenih naroda za HIV/AIDS

ART – Antiretrovirusna terapija

MSM – Muškarci koji imaju spolne odnose s muškarcima

COVID-19 – Koronavirusna bolest 2019.

TBC - Tuberkuloza

CMV - Citomegalovirus

PML – Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

NS – Nespecificirana oportunistička bolest

NA-ACCORD - Sjevernoameričko AIDS kohortno istraživanje

MAC – *Mycobacterium avium* complex

SADRŽAJ

| | |
|--|----|
| POPIS KRATICA..... | 3 |
| SAŽETAK..... | 5 |
| SUMMARY..... | 6 |
| 1. UVOD | 1 |
| 2. HIV U EUROPSKOJ REGIJI SVJETSKJE ZDRAVSTVANE ORGANIZACIJE | 2 |
| 3. HIV/AIDS NA PODRUČJU EU I EEA | 4 |
| 4. OPORTUNISTIČKE BOLESTI NA PODRUČJU EU/EEA..... | 10 |
| 4.1 <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonija..... | 13 |
| 4.2 Tuberkuloza..... | 15 |
| 4.3 Ezofagealna kandidoza..... | 17 |
| 4.4 Kaposijev sarkom | 19 |
| 4.5 Sindrom propadanja..... | 21 |
| 5. ZAKLJUČAK | 23 |
| 6. ZAHVALE..... | 24 |
| 7. LITERATURA..... | 25 |
| 8. ŽIVOTOPIS..... | 34 |

SAŽETAK

OPORTUNISTIČKE BOLESTI U OSOBA KOJE ŽIVE S VIRUSOM HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE U DRŽAVAMA EUROPSKE UNIJE I EUROPSKOG GOSPODARSKOG PROSTORA U RAZDOBLJU 2016. DO 2021.

Petar Meić

Od početka HIV epidemije je zabilježeno oko 40 milijuna AIDS vezanih smrti diljem svijeta, a HIV u 2023. godini zahvaća više od 2.3 milijuna ljudi na području šire Europske regije, uključujući EU i EEU. Uvođenje antiretrovirusne terapije, opetovano i učestalo testiranje, akcelerirano liječenje pri dijagnozi i povećana dostupnost te olakšan pristup predekspozicijskoj profilaksi (PrEP) su mjere koje su znatno utjecale na stope HIV-a, AIDS-a i smrti vezanih uz AIDS. Usprkos tome, kasna dijagnoza još uvijek predstavlja izazov za javno zdravstvo, pogotovo ako uzmemo u obzir da se osobe u kasnom stadiju infekcije u zdravstvenu skrb uključuju pri prvoj oportunističkoj bolesti. Danas je broj zabilježenih AIDS vezanih smrti 69% manji nego u 2004. godini, a zahvaljujući antiretrovirusnoj terapiji, u proteklih dvadesetak godina je zabilježen pad u incidenciji oportunističkih bolesti kod osoba koje žive s HIV-om. Najčešće oportunističke bolesti u razdoblju između 2016. i 2021. godine su bile *Pneumocystis jirovecii* pneumonija (PJP), tuberkuloza, ezofagealna kandidoza, AIDS vezano propadanje i Kaposijev sarkom. U usporedbi s prethodnim razdobljem (2010. – 2015. godina) zabilježeno je znatno manje slučajeva tuberkuloze, PJP-a i ezofagealne kandidoze, dok je do pada u broju zabilježenih slučajeva Kaposijeva sarkoma i AIDS vezanog propadanja došlo tek u razdoblju između 2019. i 2021. godine.

Ključne riječi: HIV, AIDS, oportunističke bolesti, kasna dijagnoza, antiretrovirusna terapija

SUMMARY

OPPORTUNISTIC DISEASES IN PEOPLE LIVING WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS IN EUROPEAN UNION AND EUROPEAN ECONOMY AREA COUNTRIES IN THE PERIOD 2016-2021

Petar Meić

Since the beginning of the HIV epidemic, around 40 million have died of AIDS-related causes worldwide. In 2023, HIV affects over 2.3 million people living in the wider European region, including the EU and EEA. The introduction of antiretroviral therapy combined with frequent and repeated testing, accelerated treatment at diagnosis and more accessible pre-exposure prophylaxis (PrEP) has significantly impacted the rates of HIV, AIDS and number of AIDS related deaths. Still, late presentation remains a public health challenge, especially considering the fact that late presenters frequently enter care at their first opportunistic illness. The number of AIDS related deaths is 69% lower than in 2004, and there has been a decline in the incidence of opportunistic diseases in people living with HIV in the post-ART era. The most frequent opportunistic illnesses during the period from 2016. to 2021. were *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP), tuberculosis, esophageal candidiasis, AIDS related wasting and Kaposi's sarcoma. Compared to the period from 2010. to 2015. there has been a significant decline in the number of recorded cases of tuberculosis, PJP and esophageal candidiasis, while the number of recorded cases of Kaposi's sarcoma and AIDS related wasting fell between 2019. and 2021.

Key words: HIV, AIDS, opportunistic illness, late presentation, antiretroviral therapy

1. UVOD

Procjenjuje se da je od početka HIV epidemije oko 40 milijuna ljudi preminulo kao posljedica AIDS vezanih bolesti (1). Usprkos činjenici da je broj AIDS vezanih smrti smanjen za 69% od 2004. godine, odnosno 51% od 2010. godine, prijenos HIV-a još uvijek predstavlja značajan javnozdravstveni problem i zahvaća više od 2.3 milijuna ljudi na području SZO europske regije, koja uključuje EU i EU/EEA (1, 2). U 2022. godini je zabilježeno oko 1.3 milijuna novih HIV infekcija diljem svijeta, a na području šire europske regije oko 107 000 novo zaraženih osoba, uključujući oko 17 000 na području EU/EEA (1, 2). UNAIDS procjenjuje da je u 2022. godini kao posljedica AIDS vezanih bolesti preminulo 630 000 ljudi (1) Smanjena smrtnost osoba koje žive s HIV-om je posljedica uvođenja kombinirane ili trojne terapije antiretrovirusnim lijekovima (ART) sredinom devedesetih godina prošloga stoljeća (3-5). Uzevši u obzir činjenicu da se osobe u kasnom stadiju HIV-infekcije uključuju u zdravstvenu skrb pri prvoj oportunističkoj bolesti, podaci o oportunističkim bolestima pružaju uvid u obrasce kretanja bolesti na razini opće populacije (6).

2. HIV U EUROPSKOJ REGIJI SVJETSKE ZDRAVSTVANE ORGANIZACIJE¹

Prema podacima iz 2020. godine Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da ukupan broj osoba koje žive s HIV-om na području šire europske regije¹ iznosi 2,343,427 (7). Broj dijagnosticiranih slučajeva u 2021. je iznosio 1,911,489 odnosno 82% procijenjenih vrijednosti (7). SZO procjenjuje da na području šire europske regije oko 18% osoba koje žive s HIV-om nije svjesno svog HIV statusa, dok na području EU/EEA ta vrijednost iznosi 12% (7). Prema tim podacima izvještaj ECDC-a za 2021. godinu zaključuje da je na područje šire europske regije broj osoba koje žive s nedijagnosticiranim HIV-om u porastu (2).

Između 2019. i 2020. godine za vrijeme pandemije COVID-19 dolazi do pada u broju dijagnosticiranih HIV infekcija (8, 9). Do skoka u broju novih HIV dijagnoza dolazi u 2021. godini, no sveukupno je na području šire europske regije zabilježeno 24% manje novih dijagnoza nego u 2019. godini (2, 8, 9). Perzistirajući trend proteklog desetljeća se nastavlja, sa najvećim stopama incidencije i najvećim ukupnim brojem zabilježenih dijagnoza na istočnom dijelu Europske regije (32.4 na 100 000 stanovnika) (2). Stope incidencije i broj dijagnoza su i dalje niži na području EU/EEA (4.3 na 100 000 stanovnika) i području zapadne Europe (3.9 na 100 000

¹ Europska regija SZO se sastoji od sljedećih država:

Albanija, Andora, Armenija, Austrija, Azerbajdžan, Bjelorusija, Belgija, Bosna i Hercegovina, Bugarska, Hrvatska, Cipar, Češka, Danska, Estonija, Finska, Francuska, Gruzija, Njemačka, Grčka, Mađarska, Island, Irska, Izrael, Italija, Kazahstan, Kirgistan, Latvija, Litva, Luksemburg, Malta, Moldavija, Monako, Crna Gora, Nizozemska, Sjeverna Makedonija, Norveška, Poljska, Portugal, Rumunjska, Rusija, San Marino, Srbija, Slovačka, Slovenija, Španjolska, Švedska, Švicarska, Tadžikistan, Turska, Turkmenistan, Ukrajina, Ujedinjeno Kraljevstvo, Uzbekistan (13).

stanovnika) s najnižim stopama na području središnje Europe (3.1 na 100 000 stanovnika) (2, 8-12). Epidemiološkoj raznolikosti HIV-a na području šire europske regije u prilog govori činjenica da se glavni putevi prijenosa razlikuju ovisno o promatranom području: Spolni odnos među muškarcima je najčešći put prijenosa na području EU/EEA i u zapadnoj Europi, a heteroseksualni spolni odnosi i intravenozno uzimanje droga predstavljaju najčešće puteve prijenosa u istočnom dijelu regije (2, 8-12). Kasna dijagnoza i dalje predstavlja izazov za većinu država. Naime, postotak kasnih dijagnoza (broj CD4 limfocita manji od 350/mm³) varira ovisno o putu prijenosa i dobnim skupinama: Najviši je kod osoba s heteroseksualnim putem prijenosa (59%), a najmanji među muškarcima zaraženim kroz spolni odnos s drugim muškarcima (45%) (2). Nadalje, postotak kasnih dijagnoza je bio najviši u dobnj skupini od 50 ili više godina života (65%), a najmanji u dobnj skupini od 15 do 19 godina (33%) (2).

