

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Šime Zekan**

**Čimbenici povezani s promjenama  
antiretrovirusne terapije u bolesnika  
koji su započeli s liječenjem u  
Hrvatskoj u razdoblju od 1998. – 2013.**

**DOKTORSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Šime Zekan**

**Čimbenici povezani s promjenama  
antiretrovirusne terapije u bolesnika  
koji su započeli s liječenjem u  
Hrvatskoj u razdoblju od 1998. – 2013.**

**DOKTORSKI RAD**

Zagreb, 2019.

Doktorski rad je izrađen u Zavodu za infekcije imunokompromitiranih bolesnika Klinike za infektivne bolesti „Dr Fran Mihaljević“ u Zagrebu i na Katedri iz infektologije Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Voditelj rada: prof. dr. sc. Josip Begovac

Svome mentoru prof. dr. sc. Josipu Begovcu zahvaljujem na ukazanom povjerenju, beskrajnom strpljenju i nesebičnoj pomoći bez kojih uspješan završetak ovog rada ne bi bio moguć.

## Sadržaj prema poglavljima:

1. Uvod i svrha rada.....	1
1.1 Uvod.....	1
1.2 Svrha rada.....	5
2. Hipoteza.....	6
3. Ciljevi rada.....	7
4. Materijali i metode (ispitanici – uzorak i statistička analiza).....	8
5. Rezultati.....	13
6. Rasprava.....	77
6.1. Osnovni podaci.....	77
6.2. Osnovne karakteristike ovisno o razlogu eventualne promjene terapije.....	84
6.3. Razlozi modifikacija, broj i vrste toksičnosti.....	91
6.4. Vrijeme na terapiji ukupno i na pojedinim lijekovima.....	94
6.5. Stope incidencije toksičnosti na 100 godina praćenja.....	95
6.6. Multivarijatna analiza.....	99
6.7. Ograničenja istraživanja.....	101
7. Zaključak.....	103
8. Sažetak.....	105
9. Summary.....	106
10. Popis literature.....	107
11. Životopis.....	113

- popis oznaka i kratica

HIV (engl. Human immunodeficiency virus – virus humane imunodeficijencije)

CD4 (engl. cluster of differentiation)

AIDS (engl. acquired immunodeficiency syndrome)

RNK (ribonukleinska kiselina)

ART (antiretrovirusna terapija)

NRTI (nucleoside reverse transcriptase inhibitors - nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze)

NNRTI (Non nucleoside reverse transcriptase inhibitors - nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze)

PI (protease inhibitors – inhibitori proteaze)

II (integrase inhibitors – inhibitori integraze)

MSM (od engl. Men having Sex with other Men - muškarci koji imaju spolne odnose s drugim muškarcima)

IV primjena droge (intravenozna primjena droge)

HBsAg (površni antigen hepatitisa B)

HCV (hepatitis C virus)

ABC (abakavir)

3TC (lamivudin)

D4T (stavudin)

TDF (tenofovir)

FTC (emtricitabin)

ZDV (zidovudin)

SŽS (središnji živčani sustav)

LAM (lamivudin)

## 1. Uvod i svrha rada

### 1.1. Uvod

HIV- bolest je kronični progresivni proces koji započinje ulaskom virusa humane imunodeficijencije (HIV od engl. *human immunodeficiency virus*) u organizam. Ako se infekcija ne liječi, progresivna replikacija virusa dovodi do oštećenja mnogih organskih sustava ali prvenstveno imunološkog putem oštećenja stanične imunosti, što rezultira pojavom oportunističkih infekcija, malignih bolesti i smrtnim ishodom (1). Progresija infekcije prati se uz pomoć imunoloških i viroloških pokazatelja. Broj CD4+ limfocita T, specifični pokazatelj stanične imunosti, pouzdani je pokazatelj razvoja simptomatske HIV-infekcije i AIDS-a (AIDS od engl. *acquired immune deficiency syndrome*) (2–7). Određivanje HIV 1 RNK u plazmi je važan virološki pokazatelj (8–10). Započinjanje liječenja antiretrovirusnom terapijom (ART od engl. *anti-retroviral treatment*) dovodi do smanjenja broja kopija virusne RNK te povećanja broja CD4+ limfocita T u plazmi što se očituje obnavljanjem imunološkog odgovora (11,12). Uvođenjem ovog oblika liječenja došlo je do drastičnog poboljšanja prognoze ovih bolesnika (13,14,23,24,15–22).

U Hrvatskoj epidemija niskih razmjera HIV infekcije postoji od 1985 (25,26). U početku se kod većine bolesnika infekcija mogla povezati s mogućom ekspozicijom u inozemstvu i mnogi bolesnici su dulje ili kraće vrijeme boravili izvan Hrvatske kao radnici migranti u zemljama zapadne Europe ili pomorci koji su se zarazili na putovanjima u Južnoj Americi, Aziji ili Africi. Iako se u novije vrijeme opisuje porast slučajeva HIV infekcije među muškarcima koji imaju spolne odnose s muškarcima Hrvatska se i dalje smatra zemljom s niskom epidemijom (27–29). Od 1997. moguće je određivanje razine HIV-1 RNK u plazmi, a od 1998. antiretrovirusna terapija dostupna je svim bolesnicima zaraženim HIV-om besplatno preko centraliziranog sustava u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu koji obuhvaća sve osobe zaražene HIV-om uključene u skrb u Hrvatskoj. Ovakav sustav ima niz prednosti:

1. Nabava i distribucija antiretrovirusnih lijekova je centralizirana što smanjuje troškove i racionalizira primjenu terapije.
2. Dijagnostički postupci specifični za zarazu HIV-om (protočna citometrija i određivanje CD4 limfocita T kao biljega oštećenja imunološkog sustava i razina HIV-1 RNK u plazmi kao najvažniji pokazatelj praćenja uspješnosti liječenja) provode se na jednom mjestu što omogućuje racionalizaciju postupaka ali i omogućuje specijaliziranost dijagnostičkih timova koji provode ove pretrage. U novije vrijeme provode se i neki

specifični testovi kao određivanje rezistencije na antiretrovirusne lijekove od 2005, pretraga koja je od velike važnosti kod virološkog neuspjeha liječenja, a od 2009. uvedeno je određivanje genskog biljega HLA B 5701 koji sugerira hipersenzitivnost na abakavir – antiretrovirusni lijek iz skupine nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze.

3. Liječnici i drugo osoblje koje se skrbi za HIV bolesnike su zbog broja bolesnika koje se liječe u centru stekli potrebno iskustvo u liječenju, kako same HIV infekcije, tako i niza oportunističkih infekcija te drugih bolesti i stanja koja se povezuju s oslabljenim imunitetom kod osoba zaraženih HIV-om. Radi se o nizu malignih oboljenja, psihičkih tegoba, te bolesti koja se prenose istim putem kao i HIV. U prvom redu radi se o drugim spolnim bolestima kod bolesnika koji su HIV dobili spolnim putem (npr sifilis, gonoreja, klamidija, hepatitis A B i C) ili bolestima koja se prenose krvlju ili dijeljenjem intravenoznog pribora – u prvom redu hepatitis C i B.
4. Centralizirani sustav omogućuje na jednom mjestu prikupljanje osnovnih sociodemografskih karakteristika, podatke o kliničkom tijeku bolesti, kombinacijama antiretrovirusnih lijekova koje uzimaju i podatke o relevantnim laboratorijskim nalazima uključivo i CD4 limfocite T i razine HIV-1 RNK u plazmi. Ovakav sustav olakšava praćenje svih najvažnijih čimbenika povezanih s populacijom osoba zaraženih HIV-om u Republici Hrvatskoj što ubrzava procese izvještavanja prema nadležnim institucijama u zemlji i Europskoj Uniji. Također olakšava provođenje bilo kakvih istraživanja ili uvođenje novih postupaka (npr cijepljenje, smjernice za nove terapijske ili dijagnostičke postupke) koji su relevantni za osobe koje žive s HIV-om.

Centralizirani sustav ima i nedostatke, a glavni je svakako udaljenost od skrbi za neke HIV bolesnike koji žive na krajnjim dijelovima zemlje pa je putovanje radi kontrole i podizanja terapije ponekad dugo, naporno i skupo. Tome se nastoji doskočiti prorijeđenim kontrolama kod tzv „stabilnih“ bolesnika koji su godinama na terapiji, a postignut je optimalan virološki učinak i imunološki oporavak. Kod njih su kontrole svakih 6-12 mjeseci, a antiretrovirusna terapija im se ponekad šalje poštom. Iako moraju dulje putovati do centra u Zagrebu mnogim bolesnicima odgovara ovakva organizacija zdravstvene skrbi jer se ne moraju identificirati u lokalnim zdravstvenim ustanovama što im osigurava anonimnost u vezi njihovog HIV serostatusa. U prošlosti je bilo puno situacija kada su osobe zaražene HIV-om bile stigmatizirane, u zdravstvenom sustavu i izvan njega, kada bi njihov status bio otkriven. To je znalo rezultirati uskraćivanjem zdravstvene skrbi, izopćavanjem iz socijalnih zajednica,

gubitkom posla, izbjegavanjem cijelih obitelji i sl. Danas su takve situacije rjeđe, ali se i dalje ponekad događaju. Stoga je anonimnost i povjerljivost osobama koje žive s HIV-om od izuzetnog značenja.

Kada je antiretrovirusna terapija uvedena zahtijevala je komplicirane rasporede davanja sa striktnim zahtjevima vezanim uz prehranu i vrijeme uzimanja, a terapija je imala više nuspojava. Nove kombinacije su jednostavnije za uzimanje, bolesnici ih lakše podnose, broj tableta je u pravilu manji, a trend je prema kombinacijama koje se uzimaju jednom dnevno. Danas redovito postoje i kombinacije više lijekova koformuliranih u jednoj tableti koja se uzima jednom dnevno, a u novije vrijeme neke od njih dostupne su i u Hrvatskoj. Usprkos tome mnogi bolesnici i dalje zahtijevaju promjene terapije u nekom trenutku zbog raznih razloga.

Određivanje početne kombinacije antiretrovirusnih lijekova ovisi o mnogo čimbenika. Početne kombinacije uključuju u pravilu dva lijeka iz grupe nukleozidnih/nukleotidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI od engl. *nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors*) te po jedan lijek iz grupe nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NNRTI od engl. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*), inhibitora proteaze (PI od engl. *protease inhibitors*) ili inhibitora integraze (II od engl. *integrase inhibitors*). Postoje i neke druge kombinacije koje se primjenjuju iznimno npr. kada nije moguće primijeniti neke lijekove iz grupe NRTI ali to je u praksi vrlo rijetko.

Odabir točne kombinacije određuju faktori vezani uz bolesnika (testovi preosjetljivosti na abakavir, funkcija jetre, bubrega, metabolizam masnoća, promjene u krvnoj slici), faktori vezani uz komorbiditete (npr. hepatitis B, maligno oboljenje, neke oportunističke bolesti kao tuberkuloza). Zatim faktori vezani uz sam virus – npr. kod vrlo visokih razina virusa neke kombinacije se smatraju manje učinkovite, a neke druge se preferiraju. Virus može imati već od ranije prenesenu tzv. „primarnu rezistenciju“ na neke lijekove što ograničava broj lijekova koji se mogu uspješno primijeniti. U Hrvatskoj se primarna rezistencija ne određuje zbog financijskih razloga i ali se testiranje provodi ako ne dođe do zadovoljavajućeg virološkog odgovora na primijenjenu antiretrovirusnu terapiju.

Nuspojave antiretrovirusne terapije najčešće dovode do promjena ili prekida terapije, a mogu utjecati na pridržavanje redovitom uzimanju propisane antiretrovirusne terapije (30,31,40–43,32–39). Promjene antiretrovirusne terapije zbog toksičnosti se povezuju s mnogim faktorima: demografske karakteristike kao ženski spol (33–35,38,42,43), zatim dob (35,43–45),



etnička pripadnost (46,47), genetika (48), stadij HIV infekcije (33,35), vrsta antiretrovirusne terapije (33–35,43) i komorbiditeti (34). Promjene antiretrovirusne terapije zbog toksičnosti najčešće su unutar prva 3 mjeseca uzimanja terapije (36). Većina istraživanja ograničila se samo na prvu promjenu antiretrovirusne terapije (30–32,34–37,46,49). Neka istraživanja su se pak ograničila na razloge promjena druge linije antiretrovirusne terapije (38). Neka istraživanja su gledala promjenu treće komponente uobičajene kombinacije, a nisu gledala promjene u skupini NRTI (45). Većina istraživanja obuhvaća razdoblje od kad je uvedena trojna terapija s dva NRTI i jedan lijek iz skupina PI ili NNRTI ali postoje i ona koja su nastojala obuhvatiti vrijeme i prije pa tako Prospero i sur obrađuju podatke čak od 1988 kada su bolesnici dobivali neoptimalne kombinacije ili čak monoterapiju (44). Većina istraživanja obuhvaća uobičajene grupe bolesnika zaraženih HIV-om što znači da su većina ispitanika bili muškarci ali pronašli smo i jedno koje se ograničila samo na žene (50). Problematika promjena antiretrovirusne terapije obrađivana je i kod nas ali na manjem broju ispitanika (51).

## 1.2. Svrha rada

Antiretrovirusna terapija povezuje se s nuspojavama koje mogu biti rane ili kasne i mogu u konačnici dovesti do neredovitog uzimanja terapije. Neredovito uzimanje terapije može dovesti do rezistencije na lijekove i neuspjeha liječenja. Svrha rada je proučiti sve dokumentirane promjene terapije i moguće razloge koji bi mogli biti povezani s promjenama terapije s naglaskom na nuspojave lijekova. Promjene terapije se događaju zbog mnogo razloga. Neke se mogu medicinski lakše objasniti, a neke su posljedica zajedničkih odluka liječnika i bolesnika uzimajući u obzir ne samo učinkovitost već i lakoću uzimanja lijekova, izbjegavanje određenih nuspojava i neke druge, ponekad manje medicinske odluke.

Ovako koncipirano istraživanje dalo je uvid u broj i razloge promjena terapije unutar populacije HIV zaraženih bolesnika u Hrvatskoj u opsegu koji do sada nije proučavan, niti po broju ispitanika, niti po vremenskom razdoblju. Samim tim i broj događaja (promjena terapije) je najveći do sada što daje dobar pregled u ovu problematiku koja će ostati jedna od najvažnijih kliničkih odluka u doživotnom praćenju i liječenju HIV zaraženih bolesnika, a rezultati rada bit će ne samo znanstveni doprinos nego i vrijedna pomoć u svakodnevnom radu s bolesnicima zaraženim HIV-om.

## **2. Hipoteza**

U populaciji HIV pozitivnih bolesnika u Hrvatskoj postoji značajna razlika u broju i razlozima promjena terapija u prve tri godine uzimanja antiretrovirusnih lijekova kada se uspoređuju oni koji su liječenje započeli od 1998. do 2005. s onima koji su liječenje započeli od 2006. do 2013.

### **3. Ciljevi rada**

OPĆI CILJ: usporediti broj i razloge promjena terapije u kohorti bolesnika zaraženih HIV-om u Hrvatskoj u prve 3 godine uzimanja antiretrovirusnih lijekova u onih koji su liječenje započeli u razdoblju od 1998. do 2005. s onima koji su liječenje započeli u razdoblju od 2006. do 2013. Utvrditi čimbenike povezane s promjenama ART-a tijekom prve 3 godine liječenja u bolesnika koji su započeli ART u razdoblju od 1998. do 2013.

#### SPECIFIČNI CILJEVI:

1. usporediti broj i razloge promjena terapije ovisno o dobi, spolu
2. usporediti broj i razloge promjena terapije ovisno o vremenu praćenja nakon početka liječenja (0-3, 0-12, 4-36 mjeseci)
3. usporediti promjene terapije ovisno o početnom broju CD4 limfocita T i HIV-1 RNK viremiji
4. usporediti promjene terapije ovisno o udaljenosti mjesta stanovanja od Klinike za infektivne bolesti
5. usporediti promjene terapije ovisno o načinu prijenosa HIV infekcije (MSM u odnosu na ostale puteve prijenosa)
6. usporediti promjene terapije ovisno o početnim kombinacijama lijekova (kombinaciji nukleozidnih analoga inhibitora reverzne transkriptaze, izboru nenukleozidnih analoga inhibitora reverzne transkriptaze, inhibitora proteaze ili drugih kombinacija)
7. usporediti promjene terapije ovisno o nazočnosti AIDS-a

#### 4. Materijali i metode (ispitanici – uzorak i statistička analiza)

Radi se o opservacijskom longitudinalnom kohortnom istraživanju. Sudionici istraživanja su bolesnici kod kojih je započeto antiretrovirusno liječenje u Klinici za infektivne bolesti u razdoblju od 1998. do 2013. godine. Za prikupljanje podataka koristili smo centraliziranu bazu podataka za praćenje osoba zaraženih HIV-om koja postoji u Klinici od 1997. Baza sadrži demografske karakteristike, podatke iz kliničkog tijeka bolesti te podatke o uzimanju, promjenama i razlozima promjena kombinacija antiretrovirusnih lijekova kao i podatke o laboratorijskim pretragama uključivo broj CD4 limfocita T i vrijednosti HIV-1 RNK u plazmi. Eventualni podaci koji nedostaju bili su uneseni iz pisane dokumentacije koja se čuva u arhivi ambulate za HIV/AIDS Klinike za infektivne bolesti. Ukupan broj bolesnika koji su uključeni u istraživanje je **732**.

*Kriteriji za uključivanje u studiju:*

- Bolesnici stariji od 18 godina s dokazanom HIV infekcijom
- Početak antiretrovirusne terapije u Hrvatskoj u vremenu 1/1/1998. do 31/12/2013.
- Bez ranijeg antiretrovirusnog liječenja prije zabilježenog početka u promatranom razdoblju u Hrvatskoj ili u inozemstvu
- Broj CD4 limfocita T i HIV-1 RNK viremija određeni prije započinjanja antiretrovirusne terapije
- Ispitanici koji su potpisali informirani pristanak da se njihovi podaci mogu koristiti u znanstvene svrhe

*Kriteriji za isključivanje iz studije:*

- Bolesnici mlađi od 18 godina
- Trudnice

*Definicije u studiji* (kombinacija antiretrovirusne terapije (ART), promjena terapije, prekid terapije, ponovni početak terapije):

**ART** – kombinacija antiretrovirusnih lijekova koja će vjerojatno dovesti do nemjerljivih vrijednosti razine HIV-1 RNK u plazmi.

Početne kombinacije uključuju 2 nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI) s jednim nenukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze (NNRTI) ili inhibitorom proteaze (PI) ili inhibitorom integraze (II) ili 3 NRTI. Uključeni su i bolesnici koji su započeli ART kombinacijom PI s NNRTI ili kombinacijom 2 PI s jednim NRTI ili drugom kombinacijom.

U analizi će početna ART biti kategorizirana na slijedeći način:

1. 2NRTI + NNRTI
2. 2 NRTI + PI
3. druge kombinacije

Kombinacija 2 NRTI u početnom liječenju bit će kategorizirana na slijedeći način:

1. zidovudin+lamivudin (ZDV/3TC)
2. stavudin+lamivudin (D4T/3TC)
3. abakavir+lamivudin (ABC/3TC)
4. tenofovir+emtricitabin (TDF/FTC)
5. ostale kombinacije

**Događaj** (“event”) – bilo koja promjena terapije, promjena koja je zamjena lijeka, promjena koja je prekid terapije, promjena zbog nuspojava (prekid ili zamjena lijeka)

**Promjena terapije** (modifikacija) – bilo koja promjena terapije ili prekid terapije

**Zamjena terapije** (“switch”) – promjena barem jednog lijeka iz kombinacije kada je vrijeme koje je proteklo između prekida jednog lijeka i započinjanja drugog < ili = 1 mjesec  
*\*promjena dva lijeka koja su se uzimala pojedinačno u koformulirani pripravak - jednu tabletu (npr ABC i 3TC u ABC/3TC) ne smatra se promjenom terapije*

**Prekid terapije** (“discont”)– kada su svi lijekovi prekinuti > 1 mjesec

**Ponovni početak terapije** (“restart”) – ponovno započinjanje iste ili nove kombinacije lijekova nakon prekida terapije

*Definicije razloga za promjenu terapije:*

- Neuspjeh terapije (virusološka supresija definira se kao HIV-1 RNK viremija <400 kopija/ml plazme nakon 12,24, i 36 mjeseci ART-a)
- Toksičnost terapije ili nepodnošenje
  - gastrointestinalna
  - hepatalna
  - hipersenzitivnost
  - središnji živčani sustav
  - neuropatija
  - lipoatrofija (ocjenjuje se subjektivno od bolesnika i potvrđeno od liječnika)
  - lipohipertrofija (ocjenjuje se subjektivno od bolesnika i potvrđeno od liječnika)
  - ostalo
- Odabir bolesnika (bolesnik potiče promjenu terapije)

- Odabir liječnika (liječnik potiče promjenu terapije)
- Dostupnost lijekova
- Drugi razlozi

*Načini promjene terapije:*

- Promjena među klasama lijekova
- Promjena unutar klase
- Oba tipa promjene terapije (među klasama i unutar klase)
- Ostalo

*Ishod terapije u smislu promjene:*

1. Promjena zbog toksičnosti/nepodnošenja
2. Ostale promjene
3. Nema promjene

Bazične karakteristike ispitanika opisane su medijanom i rasponom prve i treće kvartile (Q1,Q3) za kontinuirane varijable i tablicama frekvencije za kategorijske varijable. Osnovni podaci o bolesnicima prezentirani su u odnosu na ishod promjene terapije (promjena zbog toksičnosti/nepodnošenja, promjena zbog drugih razloga, bez promjene). Podaci o osnovnim sociodemografskim karakteristikama (dob, spol, udaljenost od HIV centra, gradska ili ruralna sredina, način zaražavanja) kao i faktori vezani uz infekciju (broj CD4 limfocita T, razina HIV-1 RNK u plazmi, AIDS) te vrsta ART, godišnje doba početka ART i eventualna koinfekcija hepatitisom B i/ili C su uspoređivani uobičajenim metodama (Fisherov ili hi-kvadrat test za kategoričke varijable i Mann-Whitney ili Kruskal-Wallis test za kontinuirane varijable).

Vrijeme praćenja određeno je na nekoliko načina. Završava 3 godine nakon početka ART-a za one bolesnike koji su još na terapiji u tom trenutku. Ako je netko prekinuo sve lijekove i nije ponovo započeo ART u razdoblju od 3 godine nakon početka terapije praćenje je završilo s datumom prekida terapije. Bolesnici koji su umrli ili su izgubljeni iz praćenja bili su registrirani od trenutka početka terapije do smrti ili trenutka kada su izgubljeni iz praćenja. Zadnji mogući dan praćenja bio je 31.12.2016.

Poissonova metoda bila je korištena za izračunavanje stope toksičnosti i omjera stopa i pripadajućih 95% raspona pouzdanosti za različite lijekove i usporedbu istih prema spolu. Ukupan broj dana za svaki pojedini lijek bio je korišten kao nazivnik.

## MULTIVARIJATNA ANALIZA

Glavni ishod u našoj studiji je promjena terapije zbog toksičnosti ili nepodnošenja. Ishod je inicijalno podijeljen u 3 kategorije (bez promjene terapije, promjena zbog toksičnosti ili nepodnošenja i druge promjene). Koristili smo regresijsku analizu s vremenom kao kategoričkom varijablom u modelu uspoređujući rizike i ponavljajuće događaje, koristeći mjesec kao vremensko razdoblje. Tako, kad bi došlo do nekog događaja, nova epizoda (niz) bi počela, a vrijeme bi bilo ponovo mjereno do ishoda nove kombinacije lijekova. Ako nova kombinacija lijekova nije više mijenjana, vrijeme (u mjesecima) je “resetirano” na 1; inače, vrijeme je bilo “resetirano” prema broju mjeseci koji su provedeni na nekom lijeku ili kombinaciji lijekova koji su naknadno promijenjeni. Proširena datoteka za analizu vremena kao kategoričke varijable sadržavala je 24643 zapažanja. Usporedili smo promjene terapije zbog toksičnosti s onima bez promjene u binarnom modelu u kojem smo cenzurirali promjene terapije kada razlog promjena nije bila toksičnost. Gruba (preliminarna) analiza je napravljena uključujući slijed i vrijeme događaja (u mjesecima) i jednu fiksnu ili varijablu ovisnu o vremenu. Fiksne varijable su bile spol, dob pri početku antiretrovirusne terapije, pripadnost rizičnoj grupi za prijenos HIV infekcije (MSM prema onima koji nisu MSM), mjesto stanovanja (oni koji žive u Zagrebu i neposrednoj okolini prema ostalima), klinička dijagnoza AIDS-a prije ili u trenutku početka antiretrovirusne infekcije, početni broj CD4 limfocita T, početna vrijednost HIV 1 RNK viremije ( $<5 \log 10$  prema  $>$  ili  $= 5 \log 10$ ), kalendarska godina početka antiretrovirusne terapije (1998-2005 prema 2006-2013), seropozitivitet na hepatitis C i pozitivan HBsAg.

Varijable ovisne o vremenu s mogućim prediktivnim utjecajem na ishod bile su tip antiretrovirusne terapije i trenutni broj CD4 limfocita T. Antiretrovirusna terapija bila je podijeljena u 3 kategorije (2 NRTI + 1 NNRTI, 2 NRTI + 1 PI, drugo )

Osnovice nukleozidnih/nukleotidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI) su bile podijeljene na slijedeći način: abakavir + lamivudin ili tenofovir + emtricitabin nasuprot stavudin + lamivudin nasuprot zidovudin + lamivudin nasuprot drugi ili bez NRTI.

Trenutni broj CD4 limfocita T u modelu u kojem je vrijeme kategorička varijabla bio je usklađen s mjesecima u kojima je mjereno, a podaci koji su nedostajali su ekstrapolirani prenošenjem zadnjeg mjerenja prema naprijed.

Varijable s mogućim prediktivnim utjecajem koje su imale  $P < 0.25$  u gruboj analizi bile su uključene u multivarijatni model. Spol, dob i kombinacije antiretrovirusne terapije bili su



uključeni u sve multivarijatne modele. Konstruirali smo odvojene modele za različita vremena praćenja (0-3, 0-12 i 12-36 mjeseci) za pojedinu kombinaciju lijekova. Prepostavili smo komplementarni “log-log” model koji je proporcionalni hazardni model koji dozvoljava interpretaciju koeficijenata kao omjera ugroženosti (hazarda). Kako bi procijenili pretpostavljenu proporcionalnost, ispitali smo interakciju vremena sa svakom nezavisnom varijablom u svim našim modelima i ako bi bila signifikantna ( $p < 0,05$ ) interakcija bi bila zadržana u modelu.

Ovisnost između ponovljenih zapažanja bila je objašnjena “robustnom” standarnom pogreškom.

Analiza je obavljena statističkim programom SAS verzija 9.4.

## 5. Rezultati

U razdoblju od 1.1. 1998. do 31.12. 2013. evidentirali smo **732** bolesnika zaražena HIV-om koji su započeli antiretrovirusnu terapiju i koji su ispunjavali kriterije da budu uvršteni u analizu, dakle bili su stariji od 18 godina i prije promatranog razdoblja nisu liječeni ART-om u Hrvatskoj ili inozemstvu. Morali su imati utvrđen broj CD4 limfocita T i HIV – 1 RNK viremiju prije započinjanja ART-a. Žene nisu smjele biti trudne.

Nakon 3 godine od početka uzimanja ART-a 639 (87,3%) bolesnika je i dalje na ART-u, 28 (3,8%) su bili živi ali nisu uzimali ART, 42 (5,7%) su umrli, 4 (0,6%) ih se odselilo i 19 ih (2,6%) se smatralo izgubljenim u praćenju.

Osnovni demografski podaci kao i podaci osnovnim parametrima prije početka terapije, načinu zaražavanja, nekim komorbiditetima i o vrsti antiretrovirusne terapije i eventualnim promjena terapije za sve ispitanike (uz podjelu na dva razdoblja, od 1998. do 2005. i od 2006. do 2013.) prikazani su u tablici 1.