3. HIV/AIDS NA PODRUČJU EU I EEA²

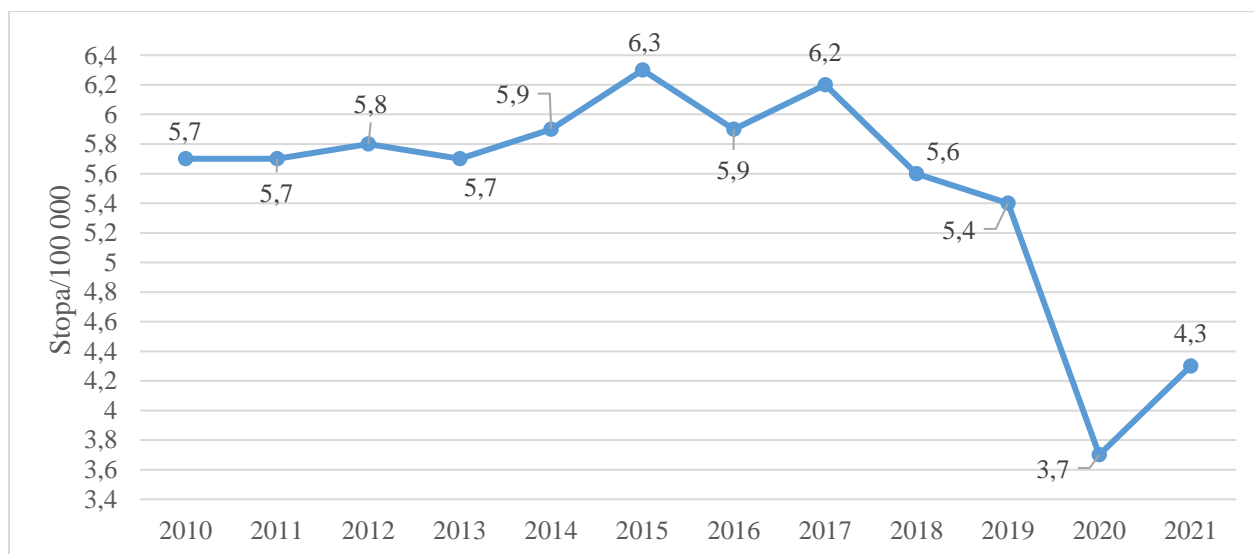
Europski centar za sprečavanje i kontrolu bolesti (ECDC) u suradnji sa Svjetskom zdravstvenom organizacijom (SZO) od 2008. godine provodi unaprijeđeni nadzor nad HIV-om/AIDS-om (2). Obje organizacije kao zajednički cilj imaju osiguravanje standardiziranih podataka visoke kvalitete na temu HIV-a i AIDS-a. Podaci se objavljuju svake godine u izvješću „ HIV/AIDS surveillance in Europe” i sastoje se od podataka sakupljenih u suradnji sa 53 države članice SZO Europske regije, uključujući 28 država članica EU i 3 države EEA (2, 8-12).

U 2021. godini je u 29 država EU/EEA² zabilježeno 16 624 novih slučajeva HIV-a sa stopom incidencije od 4.3 na 100 000 stanovnika (2, Slika 1). Stopa HIV-a na području EU/EEA je u proteklom desetljeću bila relativno stabilna, a do znatne promjene je došlo poslije 2017. godine kad je stopa pala sa 6.2/100 000 stanovnika (2017. godina) na 3.7/100 000 stanovnika u 2020. godini (2, Slika 1.). Viša stopa novo dijagnosticiranih slučajeva je zabilježena među muškarcima (5.8 na 100 000), a niža među ženama (1.6 na 100 000) (2). Omjer dijagnosticiranih muškaraca i žena je iznosio 3.6 na 100 000 (2). Štoviše, omjer je bio najviši u Hrvatskoj(11.8 na 100 000), Malti(10.0 na 100 000) i Mađarskoj (10 na 100 000). U tim zemljama je glavni put prijenosa bio spolni odnos među muškarcima (2).

² EU/EEA se sastoji od sljedećih država:

Austrija, Belgija, Bugarska, Hrvatska, Cipar, Češka, Danska, Estonija, Finska, Francuska, Njemačka, Grčka, Mađarska, Irska, Italija, Latva, Litva, Luksemburg, Malta, Nizozemska, Poljska, Portugal, Rumunjska, Slovačka, Slovenija, Španjolska, Švedska, Island, Norveška, Lihtenštajn (14).

Spolni odnos među muškarcima (MSM) je i dalje glavni put prijenosa HIV-a u EU/EEA i u 2021. godini predstavlja 40% svih novih dijagnoza, odnosno 55% dijagnoza u slučajevima gdje je poznat put prijenosa (2). Ovo predstavlja nastavak obrasca prošlog desetljeća gdje je europska MSM populacija disproporcionalno zahvaćena HIV-om i ostalim spolno prenosivim bolestima (15-25). Nadalje, u razdoblju između 2004. i 2013. godine je zabilježen porast od 33% u broju MSM pojedinaца koji žive s HIV-om (15, 16, 19-22). Akcelerirano liječenje pri dijagnozi i opetovano i učestalo testiranje uz povećanu dostupnost PrEP-a su se pokazali kao obećavajući u suzbijanju HIV-a među MSM populacijom (23).



Slika 1 Stopa HIV-a izražena na 100 000 stanovnika na području EU/EEA za razdoblje između 2010.-2021. godine. Podaci uzeti iz ECDC HIV/AIDS surveillance in Europe 2010. – 2022.

Među MSM dijagnozama u 2021. godini, gdje su podaci bili dostupni, 14% slučajeva je prijavljeno kao akutne infekcije i 25% je imalo CD4 broj od 500/mm³ ili više u vrijeme dijagnoze (2). Dakle, nakon isključivanja prethodno pozitivnih i akutnih slučajeva, u više od polovice(56%) je dijagnoza postavljena nekoliko godina nakon infekcije, sa brojem CD4 limfocita manjim od

350/mm³, uključujući 36% slučajeva za koje se smatra da su bili u naprednom stadiju infekcije sa manje od 200/mm³ (2). Najveća proporcija osoba u kasnijem stadiju HIV infekcije (CD4 manji od 350/mm³) su bile žene (57%), stariji odrasli (61% između 40-49 godina i 80% stariji od 50 godina), muškarci ili žene zaraženi heteroseksualnim spolnim odnosom (69% i 56%), intravenski narkomani (56%) i migranti iz južne/jugoistočne Azije (66%) te Subsaharske Afrike (60%) (2). Očito je da kasna prezentacija i dalje predstavlja značajan problem na području šire europske regije (2, 8-12, 16, 20-22, 24, 26).

Kasna prezentacija, odnosno uključivanje u zdravstvenu skrb s brojem CD4 limfocita manjim od 350/mm³ ili prezentacija s oportunističkom bolešću vezanom uz AIDS je povezana s višim stopama hospitalizacije i većim rizikom od pojave imunosnog rekonstitucijskog sindroma (26, 27). Nadalje, smanjuje se virološka i imunološka učinkovitost anti retrovirusne terapije i povećava se rizik od polifarmacije (26-31). Postoji snažna povezanost između kasne dijagnoze i većih stopa prijenosa HIV-a u zajednici, uglavnom zbog nesvjesnosti zaraženih o vlastitom HIV statusu (26, 27).

U 2021. godini su najviše dobno specifične stope HIV dijagnoza su zabilježene u dobnoj skupini od 25-29 godina (9.3 na 100 000), uglavnom kao posljedica visoke dobno specifične stope za muškarce u toj dobnoj skupini (14.6 na 100 000) (2).

Proporcija HIV infekcija stečenih heteroseksualnim putem je u razdoblju između 2012. i 2021. ostala stabilna u rasponu od 20%-24% kod žena, a kod muškaraca u rasponu od 19%-21% (2). Usprkos sveukupnom padu u broju heteroseksualno prenesenih infekcija u tom razdoblju, došlo je do porasta zabilježenih slučajeva u Bugarskoj, Češkoj i na Cipru (2).

Broj slučajeva vertikalnog prijenosa s majke na dijete i prijenos u obliku nozokomijalnih infekcija i transfuzija je također manji nego prije 10 godina, a danas ti slučajevi čine manje od 1% novih dijagnoza (2).

Prijenos intravenskim korištenjem narkotika je činio 4% HIV dijagnoza u 2021. godini i bio je vjerojatni put prijenosa u 24% slučajeva dijagnosticiranih u Latviji i 20% slučajeva u Grčkoj (2).

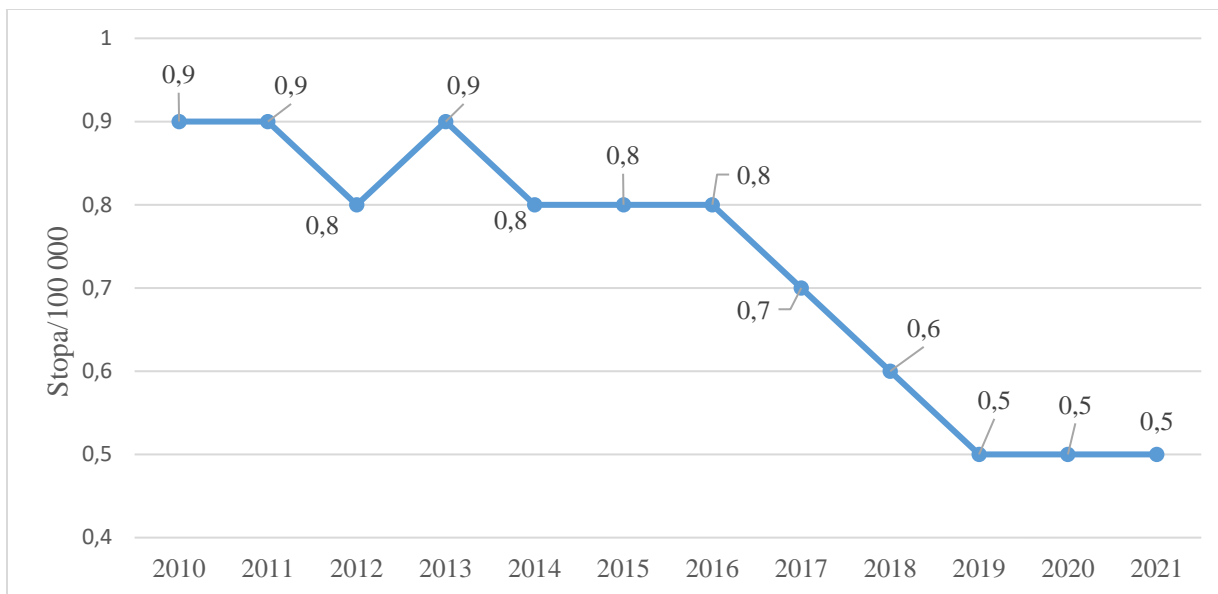
Nadalje, u proteklih desetak godina je došlo je do pada sveukupnog broja dijagnoza pripisanih intravenskom uzimanju droga, s prolaznim porastima u nekolicini država. Usprkos tome, intravensko uzimanje droga i dalje predstavlja bitan oblik prijenosa HIV-a u nekim državama i zaslužno je za više od 1 na 10 novih slučajeva AIDS-a na području EU (32). Nadalje, intravensko uzimanje droga je u proteklih nekoliko godina pridonijelo izbijanjima HIV-a u nekim državama EU (32).

Usprkos značajnom napretku u ranoj dijagnostici HIV-a, u 2020. godini je zabilježeno 1760 slučajeva AIDS-a u 27 država EU/EEA (stopa od 0.5 na 100 000), a u 2021. godini 1895 (stopa od 0.5 na 100 000) (2, 9, Slika 2). U 2021. godini je na području šire Europske regije zabilježeno 8194 novih slučajeva AIDS-a (stopa od 1.2 na 100 000 stanovnika) (2).

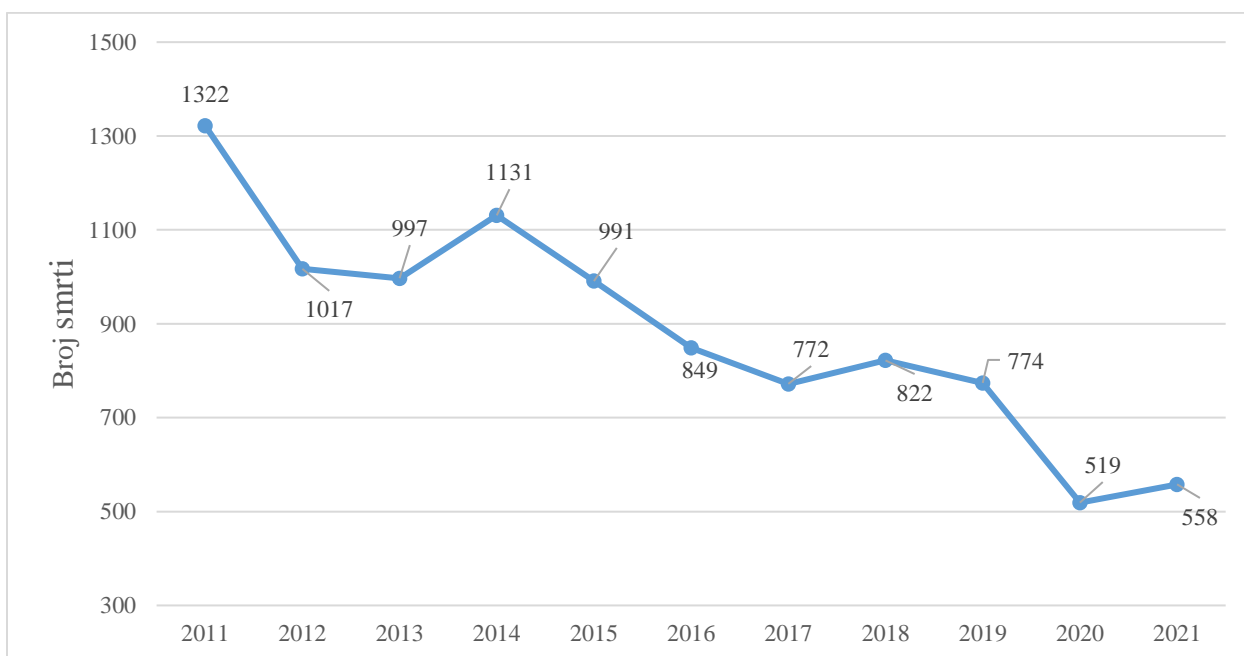
Tokom proteklog desetljeća broj zabilježenih slučajeva AIDS-a na području zapada i EU/EEA kontinuirano pada, a do stabilizacije broja slučajeva dolazi između 2012. i 2018. godine. (2, 8-12, 16, 22, 24, 25, Slika 2.) U tom razdoblju je stopa HIV-a na 100 000 stanovnika bila između 0.8 i 0.9 (Slika 2.). Nakon 2016. godine stopa AIDS-a počinje padati, a između 2019. i 2021. godine dostiže najnižu zabilježenu vrijednost u prošlom desetljeću (0.5 na 100 000 stanovnika)(Slika 2). Dakle, radi se o padu stope s 1.3 na 0.5/100 000 stanovnika u razdoblju između 2012. i 2021. godine (2, 9, Slika 2.).

Štoviše, u proteklom desetljeću dolazi i do pada u broju smrti pripisanih AIDS-u: U 2021. godini je zabilježeno 558 slučajeva smrti uzrokovanih AIDS-om, a AIDS vezana smrtnost je za 53% manja nego u 2012. godini kad je zabilježeno 1170 smrti vezanih uz AIDS (2, 9, 22, Slika 3.).

Moguće objašnjenje za veliku promjenu u zabilježenim stopama leži u zakašnjelom izvještavanju uzrokovanom pandemijom COVID-19 (2, 9). Pandemija COVID-19 je u znatnoj mjeri otežala pravovremeno prikupljanje i objavu podataka u razdoblju između 2019.-2020. godine (2, 8-12, 33). Usprkos zabilježenom padu incidencije HIV-a u svim dobnim skupinama od 2011. godine, postoji mogućnost da je zakašnjelo prijavljivanje podataka utjecalo na objavljene stope HIV-a, AIDS-a i AIDS vezanih bolesti za to razdoblje, objašnjavajući nagli pad u incidenciji i smrtnosti za to razdoblje (2, 8-12, 33).



Slika 2 Stopa AIDS-a izražena na 100 000 stanovnika na području EU/EEA za razdoblje između 2010. i 2021. godine. Podaci uzeti iz ECDC HIV/AIDS surveillance in Europe 2010. – 2022.



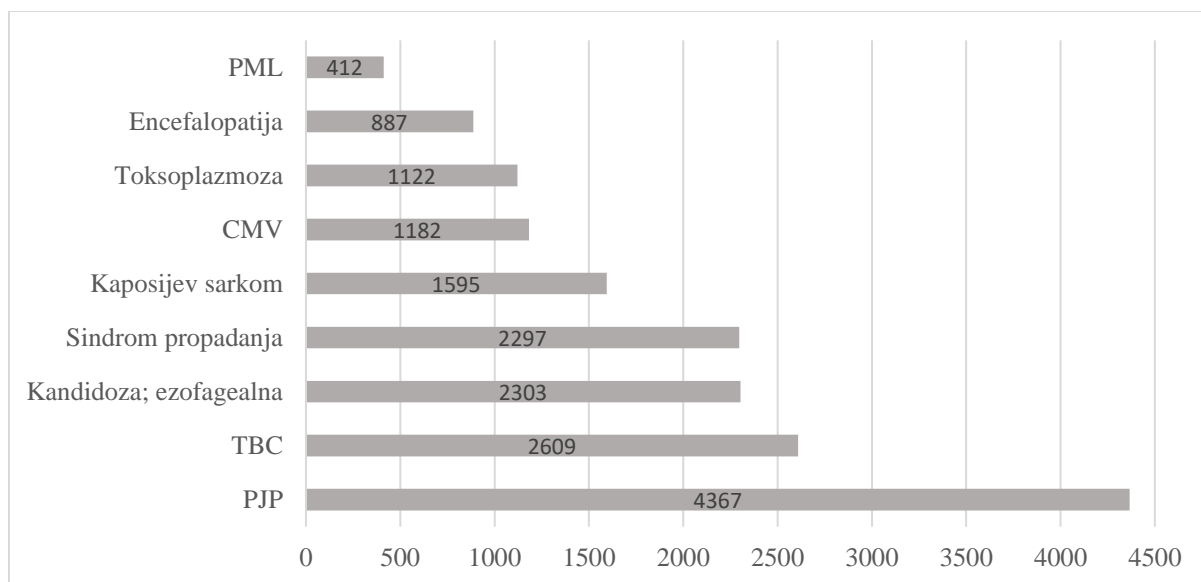
Slika 3 Ukupan broj zabilježenih smrti od AIDS-a na području EU/EEA za razdoblje između 2011.-2021. godine. Podaci uzeti iz ECDC HIV/AIDS surveillance in Europe 2010. – 2022.

4. OPORTUNISTIČKE BOLESTI NA PODRUČJU EU/EEA

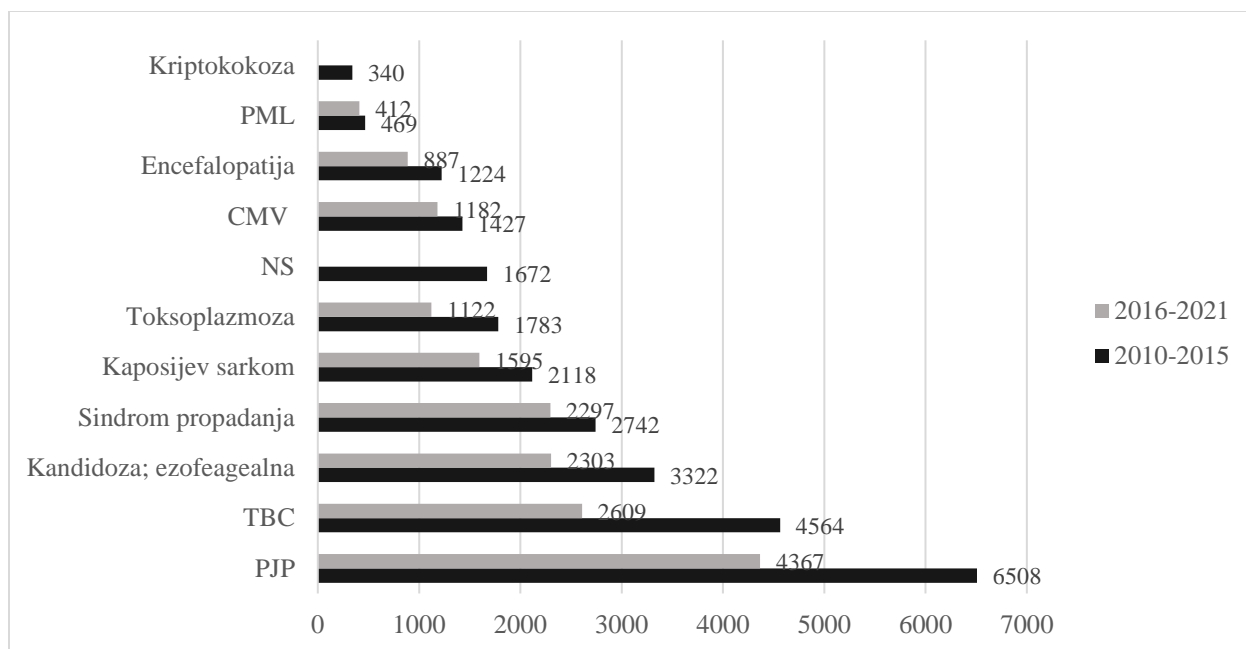
Prema podacima ECDC-a za područje EU/EEA u razdoblju od 2016.-2021. godine, vodeće oportunističke bolesti u osoba koje žive s HIV-om su bile: *Pneumocystis jirovecii* pneumonija, plućna i van plućna tuberkuloza, ezofagealna kandidoza, AIDS vezano propadanje i Kaposijev sarkom (Slika 4, Tablica 1).

Tablica 1 Podaci o najčešćim oportunističkim bolestima na području EU/EEA u razdoblju između 2016. i 2021. godine. N broj; % postotak; TBC Tuberkuloza (plućna i van plućna); Podaci uzeti iz ECDC HIV/AIDS surveillance in Europe 2017. – 2022.

| Bolest | Ukupan broj | % Svih prijavljenih | Muškarci/N | Muškarci/% | Žene/N | Žene/% | Djeca/N | Djeca/% |
|-----------------------------------|-------------|---------------------|------------|------------|--------|--------|---------|---------|
| Pneumocystis jirovecii pneumonija | 4367 | 21.56% | 3368 | 77.12% | 977 | 22.37% | 22 | 0.50% |
| TBC | 2609 | 12.38% | 1876 | 71.90% | 711 | 27.25% | 22 | 0.84% |
| Kandidoza; ezofagealna | 2303 | 11.35% | 1722 | 74.77% | 563 | 24.45% | 18 | 0.78% |
| Sindrom propadanja | 2297 | 11.33% | 1760 | 76.62% | 491 | 21.38% | 46 | 2.00% |
| Kaposijev sarkom | 1595 | 7.50% | 1399 | 87.71% | 196 | 12.29% | 0 | 0.00% |



Slika 4. Ukupan broj slučajeva pojedinih oportunističkih bolesti na području EU/EEA za razdoblje između 2016.- 2021. godine. PJP *Pneumocystis jirovecii* pneumonija; TBC Tuberkuloza (plućna i van plućna); CMV Citomegalovirus; PML Progresivna multifokalna leukoencefalopatija. Podaci uzeti iz *ECDC HIV/AIDS surveillance in Europe 2017. – 2022.*



Slika 5. Ukupan broj najčešćih oportunističkih bolesti na području EU/EEA u razdobljima između 2010.-2015. godine i 2016.-2021. godine. PJP *Pneumocystis jirovecii* pneumonija; TBC Tuberkuloza (plućna i van plućna); NS Nespecificirana oportunistička bolest; CMV Citomegalovirus; PML Progresivna multifokalna leukoencefalopatija Podaci preuzeti iz ECDC *HIV/AIDS surveillance in Europe 2010. – 2022.*

U odnosu na razdoblje između 2010. i 2015. godine, podaci ECDC-a pokazuju pad u ukupnom broju zabilježenih slučajeva pojedinih oportunističkih bolesti (Slika 5). Prikupljeni podaci su u skladu s prethodnim istraživanjima koja pokazuju sveukupni pad u incidenciji oportunističkih bolesti u zemljama zapada nakon uvođenja anti retrovirusne terapije (34-37).