**Tablica 1. Osnovna obilježja 732 bolesnika koji su započeli antiretrovirusno liječenje u razdoblju 1998. do 2013. uz podjelu na dva razdoblja (1998.-2005. i 2006.-2013.)**

Varijable	Ukupno N=732 (%)	1998. do 2005. N=246 (%)	2006. do 2013. N=486 (%)	P
<b>Dob kod početka ART-a</b>				<i>0.004</i>
Medijan (Q1-Q3)	37.9 (31.5 - 45.7)	39.7 (32.2 - 47.7)	36.7 (31.0 - 44.4)	
<b>Dob</b>				<i>0.038</i>
18-29	141 (19.3)	38 (15.4)	103 (21.2)	

Varijable	Ukupno N=732 (%)	1998. do 2005. N=246 (%)	2006. do 2013. N=486 (%)	P
30-39	275 (37.6)	86 (35.0)	189 (38.9)	
40-49	199 (27.2)	72 (29.3)	127 (26.1)	
>50	117 (16.0)	50 (20.3)	67 (13.8)	
<b>Spol</b>				<i>&lt;.001</i>
Ženski	98 (13.4)	51 (20.7)	47 (9.7)	
Muški	634 (86.6)	195 (79.3)	439 (90.3)	
<b>Prebivalište Zagreb</b>				<i>0.063</i>
Ne	469 (64.1)	169 (68.7)	300 (61.7)	
Da	263 (35.9)	77 (31.3)	186 (38.3)	
<b>Log10 viremije</b>				<i>0.268</i>
Medijan (Q1-Q3)	5.3 (4.7 - 5.7)	5.3 (4.8 - 5.8)	5.2 (4.7 - 5.7)	
<b>Broj CD4+ limfocita T</b>				<i>&lt;.001</i>
Medijan (Q1-Q3)	173.0 (41.5 - 282.0)	103.5 (32.0 - 225.0)	204.0 (55.0 - 306.0)	
<b>Način prijenosa</b>				<i>&lt;.001<sup>†</sup></i>
Krvni preparati	5 (0.7)	5 (2.0)	0 (0.0)	
MSM	447 (61.1)	95 (38.6)	352 (72.4)	
IV primjena droge	29 (4.0)	17 (6.9)	12 (2.5)	
hetero	225 (30.7)	121 (49.2)	104 (21.4)	
nepoznato	26 (3.6)	8 (3.3)	18 (3.7)	
<b>Način prijenosa MSM</b>				<i>&lt;.001</i>
MSM	447 (61.1)	95 (38.6)	352 (72.4)	
Ne MSM	285 (38.9)	151 (61.4)	134 (27.6)	
<b>HBsAg</b>				<i>0.681</i>
Negativan	699 (95.5)	236 (95.9)	463 (95.3)	
Pozitivan	33 (4.5)	10 (4.1)	23 (4.7)	
<b>HCV antitijela</b>				<i>&lt;.001</i>
Negativna	682 (93.2)	217 (88.2)	465 (95.7)	
Pozitivna	50 (6.8)	29 (11.8)	21 (4.3)	
<b>ART vrsta</b>				<i>&lt;.001<sup>†</sup></i>

<b>Varijable</b>	<b>Ukupno N=732 (%)</b>	<b>1998. do 2005. N=246 (%)</b>	<b>2006. do 2013. N=486 (%)</b>	<b>P</b>
2NRTI 1II	4 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.8)	
2NRTI 1NNRTI	428 (58.5)	95 (38.6)	333 (68.5)	
2NRTI 1PI	288 (39.3)	143 (58.1)	145 (29.8)	
Ostalo	12 (1.6)	8 (3.3)	4 (0.8)	
<b>NRTI osnovica</b>				<i>&lt;.001</i>
ABC3TC	133 (18.2)	0 (0.0)	133 (27.4)	
D4T3TC	189 (25.8)	109 (44.3)	80 (16.5)	
TDFFTC	82 (11.2)	0 (0.0)	82 (16.9)	
ZDV3TC	290 (39.6)	118 (48.0)	172 (35.4)	
drugo/ništa	38 (5.2)	19 (7.7)	19 (3.9)	
<b>Imao „event“ – neku promjenu u terapiji</b>				<i>&lt;.001</i>
Ne	258 (35.4)	65 (26.8)	193 (39.7)	
Da	474 (64.6)	181 (73.2)	293 (60.3)	
<b>Imao „switch“ - zamjenu terapije</b>				<i>0.107</i>
Ne	316 (43.2)	96 (39.0)	220 (45.3)	
Da	416 (56.8)	150 (61.0)	266 (54.7)	
<b>Imao „tox“ - toksičnost terapije</b>				<i>&lt;.001</i>
Ne	516 (70.5)	139 (56.5)	377 (77.6)	
Da	216 (29.5)	107 (43.5)	109 (22.4)	

Varijable	Ukupno N=732(%)	1998 do 2005 N=246(%)	2006 do 2013 N=486(%)	P
<b>Imao „discont” – prekid terapije &gt;1mj</b>				<.001
Ne	627 (85.7)	185 (75.2)	442 (90.9)	
Da	105 (14.3)	61 (24.8)	44 (9.1)	
<b>Imao „restart“ - ponovni početak terapije &gt;1mj</b>				<.001
Ne	675 (92.2)	210 (85.4)	465 (95.7)	
Da	57 (7.8)	36 (14.6)	21 (4.3)	
<b>AIDS prije ART-a</b>				<.001
Ne	515 (70.4)	147 (59.8)	368 (75.7)	
Da	217 (29.6)	99 (40.2)	118 (24.3)	
<b>Umro</b>				0.023
Ne	690 (94.3)	229 (93.1)	461 (94.9)	
Da	42 (5.7)	17 (6.9)	25 (5.1)	

ART – antiretrovirusna terapija, log<sub>10</sub> viremije – razina HIV-1 RNK izražena kao vrijednost log<sub>10</sub> od broja kopija virusa, MSM – muškarci koji imaju spolne odnose s drugim muškarcima, HBsAg – površni antigen hepatitisa B, HCV – hepatitis C virus, NRTI – nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, NNRTI – nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, PI – inhibitori proteaze, II – inhibitori integraze. ABC – abakavir, 3TC – lamivudin, D4T – stavudin, TDF – tenofovir, FTC – emtricitabin, ZDV – zidovudin, AIDS – sindrom stečene imunodeficijencije

Medijan dobi kod početka uzimanja ART-a u skupini ispitanika je 37,9 godina (uz raspon između kvartila Q1 – Q3 od 31,5 – 45,7 godina). U razdoblju od 1998. do 2005. medijan dobi kod početka uzimanja ART-a bio je 39,7 godina (raspon između kvartila Q1 – Q3 od 32,2 - 47,7 godina) dok je kod ispitanika koji su ART započeli u razdoblju od 2006. do 2013. medijan dobi bio niži; 36,7 godina (uz raspon kvartila Q1 – Q3 od 31,0 – 44,4 godina) što je statistički značajna razlika. (tablica 1)

Ispitanici su u trenutku početka ART-a po dobi bili raspoređeni tako da ih je najviše bilo između 30 i 39 godina (37,6%) potom od 40 do 49 godina (27,2%), zatim od 18-29 godina (19,3%), a najmanje ih je bilo iznad 50 godina (16,0%). Postoji se nisu bitno mijenjali u

promatranim razdobljima osim što se primjećuje više mlađih među osobama zaraženim HIV-om koji su ušli u skrb u drugom razdoblju. (tablica 1)

Većina naših ispitanika su muškarci 634 (86,6%) nasuprot 98 (13,4%) žena. U prvom promatranom razdoblju udio žena bio je veći 20,7% a u drugom svega 9,7% i ta je razlika statistički značajna. U drugom promatranom razdoblju znatno se povisio broj bolesnika među muškarcima koji imaju spolne odnose s muškarcima pa se i zbog te činjenice smanjio postotak žena iako je apsolutni broj novih žena u skrbi bio tek nešto manji; 47 u odnosu na 51 u prvom razdoblju. (tablica 1)

Iako je najviše bolesnika u ispitivanju iz Zagreba 263 (35,9%) većina je ipak iz drugih gradova i mjesta 469 (64,1%). U prvom promatranom razdoblju taj postotak bio je nešto veći (68,7%) a u drugom nešto manji (61,7%) ali bez bitne statističke razlike. (tablica 1)

Razina viremije HIV-1 RNK često se zbog jednostavnosti prikaza u tablicama i grafikonima prikazuje vrijednošću log<sub>10</sub> od broja kopija virusa u ml plazme. Tako je log<sub>10</sub> od 1,0 = 10 kopija/ml, log<sub>10</sub> od 2,0 = 100 kopija/ml, log<sub>10</sub> od 3,0 = 1000 kopija/ml, log<sub>10</sub> od 4,0 = 10 000 kopija/ml, log<sub>10</sub> od 5,0 = 100 000 kopija/ml, a log<sub>10</sub> od 6,0 = 1 000 000 kopija/ml HIV-1 RNK.

Razina HIV-1 RNK viremije prije početka terapije u skupini ispitanika izražena medijanom log<sub>10</sub> bila je 5,3 (raspon kvartila Q1-Q3 od 4,7 do 5,7). *Log<sub>10</sub> od 5,3 odgovara vrijednosti od 199256 kopija/ml plazme HIV-1 RNK.* Identičan medijan od 5,3 log<sub>10</sub> bio je u razdoblju od 1998 do 2005 (uz raspon kvartila Q1-Q3 od 4,8 do 5,8) dok je u razdoblju od 2006 do 2013 medijan log<sub>10</sub> bio neznatno niži 5,2 (uz raspon kvartila Q1-Q3 od 4,7 do 5,7) što očekivano nije statistički značajno. *Log<sub>10</sub> od 5,2 odgovara 158489 kopija/ml HIV-1 RNK.* (tablica 1)

Medijan broja CD4+ limfocita T prije početka terapije u skupini ispitanika bio je 173,0 u mm<sup>3</sup> (uz raspon kvartila Q1 –Q3 od 41,5 do 282,0). U prvom promatranom razdoblju od 1998. do 2005. medijan broja CD4+ limfocita T bio je dosta niži i iznosio je 103,5 u mm<sup>3</sup> (uz raspon kvartila Q1 – Q3 od 32,0 do 225,0). U drugom razdoblju od 2006. do 2013. medijan broja CD4+ limfocita T bio je znatno viši i iznosio je 204,0 u mm<sup>3</sup> (uz raspon kvartila Q1 –Q3 od

55,0 do 306,0) što je statistički značajno. Iz navedenih podataka je jasno da su mnoge osobe zaražene HIV-om u drugom razdoblju započele terapiju ranije u tijeku HIV infekcije što se vidi u bitno višem broju CD4+ limfocita T prije početka terapije u drugom razdoblju praćenja. (tablica 1)

Prema načinu prijenosa najviše naših bolesnika pripada skupini muškaraca koji imaju spolne odnose s drugim muškarcima 447 (61,1%). Zatim slijede bolesnici koji su se zarazili heteroseksualnim spolnim putem 225 (30,7%) dok su male brojke iz skupine bolesnika koji su uzimali intravenozno drogu 29 (4,0%) te iz skupine gdje je put nepoznat 26 (3,6%). Svega 5 bolesnika (0,7%) iz promatrane skupine bilo je zaraženo preko krvnih preparata i to svi u prvom promatranom razdoblju. (tablica 1)

Posebno smo izdvojili MSM način prijenosa jer je to najčešći način prijenosa u našoj populaciji HIV bolesnika. Postotak ovog načina prijenosa značajno je veći u drugom promatranom razdoblju (72,4%) u odnosu na svega 38,6% u prvom razdoblju i to je statistički značajno. (tablica 1)

Broj koinficiranih bolesnika s hepatitisom B koji su nosioci HBsAg-a je u naših ispitanika bio 33 (4,5%), u prvom razdoblju 10 (4,1%) dok je u drugom razdoblju broj i postotak nešto viši 23 (4,7%) iako se statistički ne radi o značajnoj razlici. (tablica 1)

Broj osoba zaraženih HIV-om, a koinficiranih virusom hepatitisa C je tek nešto veći, njih 50 (6,8%). Ovdje nalazimo ipak statistički značajniji postotak ovih bolesnika u prvom promatranom razdoblju, njih 29 (11,8%) u odnosu na 21 (4,3%) u drugom. (tablica 1)

Praktički svi promatrani ispitanici započeli su svoju antiretrovirusnu terapiju jednom od dvije najčešće kombinacije – 2 NRTI + 1 NNRTI 428 (58,5%) ili 2 NRTI + 1 PI 288 (39,3%). Zanimljiv broj počeo je nekim drugim kombinacijama 12 (1,6%) ili s 2 NRTI + 1 II 4 (0,5%). Interesantno je da je u prvom promatranom razdoblju broj onih koji su uz 2 NRTI imali kombinaciju s NNRTI bitno manji u broju i postotku 95 (38,6%) dok se taj broj i postotak značajno povećao u drugom promatranom razdoblju 333 (68,5%). S druge strane broj onih s 2 NRTI + 1 PI je ostao praktički identičan 143 u odnosu na 145 iako se postotak

prepolovio od 58,1% na 29,8%. Ove razlike su statistički značajne. Ostale kombinacije su svojim brojem zanemarive i odnose se na atipične kombinacije koje su se primjenjivale u krajnjoj nuždi zbog izbjegavanja nekih lijekova iz skupine NRTI ili novije kombinacije koje se još nisu često primjenjivale kao početne kombinacije. (tablica 1)

Najčešća NRTI osnovica u naših ispitanika je kombinacija zidovudina i lamivudina (ZDV3TC) koju je dobilo 290 (39,6%) ispitanika. Potom slijedi kombinacija stavudina i lamivudina (D4T3TC) koju je dobilo 189 (25,8%) ispitanika. Treća po redu je kombinacija abakavira i lamivudina (ABC3TC) kod 133 ispitanika (18,2%), a najrjeđe je primjenjivana kombinacija tenofovira i emtricitabina (TDFFTC) koja je i najkasnije ušla u primjenu u našoj skrbi kod 82 ispitanika (11,2%). Neke druge kombinacije ili kombinacije bez 2 NRTI dobilo je 38 (5,2%) ispitanika. Usporedba promjena po razdobljima je statistički značajna za NRTI osnovice. (tablica 1)

Ukupno gledano bilo kakvu promjenu u terapiji (tzv „event“) imalo je 474 ispitanika (64,6%) dok ih je 258 (35,4%) ostalo na istoj terapiji koju su i započeli nakon 3 godine praćenja. U prvom razdoblju broj onih koji su ostali na početnoj terapiji nakon 3 godine bio je 65 (26,8%), a u drugom razdoblju 193 (39,7%) što je statistički značajno veći postotak. (tablica 1)

Zamjena terapije (tzv „switch“) je kod naših ispitanika zabilježena u većine, kod njih 416 (56,8%). U prvom razdoblju radi se o 150 (61%) a u drugom o 266 (54,7%) ispitanika. Detaljna razrada promjena bit će kasnije prikazana ali možemo reći da je i u drugom razdoblju praćenja ipak postojalo dosta razloga za zamjenu terapije. (tablica 1)

U našoj skupini ispitanika 216 bolesnika (29,5%) imalo je neku toksičnost (tzv. „tox“) izazvanu antiretrovirusnim lijekovima. Gledano po razdobljima, apsolutni broj je praktički isti 107 naprema 109, ali ponovo se radi o statistički značajnom, većem postotku u prvom razdoblju od 43,5% naspram, ipak znatno manjih, 22,4% u drugom razdoblju. (tablica 1). Detaljno će toksičnost kao razlog promjene terapije biti razrađena kasnije.



Od svih ispitanika 105 (14,3%) je prekinulo terapiju (tzv. „discont“) i nije ju ponovo nastavilo unutar slijedećih mjesec dana. Iako se radi o ukupno malim brojkama po razdobljima, 61 u prvom i 44 u drugom, statistički je ipak značajnije manji postotak prekida (9,1%) bio u drugom razdoblju u odnosu na prvo (24,8%). (tablica 1)

Ponovni početak (tzv. „restart“), kada je antiretrovirusna terapija nastavljena nakon više od mjesec dana neuzimanja ali ipak unutar 3 godine praćenja, imalo je 57 (7,8%) ispitanika. Više ih je bilo u prvom razdoblju, njih 36 (14,6%) u odnosu na 21 (4,3%) u drugom razdoblju. Iako se radi o ukupno malim brojkama koje se manje važne u našoj analizi, ova razlika po razdobljima je statistički značajna. (tablica 1)

Od 732 ispitanika 217 (29,6%) su bili kategorizirani kao AIDS bolesnici prije početka ART-a. Očekivano, statistički značajniji udio AIDS bolesnika nalazimo u prvom promatranom razdoblju 99 (40,2%) dok je u drugom razdoblju taj udio manji 118 (24,3%). Ovaj podatak vrlo dobro korelira s medijanom broja CD4 limfocita T iz tablice 1.

Ukupno je umrlo 42 bolesnika (5,7%), a broj bi sigurno bio i nešto veći ako pretpostavimo da je i nekoliko bolesnika koji su izgubljeni u praćenju vjerojatno završilo smrtnim ishodom. Više bolesnika je umrlo u drugom razdoblju, njih 25 ali je postotak zapravo manji (5,1%) u odnosu na (6,9%) i 17 bolesnika u prvom razdoblju. Ova razlika nije statistički značajna ali je donekle razumljiva uzevši u obzir veći stupanj uznapredovalosti HIV infekcije u prvom razdoblju što se vidi prema postotku bolesnika s AIDS-om. (tablica 1)

Osnovne karakteristike ispitanika ovisno o razlogu promjene terapije, bilo da se radi o toksičnosti, nekom drugom razlogu ili da nije bilo zamjene ili prekida terapije prikazani su u tablici 2. Ove karakteristike su prikazane ovisno o demografskim podacima, osnovnim parametrima prije početka terapije, načinu zaražavanja, nekim komorbiditetima te o vrsti početne antiretrovirusne terapije, razdoblju praćenja kao i eventualnom smrtnom ishodu.

**Tablica 2. Osnovne karakteristike ispitanika (732) ovisno o razlogu promjene ART-a. Bolesnici s prekidom terapije su uključeni u skupine s promjenom terapije.**

<b>Varijable</b>	<b>Toksičnost N=216(%)</b>	<b>Drugi razlog N=258(%)</b>	<b>Bez promjene u terapiji N=258(%)</b>	<b>P</b>
<b>Dob kod početka ART-a</b>				<i>&lt;.001</i>
Medijan (Q1 – Q3)	40.6 (33.7 - 47.8)	35.6 (31.0 - 43.9)	37.1 (30.7 - 46.0)	
<b>Dob</b>				<i>0.002</i>
18-29	30 (13.9)	54 (20.9)	57 (22.1)	
30-39	69 (31.9)	112 (43.4)	94 (36.4)	
40-49	69 (31.9)	64 (24.8)	66 (25.6)	
>50	48 (22.2)	28 (10.9)	41 (15.9)	
<b>Spol</b>				<i>0.011</i>
Ženski	41 (19.0)	32 (12.4)	25 (9.7)	
Muški	175 (81.0)	226 (87.6)	233 (90.3)	
<b>Prebivalište Zagreb</b>				<i>0.636</i>
Ne	144 (66.7)	162 (62.8)	163 (63.2)	
Da	72 (33.3)	96 (37.2)	95 (36.8)	
<b>Log10 viremije</b>				<i>&lt;.001</i>
Medijan (Q1 – Q3)	5.3 (4.8 - 5.8)	5.4 (4.9 - 5.8)	5.1 (4.6 - 5.6)	
<b>Broj CD4+ limfocita T</b>				<i>&lt;.001</i>
Medijan (Q1 – Q3)	135.5 (36.5 - 245.0)	100.5 (30.0 - 255.0)	237.5 (112.0 - 325.0)	
<b>AIDS prije ART-a</b>				<i>&lt;.001</i>
Ne	139 (64.4)	164 (63.6)	212 (82.2)	

<b>Varijable</b>	<b>Toksičnost N=216(%)</b>	<b>Drugi razlog N=258(%)</b>	<b>Bez promjene u terapiji N=258(%)</b>	<b>P</b>
Da	77 (35.6)	94 (36.4)	46 (17.8)	
<b>Način zaražavanja (MSM vs hetero)</b>				0.002
Krvnim pripravcima	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.8)	
MSM	112 (51.9)	160 (61.8)	175 (68.1)	
IV upotreba droge	8 (3.7)	14 (5.4)	7 (2.7)	
Hetero	84 (38.9)	77 (29.7)	64 (24.9)	
Nepoznato	10 (4.6)	7 (2.7)	9 (3.5)	
<b>Način zaražavanja MSM</b>				0.001
MSM	112 (51.9)	159 (61.8)	176 (68.1)	
Ne MSM	104 (48.1)	99 (38.2)	82 (31.9)	
<b>HBsAg</b>				0.281
Negativan	210 (97.2)	246 (95.3)	243 (94.2)	
Pozitivan	6 (2.8)	12 (4.7)	15 (5.8)	
<b>HCV antitijela</b>				0.455
Negativna	198 (91.7)	240 (93.0)	244 (94.6)	
Pozitivna	18 (8.3)	18 (7.0)	14 (5.4)	
<b>ART tip</b>				<.001 †
2NRTI1I	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (1.2)	
2NRTI1NNRTI	101 (46.8)	148 (57.4)	179 (69.4)	
2NRT1PI	109 (50.5)	104 (40.3)	75 (29.1)	
Ostalo	6 (2.8)	5 (1.9)	1 (0.4)	
<b>NRTI osnovica</b>				<.001
ABC3TC	29 (13.4)	21 (8.1)	83 (32.2)	
D4T3TC	83 (38.4)	92 (35.7)	14 (5.4)	
TDFFTC	9 (4.2)	28 (10.9)	45 (17.4)	
ZDV3TC	82 (38.0)	99 (38.4)	109 (42.2)	
Ostalo	13 (6.0)	18 (7.0)	7 (2.7)	

<b>Varijable</b>	<b>Toksičnost N=216(%)</b>	<b>Drugi razlog N=258(%)</b>	<b>Bez promjene u terapiji N=258(%)</b>	<b>P</b>
<b>Razdoblje praćenja</b>				<.001
1998. do 2005.	107 (49.5)	74 (28.7)	65 (25.2)	
2006. to 2013.	109 (50.5)	184 (71.3)	193 (74.8)	
<b>Umro</b>				0.167
Ne	209 (96.8)	241 (93.4)	240 (93.0)	
Da	7 (3.2)	17 (6.6)	18 (7.0)	

*ART – antiretrovirusna terapija, log<sub>10</sub> viremije – razina HIV-1 RNK izražena kao vrijednost log<sub>10</sub> od broja kopija virusa, MSM – muškarci koji imaju spolne odnose s drugim muškarcima, HBsAg – površni antigen hepatitisa B, HCV – hepatitis C virus, NRTI – nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, NNRTI – nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, PI – inhibitori proteaze, II – inhibitori integraze. ABC – abakavir, 3TC – lamivudin, D4T – stavudin, TDF – tenofovir, FTC – emtricitabin, ZDV – zidovudin, AIDS – sindrom stečene imunodeficijencije*

Medijan dobi kod početka uzimanja ART-a u grupi ispitanika koji su imali neku toksičnost kao razlog promjene terapije je 40,6 godina (uz raspon između kvartila Q1 – Q3 od 33,7 – 47,8 godina). Medijan dobi kod početka uzimanja ART-a u grupi ispitanika koji su imali drugi razlog promjene terapije bio je 35,6 godina (raspon između kvartila Q1 – Q3 od 31,0 – 43,9 godina) dok je kod ispitanika koji nisu imali promjene terapije tijekom praćenja medijan dobi kod početka uzimanja ART-a bio 37,1 godinu (uz raspon kvartila Q1 – Q3 od 30,7 – 46,0 godina). Ova statistički značajna razlika govori da dob bolesnika ima utjecaja na to da li će doći do promijene u terapiji i da bi toksičnost mogla biti češća kod starije životne dobi. (tablica 2)

Sličan rezultat se dobije i ako se dob početka terapije stratificira u raspone 18-29, 30-39, 40-49 i >50 godina kod započinjanja terapije. Pa je tako veći postotak toksičnosti prema drugim razlozima i prema onima koji nisu mijenjali terapiju upravo u starijim dobnim skupinama, od 40-49 i iznad 50 godina što je i statistički značajno. (tablica 2)

Većina naših ispitanika su muškarci 634 (86,6%) nasuprot 98 (13,4%) žena. U prvom promatranom razdoblju udio žena bio je veći 20,7% a u drugom svega 9,7%. (tablica 1). Broj žena koje su promijenile terapiju radi toksičnosti, njih 42 veći je od onih koje su terapiju

promijenile zbog drugih razloga, njih 32 kao i od onih kod kojih nije bilo promjena terapije, a kojih je bilo 25. Među svim ispitanicima koji su imali neku toksičnost žene čine 19% što je više od njihovog udjela u cijeloj kohorti uz P od 0,01 što je statistički značajano. (tablica 2)

Iako je najviše bolesnika u ispitivanju iz Zagreba kao najvećeg grada, njih 263 (35,9%) većina je ipak iz svih drugih gradova i mjesta 469 (64,1%) (tablica 1). Mjesto stanovanja nije imalo statistički značajan utjecaj na promjenu terapiju zbog toksičnosti, drugih razloga ili zadržavanje terapije kroz razdoblje praćenja od 3 godine uzimanja ART-a. (tablica 2)

Razina viremije HIV-1 RNK se zbog jednostavnosti prikaza u tablicama i grafikonima prikazuje vrijednošću log<sub>10</sub> od broja kopija virusa (vidi tablica 1). Razina HIV-1 RNK viremije kod početka uzimanja ART-a u skupini ispitanika koji su imali toksičnost izražena medijanom log<sub>10</sub> bila je 5,3 (raspon kvartila Q1 – Q3 od 4,8 do 5,8). Nešto viši medijan od 5,4 log<sub>10</sub> zabilježen je kod skupine ispitanika koji su imali drugi razlog promjene (uz raspon kvartila Q1 – Q3 od 4,9 do 5,8) dok je kod onih koji nisu imali promjenu terapije medijan log<sub>10</sub> bio ipak niži 5,1 (uz raspon kvartila Q1 – Q3 od 4,6 do 5,6). Ova je razlika bila statistički značajna. (tablica 2)

Medijan broja CD4+ limfocita T kod početka uzimanja ART-a u skupini ispitanika koji su imali toksičnost je 135,0 mm<sup>3</sup> (uz raspon kvartila Q1 – Q3 od 36,5 do 245,0). Kod ispitanika koji su imali druge razloge promjene terapije medijan broja CD4+ limfocita T bio je nešto niži i iznosio je 100,5 mm<sup>3</sup> (uz raspon kvartila Q1 – Q3 od 30,0 do 255,0). Kod ispitanika kod kojih nije bilo promjene terapije tijekom praćenja medijan broja CD4+ limfocita bio je znatno viši i iznosio je 237,5 mm<sup>3</sup> (uz raspon kvartila Q1 – Q3 od 112,0 do 325,0) a usporedbi ovih 3 pokazatelja vidi se statistička razlika. (tablica 2)

AIDS na početku terapije je bio češći kod ispitanika koji su imali neku toksičnost, njih 77 (35,6%) ili drugi razlog promjene terapije, njih 94 (36,4%) od onih koji nisu uopće mijenjali terapiju za vrijeme praćenja, a prije početka terapija bili su klasificirani kao AIDS. Njih je bilo samo 46 (17,8%) među onima koji nisu mijenjali terapiju. Ova razlika je bila statistički značajna. (tablica 2)

Prema načinu prijenosa najviše naših pacijenata pripada skupini muškaraca koji imaju spolne odnose s drugim muškarcima, a svi ostali putevi su manje zastupljeni (tablica 1). Kod naših ispitanika postoji statistički značajna razlika u načinu zaražavanja koja se povezuje s toksičnošću, drugim razlozima promjene antiretrovirusne terapije odnosno ostajanja na prvoj terapiji ako uspoređujemo MSM i druge putove prijenosa. (tablica 2)

Posebno smo izdvojili MSM način prijenosa. Interesantno je da je apsolutni broj toksičnosti kao razloga promjene terapije praktički isti kod MSM i ne MSM ispitanika. Uzimajući u obzir veći postotak MSM ispitanika u cijeloj kohorti ipak se vidi statistička razlika. Obzirom da znamo da se jedan dio bolesnika nije izjašnjavao kao MSM vjerojatno bi s apsolutno točnim epidemiološkim podacima i ovaj omjer bio nešto drugačiji. (tablica 2)

Broj koinficiranih bolesnika s hepatitisom B koji su nosioci HBsAg-a je u naših ispitanika bio relativno mali i nema značajnih statističkih razlika između ispitanika koji su imali toksičnost, druge razloge kao promjenu terapije ili nisu mijenjali terapiju. (tablica 2)

Broj koinficiranih bolesnika s hepatitisom C je tek nešto veći ali također ne dovoljno da bi se uočila značajna razlika između ispitanika koji su imali toksičnost, neki drugi razlog ili pak nisu mijenjali terapiju. (tablica 2)

Praktički svi promatrani ispitanici započeli su svoju antiretrovirusnu terapiju jednom od dvije najčešće kombinacije – 2 NRTI + 1 NNRTI 428 (58,5%) ili 2 NRTI + 1 PI 288 (39,3%). Zanimljiv broj počeo je nekim drugim kombinacijama 12 (1,6%) ili s 2 NRTI + 1 II 4 (0,5%) u promatranom razdoblju tako da one nisu imale utjecaja na promatrane kategorije. Interesantno je da je broj i postotak toksičnosti kod promjene terapije bio sličan za NNRTI 101 (46,8%) kao i za PI 109 (50,5%). Ipak broj bolesnika koji nisu imali promjenu terapije značajno je viši među ispitanicima koji su u kombinaciji imali NNRTI, njih 179 (69,4%) nasuprot samo 75 (29,1%) onih koju su se 3 godine zadržali na istoj kombinaciji PI i to je statistički značajno. (tablica 2)

Najčešća NRTI osnovica u naših ispitanika je kao što se vidi u tablici 1 kombinacija zidovudina i lamivudina (ZDV3TC) koju je dobilo 290 (39,6%) ispitanika. Potom slijedi

kombinacija stavudina i lamivudina (D4T3TC) koju je dobilo 189 (25,8%) ispitanika. Treća po redu je kombinacija abakavira i lamivudina (ABC3TC) kod 133 ispitanika (18,2%), a najrjeđe je primjenjivana kombinacija tenofovira i emtricitabina (TDFFTC), koja je i najkasnije ušla u primjenu u našoj skrbi, kod samo 82 ispitanika (16,9%). Neke druge kombinacije ili kombinacije bez 2 NRTI dobilo je svega 38 (5,2%) ispitanika. (tablica 1) Statistički postoji jasna razlika za pojedine kombinacije, a osobito se ističe D4T3TC koji odskače među udjelom onih koji su mijenjali terapiju dok je broj onih koju su ostali na terapiji najveći za novije kombinacije ABC3TC i TDFFTC. Najčešće propisivana kombinacija ZDV3TC pokazuje relativno visoki postotak u sve 3 grupe čime opravdava podatke o toksičnosti i potrebi za promjenom terapije ali i činjenicu da je postojao određeni broj bolesnika koji je ovu terapiju podnosio posve dobro. (tablica 2)

Razdoblje praćenja za ispitanike koji su ART započeli od 1998. do 2005. imalo je praktički jednak broj toksičnosti (107 ispitanika) kao razlog promjene kao i razdoblje od 2006. do 2013. (109 ispitanika). Obzirom da je u drugom razdoblju bilo puno više ispitanika ovo je statistički značajna razlika.

S druge strane u drugom razdoblju (2006.-2013.) puno je veći broj onih koji terapiju nisu mijenjali, čak 193 njih nisu imali promjena u prvih 3 godine nasuprot samo 65 onih koji terapiju nisu mijenjali, a započeli su ART od 1998. do 2005. U drugom razdoblju puno je veći i postotak i promjena zbog drugih razloga. (tablica 2)

Ukupno je umrlo 42 bolesnika (5,7%), što nije veliki broj i nema statistički značajne razlike među grupama onih koji su imali toksičnosti, druge razloge ili pak nisu mijenjali terapiju, a imali su smrtni ishod. (tablica 2)

U sljedećim tablicama (3,4,5 i 6) prikazan je broj svih modifikacija (promjena ili prekida terapije) ukupno, po razdobljima te prosječno po bolesniku.

**Tablica 3. Broj svih modifikacija za bolesnike koji su započeli ART od 1998. do 2013.**

<b>modifikacija</b>	<b>Učestalost</b>	<b>%</b>	<b>Učestalost kumulativno</b>	<b>% kumulativno</b>
<b>prekid</b>	122	15.7	122	15.7
<b>promjena</b>	657	84.3	779	100.00

Ukupno je zabilježeno 779 modifikacija terapije u cijelom razdoblju praćenja. Od toga je bilo 122 (15,7%) prekida terapije i 657 (84,3%) promjena terapije. (tablica 3). Ukupno zabilježenih 779 modifikacija na 732 ispitanika koju su praćeni prosječno iznosi 1,1 modifikacije po ispitaniku.

**Tablica 4. Broj svih modifikacija za bolesnike koji su ART započeli od 1998. do 2005.**

<b>modifikacija</b>	<b>Učestalost</b>	<b>%</b>	<b>Učestalost kumulativno</b>	<b>% kumulativno</b>
<b>prekid</b>	71	21.2	71	21.2
<b>promjena</b>	264	78.8	335	100.00

U prvom razdoblju, kod ispitanika koji su terapiju započeli od 1998. do 2005. godine, zabilježeno je ukupno 335 modifikacija i to 71 (21,2%) prekid i 264 (78,8%) promjene terapije. (tablica 4)



**Tablica 5. Broj svih modifikacija za bolesnike koji su ART započeli od 2006. do 2013.**

<b>modifikacija</b>	<b>Učestalost</b>	<b>%</b>	<b>Učestalost kumulativno</b>	<b>% kumulativno</b>
<b>prekid</b>	51	11.5	51	11.5
<b>promjena</b>	393	88.5	444	100.00

U drugom razdoblju, kod ispitanika koji su terapiju započeli od 2006. do 2013. godine, zabilježene su ukupno 444 modifikacije i to 51 (11,5%) prekid i 393 (88,5%) promjene terapije. (tablica 5)

**Tablica 6. Prosječan broj modifikacija po bolesniku po razdobljima**

<b>razdoblje</b>	<b>Broj ispitanika</b>	<b>Broj modifikacija</b>	<b>prosjek</b>	<b>N</b>
1998 do 2005	246	335.0	1.4	246
2006 to 2013	486	444.0	0.9	486

U prvom razdoblju je zabilježeno 335 modifikacija među ispitanicima (246) koji su terapiju započeli između 1998. i 2005. godine. U prosjeku se radi o 1,4 modifikacije po ispitaniku u ovom promatranom razdoblju. U drugom razdoblju u kojem smo pratili 486 ispitanika koji su terapiju započeli između 2006. i 2013. zabilježeno je 444 modifikacija ili 0,9 po ispitaniku. (tablica 6)

## PONOVNO ZAPOČINJANJE TERAPIJE (“restart”)

Ukupno je ponovnih započinjanja terapija bilo 65. I to 42 u prvom razdoblju praćenja, a duplo manje, 23 u drugom razdoblju praćenja. Obzirom da je u drugom razdoblju bilo duplo više praćenih ispitanika vidi se da je ponovno započinjanje bilo puno češće u prvom razdoblju praćenja.

U slijedećim tablicama (7, 8 i 9) opisani su razlozi modifikacija (promjena ili prekida terapije) u cijelom razdoblju praćenja, te po razdobljima 1998.-2005. i 2006.-2013.

**Tablica 7. Razlozi modifikacija ART-a u cijelom razdoblju praćenja**

<b>razlog</b>	<b>Učestalost</b>	<b>%</b>	<b>Učestalost kumulativno</b>	<b>% kumulativno</b>
<b>neuspjeh liječenja</b>	37	4.8	37	4.8
<b>dostupnost</b>	45	5.8	82	10.5
<b>drugo</b>	7	0.9	89	11.4
<b>bolesnik</b>	89	11.4	178	22.9
<b>liječnik</b>	303	38.9	481	61.8
<b>toksičnost</b>	298	38.3	779	100.00

Među razlozima za modifikaciju terapiju najčešći razlog su bile odluka liječnika u 303 slučaja (38,9%), zatim slijedi toksičnost terapije u 298 slučaja (38,3%). Treći razlog po redu je želja bolesnika u 89 slučajeva (11,4%) dok su nešto rjeđi razlozi bili dostupnost lijekova u 45 (5,8%) slučajeva i virološki neuspjeh liječenja u 37 (4,8%) slučajeva te još 7 (0,9%) drugih razloga. (tablica 7)

**Tablica 8. Razlozi modifikacija kod bolesnika koji su ART započeli u razdoblju od 1998. do 2005.**

razlog	Učestalost	%	Učestalost	
			kumulativno	% kumulativno
neuspjeh liječenja	16	4.8	16	4.8
dostupnost	35	10.5	51	15.3
drugo	5	1.5	56	16.8
bolesnik	31	9.2	87	26.0
liječnik	88	26.2	175	52.2
toksičnost	160	47.8	335	100.00

U prvom razdoblju praćenja (među ispitanicima koji su terapiju započeli između 1998. i 2005.) najčešći razlog za modifikaciju bila je toksičnost u 160 (47,8%) slučajeva. Zatim je slijedila odluka liječnika u 88 (26,2%) slučajeva. Podjednako su česti razlozi bili dostupnost terapije u 35 (10,5%) slučajeva i želja bolesnika u 31 (9,2%) slučajeva. Slijedio je virološki neuspjeh liječenja u 16 (4,8%) slučajeva te drugi razlozi u 5 (1,5%) slučajeva. (tablica 8)

**Tablica 9. Razlozi modifikacija kod bolesnika koji su ART započeli u razdoblju od 2006. do 2013.**

razlog	Učestalost	%	Učestalost	
			kumulativno	% kumulativno
neuspjeh liječenja	21	4.7	21	4.7
dostupnost	10	2.3	31	7.0
drugo	2	0.5	33	7.5
bolesnik	58	13.1	91	20.6
liječnik	215	48.4	306	69.0
toksičnost	138	31.0	444	100.0

U drugom razdoblju praćenja (među ispitanicima koji su terapiju započeli između 2006. i 2013.) najčešći razlog za modifikaciju bila je odluka liječnika u 215 (48,4%) slučajeva. Zatim je slijedila toksičnost u 138 (31,1%) slučajeva. Želja bolesnika bila je razlog u 58 (13,1%) slučajeva a slijedio je virološki neuspjeh liječenja u 21 (4,7%) slučaju. Dostupnost je bila razlog samo u 10 (2,3%) slučajeva a drugi razlozi tek u 2 (0,5%) slučaja. (tablica 9)

## MODIFIKACIJE TERAPIJE ZBOG TOKSIČNOSTI

Od 732 ispitanika njih 216 (29,5%) je imalo toksičnost antiretrovirusne terapije kao razlog promjene ili prekida ART-a.

Ukupan broj modifikacija antiretrovirusne terapije zbog toksičnosti je iznosio **298**. Prosječno je to 1,4 toksičnost po bolesniku koji su imali toksičnost kao razlog promjene terapije (njih 216)

**Tablica 10. Broj epizoda toksičnosti po bolesniku među onima koji su imali toksičnost u promatranom razdoblju**

Broj epizoda toksičnosti	Broj bolesnika	Postotak (%)
<b>1</b>	159	73.6
<b>2</b>	40	18.5
<b>3</b>	11	5.1
<b>4</b>	5	2.3
<b>6</b>	1	0.5

Od svih ispitanika koji su imali toksičnost antiretrovirusne terapije kao razlog promjene (216 ispitanika) njih 159 (73,6%) je imao jednu toksičnost, njih 40 (18,5%) je imalo dvije toksičnosti, njih 11 (5,1%) je imao 3 toksičnosti, njih 5 (2,3%) 4 toksičnosti, a jedan (0,5%) je imao čak 6 toksičnosti kao razlog za promjenu terapije u tijeku promatranog razdoblja. (tablica 10)

**Tablica 11. Srednja vrijednost promjena terapija zbog toksičnosti po bolesniku po razdobljima**

<b>razdoblje</b>	<b>Broj ispitanika</b>	<b>Broj toksičnosti</b>	<b>prosjek</b>	<b>Broj bolesnika</b>
1998. do 2005.	246	160.0	1.5	107
2006. do 2013.	486	138.0	1.3	109

U prvom promatranom razdoblju od 246 ispitanika njih 107 je imalo ukupno 160 modifikacija zbog toksičnosti antiretrovirusne terapije što čini prosjek od 1,5 modifikacija zbog toksičnosti među onima koji su imali toksičnost kao razlog modifikacije terapije. U drugom razdoblju u kojem je bilo više ispitanika (486), njih 109 je imalo ukupno 138 modifikacija zbog toksičnosti što daje prosjek od 1,3 modifikacije zbog toksičnosti među onima koji su imali toksičnost kao razlog modifikacije. (tablica 11)

Broj bolesnika koji su imali neku toksičnost kao i ukupan broj toksičnosti vrlo su slični u oba razdoblja. Ipak u drugom razdoblju slične brojke su postignute na puno veći broj uključenih ispitanika.

U tablici 12 navedne su vrste toksičnosti kao razlozi promjene ART-a kako smo ih bilježili u bazi podataka.

**Tablica 12. Vrsta toksičnosti kao razlog promjene antiretrovirusne terapije**

Vrsta toksičnosti	učestalost	%	Učestalost kumulativno	% kumulativno
SŽS	35	11.7	35	11.74
gastrointestinalna	70	23.5	105	35.23
hematološka	34	11.4	139	46.64
hepatotoksičnost	11	3.7	150	50.34
lipoatrofija	40	13.4	190	63.76
metabolička	15	5.0	205	68.79
neuropatija	43	14.4	248	83.22
osip/preosjetljivost	18	6.0	266	89.26
ostalo	7	2.4	273	91.61
bubrežna	25	8.4	298	100.00

SŽS – središnji živčani sustav

U naših ispitanika ukupno je zabilježeno 298 modifikacija antiretrovirusne terapije zbog toksičnog učinka. Najčešća toksičnost zbog koje je došlo do promjene terapije bila je gastrointestinalna u 70 (23,5%) zabilježenih slučajeva. Potom slijedi neuropatija u 43 slučaja (14,4%). Lipoatrofija je bila razlog promjene 40 puta (13,4%), toksičnost središnjeg živčanog sustava u 35 slučajeva (11,7%), hematološka toksičnost 34 puta (11,4%). Potom slijedi oštećenje bubrežne funkcije u 25 slučajeva (8,4%) te osip i/ili preosjetljivost kao razlog promjene u 18 slučajeva (6,0%). Metabolički razlozi bili su razlog promjene 15 puta (5,0%), a hepatotoksičnost u 11 slučajeva (3,7%). Svi ostali slučajevi zajedno čine još 7 slučajeva (2,4%) prekida antiretrovirusne terapije zbog neke toksičnosti. (tablica 12)

UKUPNO VRIJEME PRAĆENJA (uključuje vrijeme i kada osobe nisu bile na terapiji ali su bile praćene)

Ukupno vrijeme praćenja svih ispitanika u razdoblju od 1.1.1998. do 31.12.2016. iznosilo je **2024** godine. U prvom razdoblju (za ispitanike koji su ART započeli između 1998. i 2005. godine) vrijeme praćenja je iznosilo **657,5** godina a u drugom razdoblju (za ispitanike koji su ART započeli između 2006. i 2013.) vrijeme praćenja je iznosilo **1367** godina.

U tablici 13 opisano je vrijeme provedeno isključivo dok su ispitanici uzimali ART, a ne dok su bili praćeni ali nisu uzimali ART, zato su vremena praćenja nešto kraća nego ukupna vremena praćenja.

**Tablica 13. Vrijeme provedeno uzimajući ART-u u godinama - ukupno i prosječno po ispitaniku po razdobljima**

vrijeme	Ukupno god	Prosječno god	Ispitanici (n)
1998. do 2013.	1976.3	2.7	732
1998. do 2005.	638.3	2.6	246
2006. do 2013.	1338.1	2.8	486

Ukupno su svi ispitanici koji su započeli liječenje između 1998. i 2013. proveli 1976,3 godine na antiretrovirusnoj terapiji u prve 3 godine od početka uzimanja. U prosjeku je svaki bio 2,7 godina na terapiji. U prvom razdoblju u kojem su praćeni ispitanici koji su liječenje započeli između 1998. i 2005. godine, njih 246 provelo je 638,3 godine na antiretrovirusnoj terapiji što je u prosjeku 2,6 godina. U drugom razdoblju, za 486 ispitanika koji su liječenje započeli između 2006. i 2013. godine, prosjek je bio nešto veći, 2,8 godina provedenih na antiretrovirusnoj terapiji. (tablica 13)



Tablice 14 i 15 prikazuju vrijeme u godinama koje su bolesnici proveli uzimajući pojedine lijekove po spolu i razdobljima te broj bolesnika koji je uzimao pojedine lijekove i neke kombinacije lijekova u promatranom razdoblju.

**Tablica 14. Vrijeme provedeno uzimajući pojedine lijekove/kombinacije lijekova u godinama -ukupno, po spolu i po razdobljima započinjanja terapije**

Varijabla	Ukupno	Žene	Muškarci	1998. do 2005.	2006. do 2013.
zidovudin	667.6	82.2	585.4	354.2	313.4
stavudin	217.4	47.5	169.8	184.8	32.6
lamivudin	1673.9	208.4	1465.5	610.3	1063.6
abakavir	746.6	71.4	675.2	72.4	674.2
didanozin	63.2	13.5	49.8	19.5	43.8
zalcitabin	5.9	1.0	4.8	5.9	.
tenofovir	263.0	24.9	238.1	1.6	261.5
emtricitabin	263.0	24.9	238.1	1.6	261.5
nevirapin	176.1	20.4	155.7	62.6	113.5
efavirenz	989.2	115.0	874.2	237.4	751.8
indinavir	99.0	28.7	70.3	99.0	.
Indinavir+ritonavir	49.2	5.3	43.9	49.2	.
nelfinavir	33.5	6.1	27.4	33.5	.
lopinavir*	547.8	53.8	494.0	169.6	378.3
sakvinavir	0.5	.	0.5	0.5	.
ritonavir	4.0	.	4.0	4.0	.
raltegravir	75.8	11.2	64.6	.	75.8
darunavir*	39.2	9.0	30.2	.	39.2
dolutegravir	3.8	0.4	3.4	.	3.8
rilpivirin	0.1	.	0.1	.	0.1
zidovudin/lamivudin	660.7	81.2	579.5	347.3	313.4
stavudin/lamivudin	209.1	45.5	163.6	176.5	32.6
abakavir/lamivudin	743.3	71.1	672.1	70.2	673.1
tenofovir/emtricitabin	263.0	24.9	238.1	1.6	261.5

\*darunavir i lopinavir su se uzimali zajedno s ritonavinom

U tablici 14 prikazani su u godinama pojedini antiretrovirusni lijekovi i početne NRTI kombinacije za sve ispitanike u cijelom promatranom razdoblju, po spolu i podijeljeno u dva promatrana vremenska razdoblja (za one koji su liječenje započeli od 1998. do 2005. i za one koji su liječenje započeli od 2006. do 2013).

Pa je tako u cijelom promatranom razdoblju lijek koji su bolesnici najdulje uzimali lamivudin s 1673,9 godina, slijedi efavirenz s 989,2 godine, abakavir s 746,6 godina, zidovudin s 667,6 godina, lopinavir s 547,8 godina. Potom slijede tenofovir i emtricitabin s po 263 godine (ovi lijekovi su koformulirani i jedan se bez drugo nisu niti primjenjivali), stavudin s 217,4 godine i nevirapin sa 176,1 godinu zatvaraju skupinu lijekova s troznamenkastim iznosima godina terapije. Još su značajni bili indinavir (bez ritonavira) s 99 godina, indinavir s ritonavikom s 49,2 godine, raltegravir sa 75,8 godina, didanozin sa 63,2 godine, darunavir s 39,2 godine, nelfinavir s 33,5 godine, zalcitabin s 5,9 godina, ritonavir samostalno kao inhibitor proteaze 4,0 godine, dolutegravir 3,8 godine te sakvinavir s 0,5 godine i rilpivirin s 0,1 godinom.

Žene su kao i svi ispitanici zajedno najviše uzimale lamivudin 208,4 godina, slijedi efavirenz s 115,0 godina, zidovudin s 82,2 godine, abakavir sa 71,4 godine, lopinavir s 53,8 godina, stavudin sa 47,5 godina. Potom slijedi indinavir s 28,7 godina i indinavir s ritonavikom 5,3 godine. Tenofovir i emtricitabin s po 24,9 godina (ovi lijekovi su koformulirani i jedan se bez drugo nisu niti primjenjivali), i nevirapin s 20,4 godine. Još su dvoznamenkasti bili didanozin s 13,5 godina i raltegravir s 11,2 godine. Darunavir je imao 9,0 godina, nelfinavir 6,1 godinu, zalcitabin 1,0 godinu, a dolutegravir samo 0,4 godine. Sakvinavir i rilpivirin nisu primjenjivani kod žena među našim ispitanicima. (tablica 14)

Muškarci su kao i svi ispitanici najviše uzimali lamivudin s 1465,5 godina, slijedi efavirenz s 874,2 godine, abakavir sa 675,2 godine, zidovudin s 585,4 godine, lopinavir s 494,0 godine. Potom slijede tenofovir i emtricitabin s po 238,1 godinom (ovi lijekovi su koformulirani i jedan se bez drugo nisu niti primjenjivali), stavudin sa 169,8 godina i nevirapin sa 155,7 godinu zatvaraju skupinu lijekova s troznamenkastim iznosima godina terapije. Još su značajni bili indinavir (bez ritonavira) sa 70,3 godine, indinavir s ritonavikom sa 43,9 godina, raltegravir sa 64,6 godina, didanozin sa 49,8 godina, darunavir s 30,2 godine, nelfinavir s 27,4 godine, zalcitabin s 4,8 godina, ritonavir kao jedini inhibitor proteaze 4,0 godine, dolutegravir s 3,4 godine te sakvinavir s 0,5 godine i rilpivirin s 0,1 godinom. (tablica 14)

U prvom razdoblju u kojem su kroz najdulje 3 godine praćeni svi ispitanici koji su terapiju započeli između 1998. i 2005. (njih 246) ispitanici su najdulje uzimali lamivudin - 610,3 godina, potom slijedi zidovudin sa 354,2 godine pa efavirenz s 237,4 godine. Zatim su po učestalosti bili stavudin sa 184,8 godina i lopinavir sa 169,6 godina. Ostali lijekovi su bili ispod 100 godina : indinavir (bez ritonavira) 99 godine, indinavir s ritonavikom 49,2 godine, abakavir 72,4 godine, nevirapin 62,6 godina, nelfinavir s 33,5 godina te didanozin s 19,5 godina. Primjenjivani su i zalcitabin 5,9 godina, ritonavir kao samostalni inhibitor proteaze, tenofovir i emtricitabin po 1,6 godinu. Sakvinavir je zabilježen samo pola godine. Nisu primjenjivani raltegravir, darunavir dolutegravir i rilpivirin jer u tom razdoblju nisu bili dostupni u Hrvatskoj ili još nisu bili niti registrirani. (tablica 14)

U drugom razdoblju, u kojem su praćeni ispitanici koju su terapiju započeli između 2006. i 2013. (i završili ju najkasnije 31.12.2016.) imali smo 486 ispitanika. Ponovo je lijek koji su naši bolesnici najdulje uzimali lamivudin s 1063,6 godina, slijedi efavirenz sa 751,8 godina, a na trećem je mjestu abakavir sa 674,2 godine. Ostali su po učestalosti lopinavir s 378,3 godine, zidovudin s 313,4 godine, te tenofovir i emtricitabin (koformulirani pripravak) s po 261,5 godina. Iznad 100 godina terapije bio je i nevirapin (113,5 godina) dok su ostali ispod 100 godina redom : raltegravir sa 75,8 godina, didanozin sa 43,8 godina, darunavir s 39,2 godine te dolutegravir s 3,8 godina i rilpivirin s 0,1 godinom. U ovom razdoblju nisu se više primjenjivali indinavir (sam ili u kombinaciji s ritonavikom) nelfinavir, zalcitabin i sakvinavir koji su zabilježeni u prvom razdoblju praćenja. (tablica 14)

Ako se gledaju najčešće primjenjivane kombinacije nukleotidnih/nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (tzv. osnovice) onda su naši ispitanici u cijelom promatranom razdoblju najdulje vremena proveli uzimajući kombinaciju abakavira i lamivudina, 743,3 godine, potom slijedi kombinacija zidovudina i lamivudina sa 660,7 godina te kombinacije tenofovira i emtricitabina s 263 godine i stavudina s lamivudinom s 209,1 godinom. Podijeljeno po spolovima žene su najdulje uzimale kombinaciju zidovudina i lamivudina, 81,2 godine, potom slijedi kombinacija abakavira i lamivudina sa 71,1 godinom, zatim stavudin i lamivudin sa 45,5 godina, a najmanje su uzimale kombinaciju tenofovira i emtricitabina, samo 24,9 godina. (tablica 14)

Muškarci su najdulje uzimali kombinaciju abakavira i lamivudina, ukupno 672,1 godinu, potom slijedi kombinacija zidovudina i lamivudina s 579,5 godina, zatim tenofovir i

emtricitabin s 238,1 godinom dok su najmanje trošili kombinaciju stavudina i lamivudina, 163,6 godina. (tablica 14)

Interesantno je bilo vidjeti podjelu po razdobljima za najčešće osnovice nukleotidnih/nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze sa sve ispitanike. U prvom razdoblju ( za ispitanike koji su terapiju započeli između 1998. i 2005.) najviše je zastupljena kombinacija zidovudina i lamivudina s 347,3 godine, potom slijedi kombinacija stavudina i lamivudina sa 176,5 godina dok su kombinacije abakavira i lamivudina sa 70,2 godina i tenofovira s emtricitabinom 1,6 godina malo ili praktični nisu bile zastupljene. (tablica 14)

Situacija se naravno bitno izmijenila u drugom promatranom razdoblju (za one ispitanike koji su terapiju započeli između 2006. i 2013. godine) kada je uvjerljivo najčešća kombinacija abakavira i lamivudina sa 673,1 godinom koliko su ispitanici uzimali upravo ova dva lijeka. Slijedi kombinacija zidovudina i lamivudina sa 313,4 godine što je nešto manje nego u prvom razdoblju ali još uvijek značajno. Treća po redu je bila kombinacija tenofovira i emtricitabina s 261,5 godina dok je najmanje bila zastupljena kombinacija stavudina i lamivudina s tek 32,6 godine. (tablica 14)

**Tablica 15. Broj bolesnika koji je uzimao pojedine antiretrovirusne lijekove/kombinacije u cijelom razdoblju praćenja**

ART	učestalost	%	n
abakavir	366	50.00	732
abakavir/lamivudin	365	49.86	732
stavudin	221	30.19	732
stavudin/lamivudin	216	29.51	732
zalcitabin	19	2.60	732
didanozin	41	5.60	732
dolutegravir	6	0.82	732
darunavir*	28	3.83	732
efavirenz	436	59.56	732
emtricitabin	128	17.49	732
indinavir	54	7.38	732
indinavir s ritonaviro	52	7.10	732
lamivudin	669	91.39	732
lopinavir*	271	37.02	732
nelfinavir	31	4.23	732
nevirapin	120	16.39	732
raltegravir	46	6.28	732
rilpivirin	1	0.14	732
ritonavir	3	0.41	732
sakvinavir	1	0.14	732
tenofovir	128	17.49	732
tenofovir/emtricitabin	128	17.49	732
zidovudin	359	49.04	732
zidovudin/lamivudin	358	48.91	732

\*darunavir i lopinavir su se uzimali zajedno s ritonaviro

Od 732 bolesnika najviše je bolesnika ikada uzimalo lamivudin, njih 669 (91,4%). Slijedeći lijek po učestalosti uzimanja bio je efavirenz kod 436 bolesnika (59,6%). Nakon toga po učestalosti slijede nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze abakavir s 366 (50,0%) i zidovudin s 359 (49,0%) bolesnika, inhibitor proteaze lopinavir kod 271 (37,0%) bolesnika te još 3 nukleozidna/nukleotidna inhibitora reverzne transkriptaze, stavudin kod 221 (30,2%), tenofovir i emtricitabin kod 128 (17,5%) bolesnika (zadnja dva lijeka su u koformuliranom pripravku tako da uvijek imaju iste brojeve). Nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze nevirapin uzimalo je njih 120 (16,4%), inhibitor proteaze indinavir bez ritonavira uzimala su 54 (7,4%) bolesnika, a 52 (7,1%) ih je uzimalo indinavir s ritonavirirom. (tablica 15)

Sve ostale lijekove je uzimalo manje od 100 bolesnika. Pa je tako u promatranom razdoblju ukupno njih 46 (6,3%) bilo na raltegraviru, 41 (5,6%) na didanozinu, 31 (4,2%) na nelfinaviru, 28 (3,8%) na darunaviru, 19 (2,6%) na zalcitabinu, 6 (0,8%) na dolutegraviru, 3 (0,4%) na ritonaviru kao jedinom inhibitoru proteaze, te po jedan (0,1%) na sakvinaviru i rilpivirinu. (tablica 15)

Neke kombinacije nukleotidnih/nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze su bile uobičajene, a neke čak fiksne u jednoj tableti, pa su zbog svoje učestalosti također prikazane. Tako je najčešća takva osnovica bila kombinacija abakavira i lamivudina kod 365 (49,9%) bolesnika, što je praktički polovica svih koji su uzimali antiretrovirusnu terapiju u promatranom razdoblju. Tek nešto manja brojka je onih koji su uzimali fiksnu kombinaciju zidovudina i lamivudina, njih 358 (48,9%). Slijede kombinacija stavudina i lamivudina kod 216 (29,5%) bolesnika i fiksna kombinacija tenofovira i emtricitabina kod 128 (17,5%) bolesnika. (tablica 15)

U tablicama 16-22 prikazane su stope incidencije toksičnosti koja je dovela do promjene terapije na 100 godina praćenja za odabrane lijekove koji su najčešće korišteni kod naših ispitanika i to za sve ispitanike, podijeljeno na razdoblja za sve ispitanike uz omjer incidencije toksičnosti za razdoblja. Zatim su prikazane stope incidencije toksičnosti koje su dovele do promjene terapije za žene i muškarce posebno uz omjer incidencije toksičnosti između spolova.

**Tablica 16. Stopa incidencije toksičnosti koja je dovela do promjene terapije za sve ispitanike na 100 godina praćenja za odabrane lijekove**

Lijek	Stopa incidencije	Donja granica 95% raspona pouzdanosti	Gornja granica 95% raspona pouzdanosti
zidovudin	7.8	5.9	10.2
stavudin	33.1	26.3	41.7
abakavir	1.5	0.8	2.7
tenofovir	3.8	2.0	7.1
nevirapin	10.2	6.4	16.2
efavirenz	4.7	3.5	6.2
indinavir	19.6	13.6	28.2
lopinavir*	8.8	6.6	11.6

*\*lopinavir se primjenjivao koformuliran s ritonavinom*

Stopa incidencije toksičnosti koja je rezultirala promjenom terapije za sve ispitanike na 100 godina praćenja za zidovudin iznosila je 7,8 uz 95% interval pouzdanosti (IP) 5,9 -10,2; za stavudin je bila 33,1 (95% IP 26,3 – 41,7), za abakavir je iznosila 1,5 (95% IP 0,8 – 2,7), za tenofovir je bila 3,8 (95% IP 2,0 – 7,1), za nevirapin je iznosila 10,2 (95% IP 6,4-16,2) za efavirenz je bila 4,7 (95% IP 3,5 -6,2) za indinavir 19,6 (95% IP 13,6-28,2) i za lopinavir 8,8 (95% IP 6,6 -11,6). (tablica 16)

**Tablica 17. Stopa incidencije toksičnosti koja je dovela do promjene terapije za ispitanike koji su terapiju započeli između 1998. i 2005. na 100 godina praćenja za odabrane lijekove**

Lijek	Stopa incidencije	Donja granica 95% raspona pouzdanosti	Gornja granica 95% raspona pouzdanosti
zidovudin	7.1	4.8	10.4
stavudin	30.3	23.3	39.4
abakavir	2.8	0.7	11.0
nevirapin	9.6	4.3	21.3
efavirenz	8.8	5.8	13.6
indinavir	19.6	13.6	28.2
lopinavir *	7.1	4.0	12.5

*\*lopinavir se primjenjivao koformuliran s ritonavirovom*

Stopa incidencije toksičnosti koja je dovela do promjene terapije za ispitanike koji su terapiju započeli u razdoblju od 1998 do 2005 na 100 godina praćenja za zidovudin iznosila je 7,1 (95% IP 4,8 -10,4), za stavudin je bila 30,3 (95% IP 23,3 – 39,4), za abakavir je iznosila 2,8 (95% IP 0,7 – 11,0), za nevirapin je iznosila 9,6 (95% IP 4,3-21,3) za efavirenz je bila 8,8 (95% IP 5,8 -13,6) za indinavir 19,6 (95% IP 13,6-28,2) i za lopinavir 7,1 (95% IP 4,0 -12,5). (tablica 17)



**Tablica 18. Stopa incidencije toksičnosti koja je dovela do promjene terapije za ispitanike koji su terapiju započeli između 2006. i 2013. na 100 godina praćenja za odabrane lijekove**

Lijek	Stopa incidencije	Donja granica 95% raspona pouzdanosti	Gornja granica 95% raspona pouzdanosti
zidovudin	8.6	5.9	12.6
stavudin	49.1	30.1	80.1
abakavir	1.3	0.7	2.6
tenofovir	3.8	2.1	7.1
nevirapin	10.6	6.0	18.6
efavirenz	3.3	2.2	4.9
lopinavir*	9.5	6.9	13.2

*\*lopinavir se primjenjivao koformuliran s ritonaviirom*

Stopa incidencije toksičnosti koja je dovela do promjene terapije za ispitanike koji su terapiju započeli u razdoblju od 2006 do 2013 na 100 godina praćenja za zidovudin iznosila je 8,6 (95% IP 5,9 -12,6), za stavudin je bila 49,1 (95% IP 30,1 – 80,1), za abakavir je iznosila 1,3 (95% IP 0,7 – 2,6), za tenofovir je bila 3,8 (95% IP 2,1 – 7,1), za nevirapin je iznosila 10,6 (95% IP 6,0-18,6) za efavirenz je bila 3,3 (95% IP 2,2 -4,9) i za lopinavir 9,5 (95% IP 6,9 - 13,2). (tablica 18)

**Tablica 19. Omjer stopa incidencija toksičnosti koja je dovela do promjene terapije za oba razdoblja (referentna kategorija je razdoblje od 1998. do 2005.) za odabrane lijekove**

Lijek	Omjer stopa incidencije	Donja granica 95% raspona pouzdanosti	Gornja granica 95% raspona pouzdanosti	P
zidovudin	0.82	0.48	1.41	0.473
stavudin	0.62	0.35	1.08	0.089
abakavir	2.07	0.45	9.58	0.352
nevirapin	0.91	0.34	2.42	0.846
efavirenz	2.66	1.49	4.75	<b>0.001</b>
lopinavir*	0.74	0.39	1.43	0.374

*\*lopinavir se primjenjivao koformuliran s ritonavirovom*

Usporedbom stopa incidencije toksičnosti za razdoblja 1998 -2005 i 2006 -2013 dolazimo do omjera stopa incidencija za zidovudin od 0,82 (95% IP 0,48 – 1,41) što nije statistički signifikantno. Omjer stopa incidencije za stavudin je 0,62 (95% IP 0,35-1,08) što nije statistički značajno ali je blizu (P=0.089). Omjer stopa incidencije za abakavir je 2.07 (95% IP 0,45-9,58) što nije statistički značajno. Omjer stopa incidencije za nevirapin je 0,91 (95% IP 0,34-2,42) što nije statistički značajno. Omjer stopa incidencije za efavirenz je 2,66 (95% IP 1,49-4,75) što je statistički značajno (P=0.001). Omjer stopa incidencije za lopinavir je 0,74 (95% IP 0,39-1,43) što nije statistički značajno. (tablica 19)

**Tablica 20. Stopa incidencije toksičnosti koja je dovela do promjene terapije za muškarce u cijelom razdoblju na 100 godina praćenja za odabrane lijekove**

Lijek	Stopa incidencije	Donja granica 95% raspona pouzdanosti	Gornja granica 95% raspona pouzdanosti
zidovudin	7.0	5.2	9.5
stavudin	33.0	25.4	42.9
abakavir	1.5	0.8	2.8
tenofovir	3.8	2.0	7.3
nevirapin	8.3	4.8	14.4
efavirenz	4.2	3.1	5.8
indinavir	21.0	14.1	31.4
lopinavir*	8.3	6.1	11.3

*\*lopinavir se primjenjivao koformuliran s ritonavirovom*

Stopa incidencije toksičnosti za sve muškarce na 100 godina praćenja za zidovudin iznosila je 7,0 (95% IP 5,2 -9,5), za stavudin je bila 33,0 (95% IP 25,4 – 42,9), za abakavir je iznosila 1,5 (95% IP 0,8 – 2,8), za tenofovir je bila 3,8 (95% IP 2,0 – 7,3), za nevirapin je iznosila 8,3 (95% IP 4,8-14,4) za efavirenz je bila 4,2 (95% IP 3,1 -5,8) za indinavir 21,0 (95% IP 14,1-31,4) i za lopinavir 8,3 (95% IP 6,1 -11,3). (tablica 20)

**Tablica 21. Stopa incidencije toksičnosti koja je dovela do promjene terapije za žene u cijelom razdoblju na 100 godina praćenja za odabrane lijekove**

Lijek	Stopa incidencije	Donja granica 95% raspona pouzdanosti	Gornja granica 95% raspona pouzdanosti
zidovudin	13.4	7.4	24.2
stavudin	33.6	20.6	54.9
abakavir	1.4	0.2	9.9
tenofovir	4.0	0.6	28.5
nevirapin	24.6	10.2	59.0
efavirenz	7.8	4.1	15.0
indinavir	14.7	6.1	35.3
lopinavir*	13.0	6.2	27.3

*\*lopinavir se primjenjivao koformuliran s ritonavirovom*

Stopa incidencije toksičnosti za sve žene na 100 godina praćenja za zidovudin iznosila je 13,4 (95% IP 7,4 -24,2), za stavudin je bila 33,6 (95% IP 20,6 – 54,9), za abakavir je iznosila 1,4 (95% IP 0,2 – 9,9), za tenofovir je bila 4,0 (95% IP 0,6 – 28,5), za nevirapin je iznosila 24,6 (95% IP 10,2-59,0) za efavirenz je bila 7,8 (95% IP 4,1 -15,0) za indinavir 14,7 (95% IP 6,1-35,3) i za lopinavir 13,0 (95% IP 6,2 -27,3). (tablica 21)

**Tablica 22. Omjer stopa incidencija toksičnosti koja je dovela do promjene terapije za oba spola (referentna kategorija je muški spol) za odabrane lijekove**

Lijek	Omjer stopa incidencije	Donja granica 95% raspona pouzdanosti	Gornja granica 95% raspona pouzdanosti	P
zidovudin	1.91	0.98	3.72	0.056
stavudin	1.02	0.59	1.78	0.943
abakavir	0.95	0.12	7.39	0.958
tenofovir	1.06	0.13	8.38	0.955
nevirapin	2.94	1.05	8.25	<b>0.040</b>
efavirenz	1.85	0.89	3.83	0.098
indinavir	0.70	0.27	1.83	0.466
lopinavir*	1.57	0.70	3.49	0.272

*\*lopinavir se primjenjivao koformuliran s ritonavirovom*

Usporedbom stopa incidencije toksičnosti za spolove muški i ženski dolazimo do omjera stopa incidencije za zidovudin od 1,91 (uz 95% IP 0,98 – 3,72) što je blizu statističke značajnosti (P=0.056). Omjer stopa incidencije za stavudin je 1,02 (95% IP 0,59-1,78) što nije statistički značajno. Omjer stopa incidencije za abakavir je 0.95 (95% IP 0,12-7,39) što nije statistički značajno. Omjer stopa incidencije za tenofovir je 1,06 (95% IP 0,13-8,38) što nije statistički značajno. Omjer stopa incidencije za nevirapin je 2,94 (95% IP 1,05-8,25) što jest statistički značajno (P=0,04). Omjer stopa incidencije za efavirenz je 1,85 (95% IP 0,89-3,83) što nije statistički značajno. Omjer stopa incidencije za indinavir je 0,70 (95% IP 0,27-1,83) što nije statistički značajno. Omjer stopa incidencije za lopinavir je 1,57 (95% IP 0,70-3,49) što nije statistički značajno. (tablica 22)

U tablicama 23 i 24 prikazane su stope incidencije toksičnosti koja je dovela do promjene terapije na 100 godina praćenja za sve ispitanike, podijeljeno po spolovima za različita vremena praćenja (ukupno i podijeljeno na razdoblja početka terapije 1998. do 2005. i 2006. do 2013.) kao i omjeri stopa incidencije za toksičnost za razdoblja praćenja i spolove ukupno i po razdobljima praćenja.