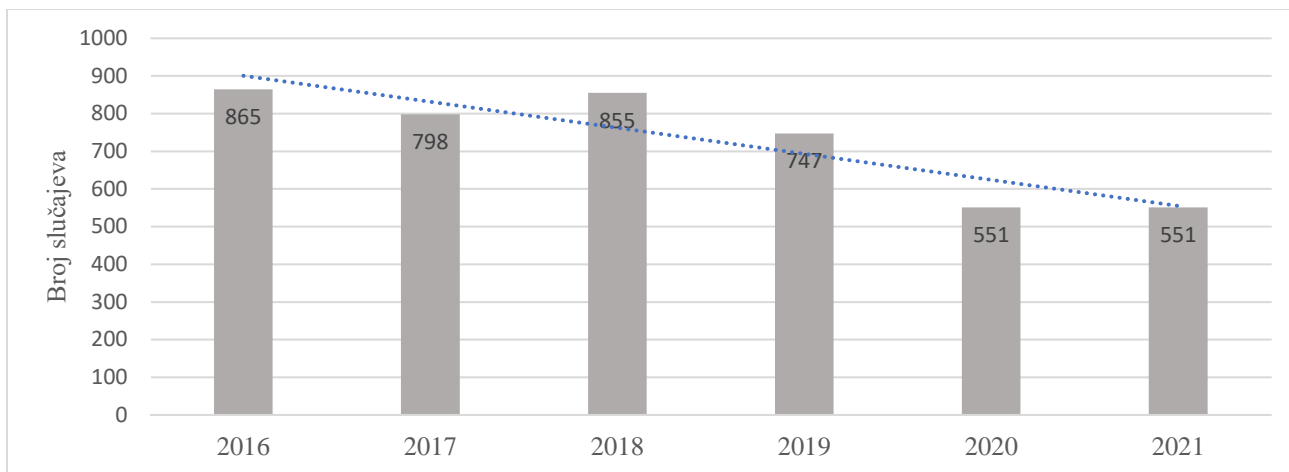
Terapija anti retrovirusnim lijekovima je povezana sa smanjenom incidencijom i odgođenom pojavom oportunističkih bolesti te tako smanjuje rani mortalitet kod osoba zaraženih HIV-om(34-37). Kohortno istraživanje pod nazivom NA-ACCORD provedeno u razdoblju između 2000. i 2010. godine je kao vodeće oportunističke bolesti na području SAD-a i Kanade definiralo *Pneumocystis jirovecii* pneumoniju(PJP), ezofagelnu kandidozu i diseminirani mycobacterium

avium complex (MAC). Također, za sve te bolesti je pokazana smanjena stopa incidencije u razdoblju od 25 godina (6).

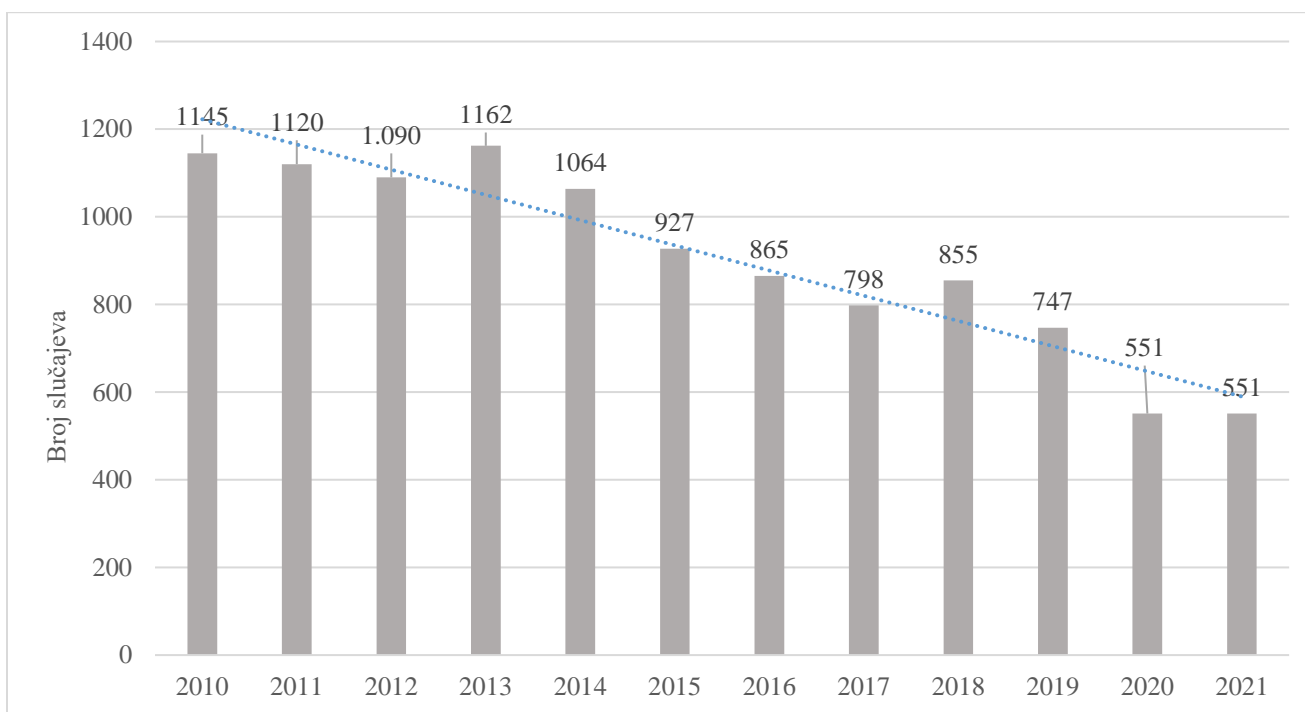
4.1 *Pneumocystis jirovecii* pneumonija

U razdoblju između 2016. i 2021. godine je na području EU/EEA zabilježeno 4367 slučajeva *Pneumocystis jirovecii* pneumonije (PJP) (Tablica 1, Slika 4). Od 4367 slučajeva, 77.12% su činili muškarci, 22.37% žene i 0.5% djeca (Tablica 1, Slika 4-6). PJP je u razdoblju između 2016. i 2021. činila oko 21.57% prijavljenih oportunističkih bolesti na području EU/EEA (Tablica 1).

Viša prevalencija *Pneumocystis jirovecii* pneumonije je u skladu s rezultatima brojnih istraživanja provedenih u proteklih 20 godina u razvijenim zemljama (6, 35, 38-42). Nadalje, u zemljama zapada je zabilježen pad u incidenciji PCP-a kao posljedica rane dijagnoze (34, 35, 37, 40-42) uvođenja ART-a i kemoprofilakse (39). Podaci ECDC-a za razdoblje 2010.-2021. godine pokazuju isti trend: Iako je PCP je u razdoblju 2010. – 2021. godine bio glavna oportunistička bolest u osoba koje žive s HIV-om, podaci pokazuju pad u broju zabilježenih infekcija u proteklih desetak godina (Slika 5-7). U usporedbi s razdobljem između 2010. i 2015. godine, između 2016. i 2021. godine je zabilježen 2,141 slučaj manje (Slika 5-7).



Slika 6. Broj slučajeva *Pneumocystis jirovecii* pneumonije na području EU/EEA za razdoblje između 2016.- 2021. godine. Podaci uzeti iz ECDC HIV/AIDS surveillance in Europe 2017. – 2022.



Slika 7. Broj slučajeva *Pneumocystis jirovecii* pneumonije na području EU/EEA za razdoblje između 2010.- 2021. godine. Podaci uzeti iz ECDC HIV/AIDS surveillance in Europe 2010. – 2022.

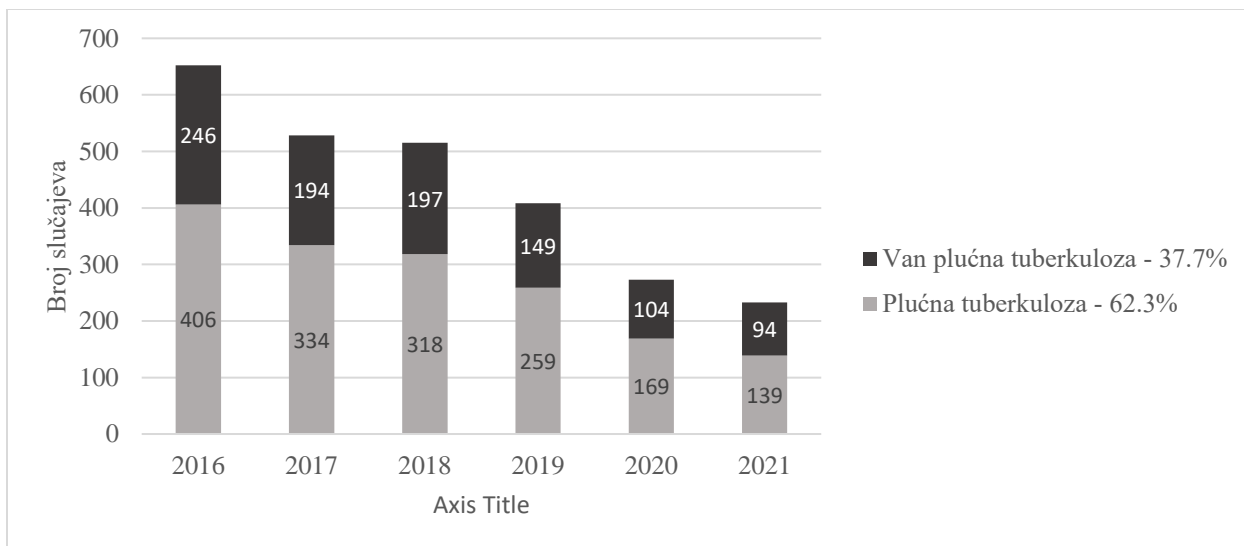
4.2 Tuberkuloza

U razdoblju između 2016. i 2021. godine je na području EU/EEA zabilježeno 2609 slučajeva plućne i van plućne tuberkuloze. (Tablica 1, Slika 4) 71.90% oboljelih su činili muškarci, 27.25% žene i 0.84% djeca. (Tablica 1, Slika 8). Tuberkuloza je na promatranom području u razdoblju između 2016. i 2021. činila oko 12.38% prijavljenih oportunističkih bolesti (Tablica 1). Od ukupno 2609 zabilježenih slučajeva, 62,3% slučajeva se odnosi na plućnu tuberkulozu u odrasle osobe ili adolescenta, a u 37.7% na van plućnu tuberkulozu (Slika 8).

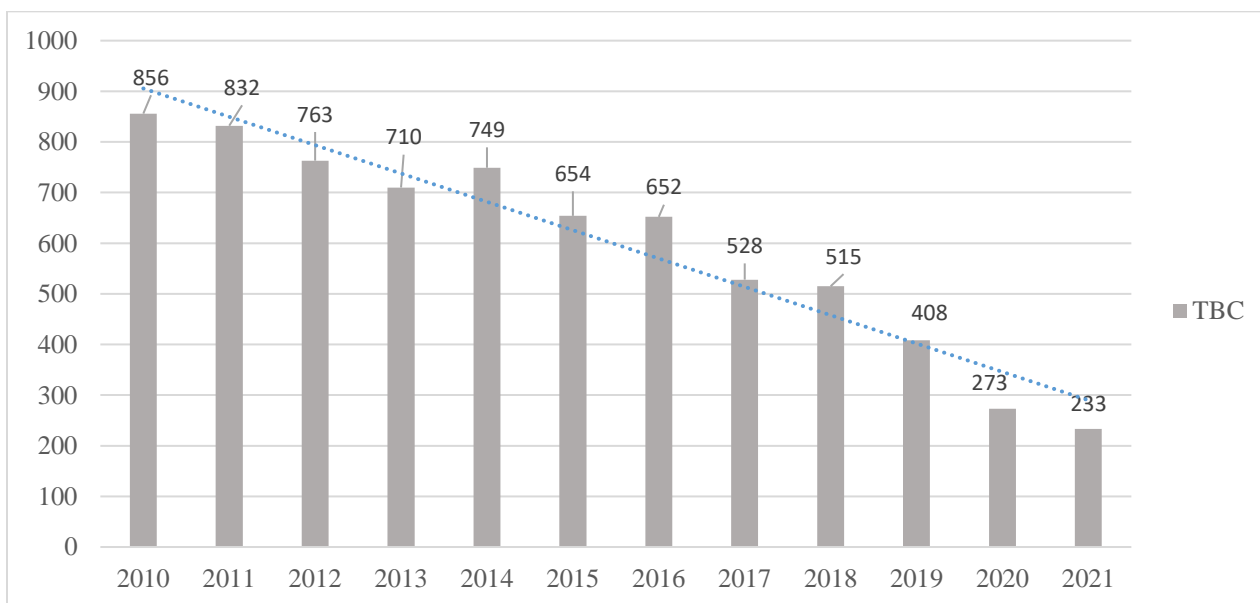
Brojna istraživanja su kao faktore rizika za tuberkulozu definirala: visoku razinu imunodeficijencije pri inicijaciji ART-a (karakterizirana niskim brojem CD4 limfocita i visokom razinom virusa u krvi), varijacije u odgovoru na samu terapiju, muški spol, intravenozno korištenje droga i afričko podrijetlo (43-47). TB se također javlja kod nižih razina imunodeficijencije i često nakon HIV serokonverzije, što potencijalno objašnjava visok broj zabilježenih slučajeva (47).

Slika 9. pokazuje pad u broju zabilježenih slučajeva tuberkuloze na području EU/EEA za razdoblje između 2010. i 2022. godine. U usporedbi s razdobljem između 2010. i 2015. godine, između 2016. i 2021. godine je zabilježeno 1,955 slučajeva manje (Slika 5, Slika 9).

2010. godine je diljem svijeta kao posljedica TB preminulo 563 000 osoba koje žive s HIV-om, a 2020. godine 214 000 osoba (48). Prema podacima UNAIDS-a, globalno je u razdoblju između 2019 i 2020. došlo do porasta broja zabilježenih smrti vezanih uz tuberkulozu među osobama koje žive s HIV-om (48) Ovo je značajno jer predstavlja prvi zabilježen porast od 2006. godine (48). Nadalje, podaci UNAIDS-a za isto razdoblje pokazuju pad u postotku osoba koje žive s HIV-om koje su primile profilaksu protiv tuberkuloze (48).



Slika 8. Broj slučajeva plućne i van plućne tuberkuloze na području EU/EEA za razdoblje između između 2016.-2017. godine. Podaci uzeti iz ECDC HIV/AIDS surveillance in Europe 2017. – 2022.



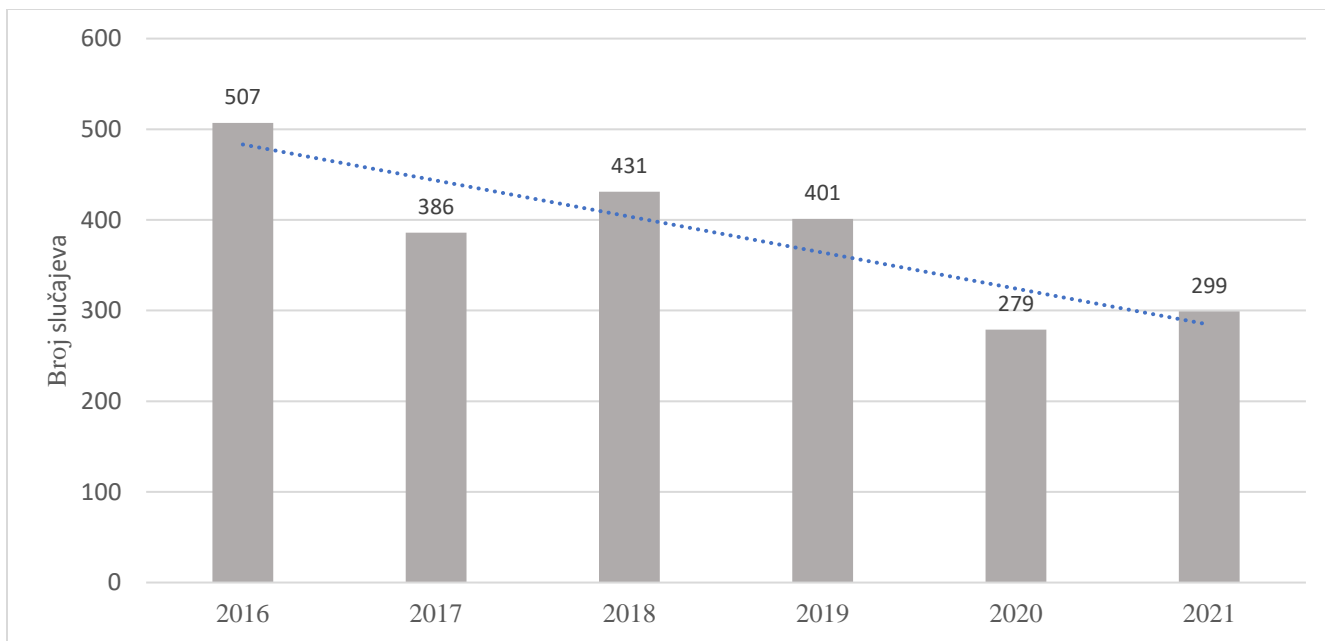
Slika 9. Ukupan broj slučajeva tuberkuloze na području EU/EEA za razdoblje između 2010.-2021. godine. Podaci uzeti iz ECDC HIV/AIDS surveillance in Europe 2010. – 2022.

4.3 Ezofagealna kandidoza

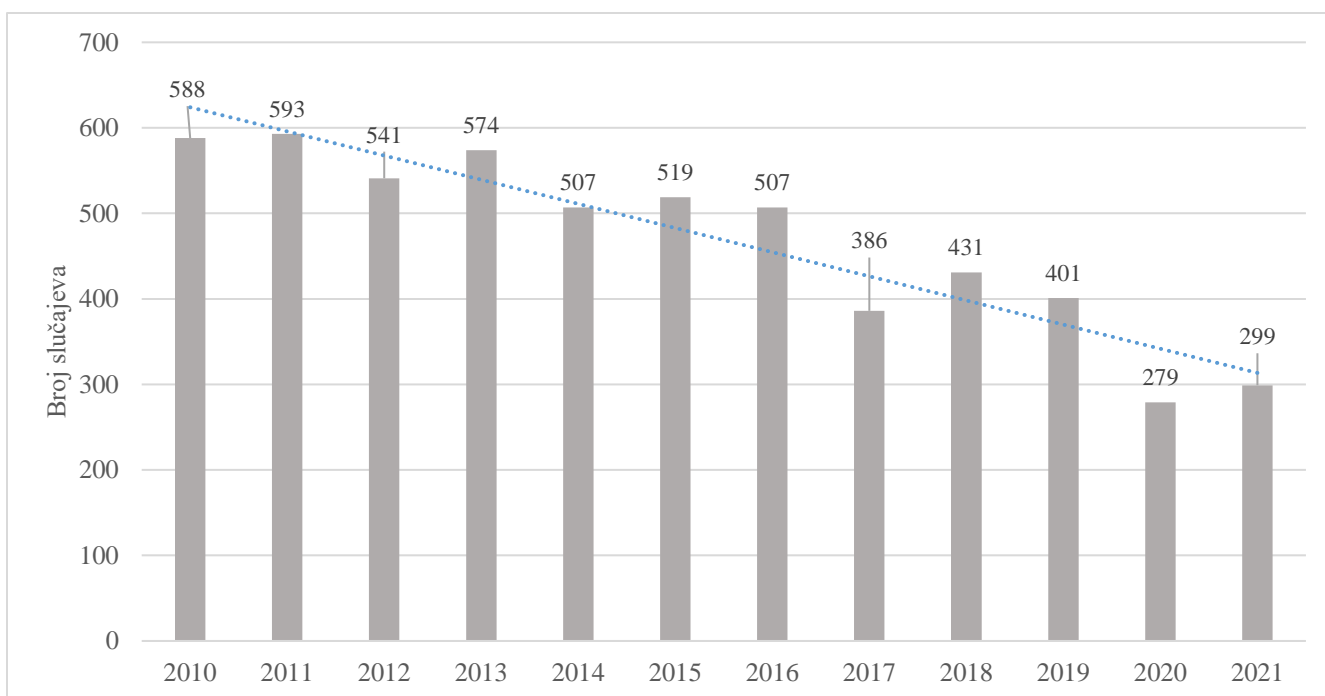
U razdoblju između 2016. i 2021. godine je na području EU/EEA zabilježeno 2303 slučajeve ezofagealne kandidoze. Od 2303 slučajeve, 74.77% su činili muškarci, 24.45% žene 0.78% djeca(Tablica 1, Slika 4). Ezofagealna kandidoza je na promatranom području u razdoblju između 2016. i 2021. činila 11.35% prijavljenih oportunističkih bolesti (Tablica 1).