**Tablica 23. Vrijednosti su stope incidencije toksičnosti koja je dovela do promjene terapije na 100 godina praćenja (uz 95% intervale pouzdanosti) za sve ispitanike, po spolovima u različitim vremenima praćenja ovisno o razdoblju početka terapije**

<b>Oba spola zajedno</b>	<b>Muški</b>	<b>Ženski</b>	<b>Razdoblje početka terapije ispitanika</b>
15,03 (13,41-16,84)			1998. -2013.
		24,74 (19,21-31,87)	1998. -2013.
	13,67 (12,04-15,53)		1998. -2013.
25,07 (21,47-29,28)			1998. -2005.
		38,24 (28,73-50,89)	1998. -2005.
	21,93 (18,24-26,37)		1998. -2005.
10,24 (8,66-12,11)			2006.-2013.
		10,87 (6,31-18,72)	2006.-2013.
	10,18 (8,53-12,13)		2006.-2013.

Stopa incidencije toksičnosti za sve bolesnike na 100 godina praćenja iznosi 15,03 (uz 95% IP 13,41 – 16,84)

Stopa incidencije toksičnosti za žene za 100 godina praćenja iznosi 24,74 (uz 95% IP 19,21 – 31,87)

Stopa incidencije toksičnosti za muškarce za 100 godina praćenja iznosi 13,67 (uz 95% IP 12,04 – 15,53)

Stopa incidencije toksičnosti za sve ispitanike za 100 godina praćenja u prvom razdoblju (započeli ART između 1998. i 2005.) iznosila je 25,07 (uz 95% IP 21,48 – 29,28)

Stopa incidencije toksičnosti za žene za 100 godina praćenja u prvom razdoblju (započele ART između 1998. i 2005.) iznosila je 38,24 (uz 95% IP 28,73 – 50,89)

Stopa incidencije toksičnosti za muškarce za 100 godina praćenja u prvom razdoblju (započeli ART između 1998. i 2005.) iznosila je 21,93 (uz 95% IP 18,24 – 26,37)

Stopa incidencije toksičnosti za sve ispitanike za 100 godina praćenja u drugom razdoblju (započeli ART između 2006. i 2013.) iznosila je 10,24 (uz 95% IP 8,66 – 12,11)

Stopa incidencije toksičnosti za žene za 100 godina praćenja u drugom razdoblju (započele ART između 2006. i 2013.) iznosila je 10,87 (uz 95% IP 6,31 – 18,72)

Stopa incidencije toksičnosti za muškarce za 100 godina praćenja u drugom razdoblju (započeli ART između 2006. i 2013.) iznosila je 10,18 (uz 95% IP 8,53 – 12,13)

**Tablica 24. Vrijednosti su omjeri stopa incidencije za toksičnost za razdoblja praćenja i spolove ovisno o razdoblju praćenja**

	Vrijednost omjera stope incidencije (95% interval pouzdanosti)	P
Omjer stope incidencije za dva razdoblja (1998.-2005./2006.-2013.) za sve ispitanike	2,45 (1,95-3,08)	<0,001
Omjer stope incidencije u odnosu žena i muškaraca u razdoblju 1998.-2013.	1,81 (1,36-2,40)	<0,001
Omjer stope incidencije u odnosu žena i muškaraca u razdoblju 1998.-2005.	1,74 (1,24-2,45)	0,001
Omjer stope incidencije u odnosu žena i muškaraca u razdoblju 2006.-2013.	1,07 (0,60-1,89)	0,821

Omjer stopa incidencije rizika za promjenu terapije radi toksičnosti između dva razdoblja praćenja (prvo razdoblje je referentno) je iznosila 2,45 uz interval pouzdanosti (IP) 1,95-3,08 što je statistički značajno.

Omjer stopa incidencije za promjenu terapije radi toksičnosti ovisno o spolu (Ž/M) iznosila je 1,81 uz interval pouzdanosti od 1,36 – 2,4 i bila je statistički značajna.

Omjer stopa incidencije za promjenu terapije radi toksičnosti ovisno o spolu (Ž/M) u prvom razdoblju praćenja (za ispitanike koji su započeli ART od 1998. do 2005.) iznosila je 1,74 uz interval pouzdanosti od 1,24 – 2,45 i bila je statistički značajna.

Omjer stopa incidencije za promjenu terapije radi toksičnosti ovisno o spolu (Ž/M) u drugom razdoblju praćenja (za ispitanike koji su započeli ART od 2006. do 2013.) iznosila je 1,07 uz interval pouzdanosti od 0,60 – 1,89 i nije bila statistički značajna.



## MULTIVARIJATNA ANALIZA

U tablicama 25 -30 prikazani su rezultati multivarijatne analize. Glavni ishod u našoj studiji je promjena terapije zbog toksičnosti ili nepodnošenja. Ishod je inicijalno podijeljen u 3 kategorije (bez promjene terapije, promjena zbog toksičnosti ili nepodnošenja i druge promjene). Koristili smo regresijsku analizu s vremenom kao kategoričkom varijablom u modelu uspoređujući rizike i ponavljajuće događaje, koristeći mjesec kao vremensko razdoblje. Usporedili smo promjene terapije zbog toksičnosti s onima bez promjene a cenzurirali smo promjene terapije kada razlog promjena nije bila toksičnost. Gruba (preliminarna) analiza je napravljena uključujući slijed i vrijeme događaja (u mjesecima) i jednu fiksnu ili varijablu ovisnu o vremenu. Fiksne varijable su bile spol, dob pri početku antiretrovirusne terapije, pripadnost rizičnoj grupi za prijenos HIV infekcije (MSM prema onima koji nisu MSM), mjesto stanovanja (oni koji žive u Zagrebu i neposrednoj okolini prema ostalima), klinička dijagnoza AIDS-a prije ili u trenutku početka antiretrovirusne infekcije, početni broj CD4+ limfocita T, početna vrijednost HIV 1 RNK viremije ( $<5 \log 10$  prema  $>$  ili  $= 5 \log 10$ ), kalendarsko razdoblje početka antiretrovirusne terapije (1998-2005 prema 2006-2013), seropozitivitet na hepatitis C i pozitivan HBsAg. Varijable s mogućim prediktivnim utjecajem koje su imale  $P < 0.25$  u gruboj analizi bile su uključene u multivarijatni model. Spol, dob i kombinacije antiretrovirusne terapije bili su uključeni u sve multivarijatne modele. Konstruirali smo odvojene modele za različita vremena praćenja (0-3, 0-12 i 12-36 mjeseci) za pojedinu kombinaciju lijekova.

**Tablica 25. Omjer ugroženosti (hazard ratio) za promjenu ART-a zbog toksičnosti - „gruba“\* analiza za razdoblje 0 - 3 mj**

varijabla	Omjer ugroženosti	Donja granica 95% raspona pouzdanosti	Gornja granica 95% raspona pouzdanosti	P	vrijeme
Dob kod započinjanja ART-a za svakih 10 godina	1.41	1.21	1.63	<0.001	0-3mj
AIDS prije ART-a ne vs da	0.86	0.58	1.26	0.432	0-3mj
2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI	0.79	0.55	1.14	0.217	0-3mj
Drugo vs 2NRTI+1NNRTI	1.29	0.61	2.74	0.505	0-3mj
CD4 limfociti T početni	0.89	0.78	1.02	0.097	0-3mj
HBsAg poz vs neg	0.52	0.18	1.48	0.221	0-3mj
HCV poz vs neg	0.52	0.23	1.21	0.130	0-3mj
log10 viremije 0 vs 1**	1.03	0.69	1.54	0.891	0-3mj
D4T vs ABC ili TDF	2.91	1.68	5.06	<0.001	0-3mj
ZDV vs ABC ili TDF	2.46	1.41	4.28	0.001	0-3mj
Drugo vs ABC ili TDF	2.23	1.03	4.81	0.041	0-3mj
MSM vs ne MSM	0.73	0.50	1.05	0.094	0-3mj
Spol ž vs m	2.05	1.35	3.13	<0.001	0-3mj
CD4 limfociti T (ovisno o vremenu***)	0.87	0.78	0.96	0.007	0-3mj
2006. do 2013. vs 1998. do 2005.	0.80	0.55	1.15	0.225	0-3mj
Prebivalište Zagreb vs ne Zagreb	1.12	0.77	1.66	0.542	0-3mj

ART – antiretrovirusna terapija, NRTI – nukleotidni/nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, PI – inhibitori proteaze, NNRTI – nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, D4T – stavudin, ABC – abakavir, TDF – tenofovir, ZDV – zidovudin, MSM – muškarci koji imaju spolne odnose s drugim muškarcima, HBsAg (hepatitis B površni antigen), HCV (hepatitis C virus)

\*Gruba analiza uključuje slijed, vrijeme u mjesecima i jednu varijablu

\*\*viremija HIV-1 RNK prikazana je kao kategorička varijabla gdje je 0 < 100 000 kopija virusa/ml a 1=> 100 000 kopija virusa/ml plazme.

\*\*\*CD4 limfociti T– porast CD4 limfocita T za 100 smanjuje omjer ugroženosti za promjenu terapije zbog toksičnosti

Varijable koje su se pokazale statistički značajnima u preliminarnoj “gruboj” analizi promjena antiretrovirusne terapije zbog toksičnosti u prva 3 mjeseca (kao razdjelnicu za uključanje u multivarijatnu analizu korišten je  $P \leq 0,25$ ) bile su starija dob u odnosu na mlađu, upotreba 2 nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI) uz jedan inhibitor proteaze (PI), bazična vrijednost CD4 limfocita T, HBsAg pozitivitet u odnosu na negativnu vrijednost kao i HCV pozitivitet u odnosu na HCV negativan nalaz. Značajni su dalje bili upotreba stavudina, zidovudina ili neke druge kombinacije u odnosu na upotrebu abakavira ili tenofovira. Način prijenosa HIV-a, da li su osobe HIV dobile spolnim odnosom dva muškarca u odnosu na bilo koji drugi način prijenosa također je bio statistički značajan. Isto tako i ženski spol u odnosu na muški spol te porast CD4 limfocita T za 100 te početak terapije u drugom promatranom razdoblju (2006 do 2013) u odnosu na prvo razdoblje (1998 do 2005).

Sve varijable ( $P \leq 0,25$ ) kao i sve varijable koje uključuju spol, dob i ART uvrstili smo u multivarijatnu analizu.

U tablici 26 prikazani su rezultati multivarijatne analize za promjenu antiretrovirusne terapije zbog toksičnosti za razdoblje prva 3 mjeseca praćenja.

**Tablica 26. Omjer ugroženosti (hazard ratio) za promjenu ART-a zbog toksičnosti - multivarijatna analiza za razdoblje 0 - 3 mjeseca**

Varijabla	Omjer ugroženosti	Donja granica 95% raspona pouzdanosti	Gornja granica 95% raspona pouzdanosti	P	vrijeme
Dob kod započinjanja ART-a za svakih 10 godina	1.31	1.13	1.52	<0.001	0-3mj
2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI	0.73	0.48	1.10	0.134	0-3mj
Drugo vs 2NRTI+1NNRTI	1.10	0.46	2.64	0.830	0-3mj
CD4 limfociti T (*ovisno o vremenu)	0.95	0.85	1.07	0.431	0-3mj
D4T vs ABC ili TDF	2.97	1.58	5.57	<0.001	0-3mj
ZDV vs ABC ili TDF	2.90	1.62	5.17	<0.001	0-3mj
Drugo vs ABC ili TDF	2.21	1.03	4.75	0.042	0-3mj
MSM vs ne MSM	1.20	0.72	1.97	0.487	0-3mj
2006. do 2013. vs 1998. do 2005.	1.36	0.87	2.13	0.180	0-3mj
HBsAg poz vs neg	0.72	0.26	2.03	0.534	0-3mj
HCV poz vs neg	0.75	0.32	1.77	0.510	0-3mj
spol Ž vs M	2.13	1.24	3.67	0.007	0-3mj

ART – antiretrovirusna terapija, NRTI – nukleotidni/nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, PI – inhibitori proteaze, NNRTI – nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, D4T – stavudin, ABC – abakavir, TDF – tenofovir, ZDV – zidovudin, MSM – muškarci koji imaju spolne odnose s drugim muškarcima, HBsAg (hepatitis B površni antigen), HCV (hepatitis C virus)

\*CD4 limfociti T– porast CD4 limfocita T za 100 smanjuje omjer ugroženosti za promjenu terapije zbog toksičnosti

U multivarijatnoj analizi promjene terapije zbog toksičnosti u prva 3 mjeseca praćenja starija dob bolesnika za 10 godina bila je faktor koji je imao veći rizik promjena antiretrovirusne terapije zbog toksičnosti uz omjer ugroženosti od 1,31 (95% interval pouzdanosti (IP) 1,13-1,52) uz  $P < 0.001$ . Dakle na svakih 10 godina starosti omjer ugroženosti je veći za 31%.

Kombinacija nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI) i inhibitora proteaze (PI) u odnosu na kombinaciju NRTI i nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NNRTI) kao i neka druga kombinacija u odnosu na NRTI/NNRTI te povećanje CD4 limfocita T za 100 limfocita više nisu se pokazali statistički značajnim kod promjena zbog toksičnosti u prva 3 mjeseca praćenja u multivarijatnoj analizi.

Upotreba stavudina (D4T) i zidovudina (ZDV) u odnosu na abakavir (ABC) ili tenofovir (TDF) u početnoj kombinaciji NRTI-a pokazala se statistički značajnim uz omjer ugroženosti od 2,97 (95% IP od 1,58-5,57) i  $P < 0.001$  za D4T i omjer ugroženosti od 2,90 (95% IP 1,62-5,17) i  $P < 0,001$  za zidovudin. Neka druga kombinaciju u odnosu na ABC ili TDF također je bila statistički značajna iako uz veći  $P=0,042$  i manji omjer ugroženosti od 2,21 (95% IP 1,03-4,75) za promjenu zbog toksičnosti u prva 3 mjeseca praćenja u multivarijatnoj analizi.

Način prijenosa (MSM u odnosu na druge načine prijenosa), zatim početak terapije u drugom vremenskom razdoblju (2006 do 2013) u odnosu na prvo (1998 do 2005) kao ni HBsAg pozitivitet u odnosu na negativnu vrijednosti ili pozitivitet na HCV u odnosu na ispitanike bez antitijela na HCV nisu se pokazali statistički značajnim u prva 3 mjeseca praćenja u našem multivarijatnom modelu.

Žene su imale statistički značajno veći omjer ugroženosti od 2,13 (95% IP 1,24 -3,67) u odnosu na muškarce za promjenu terapije zbog toksičnosti uz  $P=0,007$  prva 3 mjeseca praćenja u multivarijatnom modelu.

**Zaključno:** U multivarijatnom modelu, varijable za koje se utvrdilo da povećavaju omjer ugroženosti za promjenu terapije zbog toksičnosti u prva 3 mjeseca praćenja su za 10 godina starija dob uz HR 1,31 (1,13-1,52), upotreba stavudina uz HR 2,97 (95% IP 1,58-5,57), upotreba zidovudina uz HR 2,90 (95%IP 1,62-5,17), upotreba neke druge NRTI kombinacije u odnosu na ABC ili TDF uz HR 2,21 (95% IP 1,03-4,75) te ženski spol uz HR 2,13 (95% IP 1,24 -3,67).

Tablica 27 prikazuje „grubu“ analizu za promjenu antiretrovirusne terapije zbog toksičnosti za prvih 12 mjeseci praćenja.

**Tablica 27. Omjer ugroženosti (hazard ratio) za promjenu ART-a zbog toksičnosti - „gruba“\* analiza za razdoblje 0 - 12 mj**

varijabla	Omjer ugroženosti	Donja granica 95% raspona pouzdanosti	Gornja granica 95% raspona pouzdanosti	P	Vrijeme
Spol ž vs M	2.08	1.43	3.03	<0.001	0-12mj
Dob kod započinjanja ART-a svakih 10 godina	1.42	1.26	1.59	<.0001	0-12mj
AIDS prije ART-a ne vs da	0.83	0.59	1.15	0.270	0-12mj
MSM vs ne MSM	0.70	0.51	0.94	0.022	0-12mj
Početni CD4 limfociti T	0.88	0.79	0.98	0.019	0-12mj
HBsAg poz vs neg	0.50	0.17	1.49	0.216	0-12mj
HCV poz vs neg	0.64	0.34	1.18	0.157	0-12mj
log10 viremije 0 vs 1**	1.18	0.84	1.63	0.337	0-12mj
CD4 limfociti T (ovisno o vremenu)***	0.84	0.77	0.91	<0.001	0-12mj
Prebivalište Zagreb vs ne iz Zagreba)	1.07	0.76	1.50	0.676	0-12mj
2NRTI+1PI vs drugo (0-1mj)	0.73	0.28	1.86	0.509	0-12mj
2NRTI+1PI vs drugo (1-2mj)	0.81	0.37	1.73	0.583	0-12mj
2NRTI+1PI vs drugo (2-3mj)	0.89	0.47	1.68	0.726	0-12mj
2NRTI+1PI vs drugo (3-4mj)	0.99	0.55	1.75	0.965	0-12mj
2NRTI+1PI vs drugo (4-5mj)	1.09	0.56	2.00	0.777	0-12mj

<b>varijabla</b>	<b>Omjer ugroženosti</b>	<b>Donja granica 95% raspona pouzdanosti</b>	<b>Gornja granica 95% raspona pouzdanosti</b>	<b>P</b>	<b>Vrijeme</b>
<i>2NRTI+1PI vs drugo (5-6mj)</i>	1.21	0.58	2.47	0.607	0-12mj
<i>2NRTI+1PI vs drugo (6-7mj)</i>	1.33	0.55	3.21	0.519	0-12mj
<i>2NRTI+1PI vs drugo (7-8mj)</i>	1.48	0.50	4.28	0.473	0-12mj
<i>2NRTI+1PI vs drugo (8-9mj)</i>	1.63	0.45	5.80	0.449	0-12mj
<i>2NRTI+1PI vs drugo (9-10mj)</i>	1.8	0.41	7.93	0.434	0-12mj
<i>2NRTI+1PI vs drugo (10-11mj)</i>	1.99	0.36	10.90	0.425	0-12mj
<i>2NRTI+1PI vs drugo (11-12mj)</i>	2.21	0.32	15.04	0.419	0-12mj
<i>2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (0-1mj)</i>	0.61	0.39	0.93	0.024	0-12mj
<i>2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (1-2mj)</i>	0.78	0.54	1.12	0.185	0-12mj
<i>2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (2-3mj)</i>	1.01	0.73	1.39	0.945	0-12mj
<i>2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (3-4mj)</i>	1.31	0.94	1.81	0.105	0-12mj
<i>2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (4-5mj)</i>	1.69	1.16	2.45	0.006	0-12mj
<i>2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (5-6mj)</i>	2.19	1.39	3.41	0.001	0-12mj

<b>varijabla</b>	<b>Omjer ugroženosti</b>	<b>Donja granica 95% raspona pouzdanosti</b>	<b>Gornja granica 95% raspona pouzdanosti</b>	<b>P</b>	<b>Vrijeme</b>
2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (6- 7mj)	2.83	1.64	4.84	<0.001	0-12mj
2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (7- 8mj)	3.65	1.92	6.94	<0.001	0-12mj
2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (8- 9mj)	4.72	2.22	10.01	<0.001	0-12mj
2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (9- 10mj)	6.11	2.57	14.48	<0.001	0-12mj
2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (10- 11mj)	7.90	2.96	20.99	<0.001	0-12mj
2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (11- 12mj)	10.21	3.41	30.49	<0.001	0-12mj
<i>D4T vs ZDV3TC (0-1mj)</i>	0.94	0.55	1.58	0.801	0-12mj
<i>D4T vs ZDV3TC (1-2mj)</i>	1.21	0.77	1.87	0.402	0-12mj
<i>D4T vs ZDV3TC (2-3mj)</i>	1.55	1.06	2.28	0.024	0-12mj
<i>D4T vs ZDV3TC (3-4mj)</i>	2.00	1.38	2.88	<0.001	0-12mj
<i>D4T vs ZDV3TC (4-5mj)</i>	2.58	1.73	3.83	<0.001	0-12mj
<i>D4T vs ZDV3TC (5-6mj)</i>	3.32	2.08	5.29	<0.001	0-12mj
<i>D4T vs ZDV3TC (6-7mj)</i>	4.27	2.44	7.47	<0.001	0-12mj
<i>D4T vs ZDV3TC (7-8mj)</i>	5.50	2.82	10.71	<0.001	0-12mj
<i>D4T vs ZDV3TC (8-9mj)</i>	7.08	3.24	15.47	<0.001	0-12mj
<i>D4T vs ZDV3TC (9- 10mj)</i>	9.12	3.70	22.47	<0.001	0-12mj



<b>varijabla</b>	<b>Omjer ugroženosti</b>	<b>Donja granica 95% raspona pouzdanosti</b>	<b>Gornja granica 95% raspona pouzdanosti</b>	<b>P</b>	<b>Vrijeme</b>
<i>D4T vs ZDV3TC (10-11mj)</i>	11.75	4.21	32.73	<0.001	0-12mj
<i>D4T vs ZDV3TC (11-12mj)</i>	15.13	4.78	47.80	<0.001	0-12mj
D4T vs ABC ili TDF (0-1mj)	2.84	1.38	5.83	0.004	0-12mj
D4T vs ABC ili TDF (1-2mj)	3.43	1.90	6.17	<0.001	0-12mj
D4T vs ABC ili TDF (2-3mj)	4.15	2.52	6.78	<0.001	0-12mj
D4T vs ABC ili TDF (3-4mj)	5.00	3.15	7.92	<0.001	0-12mj
D4T vs ABC ili TDF (4-5mj)	6.03	3.65	9.95	<0.001	0-12mj
D4T vs ABC ili TDF (5-6mj)	7.28	3.99	13.26	<0.001	0-12mj
D4T vs ABC ili TDF (6-7mj)	8.78	4.21	18.31	<0.001	0-12mj
D4T vs ABC ili TDF (7-8mj)	10.60	4.35	25.76	<0.001	0-12mj
D4T vs ABC ili TDF (8-9mj)	12.79	4.45	36.66	<0.001	0-12mj
D4T vs ABC ili TDF (9-10mj)	15.43	4.53	52.50	<0.001	0-12mj
D4T vs ABC ili TDF (10-11mj)	18.62	4.59	75.51	<0.001	0-12mj
D4T vs ABC ili TDF (11-12mj)	22.47	4.63	108.90	<0.001	0-12mj
<i>D4T vs drugo/ništa (0-1mj)</i>	1.32	0.54	3.15	0.536	0-12mj

<b>varijabla</b>	<b>Omjer ugroženosti</b>	<b>Donja granica 95% raspona pouzdanosti</b>	<b>Gornja granica 95% raspona pouzdanosti</b>	<b>P</b>	<b>Vrijeme</b>
<i>D4T vs drugo/ništa (1-2mj)</i>	1.37	0.65	2.87	0.406	0-12mj
<i>D4T vs drugo/ništa (2-3mj)</i>	1.42	0.75	2.66	0.272	0-12mj
<i>D4T vs drugo/ništa (3-4mj)</i>	1.48	0.85	2.57	0.166	0-12mj
<i>D4T vs drugo/ništa (4-5mj)</i>	1.53	0.90	2.60	0.112	0-12mj
<i>D4T vs drugo/ništa (5-6mj)</i>	1.59	0.91	2.79	0.104	0-12mj
<i>D4T vs drugo/ništa (6-7mj)</i>	1.66	0.87	3.16	0.125	0-12mj
<i>D4T vs drugo/ništa (7-8mj)</i>	1.72	0.80	3.68	0.162	0-12mj
<i>D4T vs drugo/ništa (8-9mj)</i>	1.79	0.72	4.39	0.204	0-12mj
<i>D4T vs drugo/ništa (9-10mj)</i>	1.86	0.65	5.29	0.245	0-12mj
<i>D4T vs drugo/ništa (10-11mj)</i>	1.93	0.58	6.43	0.283	0-12mj
<i>D4T vs drugo/ništa (11-12mj)</i>	2.01	0.51	7.85	0.317	0-12mj
1998-2005 vs 2006-2013 (0-1mj)	1.06	0.67	1.65	0.803	0-12mj
1998-2005 vs 2006-2013 (1-2mj)	1.30	0.89	1.88	0.171	0-12mj
1998-2005 vs 2006-2013 (2-3mj)	1.59	1.15	2.19	0.005	0-12mj
1998-2005 vs 2006-2013 (3-4mj)	1.95	1.42	2.65	<0.001	0-12mj

varijabla	Omjer ugroženosti	Donja granica 95% raspona pouzdanosti	Gornja granica 95% raspona pouzdanosti	P	Vrijeme
1998-2005 vs 2006-2013 (4-5mj)	2.38	1.69	3.35	<0.001	0-12mj
1998-2005 vs 2006-2013 (5-6mj)	2.92	1.95	4.37	<0.001	0-12mj
1998-2005 vs 2006-2013 (6-7mj)	3.58	2.19	5.82	<0.001	0-12mj
1998-2005 vs 2006-2013 (7-8mj)	4.38	2.44	7.84	<0.001	0-12mj
1998-2005 vs 2006-2013 (8-9mj)	5.37	2.71	10.64	<0.001	0-12mj
1998-2005 vs 2006-2013 (9-10mj)	6.58	2.98	14.49	<0.001	0-12mj
1998-2005 vs 2006-2013 (10-11mj)	8.06	3.28	19.80	<0.001	0-12mj
1998-2005 vs 2006-2013 (11-12mj)	9.87	3.59	27.09	<0.001	0-12mj

ART – antiretrovirusna terapija, NRTI – nukleotidni/nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, PI – inhibitori proteaze, NNRTI – nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, D4T – stavudin, ABC – abakavir, TDF – tenofovir, ZDV – zidovudin, MSM – muškarci koji imaju spolne odnose s drugim muškarcima, HBsAg (hepatitis B površni antigen), HCV (hepatitis C virus)

\*Gruba analiza uključuje slijed, vrijeme ( u mjesecima) i jednu varijablu te interakciju te varijable s vremenom u mjesecima

\*\*viremija HIV-1 RNK prikazana je kao kategorička varijabla gdje je 0 < 100 000 kopija virusa/ml, a 1= $\geq$  100 000 kopija virusa/ml.

\*\*\*CD4 limfociti T – porast CD4 limfocita T za 100 smanjuje omjer ugroženosti za promjenu terapije zbog toksičnosti

Sve varijable (P= $\leq$ 0,25) kao i sve varijable koje uključuju spol, dob i ART uvrstili smo u multivarijatnu analizu.

U tablici 28 prikazani su rezultati multivarijatne analize za promjenu antiretrovirusne terapije zbog toksičnosti za prvih 12 mjeseca praćenja u modelu u kojem je tip antiretrovirusne terapije podijeljen u 3 kategorije (2NRTI+1NNRTI, 2NRTI+1PI, drugo)

**Tablica 28. Omjer ugroženosti (hazard ratio) za promjene terapije zbog toksičnosti multivarijatna analiza za razdoblje 0-12mj**

varijabla	Omjer ugroženosti	Donja granica 95% raspona pouzdanosti	Gornja granica 95% raspona pouzdanosti	P	vrijeme
Spol ž vs M	2.14	1.38	3.33	<0.001	0-12mj
Dob kod započinjanja ART-a svakih 10 god	1.32	1.16	1.50	<0.001	0-12mj
MSM vs ne MSM	1.34	0.89	2.00	0.155	0-12mj
2006 do 2013 vs 1998 do 2005	1.20	0.82	1.74	0.358	0-12mj
HBsAg poz vs neg	0.80	0.27	2.37	0.680	0-12mj
HCV poz vs neg	0.70	0.38	1.28	0.244	0-12mj
CD4 limfociti T (*ovisno o vremenu)	0.95	0.87	1.04	0.282	0-12mj
<i>2NRTII+PI vs drugo (0-1mj)</i>	0.75	0.27	2.14	0.594	0-12mj
<i>2NRTII+PI vs drugo (1-2mj)</i>	0.88	0.37	2.12	0.777	0-12mj
<i>2NRTII+PI vs drugo (2-3mj)</i>	1.03	0.49	2.18	0.939	0-12mj
<i>2NRTII+PI vs drugo (3-4mj)</i>	1.20	0.61	2.37	0.592	0-12mj
<i>2NRTII+PI vs drugo (4-5mj)</i>	1.41	0.71	2.79	0.327	0-12mj
<i>2NRTII+PI vs drugo (5-6mj)</i>	1.65	0.77	3.53	0.202	0-12mj
<i>2NRTII+PI vs drugo (6-7mj)</i>	1.92	0.78	4.73	0.154	0-12mj

<b>varijabla</b>	<b>Omjer ugroženosti</b>	<b>Donja granica 95% raspona pouzdanosti</b>	<b>Gornja granica 95% raspona pouzdanosti</b>	<b>P</b>	<b>vrijeme</b>
<i>2NRTII+PI vs drugo (7-8mj)</i>	2.25	0.7	6.55	0.137	0-12mj
<i>2NRTII+PI vs drugo (8-9mj)</i>	2.63	0.75	9.25	0.132	0-12mj
<i>2NRTII+PI vs drugo (9-10mj)</i>	3.07	0.71	13.24	0.132	0-12mj
<i>2NRTII+PI vs drugo (10-11mj)</i>	3.59	0.68	19.09	0.134	0-12mj
<i>2NRTII+PI vs drugo (11-12mj)</i>	4.20	0.64	27.68	0.136	0-12mj
2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (0-1mj)	0.55	0.35	0.88	0.012	0-12mj
2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (1-2mj)	0.70	0.47	1.04	0.078	0-12mj
2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (2-3mj)	0.89	0.63	1.27	0.517	0-12mj
2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (3-4mj)	1.13	0.80	1.60	0.497	0-12mj
2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (4-5mj)	1.43	0.97	2.10	0.068	0-12mj
2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (5-6mj)	1.81	1.16	2.85	0.010	0-12mj
2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (6-7mj)	2.30	1.35	3.93	0.002	0-12mj
2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (7-8mj)	2.92	1.55	5.49	<0.001	0-12mj
2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (8-9mj)	3.70	1.77	7.72	<0.001	0-12mj
2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (9-10mj)	4.69	2.02	10.90	<0.001	0-12mj

<b>varijabla</b>	<b>Omjer ugroženosti</b>	<b>Donja granica 95% raspona pouzdanosti</b>	<b>Gornja granica 95% raspona pouzdanosti</b>	<b>P</b>	<b>vrijeme</b>
2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (10- 11mj)	5.94	2.29	15.44	<0.001	0-12mj
2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (11- 12mj)	7.54	2.59	21.91	<0.001	0-12mj
<i>D4T vs ZDV3TC (0-1mj)</i>	0.83	0.50	1.38	0.472	0-12mj
<i>D4T vs ZDV3TC (1-2mj)</i>	1.06	0.68	1.64	0.814	0-12mj
<i>D4T vs ZDV3TC (2-3mj)</i>	1.34	0.90	2.01	0.155	0-12mj
<i>D4T vs ZDV3TC (3-4mj)</i>	1.71	1.14	2.55	0.009	0-12mj
<i>D4T vs ZDV3TC (4-5mj)</i>	2.17	1.40	3.37	<0.001	0-12mj
<i>D4T vs ZDV3TC (5-6mj)</i>	2.76	1.67	4.58	<0.001	0-12mj
<i>D4T vs ZDV3TC (6-7mj)</i>	3.51	1.94	6.35	<0.001	0-12mj
<i>D4T vs ZDV3TC (7-8mj)</i>	4.47	2.24	8.91	<0.001	0-12mj
<i>D4T vs ZDV3TC (8-9mj)</i>	5.68	2.56	12.59	<0.001	0-12mj
<i>D4T vs ZDV3TC (9-10mj)</i>	7.23	2.92	17.90	<0.001	0-12mj
<i>D4T vs ZDV3TC (10-11mj)</i>	9.19	3.31	25.54	<0.001	0-12mj
<i>D4T vs ZDV3TC (11-12mj)</i>	11.70	3.75	36.51	<0.001	0-12mj
D4T vs ABC ili TDF (0- 1mj)	2.88	1.40	5.92	0.004	0-12mj
D4T vs ABC ili TDF (1- 2mj)	3.36	1.82	6.20	<0.001	0-12mj
D4T vs ABC ili TDF (2- 3mj)	3.91	2.26	6.76	<0.001	0-12mj
D4T vs ABC ili TDF (3- 4mj)	4.56	2.67	7.78	<0.001	0-12mj

<b>varijabla</b>	<b>Omjer ugroženosti</b>	<b>Donja granica 95% raspona pouzdanosti</b>	<b>Gornja granica 95% raspona pouzdanosti</b>	<b>P</b>	<b>vrijeme</b>
D4T vs ABC ili TDF (4-5mj)	5.31	2.97	9.49	<0.001	0-12mj
D4T vs ABC ili TDF (5-6mj)	6.19	3.16	12.12	<0.001	0-12mj
D4T vs ABC ili TDF (6-7mj)	7.21	3.26	15.97	<0.001	0-12mj
D4T vs ABC ili TDF (7-8mj)	8.41	3.30	21.42	<0.001	0-12mj
D4T vs ABC ili TDF (8-9mj)	9.80	3.30	29.07	<0.001	0-12mj
D4T vs ABC ili TDF (9-10mj)	11.42	3.28	39.74	<0.001	0-12mj
D4T vs ABC ili TDF (10-11mj)	13.31	3.24	54.58	<0.001	0-12mj
D4T vs ABC ili TDF (11-12mj)	15.51	3.20	75.21	<0.001	0-12mj
<i>D4T vs drugo/ništa (0-1mj)</i>	1.26	0.55	2.89	0.581	0-12mj
<i>D4T vs drugo/ništa (1-2mj)</i>	1.28	0.62	2.63	0.510	0-12mj
<i>D4T vs drugo/ništa (2-3mj)</i>	1.29	0.68	2.45	0.440	0-12mj
<i>D4T vs drugo/ništa (3-4mj)</i>	1.30	0.72	2.36	0.387	0-12mj
<i>D4T vs drugo/ništa (4-5mj)</i>	1.31	0.73	2.38	0.366	0-12mj
<i>D4T vs drugo/ništa (5-6mj)</i>	1.33	0.71	2.50	0.380	0-12mj
<i>D4T vs drugo/ništa (6-7mj)</i>	1.34	0.66	2.72	0.416	0-12mj

varijabla	Omjer ugroženosti	Donja granica 95% raspona pouzdanosti	Gornja granica 95% raspona pouzdanosti	P	vrijeme
<i>D4T vs drugo/ništa (7-8mj)</i>	1.35	0.60	3.03	0.462	0-12mj
<i>D4T vs drugo/ništa (8-9mj)</i>	1.37	0.54	3.45	0.508	0-12mj
<i>D4T vs drugo/ništa (9-10mj)</i>	1.38	0.48	3.97	0.549	0-12mj
<i>D4T vs drugo/ništa (10-11mj)</i>	1.40	0.42	4.60	0.585	0-12mj
<i>D4T vs drugo/ništa (11-12mj)</i>	1.41	0.37	5.36	0.615	0-12mj

ART – antiretrovirusna terapija, NRTI – nukleotidni/nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, PI – inhibitori proteaze, NNRTI – nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, D4T – stavudin, ABC – abakavir, TDF – tenofovir, ZDV – zidovudin, MSM – muškarci koji imaju spolne odnose s drugim muškarcima, HBsAg (hepatitis B površni antigen), HCV (hepatitis C virus)

U multivarijatnoj analizi promjene terapije zbog toksičnosti u prvih 12 mjeseca praćenja, osobe ženskog spola imale su veći rizik promjena antiretrovirusne terapije zbog toksičnosti uz omjer ugroženosti od 2,14 uz 95% interval pouzdanosti (IP) 1,38-3,33 uz  $P < 0,001$ . Dob bolesnika je bio faktor koji je imao veći rizik promjena antiretrovirusne terapije zbog toksičnosti uz omjer ugroženosti od 1,32 (95% IP 1,16-1,50) uz  $P < 0,001$ . Na svakih 10 godina starosti omjer ugroženosti veći je za 32%.

Početak ART-a u drugom promatranom razdoblju (2006.-2013.) u odnosu na prvo (1998.-2005.) nije se pokazao značajnim u prvih 12 mjeseci u našem modelu. Isto tako niti način zaražavanja (MSM prema ostalima), HBsAg pozitivitet ni HCV pozitivitet kao ni povećanje CD4 limfocita T za 100 nisu se pokazali statistički značajnim kod promjena zbog toksičnosti u prvih 12 mjeseca praćenja u multivarijatnoj analizi.

Kombinacija 2 nukleotidna/nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI) i 1 inhibitora proteaze (PI) u odnosu na druge kombinacije, osim 2 NRTI i 1 nenukleozidnog inhibitora reverzne transkriptaze (NNRTI), nije se pokazala statistički značajnom za promjenu terapije zbog toksičnosti u multivarijatnom modelu u prvih 12 mjeseci praćenja.



Kombinacija pak 2 NRTI i 1 PI u odnosu na 2 NRTI i 1 NNRTI pokazala se statistički značajnom za promjenu terapije zbog toksičnosti nakon 5 mjeseci praćenja u našem modelu u tijeku prvih 12 mjeseci praćenja uz povećanje omjera ugroženosti sa svakim mjesecom praćenja.

Upotreba stavudina (D4T) u odnosu na zidovudin (ZDV) pokazala se statistički značajnom za promjenu terapije zbog toksičnosti već nakon 3 mjeseca praćenja uz povećanje omjera ugroženosti tijekom narednih mjeseci u modelu praćenja kroz 12 mjeseci.

Upotreba D4T u odnosu na abakavir (ABC) ili tenofovir (TDF) pokazala se statistički značajnom tijekom cijelog razdoblja praćenja, dakle svih 12 mjeseci uz značajno povećanje omjera ugroženosti.

Upotreba D4T u odnosu na drugu NRTI kombinaciju ili kombinaciju bez NRTI nije se pokazala statistički značajnom za promjenu terapije zbog toksičnosti u tijeku 12 mjeseci praćenja u našem multivarijatnom modelu.

**Zaključno:** U multivarijatnom modelu, varijable za koje se utvrdilo da povećavaju omjer ugroženosti za promjenu terapije zbog toksičnosti u prvih 12 mjeseca praćenja su ženski spol uz HR 2,14 (95% IP 1,38-3,33), starija dob na svakih 10 godina kod započinjanja ART-a uz HR 1,32 (95% IP 1,16-1,50), upotreba 2 NRTI i 1 PI u odnosu na 2 NRTI i 1 NNRTI nakon 5 mjeseci praćenja uz HR 1,81 (95% IP 1,16-2,85) nadalje, upotreba D4T u odnosu na ZDV nakon 3 mjeseca praćenja uz HR 1,71 (95% IP 1,14-2,55) te još upotreba D4T u odnosu na ABC/TDF uz HR 2,88 (95% IP 1,40-5,92) tijekom svih 12 mjeseci praćenja.

Tablica 29 prikazuje „grubu“ analizu za promjenu antiretrovirusne terapije zbog toksičnosti za razdoblje 4-36 mjeseci praćenja.

**Tablica 29. Omjer ugroženosti (hazard ratio) za promjenu ART-a zbog toksičnosti - „gruba“\* analiza za razdoblje 4-36mjeseci**

Varijabla	Omjer ugroženosti	Donja granica 95% raspona pouzdanosti	Gornja granica 95% raspona pouzdanosti	P	vrijeme
Vrijeme započinjanja ART-a svakih 10 godina	1.96	1.46	2.65	<0.001	4-36mj
Spol ž vs M	1.49	0.90	2.45	0.121	4-36mj
AIDS prije ART-a da vs ne	0.87	0.59	1.27	0.466	4-36mj
MSM vs ne MSM	0.68	0.49	0.94	0.021	4-36mj
CD4 limfociti T (ovisno o vremenu)**	0.89	0.82	0.96	0.002	4-36mj
log10 vl 0 vs 1***	1.18	0.85	1.66	0.319	4-36mj
Početni CD4 limfociti T	0.89	0.79	0.99	0.042	4-36mj
2006 do 2013 vs 1998 do 2005	0.29	0.22	0.40	<0.001	4-36mj
Prebivalište Zagreb vs ne Zagreb	0.85	0.59	1.22	0.384	4-36mj
2NRTI+1PI vs drugo (0-4mj)	1.74	0.68	4.49	0.249	4-36mj
2NRTI+1PI vs drugo (4-6mj)	1.61	0.68	3.83	0.281	4-36mj
2NRTI+1PI vs drugo (6-12mj)	1.27	0.63	2.55	0.505	4-36mj
2NRTI+1PI vs drugo (12-18mj)	0.99	0.50	1.99	0.996	4-36mj
2NRTI+1PI vs drugo (18-24mj)	0.79	0.34	1.85	0.581	4-36mj
2NRTI+1PI vs drugo (24-30mj)	0.62	0.20	1.88	0.398	4-36mj
2NRTI+1PI vs drugo (30-36mj)	0.49	0.12	2.00	0.319	4-36mj
2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (0-4mj)	1.86	1.07	3.24	0.028	4-36mj

<b>Varijabla</b>	<b>Omjer ugroženosti</b>	<b>Donja granica 95% raspona pouzdanosti</b>	<b>Gornja granica 95% raspona pouzdanosti</b>	<b>P</b>	<b>vrijeme</b>
2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (4-6mj)	1.96	1.20	3.20	0.007	4-36mj
2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (6-12mj)	2.28	1.60	3.25	<0.001	4-36mj
2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI 12- 18mj)	2.65	1.81	3.84	<0.001	4-36mj
2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (18- 24mj)	3.09	1.83	5.21	<0.001	4-36mj
2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (24- 30mj)	3.59	1.73	7.46	0.001	4-36mj
2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (30- 36mj)	4.18	1.60	10.92	0.003	4-36mj
Drugo vs 2NRTI+1NNRTI (0-4mj)	1.07	0.38	3.01	0.900	4-36mj
Drugo vs 2NRTI+1NNRTI (4-6mj)	1.22	0.47	3.14	0.685	4-36mj
Drugo vs 2NRTI+1NNRTI (6-12mj)	1.79	0.85	3.82	0.127	4-36mj
Drugo vs 2NRTI+1NNRTI (12- 18mj)	2.66	1.28	5.51	0.008	4-36mj
Drugo vs 2NRTI+1NNRTI (18- 24mj)	3.93	1.62	9.55	0.003	4-36mj
Drugo vs 2NRTI+1NNRTI (24- 30mj)	5.81	1.82	18.48	0.003	4-36mj
Drugo vs 2NRTI+1NNRTI (30- 36mj)	8.58	1.96	37.63	0.004	4-36mj

Varijabla	Omjer ugroženosti	Donja granica 95% raspona pouzdanosti	Gornja granica 95% raspona pouzdanosti	P	vrijeme
HBsAg pos vs neg	0.61	0.27	1.39	0.241	4-36mj
HBsAg pos vs neg (0-4mj)	0.73	0.35	1.55	0.416	4-36mj
HBsAg pos vs neg (4-6mj)	0.82	0.41	1.62	0.568	4-36mj
HBsAg pos vs neg (6-12mj)	1.15	0.67	1.97	0.614	4-36mj
HBsAg pos vs neg (12-18mj)	1.61	0.93	2.77	0.086	4-36mj
HBsAg pos vs neg (18-24mj)	2.25	1.13	4.50	0.021	4-36mj
HBsAg pos vs neg (24-30mj)	3.16	1.26	7.90	0.013	4-36mj
HBsAg pos vs neg (30-36mj)	4.43	1.37	14.33	0.013	4-36mj
D4T vs ABC ili TDF	11.16	6.95	17.91	<0.001	4-36mj
ZDV vs ABC ili TDF	2.27	1.40	3.71	<0.001	4-36mj
Drugo vs ABC ili TDF	5.85	3.08	11.11	<0.001	4-36mj

ART – antiretrovirusna terapija, NRTI – nukleotidni/nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, PI – inhibitori proteaze, NNRTI – nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, D4T – stavudin, ABC – abakavir, TDF – tenofovir, ZDV – zidovudin, 3TC – lamivudin, MSM – muškarci koji imaju spolne odnose s drugim muškarcima, HBsAg (hepatitis B površni antigen), HCV (hepatitis C virus)

\*Gruba analiza uključuje slijed, vrijeme (u mjesecima) i jednu varijablu kao i interakciju te varijable s vremenom

\*\*CD4 limfociti T – porast CD4 limfocita T za 100 smanjuje omjer ugroženosti za promjenu terapije zbog toksičnosti

\*\*\*viremija HIV-1 RNK prikazana je kao kategorička varijabla gdje je 0 < 100 000 kopija virusa/ml, a 1=> 100 000 kopija virusa/ml.

Sve varijable (P=<0,25) kao i sve varijable koje uključuju spol, dob i ART uvrstili smo u multivarijatnu analizu.

U tablici 30 prikazani su rezultati multivarijatne analize za promjenu antiretrovirusne terapije zbog toksičnosti za radoblje 4-36 mjeseci praćenja u modelu u kojem je tip antiretrovirusne terapije podijeljen u 3 kategorije (2NRTI+1NNRTI, 2NRTI+1PI, drugo).

**Tablica 30. Omjer ugroženosti (hazard ratio) za promjene terapije zbog toksičnosti multivarijatna analiza za razdoblje 4-36 mjeseci**

Varijabla	Omjer ugroženosti	Donja granica 95% raspona pouzdanosti	Gornja granica 95% raspona pouzdanosti	P	vrijeme
Vrijeme započinjanja ART-a na svakih 10 godina	1.65	1.19	2.28	0.002	4-36mj
Spol ž vs m	1.21	0.68	2.16	0.516	4-36mj
MSM vs ne MSM	1.48	0.97	2.24	0.069	4-36mj
2006 do 2013 vs 1998 do 2005	0.67	0.42	1.07	0.095	4-36mj
HBsAg poz vs neg	0.94	0.36	2.49	0.903	4-36mj
HCV poz da vs ne	0.87	0.47	1.63	0.667	4-36mj
CD4 limfociti T (**ovisno o vremenu)	1.01	0.93	1.09	0.845	4-36mj
2NRTI+1PI vs drugo (0-4mj)	1.97	0.74	5.24	0.173	4-36mj
2NRTI+1PI vs drugo (4-6mj)	1.82	0.73	4.53	0.199	4-36mj
2NRTI+1PI vs drugo (6-12mj)	1.42	0.60	3.35	0.420	4-36mj
2NRTI+1PI vs drugo (12-18mj)	1.11	0.40	3.08	0.835	4-36mj
2NRTI+1PI vs drugo (18-24mj)	0.87	0.23	3.24	0.838	4-36mj
2NRTI+1PI vs drugo (24-30mj)	0.68	0.13	3.66	0.655	4-36mj
2NRTI+1PI vs drugo (30-36mj)	0.53	0.07	4.25	0.554	4-36mj
2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (0-4mj)	1.26	0.72	2.20	0.422	4-36mj

<b>Varijabla</b>	<b>Omjer ugroženosti</b>	<b>Donja granica 95% raspona pouzdanosti</b>	<b>Gornja granica 95% raspona pouzdanosti</b>	<b>P</b>	<b>vrijeme</b>
<i>2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (4-6mj)</i>	1.35	0.83	2.21	0.226	4-36mj
<i>2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (6-12mj)</i>	1.68	1.17	2.43	0.005	4-36mj
<i>2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (12-18mj)</i>	2.10	1.34	3.29	0.001	4-36mj
<i>2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (18-24mj)</i>	2.61	1.34	5.07	0.005	4-36mj
<i>2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (24-30mj)</i>	3.25	1.29	8.19	0.012	4-36mj
<i>2NRTI+1PI vs 2NRTI+1NNRTI (30-36mj)</i>	4.05	1.22	13.43	0.022	4-36mj
Drugo vs 2NRTI+1NNRTI (0-4mj)	0.64	0.23	1.74	0.379	4-36mj
Drugo vs 2NRTI+1NNRTI (4-6mj)	0.74	0.29	1.91	0.538	4-36mj
Drugo vs 2NRTI+1NNRTI (6-12mj)	1.18	0.50	2.81	0.703	4-36mj
Drugo vs 2NRTI+1NNRTI (12-18mj)	1.88	0.72	4.95	0.199	4-36mj
Drugo vs 2NRTI+1NNRTI (18-24mj)	2.99	0.90	9.97	0.074	4-36mj

<b>Varijabla</b>	<b>Omjer ugroženosti</b>	<b>Donja granica 95% raspona pouzdanosti</b>	<b>Gornja granica 95% raspona pouzdanosti</b>	<b>P</b>	<b>vrijeme</b>
Drugo vs 2NRTI+1NNRTI (24-30mj)	4.76	1.05	21.61	0.043	4-36mj
Drugo vs 2NRTI+1NNRTI (30-36mj)	7.58	1.18	48.60	0.033	4-36mj
<i>D4t vs ZDV3TC (0-4mj)</i>	2.48	1.40	4.40	0.002	4-36mj
<i>D4t vs ZDV3TC (4-6mj)</i>	2.79	1.67	4.66	<0.001	4-36mj
<i>D4t vs ZDV3TC (6-12mj)</i>	3.95	2.60	6.01	<0.001	4-36mj
<i>D4t vs ZDV3TC (12-18mj)</i>	5.60	3.43	9.16	<0.001	4-36mj
<i>D4t vs ZDV3TC (18-24mj)</i>	7.94	4.01	15.70	<0.001	4-36mj
<i>D4t vs ZDV3TC (24-30mj)</i>	11.25	4.49	28.19	<0.001	4-36mj
<i>D4t vs ZDV3TC (30-36mj)</i>	15.94	4.93	51.58	<0.001	4-36mj
D4t vs ABC ili TDF (0-4mj)	9.17	3.20	26.29	<0.001	4-36mj
D4t vs ABC ili TDF (4-6mj)	9.07	3.49	23.55	<0.001	4-36mj
D4t vs ABC ili TDF (6-12mj)	8.79	4.24	18.22	<0.001	4-36mj
D4t vs ABC ili TDF (12-18mj)	8.52	4.25	17.07	<0.001	4-36mj
D4t vs ABC ili TDF (18-24mj)	8.26	3.44	19.81	<0.001	4-36mj
D4t vs ABC ili TDF (24-30mj)	8.00	2.47	25.90	<0.001	4-36mj

Varijabla	Omjer ugroženosti	Donja granica 95% raspona pouzdanosti	Gornja granica 95% raspona pouzdanosti	P	vrijeme
D4t vs ABC ili TDF (30-36mj)	7.76	1.69	35.62	0.008	4-36mj
<i>D4t vs drugo/ništa (0-4mj)</i>	0.91	0.31	2.70	0.861	4-36mj
<i>D4t vs drugo/ništa (4-6mj)</i>	0.95	0.34	2.63	0.914	4-36mj
<i>D4t vs drugo/ništa (6-12mj)</i>	0.98	0.38	2.56	0.974	4-36mj
<i>D4t vs drugo/ništa (12-18mj)</i>	1.03	0.42	2.50	0.957	4-36mj
<i>D4t vs drugo/ništa (18-24mj)</i>	1.07	0.46	2.46	0.878	4-36mj
<i>D4t vs drugo/ništa (24-30mj)</i>	1.11	0.51	2.43	0.790	4-36mj
<i>D4t vs drugo/ništa (30-36mj)</i>	1.16	0.56	2.41	0.695	4-36mj

ART – antiretrovirusna terapija, NRTI – nukleotidni/nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, PI – inhibitori proteaze, NNRTI – nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, D4T – stavudin, ABC – abakavir, TDF – tenofovir, ZDV – zidovudin, 3TC – lamivudin, MSM – muškarci koji imaju spolne odnose s drugim muškarcima, HBsAg (hepatitis B površni antigen), HCV (hepatitis C virus)

U multivarijantnoj analizi u razdoblju praćenja 4-36 mjeseca, porastom dobi od 10 godina i porastom vremena praćenja za 1 mjesec omjer ugroženosti za promjenu terapije zbog toksičnosti iznosi 1,96 uz 95% interval pouzdanosti (IP) 1,46-2,65 što je statistički značajno uz  $P < 0,001$ .

Spol, način zaražavanja, početak ART-a u drugom promatranom razdoblju (2006.-2013.) u odnosu na prvo (1998.-2005.), HBsAg pozitivitet, HCV pozitivitet kao ni povećanje CD4 limfocita T za 100 nisu se pokazali statistički značajnim kod promjena zbog toksičnosti u promatranom razdoblju praćenja od 4-36 mjeseci u multivarijantnoj analizi.



Kombinacija 2 nukleotidna/nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI) i 1 inhibitora proteaze (PI) u odnosu na druge kombinacije, osim 2 NRTI i 1 nenukleozidnog inhibitora reverzne transkriptaze (NNRTI), nije se pokazala statistički značajnom za promjenu terapije zbog toksičnosti u multivarijatnom modelu u razdoblju praćenja 4-36mj.

Kombinacija pak 2 NRTI i 1 PI u odnosu na 2 NRTI i 1 NNRTI pokazala se statistički značajnom za promjenu terapije zbog toksičnosti u razdoblju 6 -12 mjeseci praćenja uz omjer ugroženosti od 1,68 (95% IP 1,17-2,43) u našem modelu praćenja uz povećanje omjera ugroženosti do kraja praćenja (36mj) kad on iznosi 4,05 (95% IP 1,22-13,43).

Druga kombinacija u odnosu na 2 NRTI i 1 NNRTI pokazala se statistički značajnom za promjenu terapije zbog toksičnosti tek u zadnjoj godini praćenja (u razdoblju od 24-36mj).

Upotreba stavudina (D4T) u odnosu na zidovudin (ZDV) pokazala se statistički značajnom za promjenu terapije zbog toksičnosti tijekom cijelog razdoblja praćenja od 4-36 mjeseci uz porast omjera ugroženosti tijekom vremena praćenja.

Upotreba D4T u odnosu na abakavir (ABC) ili tenofovir (TDF) također se pokazala statistički značajnom tijekom cijelog razdoblja praćenja iako u kasnijim razdobljima omjer ugroženosti ne raste, a pred kraj promatranom razdoblja čak i pada.

Upotreba D4T u odnosu na drugu NRTI kombinaciju ili kombinaciju bez NRTI nije se pokazala statistički značajnom za promjenu terapije zbog toksičnosti u našem multivarijatnom modelu u razdoblju od 4-36 mjeseci praćenja.

**Zaključno:** U multivarijatnom modelu, varijable za koje se utvrdilo da povećavaju omjer ugroženosti za promjenu terapije zbog toksičnosti u razdoblju praćenja 4-36 mjeseci su starija dob na svakih 10 godina kod započinjanja ART-a uz HR 1,65 (95% IP 1,19-2,28), upotreba 2 NRTI i 1 PI u odnosu na 2 NRTI i 1 NNRTI nakon 6 mjeseci praćenja uz HR od 1,68 (95% IP 1,16-2,85) do 4,05 (95%IP 1,22-13,42). Nadalje, varijable koje povećavaju HR su druga kombinacija u odnosu na 2 NRTI i 1 NNRTI u razdoblju 24-36 mj uz HR od 4,76 (95% IP 1,05-2,161) do 7,58 (95% IP 1,18-48,60) zatim upotreba D4T u odnosu na ZDV tijekom cijelog razdoblja praćenja uz HR 2,48 (95% IP 1,40-4,40) do 15,94 (95% IP 3,20-26,29) upotreba D4T u odnosu na ABC/TDF uz HR 9,17 (95% IP 1,40-5,92) do 7,76 (95% IP 1,69-35,62) tijekom cijelog razdoblja praćenja od 4- 36 mjeseci.

## 6. Rasprava

Pronašli smo da su promjene terapije u promatranom razdoblju bile česte u Hrvatskoj. Blizu 2/3 svih ispitanika imalo je neku promjenu početne terapije. Ipak usporedbom dva razdoblja u kojem su ispitanici započinjali terapiju (1998 do 2005 s onim od 2006 do 2013) uočavamo razlike. U prvom promatranom razdoblju najčešći razlog za promjenu terapije bila je toksičnost, a u drugom odluka liječnika koja je bila motivirana upravo izbjegavanjem toksičnosti. Iako je toksičnost bila važan razlog promjena i u drugom razdoblju ipak je postotak bitno manji što jasno govori da su lijekovi novijih generacija koji su se više primjenjivali u drugom promatranom razdoblju manje toksični.

### 6.1. OSNOVNI PODACI

U razdoblju od 1.1. 1998 do 31.12. 2013 evidentirali smo **732** bolesnika zaražena HIV-om koji su započeli antiretrovirusnu terapiju (ART) i koji su ispunjavali kriterije da budu uvršteni u analizu. Broj bolesnika je manji nego u većini drugih istraživanja koja imaju bitno veće brojke od nas zbog veličina kohorti u većim zemljama. Pa tako imamo 1318 ispitanika (35) i 1866 ispitanika (30) u Švicarskoj, 5026 ispitanika u Latinskoj Americi i Karibima (36), 2027 ispitanika u Poljskoj (45), 3414 ispitanika u SAD-u (37) ili 4052 ispitanika u Italiji (52) da spomenemo samo neke. A imamo i primjer većeg multicentričnog prikupljanja podataka u studiji koja je analizirala čak 21 801 ispitanika iz 18 kohorti iz Europe i Sjeverne Amerike u razdoblju od 2002 do 2009. Ipak i takve studije imaju svoje probleme, tek je 45% ispitanika koju su modificirali terapiju imalo zabilježen razlog promjene što govori da postoje velike razlike u vođenju podataka po kohortama (49).

Nama je po vremenskom razdoblju u kojem su podaci prikupljeni najsljednije istraživanje kolega iz Nizozemske (ATHENA kohorta) koje je analiziralo 10 278 bolesnika u razdoblju 1.1.1986 do 31.12.2010 u Nizozemskoj jer ima praktički iste kriterije uključenja kao naše istraživanje i slične karakteristike populacije (53). Imali su 84% muškaraca (mi 86,6%), 59% MSM (mi 61,1%) srednja dob kod započinjanja ART-a bila je 40 (kod nas 37,9). Njihova kohorta bila je nacionalno heterogenija, imali su veći udio heteroseksualnog prijenosa (39%) u odnosu naših 30,7%) zbog dosta bolesnika afričkog podrijetla i nešto manju ukupnu smrtnost (4% - mi 5,7%). Ipak obzirom na duljinu praćenja i bilježene svih promjena u našem istraživanju ( ne samo prvih promjena terapije kao u većini istraživanja) nominalno nam brojevi promjena ipak dopuštaju usporedbe.

U tablici 1 prikazani su osnovni demografski podaci kao i podaci o uključenju u skrb, načinu zaražavanja, nekim komorbiditetima i o vrsti antiretrovirusne terapije i eventualnim promjena terapije za sve ispitanike uz podjelu na razdoblja a mnogi od podataka su bili statistički značajni.