Mukokutana kandidoza je često jedan od prvih znakova HIV infekcije i podaci pokazuju da će preko 90% osoba s AIDS-om razviti orofaringealnu kandidozu tokom života (49, 50). Istraživanja provedena izvan EU također pokazuju visoku prevalenciju orofaringealne kandidoze kod osoba koje žive s HIV-om (51). Usprkos tome, u eri nakon uvođenja ART-a je zabilježen pad u incidenciji orofaringealne kandidoze (52). U prilog tome idu smanjeni markeri vezani uz gljivične bolesti, uključujući upotrebu antimikotika i smanjeno trajanje liječenja (52).

Slika 9. pokazuje pad u broju zabilježenih slučajeva ezofagealne kandidoze na području EU/EEU za razdoblje između 2010.i 2022. godine. U usporedbi s razdobljem između 2010. i 2015. godine, između 2016. i 2021. godine je zabilježeno 1,019 slučajeva manje (Slika 5, Slika 9).



Slika 10. Broj slučajeva ezofagealne kandidoze na području EU/EEA za razdoblje između 2016.-2021. godine. Podaci uzeti iz ECDC HIV/AIDS surveillance in Europe 2017. – 2022.



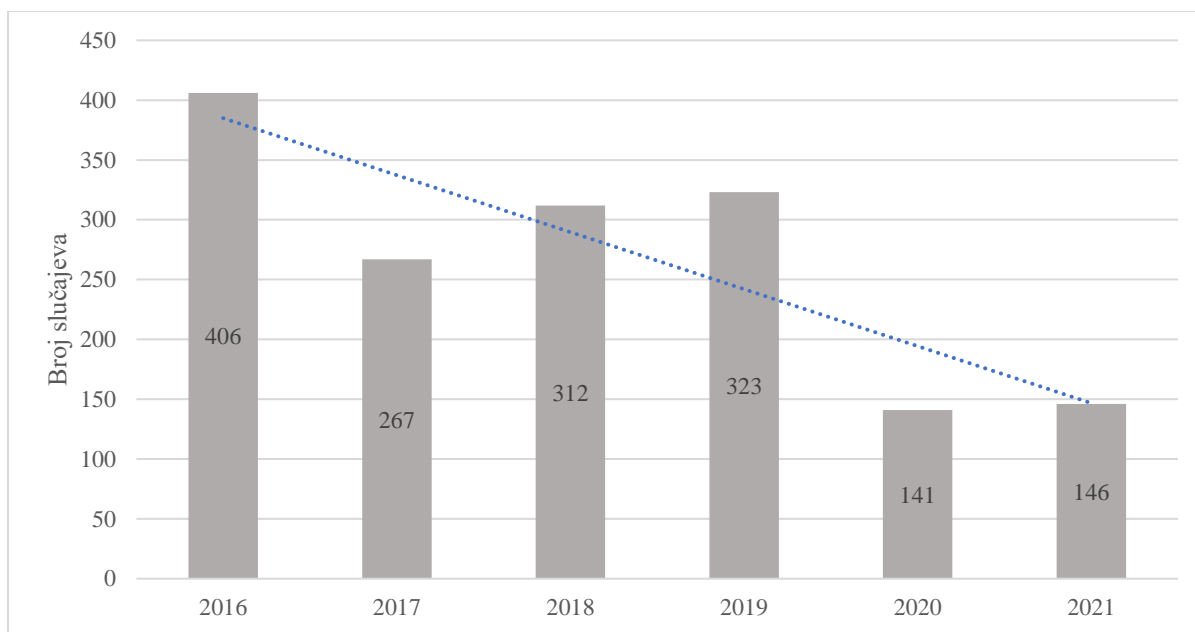
Slika 11. Ukupan broj zabilježenih slučajeva ezofagealne kandidoze na području EU/EEA za razdoblje 2010.-2021. godine. Podaci uzeti iz ECDC HIV/AIDS surveillance in Europe 2010. – 2022.

4.4 Kaposijev sarkom

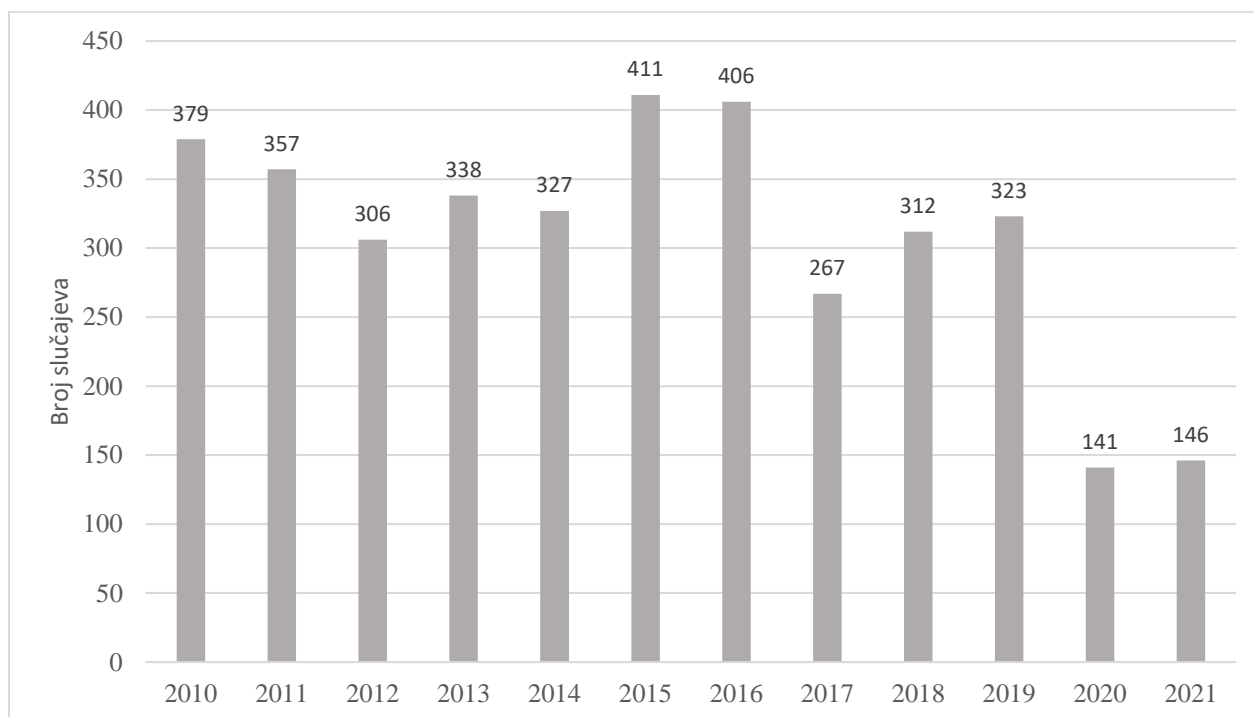
U razdoblju između 2016. i 2021. godine je na području EU/EEA zabilježeno 1595 slučajeva Kaposijeva sarkoma (Tablica 1., Slika 4.). Od 1595 slučajeva, 87.71% su činili muškarci, 12.29% žene i 0% djeca.). Kaposijev sarkom je na promatranom području u razdoblju između 2016. i 2021. činio oko 7.5% prijavljenih oportunističkih bolesti (Tablica 1).

Kaposijev sarkom je najčešći maligni tumor vezan uz HIV infekciju i značajno pridonosi smrtnosti u manje razvijenim dijelovima svijeta (53-55). Patogeneza sarkoma u HIV pozitivnih osoba je kompleksna i uključuje interakciju između HHV-8 i HIV-a i posljedica je promjena u putevima signalnog prevođenja, povećanoj proizvodnji citokina i čimbenika rasta (53). ART značajno smanjuje rizik razvitka KS-a, a tumori se često izliječe samom primjenom ART-a (56, 57). Istraživanje provedeno u razdoblju između 1996. i 2010. godine koje je evaluiralo epidemiološke doprinose trendovima raka kod osoba s HIV-om na području SAD-a je opisalo pad u stopama KS-a koji se može pripisati kontroli HHV-8 anti retrovirusnom terapijom (58). Međutim, kod određenog broja slučajeva KS je ne izlječiv i može progredirati do smrti (56). Postoje dokazi da i nakon primijenjene anti retrovirusne terapije i smanjenja razine virusa u krvi do nedetektabilnih razina virus HIV-a ostaje transkripcijski i translacijski aktivan (56).

Broj zabilježenih slučajeva Kaposijeva sarkoma je bio relativno stabilan u razdoblju između 2010. i 2015. godine (Slika 13), a nakon 2016. godine počinje padati (Slika 12). U usporedbi s prethodnim razdobljem, između 2016. i 2021. godine su zabilježena 523 slučaja manje (Slika 5, Slika 13).



Slika 12. Broj zabilježenih slučajeva Kaposijeva sarkoma na području EU/EEA za razdoblje između 2016.-2021. godine. Podaci uzeti iz *ECDC HIV/AIDS surveillance in Europe 2017. – 2022.*



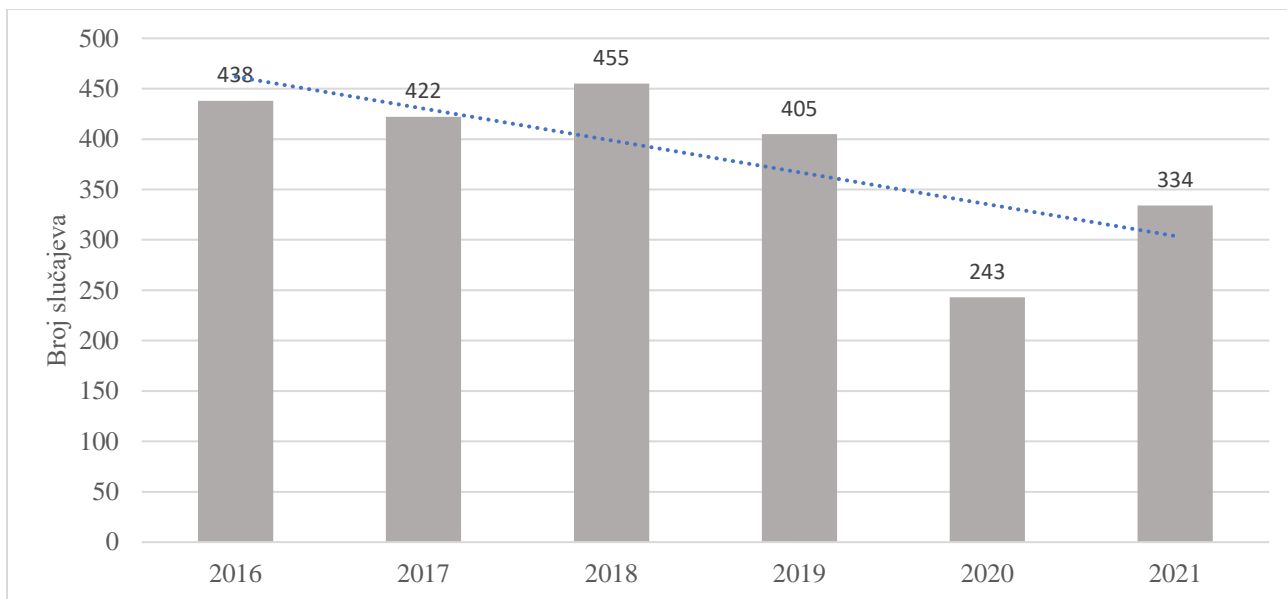
Slika 13. Broj zabilježenih slučajeva Kaposijeva sarkoma na području EU/EEA za razdoblje između 2010.-2021. godine. Podaci uzeti iz *ECDC HIV/AIDS surveillance in Europe 2017. – 2022.*