## **Dob**

Medijan dobi kod početka uzimanja ART-a u grupi ispitanika bio je 37,9 godina. U razdoblju od 1998 do 2005 medijan dobi kod početka uzimanja ART-a bio je 39,7 godina dok je kod ispitanika koji su ART započeli u razdoblju od 2006 do 2013 medijan dobi bio niži; 36,7 godina što je statistički značajna razlika. Ova razlika može biti posljedica dva razloga kojih smo bili svjedoci u tijeku praćenog razdoblja.

Prvo; smjernice i svakodnevna praksa započinjanja ART-a su doživjele značajne promjene tijekom vremena. Pa tako u prvom promatranom razdoblju ART je započinjao kada bi se ispunili klinički i/ili laboratorijski kriteriji (bolest, broj CD4 limfocita T) pa bi se kod nekih osoba zaraženih HIV-om početak terapije odgađao, ponekad i više godina, što može objasniti dijelom stariju dob kod započinjanja terapije. U drugom promatranom razdoblju ti su kriteriji bili blaži pa se terapija često započinjala kod viših vrijednosti CD4 limfocita T, prije kliničkih manifestacija, ali i zbog drugih razloga (smanjenje prijenosa virusa, želja bolesnika i sl.) što je smanjilo broj bolesnika koji „čekaju“ početak ART-a i samim time je njihova dob u trenutku početka ART-a bila niža.

Druga bitna činjenica, kojoj smo svjedoci u drugom promatranom razdoblju, povećana je svijest o mogućnosti zaraze među muškarcima koji imaju spolne odnose s drugim muškarcima (MSM). Kod jednog dijela ove populacije ta svjesnost dovodi do učestalog testiranja mlađih muškaraca koje tako ulaze u skrb ranije u tijeku života pa onda ranije i počnu liječenje što objašnjava niži medijan dobi kod početka ART-a u drugom razdoblju praćenja.

Slične medijane dobi kod uključenja u skrb nađene su i u nekim drugim studijama (30,36).

Dok su u nekim drugim studijama medijani bili nešto viši ali i dalje vrlo slični (37,53).

## **Spol**

Većina naših ispitanika su muškarci 634 (86,6%) nasuprot 98 (13,4%) žena. U prvom promatranom razdoblju udio žena bio je veći 20,7% a u drugom svega 9,7%. Tu razliku, koja je statistički značajna, možemo objasniti većim brojem naših pomoraca koji su se zarazili na

početku epidemije tijekom osamdesetih i devedesetih godina prošlog stoljeća na putovanjima. Oni su u dosta slučajeva zarazili svoje stalne ženske partnerice u Hrvatskoj. U drugom promatranom razdoblju manji je broj novo zaraženih pomoraca, dijelom zbog svjesnosti o mogućnosti zaraze, a dijelom i zbog promjena u industriji pomorstva. Postalo je uobičajeno da pomorci avionskim prijevozom odlaze na neku destinaciju, odmah se ukrcavaju na brod, a nakon odrađene plovidbe odmah se avionom vraćaju u matičnu zemlju. Tako više nema dugih boravaka u lukama Afrike, Južne Amerike ili Azije gdje se ranije dosta njih zarazilo spolnim putem pa su i njihove stalne ženske partnerice u Hrvatskoj danas pod manjim rizikom.

U drugom promatranom razdoblju znatno se povisio broj bolesnika među muškarcima koji imaju spolne odnose s muškarcima pa je zbog te činjenice pao postotak žena.

Broj žena u našoj populaciji odgovara brojkama iz većine istraživanja u razvijenom svijetu (Sjeverna Amerika i Europa) gdje dominiraju muškarci među osobama zaraženim HIV-om. Pa tako imamo 16% u Nizozemskoj (53), 14% u SAD-u (37), 21% u Italiji (52), a nešto veće postotke u Velikoj Britaniji 27% (54) ili Švicarskoj 27% (35) zbog imigrantica iz afričkih zemalja i intravenskih ovisnica u ovim zemljama.

#### **CD4 limfociti T**

Medijan broja CD4+ limfocita T kod početka terapije za sve ispitanike bio je 173,0 u mm<sup>3</sup>. U prvom promatranom razdoblju od 1998 do 2005 medijan broja CD4+ limfocita T bio je dosta niži i iznosio je 103,5 u mm<sup>3</sup>. U drugom razdoblju od 2006 do 2013 medijan broja CD4+ limfocita T bio je znatno viši i iznosio je 204,0 u mm<sup>3</sup> što je statistički značajno. Iz navedenih podataka je jasno da su mnoge osobe zaražene HIV-om u drugom razdoblju započele terapiju ranije u tijeku HIV infekcije.

Ova razlika bi se mogla objasniti prvenstveno promjenama smjernica za započinjanje terapije koja su u drugom razdoblju favorizirala raniji početak terapije. Drugi razlog je povećana svijest o potrebi testiranja na HIV u glavnoj rizičnoj skupini MSM, uz veću dostupnost testiranja. Kako se mnogi redovito testiraju više se infekcija otkrivalo ranije dok su još vrijednosti CD4 limfocita T zadovoljavajuće, a kako se terapija prema smjernicama započinjala ranije tako su i vrijednosti CD4 limfocita T prije započinjanja terapije T bile više.

#### **Način prijenosa**

Prema načinu prijenosa najviše naših pacijenata pripada skupini MSM 447 (61,1%). Zatim slijede bolesnici koji su se zarazili heteroseksualnim spolnim putem 225 (30,7%) dok su male brojke iz skupine bolesnika koji su uzimali intravenozno drogu 29 (4,0%) te iz skupine gdje je put nepoznat 26 (3,6%). Svega 5 bolesnika (0,7%) iz promatrane skupine bilo je zaraženo preko krvnih preparata i to svi u prvom promatranom razdoblju.

Po razdobljima nalazimo razumljive razlike. Zaraženi krvnim preparatima su svi u prvom razdoblju, a kasnije (kada su testiranja krvnih preparata bila detaljnija i tehnički naprednija) ih nema. Broj MSM je bitno veći u ukupnom broju i postotku u drugom razdoblju ( 352 naprema 95 ili 72,4% naprema 38,6% ) što odgovara trendovima iz epidemioloških opažanja koje govore o povećanom rizičnom spolnom ponašanju u ovoj populaciji (27). Broj zaraženih heteroseksualnim spolnim odnosom je postotno bitno pao (21,4% u drugom u odnosu na 49,2% u prvom razdoblju) zbog manjeg broja zaraženih među pomorcima u drugom razdoblju praćenja. Smatramo da se jedan dio muškaraca, koji su se u ranijim godinama zbog nelagode i straha od stigmatizacije, izjašnjavali kao heteroseksualne osobe u drugom promatranom razdoblju bili bi češće otvoreni o svojoj spolnoj orijentaciji što je rezultiralo točnijim epidemiološkom podacima za ovu grupu zaraženih.

### **Koinfekcija virusima hepatitisa B i C**

Broj osoba nosilaca HBsAg je bio mali u ukupnom broju i postotku, nije se bitno mijenjao i nema statistički značajne razlike. Broj osoba zaraženih HIV-om, a koinficiranih virusom hepatitisa C je relativno mali u našoj populaciji, njih 50 (6,8%). Iako su brojke vrlo male nalazimo statistički značajniji postotak ovih bolesnika u prvom promatranom razdoblju, njih 29 (11,8%) u odnosu na 21 (4,3%) u drugom. To se može objasniti većim udjelom osoba koje su uzimale drogu intravenski i osoba koje su se zarazile krvnim preparatima u prvom promatranom razdoblju, jer su te dvije grupe u većini slučajeva bili koinficirani virusom hepatitisa C uz infekciju HIV-om.

### **Antiretrovirusna terapija**

Praktički svi promatrani ispitanici započeli su svoju ART jednom od dvije najčešće kombinacije – 2 NRTI + 1 NNRTI 428 (58,5%) ili 2 NRTI + 1 PI 288 (39,3%). Zanimljiv broj počeo je nekim drugim kombinacijama 12 (1,6%) ili s 2 NRTI i 1 II 4 (0,5%). Interesantno je da je u prvom promatranom razdoblju broj onih koji su uz 2 NRTI imali kombinaciju s NNRTI bitno manji u broju i postotku 95 (38,6%) dok se taj broj i postotak značajno povećao u drugom promatranom razdoblju 333 (68,5%). S druge strane broj onih s 2 NRTI + 1PI je ostao praktički identičan 143 u odnosu na 145 iako se postotak prepolovio od 58,1% na 29,8%. Ove su razlike statistički značajne. Vjerojatno se radi o činjenici da je u prvom promatranom razdoblju bila veća dostupnost PI, a u drugom promatranom razdoblju neki od lijekova iz te skupine rjeđe koristili ili čak prestali koristiti zbog nuspojava i kompliciranih režima uzimanja, dok su lijekovi iz grupe NNRTI dokazali svoju učinkovitost i imali manje izražene nuspojave kod duljeg uzimanja. Broj onih koji su liječenje počeli kombinacijom 2 NRTI i 1 II je zanemariv jer se kombinacija s II do kraja 2013 uglavnom

davala kao alternativa zbog svoje cijene. Ostale kombinacije su svojim brojem zanemarive i odnose se na atipične kombinacije koje su se primjenjivale u krajnjoj nuždi zbog izbjegavanja nekih lijekova iz skupine NRTI. Interesantno je da u mnogim komparabilnim istraživanjima većina bolesnika započela puno češće s PI kombinacijom. Pa tako Monforte i sur imaju čak 84,3% PI kao prvi izbor u svojoj kohorti što je razumljivo jer podaci datiraju između 1997 i 1999 (33). U Poljskoj je bio sličan slučaj s 72,4% svih prvih kombinacija PI ali u širem razdoblju od 1994 do 2013 (45). U Švicarskoj nešto manje ali ipak više od pola između 2005 i 2008 (52,8%) (35). Za razliku od njih Nizozemci su u početku koristili više PI kombinacije (od 1996 do 2000) da bi kasnije u razdoblju od 2000 do 2010 najčešća treća komponenta bili NNRTI (53). I u SAD-u su u početku vrlo učinkovite ART dominirale početne kombinacije s PI što se vidi iz istraživanja Yuan i sur koji su pratili ispitanike od 1996 do 2003 i udio PI je bio 76% (37).

Zabilježen je fenomen da je, usprkos promjeni smjernica i podacima o dobrom podnošenju lijekova iz skupine NNRTI, praksa u mnogim zemljama ostala da se preferiraju PI. Tome je možda pogodovao i strah od razvoja rezistencije obzirom da lijekovi iz grupe NNRTI imaju niži prag za razvoj rezistencije u odnosu na PI.

### **NRTI osnovica**

Najčešća NRTI osnovica u naših ispitanika je kombinacija zidovudina i lamivudina (ZDV3TC) koju je dobilo 290 (39,6%) ispitanika. Potom slijedi kombinacija stavudina i lamivudina (D4T3TC) koju je dobilo 189 (25,8%) ispitanika. Treća po redu je kombinacija abakavira i lamivudina (ABC3TC) kod 133 ispitanika (18,2%), a najrjeđe je primjenjivana kombinacija tenofovira i emtricitabina (TDF/FTC) koja je i najkasnije ušla u primjenu u našoj skrbi (2007) uz najvišu cijenu pa je prvih godina primjenjivana vrlo selektivno. Neke druge kombinacije ili kombinacije bez 2 NRTI dobilo je 38 (5,2%) ispitanika. Ove razlike po razdobljima su statistički značajne. Interesantno je da su neke druge zemlje (Athena kohorta u Nizozemskoj) imale u razdoblju 1996 do 2010 (što je vrlo slično našem razdoblju praćenja) praktički samo D4T i ZDV s 3TCom i TDF/FTC dok im je ABC/3TC bio tako rijetka NRTI osnovica tako da u analizi spada pod „druge kombinacije“ (53).

Ako se usporede razdoblja za pojedine kombinacije onda podaci koje dobivamo odražavaju trenutačnu dostupnost nekih lijekova ili postupno smanjenje korištenja nekih kombinacija koje su imale više nuspojava na račun novijih kombinacija s manje nuspojava.

Pa tako vidimo najveći pad u postotku kod kombinacije D4T3TC (od 44,3% na 16,5%) koja je i imala najviše nuspojava, potom smanjenje udjela najprepisivanije kombinacije ZDV3TC (s 48,0% na 35,4%). Ako usporedimo razdoblja slične kombinacije su bile najčešće

propisivane i u drugim zemljama. Tako u Nizozemskoj od 1996 do 2004 većina bolesnika dobila je ZDV/3TC kao NRTI osnovicu da bi do 2008 pala na manje od 10% svih NRTI osnovica u toj zemlji. Slično je bilo i s kombinacijom D4T/3TC koja je pala ispod 10% novih NRTI kombinacija već 2003 (53). Novije kombinacije, koje su postale okosnica svih relevantnih smjernica u drugoj polovici prošlog desetljeća ABC/3TC i TDF/FTC nisu bile dostupne u prvom razdoblju praćenja u našoj zemlji pa se i ne bilježe da bi u drugom razdoblju zauzele značajnije udjele, ABC3TC 133 (27,4%), a TDFFTC 82 (16,9%). Razlika između ove dvije kombinacije ponovo je vezana uz dostupnost, naime kombinacija ABC3TC je ranije ušla na naše tržište i bila je jeftinija pa otuda i viši postotak primjene što nije bio slučaj u nekim drugim razvijenim zemljama gdje su ove kombinacije bile dostupne u isto vrijeme, a cijena bila sličnija. Dobar primjer je Nizozemska gdje je TDF bio dostupan od 2001 kada je registriran za upotrebu u Europi. Tako da je u toj zemlji kombinacija TDF/FTC bila puno češća od npr. kombinacije ABC/3TC i bila je najčešće primjenjivana osnovica već do 2004, a do 2007 je činila 85% svih NRTI osnovica (53).

#### **Bilo kakva modifikacija terapije („event“)**

Ukupno gledano bilo kakvu promjenu početne terapije (tzv. „event“) imalo je 474 ispitanika (64,6%) dok ih je 258 (35,4%) ostalo na istoj terapiji koju su i započeli nakon 3 godine praćenja. U prvom razdoblju broj onih koji su ostali na početnoj terapiji nakon 3 godine bio je 65 (26,8%), a u drugom razdoblju 193 (39,7%) što je statistički značajno veći postotak. Ovaj podatak da se lako objasniti modernijom terapijom koja se zbog boljeg podnošenja i lakših režima uzimanja (u pravilu jednom dnevno) rjeđe i mijenjala u drugom promatranom razdoblju. Ako pratimo promjene u našem prvom razdoblju možemo ih usporediti s podacima iz švicarske studije Vo i sur koji su između 2000 i 2005 imali 45,6% promjena inicijalne ART što je manje nego kod nas ali oni su pratili svoje ispitanike (njih 1866) samo do godine dana i njihovo razdoblje praćenje ne zahvaća razdoblje od 1998 do 1999, kada je za pretpostaviti da su promjene bile i češće zbog lijekova starije generacije, pa je očekivano da su imali manje promjena nego mi u prvom razdoblju naše studije (30). O'Brien i sur su u New Orleansu, slično nama, imali modifikaciju početne terapije kod čak 61% bolesnika koji su započeli terapiju između 1997 i 2001 uz medijan praćenja od 8 mjeseci uz GI toksičnost kao najčešći razlog (31).

Drugo naše razdoblje se može usporediti s podacima Di Biagia i sur iz Italije koji su pratili promjene kod 4052 ispitanika koji su počeli terapiju između 2008 i 2014. I oni su pratili ispitanike godinu dana ali bi vjerojatnost za promjenu bila 48,5% nakon 3 godine praćenja što se približava brojkama u našem istraživanju. Obzirom na nešto bolju dostupnost nekih

lijekova (poglavito tenofovira koji je bio u 85,7% svih NRTI kombinacija ali i inhibitora integraze raltegravira) u Italiji i nešto kasnije pomaknutom razdoblju vjerojatno bi ova razlika bila i manja (52). Elzi i sur su u razdoblju 2005-2008 imali 29,7% modifikacija u prvoj godini praćenja (35). Kowalska i sur bilježe 62,5% modifikacije početne antiretrovirusne terapije ali uz dulje razdoblje praćenja uz medijan od 5,8 godina (3,4-9,4 godina).

### **Zamjena terapije – „switch“**

Zamjena terapije je kod naših ispitanika zabilježena kod njih 416 (56,8%). U prvom razdoblju radi se o 150 (61%) a u drugom o 266 (54,7%) ispitanika.

Jedan od važnih razloga za zamjenu terapije u drugom promatranom razdoblju su i odluke liječnika da zbog prevencije nekih nuspojava indicira zamjenu u neki „poštedniji“ režim što su uočili i Smit i sur (53). Posebno se to vidi u promjenama nekih NRTI kombinacija (npr D4T3TC) i nekih PI (npr nelfinavir i indinavir).

### **Toksičnost**

U našoj skupini ispitanika 216 bolesnika (29,5%) imalo je neku toksičnost izazvanu antiretrovirusnim lijekovima. Gledano po razdobljima, apsolutni broj je praktički isti 107 naprema 109, ali ponovo se radi o statistički značajnom, većem postotku u prvom razdoblju od 43,5% naspram, ipak znatno manjih, 22,4% u drugom razdoblju. Rekli bismo da je ovo očekivani rezultat obzirom da su u drugom razdoblju u analizi uključeni noviji lijekovi s manje nuspojava, uzimanje terapije bilo je jednostavnije, a promjene zbog toksičnosti očekivano manje. ATHENA kohorta pokazuje prepolovljenu incidenciju promjena povezanih s toksičnosti ako se usporede 1996 i 2010 godina (53). Slično je pokazala i veliko multicentrično istraživanje koje je prikupljalo podatke iz 18 kohorti u Europi i Sjevernoj Americi od 2002 do 2009 u zadnjim godinama praćenja (49).

### **Prekid liječenja – „discont“**

Od svih ispitanika njih 105 (14,3%) je prekinulo terapiju i nije ju ponovo nastavilo unutar slijedećih mjesec dana (tzv. „discont“). Iako se radi o ukupno malim brojkama po razdobljima, 61 u prvom i 44 u drugom, ipak se bilježi statistički značajan manji postotak prekida (9,1%) u drugom razdoblju u odnosu na prvo (24,8%). Razlog za prekide terapije je dijelom u težem podnošenju i kompliciranijem uzimanju režima u prvom razdoblju. Možda je opaženi fenomen povezan s većom stigmatizacijom u prvom razdoblju jer znamo da su mnogi HIV zaraženi prekinuli uzimanje terapije u strahu da ih okolina ne odbaci kada bi saznala da su zaraženi HIV-om. Morali su doći u Kliniku na kontrolu i po novu količinu lijekova, pa bi naprosto odlučili od svega odustati, kako njihov serostatus ne bi bio otkriven, što smo zabilježili kao veću stopu prekida terapije. Vo i sur ustanovili su da su prekidi



uzimanja ART- povezani s iv uzimanje opijata, višim brojem CD4+ limfocita i uzimanjem nevirapina (30). Studija Li i sur zabilježila je prekide uzimanja ART-a kod mlađih ljudi, osoba crne rase, onih s višom razinom HIV RNK i depresijom u povijesti bolesti (55).

### **Ponovni početak terapije – „restart“**

Ponovni početak terapije (tzv. „restart“) kada je antiretrovirusna terapija nastavljena nakon više od mjesec dana neuzimanja, ali ipak unutar 3 godine praćenja, imalo je 57 (7,8%) ispitanika. Više ih je bilo u prvom razdoblju, njih 36 (14,6%) u odnosu na 21 (4,3%) u drugom razdoblju. Iako su brojke male ova razlika po razdobljima je statistički značajna. Logično ispada da je bilo više ponovnih početaka u prvom razdoblju praćenja kada je bilo i više prekida terapije.

### **Klinički AIDS**

Od 732 ispitanika 217 (29,6%) su bili kategorizirani kao AIDS bolesnici u trenutku ulaska u skrb. Statistički značajniji udio AIDS bolesnika nalazimo u prvom promatranom razdoblju 99 (40,2%) dok je u drugom razdoblju taj udio manji 118 (24,3%). Ovaj podatak korelira s nižim medijanom CD4 limfocita T u prvom razdoblju. Vjerojatno je povećan broj testiranja zbog veće dostupnosti testiranja i veće svjesnosti u najvećoj rizičnoj skupini MSM doveo je do toga da novi HIV zaraženi u skrb ulaze ranije, što znači s manjim oštećenjem imuniteta tako da su slučajevi AIDS-a rjeđi u drugom promatranom razdoblju.

### **Smrtnost**

Broj umrlih je u postotku bio sličan, a mala statistička razlika zbog nižeg postotka u drugom promatranom razdoblju objašnjava se nešto učinkovitijim liječenjem zbog novijih kombinacija i nešto ranijem otkrivanju što se vidi i u manjem udjelu slučajeva AIDS-a u drugom promatranom razdoblju.

## **6.2.OSNOVNE KARAKTERISTIKE OVISNO O RAZLOGU EVENTUALNE PROMJENE TERAPIJE**

U tablici 2 opisane su osnovne karakteristike ispitanika ovisno o razlogu eventualne promjene terapije (toksičnost ili drugi razlozi) u odnosu na demografske podatke, osnovne parametre prije početka terapije, način zaražavanja, neke komorbiditete, vrstu početne antiretrovirusne terapije, razdoblje praćenja kao i eventualni smrtni ishod.

## **Dob**

Medijan dobi kod početka uzimanja ART-a u grupi ispitanika koji su imali neku toksičnost kao razlog promjene terapije je 40,6 godina. Medijan dobi kod početka uzimanja ART-a u grupi ispitanika koji su imali drugi razlog promjene terapije bio je 35,6 godina dok je kod ispitanika koji nisu imali promjene terapije tijekom praćenja medijan dobi kod početka uzimanja ART-a bio 37,1 godinu. Ova statistički značajna razlika govori da dob bolesnika ima utjecaja na to da li će terapija biti promijenjena i toksičnost će vjerojatno biti češći razlog promjene ART-a kod starijih bolesnika.

Smit i sur su pokazali da stariji bolesnici imaju povišeni rizik za toksičnost (53). To se povezuje s farmakokinetikom koja je drugačija s dobi ali i s terminom „polifarmacije“ što uključuje uzimanje više lijekova kod starijih ljudi i posljedično veću šansu za interakcije među lijekovima. Prosperi i sur također su došli do zaključka da starija dob ima povećanu sklonost prema toksičnosti (44).

Kowalska i sur pokazali su pak da je dugotrajnost terapije kod osoba starijih od 50 godina veća nego kod mlađih ali samo ako nisu na PI režimu i ako nisu dijagnosticirani kasno (45). Obzirom da ovo istraživanje nije uključivalo promjene NRTI osnovice nego samo analiziralo treću komponentu ART-a ne može se do kraja usporediti s našom ali i drugim navedenim istraživanjima. Osim toga u ovom istraživanju udio PI je bio vrlo visok (preko 70% u svim dobnim skupinama) što je u suprotnosti s našom ili nizozemskom kohortom.

Sličan rezultat se dobije i ako se dob početka terapije stratificira u raspone 18-29, 30-39, 40-49 i >50 godina kod započinjanja terapije. Pa je tako veći postotak toksičnosti prema drugim razlozima i prema onima koji nisu mijenjali terapiju upravo u starijim dobnim skupinama, od 40-49 i iznad 50 godina. Interesantan rezultat su dobili Sabin i sur koji su podijelili ispitanike slično kao i mi na <30, 30-39, 40-49 i >50 i dobili da oni mlađi od 30 i stariji od 50 imaju veći rizik za prekid ART-a zbog svih drugih razloga osim virološkog neuspjeha liječenja (54). Kao što smo naglasili mnoge studije nalaze veći rizik od promjena terapije zbog toksičnosti u starijim dobnim skupinama (35,44,45). Isto tako studije ističu nedostatak podataka o drugim lijekovima koje su stariji bolesnici uzimali (tzv polifarmacija) što je nažalost točno i za naše ispitanike. Točna interpretacija toksičnosti ART-a bi se mogla utvrditi tek kad bi se u obzir uzele moguće interakcije između svih lijekova koje su bolesnici uzimali.

## **Spol**

Većina naših ispitanika su muškarci 634 (86,6%) nasuprot 98 (13,4%) žena. U prvom promatranom razdoblju udio žena bio je veći 20,7% a u drugom svega 9,7%. Broj žena koje su promijenile terapiju radi toksičnosti, njih 42 veći je od onih koje su terapiju promijenile zbog drugih razloga, njih 32 kao i onih kod kojih nije bilo promjena terapije njih 25. Među svim ispitanicima koji su imali neku toksičnost žene čine 19% što je više od njihovog udjela u cijeloj kohorti i statistički je značajno.

Mnoga istraživanja navode povećanu toksičnost kod žena (Dielman i sur), pogotovo za neke lijekove (primjerice nevirapin) (38). Smit i sur također su dobili povećan rizik za toksičnost kod žena (53). Prosperi i sur također su došli do zaključka da žene imaju povećani rizik za toksičnost zbog posebnih farmakokinetičkih karakteristika ženskog spola (44) kao i Monforte i sur koji nalaze duplo veću šansu za žene da prekinu ART zbog toksičnosti (33). Jedno istraživanje koje je obrađivalo samo žene nije pronašlo značajnu razliku među početnim kombinacijama PI/NNRTI ili 3 NRTI kao razlogom za promjenu (50).

### **Prebivalište (ZAGREB prema ostatku Hrvatske)**

Većina bolesnika u istraživanju, njih 469 (64,1%) nije iz Zagreba dok je njih 263 (35,9%) imalo prebivalište u Zagrebu. Mjesto stanovanja nije imalo statistički značajan utjecaj na promjenu terapiju zbog toksičnosti, drugih razloga ili zadržavanje terapije kroz razdoblje praćenja od 3 godine uzimanja ART-a. Prema našim podacima osobama zaraženim HIV-om koji ne žive u Zagrebu nije problem što su udaljeni od Zagreba i to ne utječe dodatno na promjenu terapije. Naše je mišljenje da većina naših korisnika koji žive dalje nemaju ništa protiv dolaska u Zagreb jer vjeruju da je skrb u glavnom gradu bolja, a vrlo važno im je i da njihov serostatus ostaje neotkriven u njihovoj lokalnoj sredini. Obzirom da imamo mogućnosti poslati terapiju poštom ili ju ponekad izdati na dulja vremenska razdoblja naši rezultati pokazuju da s tim prilagodbama možemo osigurati podjednak standard liječenja za bolesnike iz Zagreba kao i drugih mjesta u Republici Hrvatskoj u pogledu eventualne promjene terapije.

### **Viremija HIV-1 RNK**

Razina HIV-1 RNK viremije prije početka terapije u skupini ispitanika koji su imali toksičnost izražena medijanom log 10 bila je 5,3. Nešto viši medijan od 5,4 log 10 zabilježen je kod skupine ispitanika koji su imali drugi razlog promjene dok je kod onih koji nisu imali promjenu terapije medijan log 10 bio ipak niži 5,1. Ova je razlika bila statistički značajna i govori da su oni koji su imali nižu viremiju prije početka terapije imali manje promjena

terapije. Pretpostavljamo da se većinom radi o osobama koje su bile dijagnosticirane ranije u tijeku infekcije, organizam je u pravilu bio kraće i manje izložen djelovanju virusa, imali su manje komorbiditeta i posljedično lakše podnijeli terapiju. Treba istaknuti da u nekim rijetkim slučajevima osobe kod kojih se HIV dijagnosticira kratko nakon zaražavanja imaju vrlo visoke razine viremije HIV-1 RNK i za njih ne bi vrijedio naš zaključak ali to su bili rijetki slučajevi i vjerojatno nisu mogli značajno promijeniti vrijednosti medijana kod naše skupine ispitanika. Vo i sur su također primijetili da je povišena viremija povezana s većom vjerojatnošću za promjenu ART-a (30). Slično su primijetili Li i sur koji povezuju višu razinu HIV-1 RNK i prekid ART-a (55).

### **CD4+ limfociti T**

Medijan broja CD4+ limfocita T prije početka terapije u skupini ispitanika koji su imali toksičnost je 135,0 u mm<sup>3</sup>. Kod ispitanika koji su imali druge razloge promjene terapije medijan broja CD4+ limfocita T bio je nešto niži i iznosio je 100,5 u mm<sup>3</sup>. Kod ispitanika kod kojih nije bilo promjene terapije tijekom praćenja medijan broja CD4+ limfocita T bio je znatno viši i iznosio je 237,5 u mm<sup>3</sup> što je statistički značajno.

Ova razlika u našoj studiji mogla bi se objasniti činjenicom da su bolesnici s nižim vrijednostima CD4 limfocita T bili bolesniji, zahtijevali su liječenje i profilaksu oportunističkih infekcija povezanih s oslabljenim staničnim imunitetom što je moglo rezultirati većom toksičnošću i promjenama antiretrovirusne terapije. Osim toga povijesno gledano ranije kombinacije ART-a, koje su zahtijevale više promjena zbog toksičnosti, primjenjivale su se ovisno o razini CD4 limfocita T. Kod onih koji su imali više vrijednosti CD4 limfocita T terapija se odgađala, nekada i više godina, što je moglo značiti da se sa započinjanjem terapije moglo „pričekati“ pa bi u konačnici dobili manje toksične kombinacije kada bi postale dostupne ili su proveli kraće vrijeme na ART-u pa su izbjegli kumuliranje toksičnosti. O tome možemo samo spekulirati jer nismo analizirali za naše ispitanike koliko su bili u skrbi prije započinjanja ART-a. Neka istraživanja su pokazala oprečne rezultate. Tako je u multicentričnom istraživanju koje je pratilo ispitanike koji su terapiju započeli između 2002 i 2009 velika većina (84%) terapiju započela kad su CD4 limfociti T bili <350 /ul što je tada bila terapijska smjernica. Oni su pronašli da su neke toksičnosti (npr nuspojave NNRTI) učestalije kod viših vrijednosti CD4 limfocita T i to više kod osoba ženskog spola (49). Interesantno je da neka istraživanja to nisu potvrdila kao Prosperi i sur (44). Vo i sur također povezuju više vrijednosti CD4 limfocita T prije početka ART-a s većom šansom za promjenu terapije (30). Elsi i sur isto povezuju više vrijednosti CD4 limfocita T s češćim prekidom ART-a zbog nuspojava. Oni to objašnjavaju dijelom i manjom motiviranošću za

terapijom ako su CD4 limfociti T bili još zadovoljavajući pa bi takvi bolesnici lakše prekinuli terapiju zbog nuspojava smatrajući da nisu ugroženi od oportunističkih infekcija.

### **Klinički AIDS**

AIDS na početku terapije je bio češći kod ispitanika koji su imali neku toksičnost, njih 77(35,6%) ili drugi razlog promjene terapije, njih 94(36,4%) od onih koji nisu uopće mijenjali terapiju za vrijeme praćenja, a prije početka terapije su bili klasificirani kao AIDS. Njih je bilo samo 46 (17,8%) među onima koji nisu mijenjali terapiju. Ova razlika je bila statistički značajna, a objašnjenje nam je slično kao i za broj CD4 limfocita T.

Slično su primjetili Prosperi i sur koji nalaze povećani rizik za toksičnost kod bolesnika ovisno o klasifikaciji bolesti prema CDC-u (Center for Disease Control) gdje su oni klasificirani kao AIDS imali povećani rizik za toksičnost ART-a (44).