4.5 Sindrom propadanja

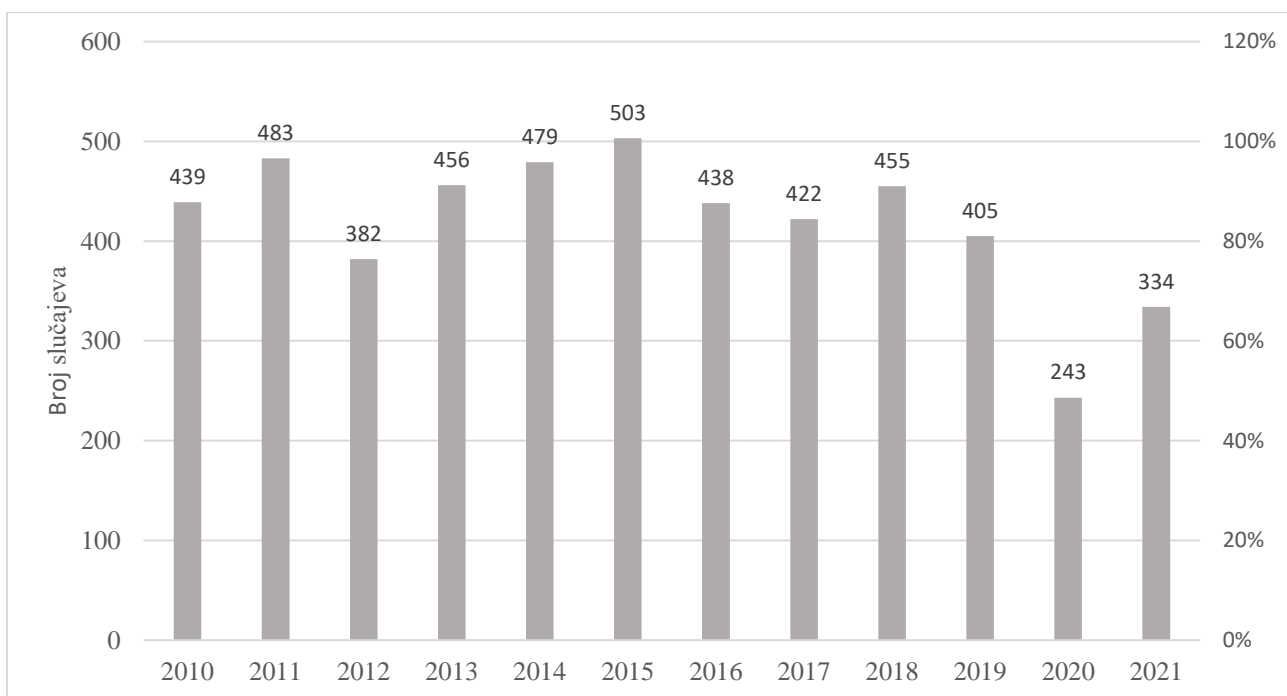
U razdoblju između 2016. i 2021. godine je na području EU/EEA zabilježeno 2297 slučajeva AIDS vezanog propadanja (Slika 4). Od 2297 slučajeva, 76.62% su činili muškarci, 21.38% žene i 2.00% djeca (Tablica 1) Sindrom propadanja je na promatranom području u razdoblju između 2016. i 2021. činio oko 11.33% prijavljenih oportunističkih bolesti (Tablica 1).

Propadanje vezano uz AIDS je posljedica više patofizioloških procesa koji se odvijaju istovremeno (59, 60). Akutno propadanje je najčešće vezano uz sekundarne infekcije, a kronično s gastrointestinalnim bolestima (59). Gubitak na težini kod AIDS vezanog propadanja nije posljedica samo smanjenog unosa energije, već i poremećenog metabolizma proteina i lipida kod osoba koje žive s HIV-om (59, 60). Podaci ukazuju da sindrom propadanja smanjuje preživljenje i dodatno narušava imunosnu funkciju (povezanost s nižim brojem CD4 limfocita)(60, 61). Kao jedna od vodećih komplikacija HIV-a, sindrom propadanja se češće javlja kod osoba slabijeg socioekonomskog statusa i žena (62).

Broj zabilježenih slučajeva AIDS vezanog propadanja je bio relativno stabilan u razdoblju između 2010. i 2020. godine (Slika 15.) Do pada u broju zabilježenih slučajeva dolazi u razdoblju između 2020. i 2021. godine(Slika 14). U usporedbi s prethodnim razdobljem, između 2016. i 2021. godine je zabilježeno 445 slučajeva manje (Slika 5, Slika 15).



Slika 14. Broj zabilježenih slučajeva AIDS vezanog propadanja na području EU/EEA za razdoblje 2016.-2021. godine. Podaci uzeti iz ECDC HIV/AIDS surveillance in Europe 2017. – 2022.



Slika 15. Ukupan broj zabilježenih slučajeva AIDS vezanog propadanja na području EU/EEA za razdoblje 2010.-2021. godine. Podaci uzeti iz ECDC HIV/AIDS surveillance in Europe 2010. – 2022.

5. ZAKLJUČAK

U razdoblju između 2016. i 2021. godine *Pneumocystis jirovecii* pneumonija, tuberkuloza, ezofagealna kandidoza, AIDS vezano propadanje i Kaposijev sarkom su još uvijek najčešće oportunističke bolesti kod osoba koje žive s HIV-om na području EU/EEU. U usporedbi s prethodnim razdobljem (2010.do 2015 godine), zabilježeno je znatno manje slučajeva tuberkuloze, PJP-a i ezofagealne kandidoze. Na drugu ruku, broj zabilježenih slučajeva Kaposijeva sarkoma i AIDS vezanog propadanja se u proteklih desetak godina kretao u stabilnom rasponu, s većim padom za vrijeme pandemije COVID-19. Pad u broju zabilježenih oportunističkih bolesti je u promatranom razdoblju praćen i padom u stopama HIV-a i AIDS-a te brojem zabilježenih AIDS vezanih smrti. Iako pad u incidenciji oportunističkih bolesti zajedno s padom u stopama AIDS-a i HIV-a predstavlja nastavak obrasca ere nakon uvođenja ART, preostaje pitanje o utjecaju pandemije COVID-19 na podatke prikupljene u proteklih nekoliko godina. Nadalje, visok broj slučajeva u MSM populaciji i kasne dijagnoze još uvijek predstavljaju izazov za zdravstvo.

6. ZAHVALE

Želim se zahvaliti svojoj obitelji i prijateljima na podršci. Posebno zahvaljujem mami Tanji, bez koje ništa od ovog ne bi bilo moguće, Mateju jer me trpi proteklih 7 godina i Ivoru za najnormalnijih godinu dana cimerstva na fakultetu. Zahvaljujem i svom mentoru prof. dr. sc. Josipu Begovcu na razumijevanju, strpljivosti i pruženoj pomoći pri pisanju ovog rada. Posebno pozdravljam Pepsi, koja mi je činila društvo pri pisanju.

7. LITERATURA

1. UNAIDS — Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet[internet]. Switzerland: UNAIDS; 2023 [Pristupljeno 01.09.2023]. Dostupno na: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
2. European Centre for Disease Prevention and Control, World Health Organization, *HIV/AIDS surveillance in Europe 2022 : 2021 data*. European Centre for Disease Prevention and Control; 2022. doi/10.2900/818446
3. McNaghten A, Hanson D, Jones J, Dworkin M, Ward J. Effects of antiretroviral therapy and opportunistic illness primary chemoprophylaxis on survival after AIDS diagnosis. *AIDS*. 1999;13(13):1687-1695. DOI: 10.1097/00002030-199909100-00012
4. Michaels S, Clark R, Kissinger P. Declining Morbidity and Mortality among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(6):405-406. DOI: 10.1056/NEJM199808063390612
5. Sterling T, Chaisson R, Keruly J, Moore R. Improved Outcomes with Earlier Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy Among Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients Who Achieve Durable Virologic Suppression: Longer Follow-Up of an Observational Cohort Study. *The Journal of Infectious Diseases*. 2003;188(11):1659-1665. DOI: 10.1086/379741
6. Buchacz K, Lau B, Jing Y, Bosch R, Abraham AG, Gill MJ, et al. Incidence of AIDS-Defining Opportunistic Infections in a Multicohort Analysis of HIV-infected Persons in the United States and Canada, 2000-2010. *J Infect Dis*. 2016;214(6):862-72. DOI: 10.1093/infdis/jiw085
7. European Centre for Disease Prevention and Control Continuum of HIV care - Monitoring implementation of the Dublin Declaration on partnership to fight HIV/AIDS in Europe and

Central Asia: 2021 progress report Stockholm: ECDC; 2022 Stockholm, November 2022. doi: 10.2900/34829

8. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2020 – 2019 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020. doi 10.2900/073965
9. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2021 – 2020 data. Stockholm: ECDC; 2021. doi:10.2900/65321
10. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2017 – 2016 data. Stockholm: ECDC; 2017. doi:10.10.2900/156582
11. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2018 – 2017 data. Stockholm: ECDC; 2018. doi:10.2900/523723
12. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2019– 2018 data. Stockholm: ECDC; 2019. doi:10.2900/611648
13. WHO – About WHO Europe[internet]. Copenhagen, Denmark ; 2023 [Pristupljeno 04.09.2023] Dostupno na: <https://www.who.int/europe/about-us/about-who-europe#>
14. United Kingdom Government - EU, EEA and Swiss citizens [internet]. UK; UK GOV; 2023 [Pristupljeno 04.09.2023]. Dostupno na: <https://www.gov.uk/eu-eea>

15. European Centre for Disease Prevention and Control. HIV and STI prevention among men who have sex with men. Stockholm: ECDC; 2015. Stockholm, June 2015 ISBN 978-92-9193-643-4 doi 10.2900/66666
16. Beyrer C, Baral SD, van Griensven F, Goodreau SM, Chariyalertsak S, Wirtz AL, Brookmeyer R. Global epidemiology of HIV infection in men who have sex with men. *Lancet*. 2012 Jul 28;380(9839):367-77. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60821-6.
17. European Centre for Disease Prevention and Control. Sexually transmitted infections in Europe, 2012. Stockholm: 2014. doi 10.2900/29867
18. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV Surveillance in Europe 2013. Stockholm: 2014. doi 10.2900/42271
19. European Centre for Disease Prevention and Control. Thematic report: Men who have sex with men. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2012 Progress Report. Stockholm: 2013. doi:10.2900/84309
20. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2011 – 2010 data. Stockholm: ECDC; 2011. doi: 10.2900/16489
21. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2012 – 2011 data. Stockholm: ECDC; 2012. doi 10.2900/67211
22. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2013 – 2012 data. Stockholm: ECDC; 2013. doi 10.2900/11420

23. Brown AE, Mohammed H, Ogaz D, Kirwan PD, Yung M, Nash SG. Fall in new HIV diagnoses among men who have sex with men (MSM) at selected London sexual health clinics since early 2015: testing or treatment or pre-exposure prophylaxis (PrEP)? *Euro Surveill.* 2017;22(25). doi:10.2807/1560-7917. ES.2017.22.25.30553.
24. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2015 – 2014 data. Stockholm: ECDC; 2015. doi 10.2900/29461
25. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2016– 2015 data. Stockholm: ECDC; 2016. doi 10.2900/348956
26. Raffetti E, Postorino MC, Castelli F, Casari S, Castelnovo F, Maggiolo F, et al. The risk of late or advanced presentation of HIV infected patients is still high, associated factors evolve but impact on overall mortality is vanishing over calendar years: results from the Italian MASTER Cohort. *BMC Public Health.* 2016;16(1):878. DOI: 10.1186/s12889-016-3477-z
27. Mojumdar K, Vajpayee M, Chauhan NK, Mendiratta S. Late presenters to HIV care and treatment, identification of associated risk factors in HIV-1 infected Indian population. *BMC Public Health.* 2010;10:416. DOI: 10.1186/1471-2458-10-416
28. Nyika H, Mugurungi O, Shambira G, Gombe NT, Bangure D, Mungati M, et al. Factors associated with late presentation for HIV/AIDS care in Harare City, Zimbabwe, 2015. *BMC Public Health.* 2016;16:369. DOI: 10.1186/s12889-016-3044-7
29. Guaraldi G, Zona S, Menozzi M, Brothers TD, Carli F, Stentarelli C, et al. Late presentation increases risk and costs of non-infectious comorbidities in people with HIV: an Italian cost impact study. *AIDS Res Ther.* 2017;14(1):8. DOI: 10.1186/s12981-016-0129-4

30. Coelho L, Veloso VG, Grinsztejn B, Luz PM. Trends in overall opportunistic illnesses, *Pneumocystis carinii* pneumonia, cerebral toxoplasmosis and *Mycobacterium avium* complex incidence rates over the 30 years of the HIV epidemic: a systematic review. *Braz J Infect Dis.* 2014;18(2):196-210. DOI: 10.1016/j.bjid.2013.10.003
31. Coelho LE, Cardoso SW, Amancio RT, Moreira RI, Ribeiro SR, Coelho AB, et al. Predictors of opportunistic illnesses incidence in post combination antiretroviral therapy era in an urban cohort from Rio de Janeiro, Brazil. *BMC Infect Dis.* 2016;16:134. doi: 10.1186/s12879-016-1462-x.
32. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2021), *Drug-related infectious diseases: health and social responses*, Portugal: EMCDDA; 2021. DOI: 10.2810/775453
33. Simões D, Stengaard AR, Combs L, Raben D; EuroTEST COVID-19 impact assessment consortium of partners. Impact of the COVID-19 pandemic on testing services for HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections in the WHO European Region, March to August 2020. *Euro Surveill.* 2020 Nov;25(47):2001943. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.47.2001943. PMID: 33243354; PMCID: PMC7693166.
34. Kaplan J, Hanson D, Dworkin M, Frederick T, Bertolli J, Lindegren M et al. Epidemiology of Human Immunodeficiency Virus–Associated Opportunistic Infections in the United States in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases.* 2000;30(s1):S5-S14. DOI: 10.1086/313843
35. San-Andres F, Rubio R, Castilla J, Pulido F, Palao G, Pedro I et al. Incidence of Acquired Immunodeficiency Syndrome–Associated Opportunistic Diseases and the Effect of Treatment on a Cohort of 1115 Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus, 1989–1997. *Clinical Infectious Diseases.* 2003;36(9):1177-1185. DOI: 10.1086/374358

36. Buchacz K, Baker RK, Palella FJ, Jr., Chmiel JS, Lichtenstein KA, Novak RM, et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study. *AIDS*. 2010;24(10):1549-59. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32833a3967
37. Rubaihayo J, Tumwesigye NM, Konde-Lule J. Trends in prevalence of selected opportunistic infections associated with HIV/AIDS in Uganda. *BMC Infect Dis*. 2015;15:187.
38. Dore G, Li Y, McDonald A, Ree H, Kaldo J. Impact of Highly Active Antiretroviral Therapy on Individual AIDS-Defining Illness Incidence and Survival in Australia. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2002;29(4):388-395. DOI: 10.1097/00126334-200204010-00010
39. Djawe K, Buchacz K, Hsu L, Chen MJ, Selik RM, Rose C, et al. Mortality Risk After AIDS-Defining Opportunistic Illness Among HIV-Infected Persons--San Francisco, 1981-2012. *J Infect Dis*. 2015;212(9):1366-75. DOI: 10.1093/infdis/jiv235
40. Ives NJ, Gazzard BG, Easterbrook PJ. The changing pattern of AIDS-defining illnesses with the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) in a London clinic. *J Infect*. 2001;42(2):134-9. DOI: 10.1053/jinf.2001.0810
41. Ledergerber B, Egger M, Erard V, Weber R, Hirschel B, Furrer H et al. AIDS-Related Opportunistic Illnesses Occurring After Initiation of Potent Antiretroviral Therapy. *JAMA*. 1999;282(23):2220. doi:10.1001/jama.282.23.2220
42. Schwartländer B, Horsburgh C, Hamouda O, Skarabis H, Koch M. Changes in the Spectrum of AIDS-Defining Conditions and Decrease in CD4+ Lymphocyte Counts at AIDS Manifestation in Germany from 1986 to 1991. *AIDS*. 1992;6(4):413-420. DOI: 10.1097/00002030-199204000-00009

43. van der Werf MJ, Kodmon C, Zucs P, Hollo V, Amato-Gauci AJ, Pharris A. Tuberculosis and HIV coinfection in Europe: looking at one reality from two angles. *AIDS*. 2016;30(18):2845-2853. doi: 10.1097/QAD.0000000000001252
44. Kruk A, Bannister W, Podlekareva DN, Chentsova NP, Rakhmanova AG, Horban A, et al. Tuberculosis among HIV-positive patients across Europe: changes over time and risk factors. *AIDS*. 2011;25(12):1505-13. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328348fafd
45. Pimpin L, Drumright LN, Kruijshaar ME, Abubakar I, Rice B, Delpech V, et al. Tuberculosis and HIV co-infection in European Union and European Economic Area countries. *Eur Respir J*. 2011;38(6):1382-92. DOI: 10.1183/09031936.00198410
46. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2017. DOI 10.2900/2767
47. Incidence of Tuberculosis among HIV-Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy in Europe and North America. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(12):1772-1782. DOI: 10.1086/498315
48. UNAIDS- TB disease and deaths declining among people living with HIV, but there have been some reversals due to the COVID-19 pandemic [internet]. Switzerland: UNAIDS; 23 MARCH 2022 [Pristupljeno 02.09.2023]. Dostupno na: https://www.unaids.org/en/resources/presscentre/featurestories/2022/march/20220323_TB-disease-deaths-declining-among-people-living-with-hiv
49. Vazquez JA. Optimal management of oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients living with HIV infection. *HIV AIDS (Auckl)*. 2010;2:89-101. doi: 10.2147/hiv.s6660. Epub 2010 Apr 28. PMID: 22096388; PMCID: PMC3218701.

50. Vazquez JA. Therapeutic options for the management of oropharyngeal and esophageal candidiasis in HIV/AIDS patients. *HIV Clin Trials*. 2000 Jul-Aug;1(1):47-59. doi: 10.1310/T7A7-1E63-2KA0-JKWD. PMID: 11590489.
51. Reinhardt SW, Spec A, Meléndez J, Alonzo Cordon A, Ross I, Powderly WG, Mejia Villatoro C. AIDS-Defining Illnesses at Initial Diagnosis of HIV in a Large Guatemalan Cohort. *Open Forum Infect Dis*. 2017 Dec 30;4(4):ofx249. doi: 10.1093/ofid/ofx249. PMID: 29308405; PMCID: PMC5751076.
52. Mocroft A, Oancea C, van Lunzen J, Vanhems P, Banhegyi D, Chiesi A, Vinogradova E, Maayan S, Phillips AN, Lundgren J; EuroSIDA study group. Decline in esophageal candidiasis and use of antimycotics in European patients with HIV. *Am J Gastroenterol*. 2005 Jul;100(7):1446-54. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41949.x. PMID: 15984964.
53. Feller L, Lemmer J, Wood NH, Jadwat Y, Raubenheimer EJ. HIV-associated oral Kaposi sarcoma and HHV-8: a review. *J Int Acad Periodontol*. 2007 Oct;9(4):129-36. PMID: 17987883.
54. Ramaswami R, Lurain K, Yarchoan R. Oncologic Treatment of HIV-Associated Kaposi Sarcoma 40 Years on. *J Clin Oncol*. 2022 Jan 20;40(3):294-306. doi: 10.1200/JCO.21.02040. Epub 2021 Dec 10. PMID: 34890242; PMCID: PMC8769148.
55. Dalla Pria A, Pinato DJ, Bracchi M, Bower M. Recent advances in HIV-associated Kaposi sarcoma. *F1000Res*. 2019 Jun 26;8:F1000 Faculty Rev-970. doi: 10.12688/f1000research.17401.1. PMID: 31297181; PMCID: PMC6600854.
56. Nolan DJ, Rose R, Zhang R, Leong A, Fogel GB, Scholte LLS, Bethony JM, Bracci P, Lamers SL, McGrath MS. The Persistence of HIV Diversity, Transcription, and Nef Protein in

- Kaposi's Sarcoma Tumors during Antiretroviral Therapy. *Viruses*. 2022 Dec 13;14(12):2774.
doi: 10.3390/v14122774.
57. Holkova B, Takeshita K, Cheng DM, et al.: Effect of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with AIDS-associated pulmonary Kaposi's sarcoma treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2001;19(18):3848–51. doi:10.1200/JCO.2001.19.18.3848
58. Robbins HA, Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Epidemiologic contributions to recent cancer trends among HIV-infected people in the United States. *AIDS*. 2014;28(6):881-90. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000163
59. Macallan DC. Wasting in HIV infection and AIDS. *J Nutr*. 1999 Jan;129(1S Suppl):238S-242S. doi: 10.1093/jn/129.1.238S. PMID: 9915906.
60. Coodley GO, Loveless MO, Merrill TM. The HIV wasting syndrome: a review. *J Acquir Immune Defic Syndr* (1988). 1994 Jul;7(7):681-94. PMID: 8207646.
61. Mangili A, Murman DH, Zampini AM, Wanke CA. Nutrition and HIV infection: review of weight loss and wasting in the era of highly active antiretroviral therapy from the nutrition for healthy living cohort. *Clin Infect Dis*. 2006 Mar 15;42(6):836-42. doi: 10.1086/500398. Epub 2006 Feb 7. PMID: 16477562.
62. Reiter GS. The HIV wasting syndrome. *AIDS Clin Care*. 1996 Nov;8(11):89-91, 93, 96. PMID: 11363990.

8. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 18.05.1997. godine u Varaždinu. Ovdje pohađam Prvu osnovnu školu i završavam Prvu Gimnaziju Varaždin. 2016. godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.