### **Način zaražavanja - MSM**

Prema načinu prijenosa najviše naših bolesnika pripada skupini muškaraca koji imaju spolne odnose s drugim muškarcima, a svi ostali putevi su manje zastupljeni. Kod naših ispitanika pronalazimo razliku kada se povezuje s toksičnošću, drugim razlozima promjene ili bez promjene ART-a u tijeku praćenja. Promjene zbog toksičnosti su nerazmjerno više bile zastupljene među ispitanicima koji nisu iz MSM skupine. Za razliku od nas Smit i sur su uočili da MSM imaju veći rizik za promjene uzrokovane toksičnošću (53). Slično su uočili i Prosperi i sur koji MSM u odnosu na heteroseksualne povezuju s povećanim rizikom od toksičnosti (44).

Druga pak istraživanja pokazala su da MSM imaju manju šansu za prekid terapije u odnosu na neke druge skupine kao npr osobe koje uzimaju drogu intravenozno VO i sur (30).

### **Koinfekcija virusima hepatitisa B i C**

Uz ogradu da smo imali male brojke i udjele bolesnika nosioca HBsAg i anti HCV pozitivnih antitijela nismo primjetili statističku povezanost kod njih vezano uz promjene terapije.

Rezultati drugih istraživanja su oprečni. Pa tako Prosperi i sur pozitivan HBsAg povezuju s povećanim rizikom za toksičnost kod primjene ART-a dok kod HCV-a to nije uočeno (44).

Mocroft A i sur povezali su HCV pozitivitet s većom incidencijom prekida terapije zbog toksičnosti u usporedbi s onima koji nisu imali HCV (32). Vo i sur opet kao i mi nisu primjetili povećani rizik za promjenu ART kod onih koji su imali HBV ili HCV koinfekciju (30). Isto tako Elsi i sur također nisu primjetili povezanost HBV ili HCV koinfekcije s povećanim rizikom za toksičnost ART-a (35).

## **Antiretrovirusna terapija**

Praktički svi promatrani ispitanici započeli su svoju ART jednom od dvije najčešće kombinacije – 2 NRTI + 1 NNRTI 428 (58,5%) ili 2 NRTI + 1 PI 288 (39,3%). Zanimljivo je da broj počeo je nekim drugim kombinacijama u promatranom razdoblju tako da one nisu imale utjecaja na promatrane kategorije. To je u suprotnosti s mnogim istraživanjima kod kojih su PI puno više zastupljeni u početnim kombinacijama (33,35,37,45,53). Kao što smo već ranije istaknuli u nekim zemljama (npr Italija, Poljska) zabilježen je fenomen da je, usprkos promjeni smjernica i podacima o dobrom podnošenju lijekova iz skupine NNRTI, praksa ostala da se u početnim kombinacijama preferiraju PI čemu je možda pogodovao i strah od rezistencije obzirom da lijekovi iz grupe NNRTI imaju niži prag za razvoj rezistencije u odnosu na PI. Interesantno je da je broj i postotak toksičnosti kod promjene terapije bio sličan za NNRTI 101 (46,8%) kao i za PI 109 (50,5%). Ipak broj bolesnika koji nisu imali promjenu terapije značajno je viši među ispitanicima koji su u kombinaciji imali NNRTI - 179 (69,4%) nasuprot samo 75 (29,1%) onih koju su se 3 godine zadržali na istoj kombinaciji PI što je dovelo do statističke razlike. Naša zapažanja su u korelaciji sa studijama koje pokazuju značajno veću toksičnost režima s PI, a NNRTI se smatraju kombinacijama koje su bile dugotrajnije. Tako su Elzi i sur utvrdili da su se NNRTI kombinacije rjeđe mijenjale od PI kombinacija (35). Neke studije su posebno istaknule efavirenz kao NNRTI koji je bio povezan s manjom šansom za promjenu terapije kao Cesar i sur (36). Neke ističu bolje podnošenje efavirena ali i veće stope prekida kod nevirapina tako da su podaci dobrim dijelom bili uvjetovani i time koji je od ova dva lijeka iz grupe NNRTI bio češće primjenjivan u promatranoj skupini (49).

## **NRTI**

Usporedili smo promjene NRTI osnovice iako neke grupe autora (Kowalska i sur) nisu uopće gledali na promjenu unutar NRTI osnovice zbog nemogućnosti da razluče što su bili razlozi promjene te osnovice. Naime zbog promjena smjernica, administrativnih i ekonomskih razloga promjene unutar NRTI osnovice nisu se uzele u obzir (45). Mogućnost da analiziramo i promjene unutar NRTI pokazuje da je naša baza podataka detaljna i dobro dokumentirana. Najčešća NRTI osnovica u naših ispitanika je kombinacija zidovudina i lamivudina (ZDV3TC) koju je dobilo 290 (39,6%) ispitanika. Potom slijedi kombinacija stavudina i lamivudina (D4T3TC) koju je dobilo 189 (25,8%) ispitanika. Treća po redu je kombinacija abakavira i lamivudina (ABC3TC) kod 133 ispitanika (18,2%), a najrjeđe je primjenjivana kombinacija tenofovira i emtricitabina (TDFFTC), koja je i najkasnije ušla u primjenu u našoj

skrbi, kod samo 82 ispitanika (16,9%). Neke druge kombinacije ili kombinacije bez 2 NRTI dobilo je svega 38 (5,2%) ispitanika.

Kada gledamo učestalost toksičnosti kao razloga promjene ona je najizraženija u kombinacijama koje sadrže stavudin (38,4%) i zidovudin (38,0%) što su zabilježili i Prospero i sur (44).

Novije kombinacije s abakavirom uz lamivudin i tenofovirom uz emtricitabin očekivano se puno rjeđe (13,4% i 4,2%) navode kao razlog promjene terapije zbog toksičnosti.

Očekivano, te su kombinacije češće zastupljene u grupi ispitanika koji nisu mijenjali terapiju. Interesantno je da ipak najviši postotak (42,2%) i apsolutni broj od 109 ispitanika koji nisu mijenjali terapiju pripada kombinaciji zidovudina i lamivudina. U ranijem razdoblju to je bila najoptimalnija kombinacija koja je bila učinkovita i jednom ako bi se bolesnik na nju navikao relativno se dobro podnosila. To je u konačnici rezultiralo ovako visokom brojkom onih koji su ostali na ovoj terapiji uz blage nuspojave ili bez ikakvih nuspojava zidovudina.

Relativno visoke brojke i udjeli za stavudin 92 (35,7%) i zidovudin 99 (38,4%) kod drugih razloga promjene vjerojatno su posljedica prevencije nuspojava ova dva lijeka (odluka liječnika) s jedne strane i želje bolesnika da se pređe na kombinacije koje se mogu uzimati jednom dnevno (što kombinacije sa stavudinom i zidovudinom nisu bile). Sva ova opažanja dovela su do statistički značajnih razlika između opisanih NRTI kombinacija. Slične razlike NRTI osnovica kao razloga za promjenu terapije zbog toksičnosti nalazimo i kod drugih studija pa tako Smit i sur navode da osnovice s D4T ili AZT imaju povećani rizik promjene zbog toksičnosti u usporedbi s onima na kombinaciji TDF/FTC (53).

### **Toksičnost i druge promjene prema razdoblju praćenja**

Razdoblje praćenja za ispitanike koji su ART započeli od 1998 do 2005 imalo je praktički jednak broj toksičnosti (107) kao razlog promjene kao i razdoblje od 2006 do 2013 (109). Obzirom da je u drugom razdoblju bilo puno više ispitanika ovo je statistički značajna razlika koja pokazuje veću stopu toksičnosti u ranijem razdoblju zbog korištenja starijih lijekova koji su dokazano bili više toksični. Kao što smo već istakli to se najbolje vidi i u istraživanju kolega iz Nizozemske (Athena kohorta) Smit i sur koji su također pokazali slično tijekom razdoblja praćenja od 1996 do 2010 godine (53).

Relativno veliki broj (184) drugih razloga promjene u razdoblju od 2006 do 2013 dijelom je posljedica dostupnosti novijih lijekova koji su se uvodili umjesto starijih lijekova/kombinacija kako bi se prevenirale nuspojave i pojednostavio režim uzimanja. Mi smo to u našoj analizi opisali kao odluka liječnika ili sugestija bolesnika ali to bi se moglo usporediti s pojmovima simplifikacije i prevencije toksičnosti iz drugih studija. To su primjetili kolege u mnogim

studijama u Nizozemskoj i Italiji koje su pratile slično razdoblje da se više promjena dogodilo zbog simplifikacije, a manje zbog toksičnosti (34,52,53). Ipak Elzi i sur su u razdoblju 2005-2008 imali 46,6% modifikacija zbog toksičnosti a samo 22,8% zbog odluke liječnika (35). Razdoblje je kraće od našeg i pratili su svoje bolesnike samo godinu dana pa se potpuna usporedba ne može provesti.

### *6.3. RAZLOZI MODIFIKACIJA, BROJ I VRSTE TOKSIČNOSTI*

U tablicama 7,8,9 opisani su razlozi modifikacija u cijelom razdoblju i podijeljeno na dva razdoblja 1998-2005 i 2006-2013.

Među razlozima za modifikaciju terapiju najčešći razlog su bile odluka liječnika u 303 slučaja (38,9%), zatim slijedi toksičnost terapije u 298 slučaja (38,3%). Treći razlog po redu je želja bolesnika u 89 slučajeva (11,4%) dok su nešto rjeđi razlozi bili dostupnost lijekova u 45 (5,8%) slučajeva i virološki neuspjeh liječenja u 37 (4,8%) slučajeva te još 7 (0,9%) drugih razloga. Toksičnost je glavni razlog promjene terapije u većini drugih studija (30,32,33,35–37,53). To što je odluka liječnika kod nas nešto češća znači da je ta odluka bila ispravna jer je potisnula toksičnost kao razlog s prvog mjesta po učestalosti, a znamo da je odluka liječnika najčešće bila upravo u funkciji prevencije toksičnosti.

U prvom razdoblju praćenja (među ispitanicima koji su terapiju započeli između 1998 i 2005) najčešći razlog za modifikaciju bila je toksičnost u 160 (47,8%) slučajeva. Zatim je slijedila odluka liječnika u 88 (26,3%) slučajeva. Podjednako su česti razlozi bili dostupnost terapije u 35 (10,5%) slučajeva i želja bolesnika u 31 (9,3%) slučajeva. Slijedio je virološki neuspjeh liječenja u 16 (4,8%) slučajeva te drugi razlozi u 5 (1,5%) slučajeva. Ovo razdoblje iz naše studije možemo usporediti s istraživanjem kolega iz Švicarske (Vo i sur) koji su pratili populaciju svojih bolesnika (1866 osoba) prvu godinu nakon početka ART-a u razdoblju od 2000 do 2005. I kod njih je toksičnost bila glavni razlog za promjenu terapije u 51,1% slučajeva. Virološki neuspjeh je bio sličan našem, zabilježili su 7,1% razloga za prekid u razdoblju 2000-2005. Odluka liječnika je bila razlog u 14,8%, a želja bolesnika u 15,4% slučajeva (30). Slične rezultate imali su Yuan i sur u SAD-u koji su pratili 3414 ispitanika od 1996 do 2003 kojima je toksičnost također bila glavni razlog promjene terapije. I oni su imali sličan postotak od 7,5% za virološki uspjeh kao razlog prekida aktualne terapije (37).



U drugom razdoblju praćenja (među ispitanicima koji su terapiju započeli između 2006 i 2013) najčešći razlog za modifikaciju bila je odluka liječnika u 215 (48,4%) slučajeva. Zatim je slijedila toksičnost u 138 (31,1%) slučajeva. Želja bolesnika bila je razlog u 58 (13,1%) slučajeva a slijedio je virološki neuspjeh liječenja u 21 (4,7%) slučaju. Dostupnost je bila razlog samo u 10 (2,3%) slučajeva a drugi razlozi tek u 2 (0,5%) slučaja. Smit i sur su također pokazali sličan trend pada toksičnosti kao razloga promjene terapije u usporedbi razdoblja 1996 -2000 i 2006-2010. Također kao i u našem istraživanju, porastao je broj promjena terapije zbog simplifikacije ili novih režima uzimanja (kod nas je to odluka liječnika ili dijelom želja bolesnika) u usporedbi navedenih razdoblja (53). Slično su primjetili i Di Biagio i sur koji su pratili ispitanike u razdoblju 2008-2014 i pokazali da je simplifikacija režima (osobito u režime „one pill once a day“ – jedna tableta na dan) zbog poboljšanja adherencije, kvalitete života i minimaliziranja potencijalne toksičnosti, ali dijelom i zbog cijene, najčešći razlog promjene (52). Ove usporedbe pokazuju još jednom da su odluke o promjeni među našim bolesnicima pratile trendove preventivnih promjena terapije koji su postojali i u drugim razvijenim zemljama.

### **Broj toksičnosti**

Od svih ispitanika koji su imali toksičnost antiretrovirusne terapije kao razlog promjene (216 ispitanika) njih 159 (73,6%) je imao jednu toksičnost, njih 40 (18,5%) je imalo dvije toksičnosti, njih 11 (5,1%) je imao 3 toksičnosti, njih 5 (2,3%) po 4 toksičnosti, a jedan (0,5%) je imao čak 6 toksičnosti kao razlog za promjenu terapije u tijeku promatranog razdoblja. Ovi podaci pokazuju koliko je važno bilježiti sve, a ne samo prve promjene terapije jer smo kod relativno velikog broja ispitanika zabilježili više od jedne toksičnosti (26,4%) dakle većina ovih događaja ne bi bilo zabilježena da smo promatrali samo prvu promjenu kao većina studija (30,35,49,52,53). Ipak pronalazimo podatak da su Dieleman i sur koji su promatrali promjene II linije ART-a pokazali kako je toksičnost glavni razlog i za promjenu II linije, dakle već promijenjene početne kombinacije ART-a. Također nalaze kako je rizik za promjenu ART-a zbog toksičnosti druge linije veći kod onih koju su već imali prije toksičnost kao razlog za promjenu prve kombinacije ART-a (38). Ovaj podatak, a i podatak iz naše studije da je više od četvrtine svih bolesnika imalo više od jedne toksičnosti opravdava metodologiju u kojoj smo pratili bolesnike dulje i bilježili sve toksičnosti koje bi se dogodile, a ne samo prvu kao većina drugih studija.

## Vrste toksičnosti

U naših ispitanika ukupno je zabilježeno 298 modifikacija antiretrovirusne terapije zbog toksičnog učinka. Najčešća toksičnost zbog koje je došlo do promjene terapije bila je gastrointestinalna u 70 (23,5%) zabilježenih slučajeva. Potom slijedi neuropatija u 43 slučaja (14,4%). Lipoatrofija je bila razlog promjene 40 puta (13,4%), toksičnost središnjeg živčanog sustava u 35 slučajeva (11,7%), hematološka toksičnost 34 puta (11,4%). Potom slijedi oštećenje bubrežne funkcije u 25 slučajeva (8,4%) te osip i/ili preosjetljivost kao razlog promjene u 18 slučajeva (6,0%). Metabolički razlozi bili su razlog promjene 15 puta (5,0%), a hepatotoksičnost u 11 slučajeva (3,7%). Svi ostali slučajevi zajedno čine još 7 slučajeva (2,4%) prekida antiretrovirusne terapije zbog neke toksičnosti. Slične rezultate nalazimo u studiji Dielman i sur koji analiziraju razdoblje od 1996 do 1999 gdje su najčešće toksičnosti kao razlog promjene ART-a bile gastrointestinalna toksičnost (37%) te periferalna neuropatija (13%) (38). Elzi i sur također su imali GI toksičnost kao najčešću s 28,9% povezanu najčešće s PI, a slijedila je hipersenzitivnost s 18,3% povezana najčešće s nevirapinom, toksičnost SŽS-a (17,3%) povezana najčešće s efavirenzom i hepatotoksičnost (11,5%) povezana najčešće s atazanavirom (35).

Smit i sur u ATHENA kohorti uočili su da je u prvom razdoblju praćenja (1996 -2001) vrlo slično da je gastrointestinalna toksičnost (36,2%) bila najčešća pojedinačna toksičnost kao razlog promjene terapije, zatim slijedi hepatotoksičnost (15,2%) i hematološka (10,1%) (53). Ističe se hepatotoksičnost kao laboratorijski kriterij. Znamo da mnogi bolesnici koji su dugo na NNRTI kombinacijama imaju blago poremećene jetrene nalaze. Ako su te vrijednosti stabilne nije potrebno mijenjati terapiju. Tu dosta ovisi i praksi pojedinih centara i pojedinaca da li će se terapija promijeniti a blaga jetrena lezija zabilježiti kao razlog promjene zbog hepatotoksičnosti. Od 2001 do 2005 i dalje prednjači gastrointestinalna toksičnost s 24,9%, a slijedi toksičnost SŽS-a da bi u razdoblju od 2006 do 2010 toksičnost SŽS-a dosegla 30,7% i bila najčešći razlog za promjenu terapije. To odgovara prebacivanju s korištenja PI koja je više dovela do gastrointestinalne toksičnosti prema NNRTI (poglavito efavirensu) koji je odgovoran za toksičnost SŽS-a.

Interesantno je primjetiti da su neki istraživači kao Keiser i sur (1999 u Švicarskoj) jasno odijelili laboratorijske od kliničkih nuspojava pa su imali 23% laboratorijski utvrđenih toksičnosti (hematološke, hepatotoksičnost, bubrežna lezija) dok je 45% bilo klinički zabilježene toksičnosti (npr gastrointestinalna, osip, neuropatija) (41). Mi u našem

istraživanju nismo razdvajali laboratorijski od kliničkog parametra koji bi bio razlog toksičnosti. To je u većini slučajeva bilo jasno ili su ponekad postojala i oba parametra – npr anemija kao laboratorijski parametar i klinička posljedica umaranje, sve kao nuspojava uzimanja zidovudina.

#### 6.4. VRIJEME NA TERAPIJI UKUPNO I NA POJEDINIM LIJEKOVIMA

##### **Ukupno vrijeme praćenja**

Ukupno su svi ispitanici koji su započeli liječenje između 1998 i 2013 proveli 1976,3 godine na antiretrovirusnoj terapiji u prve 3 godine od početka uzimanja. U prosjeku je svaki bio 2,7 godina na terapiji. U prvom razdoblju u kojem su praćeni ispitanici koji su liječenje započeli između 1998 i 2005 godine, njih 246 provelo je 638,3 godine na antiretrovirusnoj terapiji što je u prosjeku 2,6 godina. U drugom razdoblju, za 486 ispitanika koji su liječenje započeli između 2006 i 2013 godine, prosjek je bio nešto veći, 2,8 godina na antiretrovirusnoj terapiji. Razlike koje pokazuju nešto dulji prosječni tijek terapije u drugom razdoblju su vjerojatno posljedica promjene smjernica o ranijem propisivanju ART-a u drugom razdoblju što automatski znači da je više osoba provelo više vremena na ART-u dok je u prvom razdoblju dosta bolesnika „čekalo“ da im limfociti padnu ispod određene razine kako bi se terapija započela što je moglo potrajati i godinama.

##### **Izbor lijekova**

Od 732 bolesnika najviše je bolesnika ikada uzimalo lamivudin, njih 669 (91,4%). Slijedeći lijek po učestalosti uzimanja bio je efavirenz kod 436 bolesnika (59,6%). Nakon toga po učestalosti slijede nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze abakavir s 366 (50,0%) i zidovudin s 359 (49,0%) bolesnika, inhibitor proteaze lopinavir kod 271 (37,0%) bolesnika te još 3 nukleozidna/nukleotidna inhibitora reverzne transkriptaze, stavudin kod 221 (30,2%), tenofovir i emtricitabin kod 128 (17,5%) bolesnika (zadnja dva lijeka su u koformuliranom pripravku tako da uvijek imaju iste brojeve). Nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze nevirapin uzimalo je njih 120 (16,4%), inhibitor proteaze indinavir bez ritonavira uzimala su 54 (7,4%) bolesnika, a 52 (7,1%) ih je uzimalo indinavir s ritonavinom.

Ove brojke su razumljive i odražavaju dostupnost određenih lijekova u promatranom razdoblju i smjernice za prepisivanje lijekova. Pa tako je lamivudin bio praktični neizostavni dio svih početnih terapija veći dio oba razdoblja. Uz njega su se mogli kombinirati praktički svi preostali NRTI (prvenstveno zidovudin, pa stavudin, abakavir, a i didanozin). Ako

pogledamo postotak emtricitabina (kojeg smo davali samo koformuliranog s tenofovirom) jasno je da su praktički svi uzimali ili jedno ili drugo, a neki i obje kombinacije kad bi došlo do promjene NRTI osnovice. Učestalost primjene efavirenta pokazuje našu naklonjenost započinjanju s NNRTI kombinacijama što je slično nizozemskoj kohorti (53) i podacima iz Velike Britanije (54), za razliku od nekih drugih zemalja koje su preferirale PI kombinacije kao Poljska i Italija (45,52) ili su pak podjednako koristile NNRTI i PI kao Švicarska (35).

### **Vrijeme na pojedinom lijeku**

U cijelom promatranom razdoblju lijek na kojem su bolesnici bili najdulje lamivudin s 1673,9 godina, slijedi efavirent s 989,2 godine, abakavir s 746,6 godina, zidovudin s 667,6 godina, lopinavir s 547,8 godina. Potom slijede tenofovir i emtricitabin s po 263 godine (ovi lijekovi su koformulirani i jedan se bez drugo nisu niti primjenjivali), stavudin s 217,4 godine i nevirapin sa 176,1 godinu zatvaraju skupinu lijekova s troznamenkastim iznosima godina na terapiji. Još su značajni bili indinavir (bez ritonavira) s 99 godina, indinavir s ritonavikom s 49,2 godine, raltegravir sa 75,8 godina, didanozin sa 63,2 godine, darunavir s 39,2 godine, nelfinavir s 33,5 godine, zalcitabin s 5,9 godina, ritonavir samostalno kao inhibitor proteaze 4,0 godine, dolutegravir 3,8 godine te sakvinavir s 0,5 godine i rilpivirin s 0,1 godinom. Broj godina proveden na određenom lijeku je vrlo sličan broju ispitanika na pojedinom lijeku s najviše godina na lamivudinu pa potom efavirent te najčešći NRTI koji su se kombinirali s lamivudinom – abakavir i zidovudin. Podjela po razdobljima jasno pokazuje trend promjene nekih lijekova, upotreba nekih se smanjila, a neki su posve nestali dok su opet neki drugi ušli u upotrebu i odmah zauzeli važna mjesta, a neki stariji su ispadali iz upotrebe.

### **6.5. STOPE NA 100 godina PRAĆENJA**

Kao što je istaknuto u tablici 16, 17 i 18 stopa incidencije toksičnosti za SVE ispitanike na 100 godina praćenja za zidovudin iznosila je 7,8 uz 95% interval pouzdanosti (IP) 5,9 -10,2, za stavudin je bila 33,1 (95% IP 26,3 – 41,7), za abakavir je iznosila 1,5 (95% IP 0,8 – 2,7), za tenofovir je bila 3,8 (95% IP 2,0 – 7,1), za nevirapin je iznosila 10,2 (95% IP 6,4-16,2) za efavirent je bila 4,7 (95% IP 3,5 -6,2) za indinavir 19,6 (95% IP 13,6-28,2) i za lopinavir 8,8 (95% IP 6,6 -11,6).

Stopa incidencije toksičnosti za ispitanike koji su terapiju započeli u razdoblju od 1998 do 2005 na 100 godina praćenja za zidovudin iznosila je 7,1 (95% IP 4,8 -10,4), za stavudin je bila 30,3 (95% IP 23,3 – 39,4), za abakavir je iznosila 2,8 (95% IP 0,7 – 11,0), za nevirapin je iznosila 9,6 (95% IP 4,3-21,3) za efavirenz je bila 8,8 (95% IP 5,8 -13,6) za indinavir 19,6 (95% IP 13,6-28,2) i za lopinavir 7,1 (95% IP 4,0 -12,5)

Stopa incidencije toksičnosti za ispitanike koji su terapiju započeli u razdoblju od 2006 do 2013 na 100 godina praćenja za zidovudin iznosila je 8,6 (95% IP 5,9 -12,6), za stavudin je bila 49,1 (95% IP 30,1 – 80,1), za abakavir je iznosila 1,3 (95% IP 0,7 – 2,6), za tenofovir je bila 3,8 (95% IP 2,1 – 7,1), za nevirapin je iznosila 10,6 (95% IP 6,0-18,6) za efavirenz je bila 3,3 (95% IP 2,2 -4,9) i za lopinavir 9,5 (95% IP 6,9 -13,2).

U našim podacima ističu se stavudin potom indinavir pa nevirapin i lopinavir zatim zidovudin. Druge studije su također pokazale da je korištenje PI bilo povezano s promjenama zbog toksičnosti (33). Stavudin je zbog drugih dostupnih opcija u nekim drugim centrima propisivan puno rjeđe i brzo zamijenjen kombinacijam NRTI s boljim podnošenjem pa se toksičnost kao posljedica uzimanja stavudina niti ne ističe (53), a neki su primjetili da su kombinacije koje su sadržavale stavudin povezane s većom vjerojatnošću promjene terapije dok su one s tenofovirom imale smanjenu vjerojatnost promjene (30). Zidovudin u NRTI osnovici kao razlog promjene zbog toksičnosti se također spominje (35,52).

Interesantno je da se nevirapin koji se povezuje s toksičnošću u više studija (30,35) u studiji Dielmana i sur pokazao čak protektivnim za buduću promjenu zbog toksičnosti kod promjene iz kombinacije s PI ako je ostavljena ista kombinacija NRTI. Većina tih toksičnosti odnosila se na gastrointestinalnu koja je karakteristična za PI (38).

Di Biagio i sur su pokazali poboljšanje hematoloških nalaza nakon promjene zidovudina u TDF kao i poboljšanje masnoće na ekstremitetima i općenito posljedica mitohondrijske toksičnosti nakon promjene timidinskih analoga u TDF (52).

Kao što je prikazano u tablici 19 usporedbom stopa incidencije toksičnosti za razdoblja 1998 - 2005 i 2006 -2013 dolazimo do omjera stopa incidencija toksičnosti za zidovudin od 0,82 (95% IP 0,48 – 1,41) što nije statistički signifikantno, za stavudin 0,62 (95% IP 0,35-1,08) što nije statistički značajno ali je blizu ( $P=0,089$ ), za abakavir 2,07 (95% IP 0,45-9,58) što nije statistički značajno, za nevirapin 0,91 (95% IP 0,34-2,42) što nije statistički značajno, za efavirenz 2,66 (95% IP 1,49-4,75) što jest statistički značajno ( $P=0,001$ ), a za lopinavir 0,74 (95% IP 0,39-1,43) što nije statistički značajno.

Pokazuje se da je usporedbom stopa incidencije toksičnosti statistički značajna razlika samo za efavirenz i granična za stavudin. Dakle rizik promjene zbog toksičnosti efavirenza bio je veći u prvom promatranom razdoblju. Nemamo jasno objašnjenje za ovaj podatak. Možda je zbog dugotrajne primjene i iskustva s ovim lijekom i mogućnošću primjene jednom na dan toksičnost koja bi bila prijavljena bila tolerirana od strane bolesnika i liječnika zbog ostalih povoljnih okolnosti režima s efavirenzom tako da imamo manje promjena zbog toksičnosti u drugom razdoblju. Možda su vremenom bolesnici dobivali bolje upute da uzimaju lijek natašte te snažniju potporu da izdrže prvih nekoliko tjedana kada su nuspojave najizraženije. U prvom razdoblju praćenja su se uzimale većinom 3 tablete, a u drugom je efavirenz primjenjivan najčešće u jednoj tableti što je moglo utjecati na bolje podnošenje. Osim toga poznato je da je toksičnost efavirenza izraženija kod osoba afričkog porijekla kojih praktički nije bilo u našoj kohorti za razliku od većine kohorti iz zapadnih zemalja (46,47).

Kao što je prikazano u tablicama 20 i 21 stopa incidencije toksičnosti za sve muškarce na 100 godina praćenja za zidovudin iznosila je 7,0 (95% IP 5,2 -9,5), za stavudin je bila 33,0 (95% IP 25,4 – 42,9), za abakavir je iznosila 1,5 (95% IP 0,8 – 2,8), za tenofovir je bila 3,8 (95% IP 2,0 – 7,3), za nevirapin je iznosila 8,3 (95% IP 4,8-14,4) za efavirenz je bila 4,2 (95% IP 3,1 - 5,8) za indinavir 21,0 (95% IP 14,1-31,4) i za lopinavir 8,3 (95% IP 6,1 -11,3) dok je stopa incidencije toksičnosti za sve žene na 100 godina praćenja za zidovudin iznosila 13,4 (95% IP 7,4 -24,2), za stavudin je bila 33,6 (95% IP 20,6 – 54,9), za abakavir je iznosila 1,4 (95% IP 0,2 – 9,9), za tenofovir je bila 4,0 (95% IP 0,6 – 28,5), za nevirapin je iznosila 24,6 (95% IP 10,2-59,0) za efavirenz je bila 7,8 (95% IP 4,1 -15,0) za indinavir 14,7 (95% IP 6,1-35,3) i za lopinavir 13,0 (95% IP 6,2 -27,3).

Poznata je veća vjerojatnost za hipersenzitivne reakcije na nevirapin kod žena, osobito ako imaju veći broj CD4 limfocita T u trenutku započinjanja terapije tako da najviša stopa upravo za nevirapin u ovoj populaciji ne čudi.

Kao što je pokazano u tablici 22 usporedbom stopa incidencije toksičnosti za spolove dolazimo do omjera stopa incidencija toksičnosti za zidovudin od 1,91 (uz 95% IP 0,98 – 3,72) što nije statistički signifikantno iako je blizu ( $P=0,056$ ), za nevirapin 2,94 (95% IP 1,05-8,25) što jest statistički značajno ( $P=0,040$ ), za efavirenz 1,85 (95% IP 0,89-3,83) što nije statistički značajno, a za ostale promatrane lijekove omjeri stopa incidencije nisu bili statistički signifikantni.

I usporedba stopa incidencija između spolova u našem istraživanju pokazuje razliku za nevirapin što odgovara podacima iz literature o većoj toksičnosti ovog lijeka kod žena što je u konačnici dovelo do službenih preporuka da se nevirapin kod žena osobito koje imaju broj CD4 limfocita T iznad 250 ne preporuča.

Kao što se vidi iz tablice 24 omjer stopa incidencije rizika za promjenu terapije radi toksičnosti između dva razdoblja praćenja (prvo razdoblje je referentno) je iznosila 2,45 uz interval pouzdanosti (IP) 1,95-3,08 što je statistički značajno ( $P < 0,001$ ).

To odgovara studijama koje su pokazale da je u prvom promatranom razdoblju (1998 do 2005) incidencija rizika za promjenu terapije zbog toksičnosti bila bitno veća zbog lijekova koji su se u to vrijeme upotrebljavali. A u razdoblju 2006 do 2013 zbog izostanka mnogih od tih lijekova rizik od toksičnosti je očekivano bio manji što jasno pokazuju i druge studije (52,53).

Nadalje omjer stopa incidencije za promjenu terapije radi toksičnosti ovisno o spolu (Ž/M) iznosila je 1,81 uz interval pouzdanosti od 1,36 – 2,4 i bila je statistički značajna ( $P < 0,001$ ).

I ovdje su naši podaci istovjetni studijama koje pokazuju da postoji značajna razlika između rizika za promjenu terapije radi toksičnosti između žena i muškaraca (33,38,44).

Omjer stopa incidencije za promjenu terapije radi toksičnosti ovisno o spolu (Ž/M) u prvom razdoblju praćenja (za ispitanike koji su započeli ART od 1998 do 2005) iznosila je 1,74 uz interval pouzdanosti od 1,24 – 2,45 i bila je statistički značajna.

U prvom razdoblju pokazuje se statistički značajna razlika, jer u njemu ipak imamo nešto veći postotak žena u ukupnom broju ispitanika osim toga bilježimo i veći postotak toksičnosti kao razloga za promjenu terapije.

Omjer stopa incidencije za promjenu terapije radi toksičnosti ovisno o spolu (Ž/M) u drugom razdoblju praćenja (za ispitanike koji su započeli ART od 2006 do 2013) iznosila je 1,07 uz interval pouzdanosti od 0,60 – 1,89 i nije bila statistički značajna.

Smatramo da se u drugom razdoblju praćenja statistički značajna razlika nije pokazala dijelom i zbog bitno manjeg udjela žena u ukupnom broju ispitanika. Osim toga zabilježeno je manje toksičnosti u drugom razdoblju zbog novijih lijekova što je doprinjelo da razlika ne bude statistički značajna.

## 6.6. MULTIVARIJATNA ANALIZA

Nakon korekcije, varijable za koje se utvrdilo da povećavaju omjer ugroženosti za promjenu terapije zbog toksičnosti u prva 3 mjeseca praćenja su za 10 godina starija dob uz HR 1,31 (1,13-1,52), upotreba stavudina uz HR 2,97 (95% IP 1,58-5,57), upotreba zidovudina uz HR 2,90 (95% IP 1,62-5,17), upotreba neke druge NRTI kombinacije u odnosu na ABC ili TDF uz HR 2,21 (95% IP 1,03-4,75) te ženski spol uz HR 2,13 (95% IP 1,24 -3,67).

Druga istraživanja pokazala su slično nama da je starija dob prediktor promjene terapije (35,44,53). Također je pokazano da je upotreba stavudina u početnoj kombinaciji bila povezana s većom vjerojatnošću za promjenu terapije (30). Zidovudin kao i općenito druge NRTI kombinacije u odnosu na abakavir ili tenofovir se povezuju s većom vjerojatnošću promjene terapije zbog toksičnosti (35,52,53). Također je pokazano da osobe ženskog spola imaju veću vjerojatnost za promjenu terapije zbog toksičnosti (33,38,44).

U razdoblju gdje smo pratili promjenu terapije zbog toksičnosti u prvih 12 mjeseci, nakon korekcije, varijable za koje se utvrdilo da povećavaju omjer ugroženosti su ženski spol uz HR 2,14 (95% IP 1,38-3,33), starija dob na svakih 10 godina kod započinjanja ART-a uz HR 1,32 (95% IP 1,16-1,50), upotreba 2 NRTI i 1 PI u odnosu na 2 NRTI i 1 NNRTI nakon 5 mjeseci praćenja uz HR 1,81 (95% IP 1,16-2,85) nadalje, upotreba D4T u odnosu na ZDV nakon 3 mjeseca praćenja uz HR 1,71 (95% IP 1,14-2,55) te upotreba D4T u odnosu na ABC/TDF uz HR 2,88 (95% IP 1,40-5,92) tijekom svih 12 mjeseci praćenja.

Naše rezultate možemo usporediti sa studijom Elzi i sur koja je pratila bolesnike u švicarskoj kohorti godinu dana i u modelu multivarijatne analize dobila signifikante varijable koje su bile značajne za modifikaciju terapije (koja je opet bila najčešće zbog toksičnosti).

Interesantno da su upravo kao i mi dobili da su statistički značajni ženski spol i viša dob za svakih 10 godina. Signifikantno je još korištenje zidovudina u NRTI osnovici, nevirapine, liječenje oportunističkih infekcija, rase osim bijele, viši startni broj CD4 limfocita T i viša viremija za promjenu ART-a (35). Monforte i sur su pratili ispitanike (njih 862) u razdoblju od 1997 do 1999 (medijan praćenja 45 tjedana) i u multivarijatnoj analizi pronašli ženski spol i korištenje PI kao povezane s promjenama terapije zbog toksičnosti što je slično našim podacima (33). Protektivnu ulogu kombinacija koje imaju u sebi ABC/TDF u odnosu na ZDV i D4T pokazali su Smit i sur (53).

U zadnjoj multivarijatnoj analizi u kojoj smo pratili promjenu terapije zbog toksičnosti u razdoblju 4-36 mjeseci, nakon korekcije, varijable za koje se utvrdilo da povećavaju omjer



ugroženosti bile su starija dob na svakih 10 godina kod započinjanja ART-a uz HR 1,65 (95% IP 1,19-2,28), upotreba 2 NRTI i 1 PI u odnosu na 2 NRTI i 1 NNRTI nakon 6 mjeseci praćenja uz HR od 1,68 (95% IP 1,16-2,85) do 4,05 (95% IP 1,22-13,42). Nadalje, varijable koje povećavaju HR su druga kombinacija u odnosu na 2 NRTI i 1 NNRTI u razdoblju 24-36 mj uz HR od 4,76 (95% IP 1,05-2,161) do 7,58 (95% IP 1,18-48,60) zatim upotreba D4T u odnosu na ZDV tijekom cijelog razdoblja praćenja uz HR 2,48 (95% IP 1,40-4,40) do 15,94 (95% IP 3,20-26,29) upotreba D4T u odnosu na ABC/TDF uz HR 9,17 (95% IP 1,40-5,92) do 7,76 (95% IP 1,69-35,62) tijekom cijelog razdoblja praćenja od 4- 36 mjeseci.

Istraživanje koje je pratilo ispitanike do prve promjene kroz prve 3 godine uzimanja ART-a je ono Smit i sur. Oni su također kao i mi utvrdili da je starija dob povećani rizik za promjenu terapije zbog toksičnosti kao i upotreba stavudina u početnoj kombinaciji NRTI u odnosu na tenofovir. Interesantno je da se abakavir praktički ne spominje u usporedbama jer je zbog rane dostupnosti tenofovira upotreba ovog drugog novijeg lijeka iz skupine NRTI bila tako rijetka da je svrstan u ostale kombinacije (53). Da upotreba NNRTI uz NRTI u početnoj kombinaciji u odnosu na PI ili druge kombinacije nosi manji rizik od promjene terapije zbog toksičnosti primjetili su i drugi istraživači (35,36).

Sama usporedba dvaju razdoblja u multivarijantnim analizama nije pokazala signifikante razlike u promjeni zbog toksičnosti. Taj rezultat je logičan jer su u model uključene kombinacije ART-a koje su bile različite u promatranim razdobljima.

## 6.7. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA

Naše istraživanje imalo je niz nedostataka. Razlozi za modifikaciju terapije zbog toksičnosti mogu biti raznovrsni, a mi smo u našoj analizi uzeli u obzir samo onaj razlog koji smo smatrali glavnim. Osim toga neke toksičnosti se javljaju kod bolesnika iako oni to odlučite zanemariti ili se naprosto naviknu i tako u našoj analizi ostaju klasificirani bez promjene, a samim time i bez toksičnosti. Zato ne možemo sa sigurnošću govoriti o toksičnosti određenog lijeka jer ovi podaci nisu zabilježeni pa niti analizirani. Dostupnost nekih lijekova u drugim zemljama bitno je utjecala na naše rezultate. Svakako se to vidi na primjeru zakašnjele dostupnosti lijeka iz skupine NRTI **tenofovira** (koji se davao koformuliran s emtricitabinom) koji se u mnogim zemljama primjenjivao 10-ak godina ranije nego u Hrvatskoj, a i kad nam je bio dostupan zbog visoke cijene se rijetko primjenjivao. Zatim mnoga komparativna istraživanja imaju puno bolesnika na PI **atazanaviru** koji nikada nije odobren niti korišten u Hrvatskoj. Zato su neke okolnosti oko njegove upotrebe nisu mogle pojaviti kod nas. Npr. hepatotoksičnost kao laboratorijski parametar je često istaknut u nekim istraživanjima kao razlog promjene terapije, a kod nas se taj razlog nije mogao vezati uz nuspojave atazanavira jer ga naši bolesnici nisu uzimali. S druge strane atazanavir se unutar grupe PI dobro podnosi pa su naši bolesnici dobivali neki drugi lijek iz grupe PI koji se slabije podnosilo (npr kombinacija lopinavira s ritonavirovom imala je dosta GI toksičnosti).

Nadalje nismo pratili vrijeme potrebno za pojavu određene toksičnosti (kao Elzi i sur) koji su našli da je vrijeme najkraće za hipersenzitivnost, a dulje za CNS (35). Nismo rangirali toksičnosti – što je teška, a što lakša toksičnost npr. CNS-a. Međutim to uglavnom nisu imale niti druge studije i bilo bi teško standardizirati takve podatke. Nismo uzeli u obzir psihičko stanje i mentalno zdravlje naših bolesnika. Psihičko stanje bi moglo utjecati na izraženije nuspojave i češću prijavu simptoma koji bi se mogli okarakterizirati kao toksičnost terapije i dovesti do promjene. Nismo istaknuli simplifikaciju kao kategoriju za promjenu terapije jer se to u našoj analizi vodilo kao odluka liječnika ili pak želja bolesnika. Zato je otežana usporedba s mnogim studijama koji navode simplifikaciju kao važan razlog promjene terapije (34,53).

Nismo uzeli u obzir rasnu pripadnost. Naša kohorta je relativno jedinstvena, s oko 98% pripadnika bijele rase pa to nismo smatrali relevantnim. Međutim neka druga istraživanja su u obradi podataka uzele u obzir porijeklo kao Smit i sur (53) koji su izdvojili porijeklo iz Afrike. Poznato je da crna rasa drugačije metabolizira vrlo čest lijek iz grupe NNRTI –

efavirenz što rezultira višim koncentracijama i većom toksičnošću (47). Slično su primjetili i Elzi i sur u Švicarskoj (35).

Yuan i sur kao i Li i sur, dvije studije koje su rađene u SAD-u, također su zabilježile veću toksičnost kod osoba crne rase (37,40). Mi sve to nismo mogli primjetiti zbog tek nekoliko osoba crne rase u našoj skrbi što posljedično otežava usporedbu naše kohorte s mnogim drugim kohortama u razvijenim zemljama gdje je bio značajan udio osoba crne rase.

Nismo uspoređivali podtipove HIV-a i njihovu povezanost s toksičnošću. Npr Prosperi i sur opisuju da F1 podtip HIVa ima viši rizik za toksičnost povezanu s ART-om (44). U našoj kohorti dominira B podtip ali mnogim našim ispitanicima podtip nije određen pa takvu povezanost nismo mogli niti istraživati. Nemamo podatke za komedikaciju naših bolesnika pa tako ni kod starijih bolesnika gdje je to veliki problem pa ne možemo točno ustvrditi koliko je polifarmacija imala veze s većom toksičnošću kod starijih bolesnika. Slično su istaknuli i Smit i sur (53).

## 7. Zaključak

Usporedbom promjena terapije kod 732 ispitanika koji su započeli ART u razdoblju od 1.1.1998 do 31.12.2013 i bili praćeni do prve 3 godine uzimanja terapije utvrdili smo da se broj i razlozi promjena terapije razlikuju za ispitanike koji su ART započeli od 1998. do 2005. s onima koji su ART započeli od 2006. do 2013. Ispitanici koji su započeli terapiju u prvom razdoblju (od 1998. do 2005.) bili su stariji, udio žena je bio veći, broj CD4 limfocita T prije početka terapije bio je manji, AIDS češći. Razina viremije HIV-1 RNK prije terapije, mjesto boravka te nosilaštvo HBsAg nisu bili značajni, a MSM je najznačajniji način zaražavanja. Velike razlike vide se u početnim kombinacijama antiretrovirusne terapije. Primjećuje se pomak od kombinacija s PI u prvom razdoblju prema onima s NNRTI u drugom razdoblju, a NRTI osnovice su se mijenjale u korist novijih kombinacija. Faktori koji su bili statistički značajni za promjenu terapije zbog toksičnosti su starija dob, ženski spol, razina viremije HIV-1 RNK, broj CD4 limfocita T, razvoj AIDS-a, MSM u odnosu na druge načine zaražavanja, vrsta ART-a (upotreba PI u odnosu na NNRTI) i neke NRTI lijekovi (D4T i ZDV u odnosu na ABC i TDF). Iako je toksičnost kao razlog promjene u apsolutnom broju slična u oba razdoblja u drugom razdoblju (za ispitanike koji su terapiju započeli u razdoblju od 2006 do 2013) bilo je statistički značajno manje promjena početne terapije što znači bitno manju toksičnost kao razlog promjena u tom razdoblju. U cijelom razdoblju praćenja najčešći razlog promjena je odluka liječnika, a odmah iza toga je toksičnost. U prvom razdoblju je češća toksičnost dok je u drugom razdoblju najčešći razlog odluka liječnika koja je bila upravo u funkciji prevencije toksičnosti terapije.

Većina ispitanika, njih 159 imalo je samo jednu zabilježenu toksičnost ali čak njih 57 je imalo 2 ili više toksičnosti što je pokazatelj da je naše prikupljanje i obrada podataka o svim promjenama terapije, a ne samo prvima (što smo našli u praktički svim ostalim promatranim studijama) posve opravdano. Najčešća toksičnost je bila gastrointestinalna, a slijede neuropatija, lipoatrofija, toksičnost SŽS-a i hematološka toksičnost te ostale koje su ispod 10% učestalosti. Ispitanici su ukupno više vremena proveli na terapiju u drugom razdoblju praćenja što je sukladno promjeni smjernica o započinjanju i neprekidanju antiretrovirusne terapije koja se bitno mijenjala tijekom promatranih razdoblja.

Vrijeme provedeno na određenim lijekovima odražava dostupnost i preporuke za primjenu određenih terapija tijekom promatranih razdoblja. Stope incidencije toksičnosti na 100 godina praćenja bile su najviše za stavudin, indinavir ali i za lopinavir, a omjer stopa incidencije za dva promatrana razdoblja pokazao je razlike za efavirenz koji se bolje podnosio u drugom

razdoblju praćenja. Omjer stopa incidencije za promjenu terapije radi toksičnosti između dva spola pokazuje statistički značajnu razliku za nevirapin kod žena što odgovara podacima iz literature.

Omjer stopa incidencije za promjenu terapije radi toksičnosti pokazuje statistički značajnu razliku ponovo između promatranih razdoblja za sve ispitanike te između spolova za cijelo razdoblje praćenja kao i za prvo razdoblje od 1998 do 2005. U drugom razdoblju od 2006 do 2013 nema statistički značajne razlike vjerojatno zbog malog broja žena i manjeg postotka toksičnosti kao razloga promjene terapije.

U konačnici nakon korekcije u multivarijatnoj analizi u prva 3 mjeseca praćenja ženski spol, starija dob za svakih 10 godina kod započinjanja terapije, upotreba stavudina i zidovudina i neke druge kombinacije NRTI u odnosu na abakavir ili tenofovir pokazali su se statistički značajnim kao varijable koje povećavaju omjer ugroženosti za promjenu terapije zbog toksičnosti. Isto tako nakon prvih 12 mjeseci praćenja varijable koje su nakon korekcije u multivarijatnoj analizi pokazale da povećavaju omjer ugroženosti za promjenu terapije zbog toksičnosti su ženski spol, starija dob za svakih 10 godina kod započinjanja terapije, upotreba PI u odnosu na NNRTI u početnoj kombinaciji nakon 5 mjeseci praćenja, upotreba stavudina u odnosu na zidovudin nakon 3 mjeseca praćenja te upotreba stavudina u odnosu na abakavir ili tenofovir tijekom svih 12 mjeseci praćenja. U razdoblju od 4-36 mjeseci praćenja, varijable koje su pokazale da povećavaju omjer ugroženosti za promjenu terapije zbog toksičnosti, nakon korekcije u multivarijatnoj analizi, bile su starija dob za svakih 10 godina kod započinjanja terapije, upotreba PI u odnosu na NNRTI u početnoj kombinaciji nakon 6 mjeseci praćenja. Zatim druga kombinacija u odnosu na kombinaciju 2 NRTI i NNRTI u razdoblju 24-36 mjeseci praćenja, upotreba stavudina u odnosu na zidovudin i upotreba stavudina u odnosu na abakavir ili tenofovir tijekom cijelog razdoblja praćenja.

Zaključno bismo mogli kazati da su naši rezultati očekivani i usporedivi sa sličnim kohortama u razvijenim zemljama uz male ograde o različitoj dostupnosti nekih lijekova ili kombinacija lijekova. Zadovoljni smo jer je istraživanje dokazalo isplativost duljeg praćenja i bilježenja te analiziranja svih, a ne samo prvih promjena terapije te ne samo jedne nego i više potencijalnih toksičnosti terapije. Implikacije istraživanja bi bile da u vremenima kada se povećava broj osoba zaraženih HIV-om treba imati na umu da su starije kombinacije lijekova pokazale veće stope toksičnosti i da bi bez obzira na ograničenja koja se pojavljuju u svakodnevnom radu trebalo tražiti najoptimalnije kombinacije za naše bolesnike koji antiretrovirusnu terapiju trebaju uzimati doživotno.

## 8. Sažetak

HIV bolest je kronični progresivni proces koji započinje ulaskom virusa humane imunodeficijencije u organizam, a ako se ne liječi u konačnici dovodi do uništavanja imunološkog sustava, oportunističkih infekcija i smrtnog ishoda. Antiretrovirusna terapija (ART) smanjuje morbiditet i mortalitet ovih bolesnika. Promjene ART-a događaju se zbog niza razloga, uključivo i toksičnost. Istražili smo učestalost i razloge promjena kod 732 bolesnika koji su započeli liječenje u Hrvatskoj u razdoblju od 1998. do 2013. i koje smo pratili tijekom prve 3 godine nakon započinjanja terapije. Podijelili smo ih u dvije skupine, oni koji su terapiju započeli između 1998. i 2005. te one koji su započeli između 2006. i 2013. te pronašli da među razdobljima postoje značajne razlike. U prvom razdoblju najčešći razlog promjena bio je toksičnost, dok u drugom razdoblju zbog primjene novijih i manje toksičnih lijekova toksičnost postaje manji problem pa kao razlog promjena prevladava odluka liječnika baš kako bi se spriječila toksičnost terapije. U multivarijantnoj analizi pokazalo se da starija dob, ženski spol te neki lijekovi (stavudin) i neke skupine antiretrovirusnih lijekova (inhibitori proteaze) povećavaju rizik za promjenu terapije zbog toksičnosti. U konačnici većina naših opažanja slična je podacima iz istraživanja u razvijenim zemljama iako se zbog razlika u primjeni nekih lijekova drugdje i u Hrvatskoj određena razdoblja ne mogu adekvatno usporediti. Važno je imati na umu da su mnogi stariji lijekovi povezani s većom toksičnošću i da usprkos povećanim troškovima za liječenje osoba zaraženih HIV-om trebamo težiti najoptimalnijim kombinacijama lijekova za naše bolesnike.

Ključne riječi: HIV, antiretrovirusna terapija, Hrvatska

## 9. Summary

Factors related to antiretroviral drug modifications in individuals starting therapy in Croatia  
between 1998 and 2013

Šime Zekan, 2019

Infection with Human Immunodeficiency virus (HIV) is chronic, progressive disease which starts when HIV enters the organism. If not treated this condition leads to collapse of immunologic system, opportunistic infections and death. Introduction of antiretroviral therapy (ART) dramatically changed the prognosis of these patients. Modifications to ART regimens can occur for a number of reasons, including adverse effects. We have investigated the reasons and the frequency of ART modifications during the first 3 years after initiation of ART among 732 adult patients who started treatment in the period 1998-2013 in Croatia. We divided the patients in two groups: those who started ART between 1998 and 2005 and those who started ART between 2006 and 2013 and we found significant differences between periods. In the first period the most frequent reason for modification of ART were adverse effects and in the second one it was the decision of the physician guided by the prevention of adverse effects. Older age, female sex and certain drugs (stavudine) and drug classes (protease inhibitors) were significantly associated with the modification of the therapy due to adverse effects. Our findings were similar to many studies who analysed the same period. Less toxic and better-tolerated treatments should be available and used in Croatia in order to optimize the therapy.

Keywords: HIV, antiretroviral therapy (ART), Croatia

## 10. Popis literature

1. Dybul A. S.;Bartlett, J. G.;Kaplan, J. E.;Pau, A. K. M ;Fauc. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents: The panel on clinical practices for treatment of HIV. *Ann Intern Med.* 2002;137(5 II):381–433.
2. Lampe FC, Smith CJ, Madge S, Kinloch-de Loes S, Tyrer M, Sabin CA, i sur. 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 Apr 9;167(7):692.
3. Fahey JL, Taylor JM, Detels R, Hofmann B, Melmed R, Nishanian P, i sur. 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, i sur. Effect of T4 count and cofactors on the incidence of AIDS in homosexual men infected with human immunodeficiency virus. *JAMA.* 1987 Jan 16;257(3):331–4.
5. Moss AR, Bacchetti P, Osmond D, Krampf W, Chaisson RE, Stites D, i sur. 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 Mar 12;296(6624):745–50.
6. Muñoz A, Schragger LK, Bacellar H, Speizer I, Vermund SH, Detels R, i sur. Trends in the incidence of outcomes defining acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in the Multicenter AIDS Cohort Study: 1985-1991. *Am J Epidemiol.* 1993 Feb 15;137(4):423–38.
7. Polk BF, Fox R, Brookmeyer R, Kanchanaraksa S, Kaslow R, Visscher B, i sur. Predictors of the Acquired Immunodeficiency Syndrome Developing in a Cohort of Seropositive Homosexual Men. *N Engl J Med.* 1987 Jan 8;316(2):61–6.
8. Coombs RW, Welles SL, Hooper C, Reichelderfer PS, D'Aquila RT, Japour AJ, i sur. 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 Oct;174(4):704–12.
9. Lefrère JJ, Roudot-Thoraval F, Mariotti M, Thauvin M, Lerable J, Salpérier J, i sur. The risk of disease progression is determined during the first year of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis.* 1998 Jun;177(6):1541–8.



10. Yerly S, Pernerger T V, Hirschel B, Dubuis O, Matter L, Malinverni R, i sur. 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 Feb 9;158(3):247–52.
11. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, i sur. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 1997 Sep 11;337(11):734–9.
12. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschel B, Battegay M, i sur. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet (London, England).* 1999 Mar 13;353(9156):863–8.
13. Bisson GP, Gaolathe T, Gross R, Rollins C, Bellamy S, Mogorosi M, i sur. Overestimates of survival after HAART: implications for global scale-up efforts. Bartlett J, editor. *PLoS One.* 2008 Mar 5;3(3):e1725.
14. Sterne JA, Hernán MA, Ledergerber B, Tilling K, Weber R, Sendi P, i sur. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet.* 2005 Jul;366(9483):378–84.
15. Hogg RS, Yip B, Kully C, Craib KJ, O’Shaughnessy M V, Schechter MT, i sur. Improved survival among HIV-infected patients after initiation of triple-drug antiretroviral regimens. *CMAJ.* 1999 Mar 9;160(5):659–65.
16. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, Assmann SF, Para MF, Flanigan TP, i sur. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med.* 2001 Jul 3;135(1):17–26.
17. Sendi PP, Bucher HC, Craig BA, Pfluger D, Battegay M. Estimating 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 Apr 1;20(4):376–81.
18. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O’Shaughnessy M V, Montaner JSG. 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 Nov 18;139(10):810–6.
19. Egger M, May M, Chêne G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, i sur. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative

- analysis of prospective studies. *Lancet* (London, England). 2002 Jul 13;360(9327):119–29.
20. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, Blaxhult A, Parkin JM, Antunes F, i sur. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS*. 2002 Aug 16;16(12):1663–71.
  21. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, i sur. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998 Mar 26;338(13):853–60.
  22. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, i sur. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* (London, England). 1998 Nov 28;352(9142):1725–30.
  23. Valdez H, Chowdhry TK, Asaad R, Woolley IJ, Davis T, Davidson R, i sur. Changing spectrum of mortality due to human immunodeficiency virus: analysis of 260 deaths during 1995--1999. *Clin Infect Dis*. 2001 May 15;32(10):1487–93.
  24. 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 Oct 1;186(7):1023–7.
  25. Gjenero-Margan I, Kolaric B. Epidemiology of HIV infection and AIDS in Croatia--an overview. *Coll Antropol*. 2006;30 Suppl 2:11–6.
  26. Begovac J, Zekan Š, 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).
  27. Bozicevic I, Lepej SZ, Rode OD, Grgic I, Jankovic P, Dominkovic Z, i sur. Prevalence of HIV and sexually transmitted infections and patterns of recent HIV testing among men who have sex with men in Zagreb, Croatia. *Sex Transm Infect*. 2012;88(7):539–44.
  28. Kolaric B. Croatia: Still a Low-Level HIV Epidemic? - Seroprevalence Study. *Coll Antropol*. 2011;35(3):861–5.
  29. Bozicevic I, Begovac J. Expert Review of Anti-infective Therapy The emerging HIV epidemic among men who have sex with men in southeastern Europe. 2014;
  30. Vo TTN, Ledergerber B, Keiser O, Hirschel B, Furrer H, Battegay M, i sur. 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.
31. 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. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 2003. p. 407–14.
  32. Mocroft a, Phillips a N, Soriano V, Rockstroh J, Blaxhult a, Katlama C, i sur. 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(9):743–52.
  33. D'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, Pezzotti P, Antinori A, Phillips AN, i sur. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. *AIDS.* 2000;14(5):499–507.
  34. Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Trecarichi EM, Antinori A, Gatti F, i sur. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. *HIV Med.* 2010;11(2):104–13.
  35. Elzi L, Marzolini C, Furrer H, Ledergerber B, Cavassini M, Hirschel B, i sur. Treatment Modification in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals Starting Combination Antiretroviral Therapy Between 2005 and 2008. *Arch Intern Med.* 2010;170(1):57–65.
  36. Cesar C, Shepherd BE, Krolewiecki AJ, Fink VI, Schechter M, Tuboi SH, i sur. 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).
  37. 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.
  38. Dieleman JP, Jambroes M, Gyssens IC, Sturkenboom MCJM, Stricker BHC, Mulder WMC, i sur. Determinants of recurrent toxicity-driven switches of highly active antiretroviral therapy. The ATHENA cohort. *AIDS.* 2002;16(5):737–45.
  39. Glass TR, De Geest S, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, Furrer H, i sur. Correlates of self-reported nonadherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients: the Swiss HIV cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;41(3):385–92.
  40. Li X, Margolick JB, Conover CS, Badri S, Riddler SA, Witt MD, i sur. Interruption

- and discontinuation of highly active antiretroviral therapy in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;38(3):320–8.
41. Keiser O, Fellay J, Opravil M, Hirsch HH, Hirschel B, Bernasconi E, *i sur*. Adverse events to antiretrovirals in the Swiss HIV Cohort Study: Effect on mortality and treatment modification. *Antivir Ther*. 2007;12(8):1157–64.
  42. Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med*. 1999;
  43. Robison LS, Westfall AO, Mugavero MJ, Kempf MC, Cole SR, Allison JJ, *i sur*. Short-Term Discontinuation of HAART Regimens More Common in Vulnerable Patient Populations. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24(11):1347–55.
  44. Prosperi MC, Fabbiani M, Fanti I, Zaccarelli M, Colafigli M, Mondì A, *i sur*. Predictors of first-line antiretroviral therapy discontinuation due to drug-related adverse events in HIV-infected patients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2012 Dec 12;12(1):296.
  45. Kowalska JD, Kubicka J, Siwak E, Pulik P, Firląg-Burkacka E, Horban A, *i sur*. Factors associated with the first antiretroviral therapy modification in older HIV-1 positive patients. *AIDS Res Ther*. *BioMed Central*; 2016;13(December):2.
  46. Stöhr W, Back D, Dunn D, Sabin C, Winston A, Gilson R, *i sur*. Factors influencing efavirenz and nevirapine plasma concentration: Effect of ethnicity, weight and co-medication. *Antivir Ther*. 2008;13(5):675–85.
  47. Haas DW, Ribaud HJ, Kim RB, Tierney C, Wilkinson GR, Gulick RM, *i sur*. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS*. 2004;18(18):2391–400.
  48. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina J-M, Workman C, Tomazic J, *i sur*. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008 Feb 7;358(6):568–79.
  49. Abgrall S. Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. *AIDS*. 2013. p. 803–13.
  50. Golub ET, Benning L, Sharma A, Gandhi M, Cohen MH, Young M, *i sur*. Patterns, Predictors, and Consequences of Initial Regimen Type among HIV-Infected Women Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. Oxford University Press; 2008 Jan 15;46(2):305–12.

51. Perovic Mihanovic M, Haque NS, Rutherford GW, Zekan S, Begovac J. Toxicity-related antiretroviral drug treatment modifications in individuals starting therapy: a cohort analysis of time patterns, sex, and other risk factors. *Med Sci Monit.* 2013;19:483–92.
52. Di Biagio A, Cozzi-Lepri A, Prinapori R, Angarano G, Gori A, Quirino T, *i sur.* Discontinuation of Initial Antiretroviral Therapy in Clinical Practice: Moving Toward Individualized Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;71(3):263–71.
53. Smit M, Smit C, Geerlings S, Gras L, Brinkman K, Hallett TB, *i sur.* Changes in First-Line cART Regimens and Short-Term Clinical Outcome between 1996 and 2010 in The Netherlands. *PLoS One.* 2013;8(9):1–10.
54. Sabin CA, Smith CJ, Delpech V, Anderson J, Bansi L, Gilson R, *i sur.* The associations between age and the development of laboratory abnormalities and treatment discontinuation for reasons other than virological failure in the first year of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2009;10(1):35–43.
55. Li X, Margolick JB, Conover CS, Badri S, Riddler SA, Witt MD, *i sur.* Interruption and discontinuation of highly active antiretroviral therapy in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38(3):320–8.

## 11. Životopis

Rođen sam 1971. godine u Zagrebu, gdje sam završio osnovno i srednješkolno obrazovanje i maturirao u Jezičnom obrazovnom centru. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirao sam 1996. godine. Nakon pripravničkog staža u trajanju od jedne godine položilo sam državni ispit. U srpnju 2005. položio sam specijalistički ispit iz infektologije. Zaposlen sam u Klinici za infektivne bolesti „Dr Fran Mihaljević“ u Zagrebu, a od 2014. radim kao asistent na katedri iz infektologije Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Moje uže područje interesa unutar infektologije je liječenje infekcija imunokompromitiranih bolesnika, poglavito osoba zaraženih HIV-om. Objavio sam kao autor i koautor 20 znanstvenih i stručnih radova, sudjelovao kao koautor u 4 knjige i imao više izlaganja na domaćim i međunarodnim kongresima i skupovima. Član sam Hrvatske liječničke komore, Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog društva za infektivne bolesti, Hrvatskog društva za urogenitalne i spolno prenosive infekcije, Hrvatskog društva za putničku, tropsku i migracijsku medicinu i EACS-a (European AIDS Clinical Society).