

HIV İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ - 2000

Volkan KORTEN

Son yıllarda potent antiretroviral kombinasyonların faydalarının ortaya çıkması ile birlikte erken ve agresif tedavi yaklaşımları gündeme gelmiştir. Yeni ortaya çıkan ilaçlar, HIV biyolojisinin daha iyi anlaşılması ve değişik tedavi rejimlerinin sonuçları her yıl bu konudaki önerilerin güncellenmesine yol açmaktadır. Virüs çoğalmasının erken dönemlerini bloke eden ilaçlar (örn. nükleozid analogları) yeni hücrelerin infekte olmasını engellemekte, ancak kronik olarak infekte olmuş hücrelerde bir etki yapamamaktadır. Geç dönemlerde etkili olan ilaçlar ise (örn. proteaz inhibitörleri) hücrelerin kronik infeksiyonunu bloke etmekte ama infekte olmamış hücrelerin infeksiyonunu önleyememektedir. Çalışmalardan elde edilen sonuçlar HIV RNA düzeylerinin tespit edilebilecek seviyenin altına düşmesine rağmen (<50 kopya/ml), düşük düzeyde replikasyonun devam ettiğini ve hafıza T lenfositlerindeki latent provirusun ortadan kalkma yarı ömrünün 6-44 ay olduğunu göstermiştir. Bu koşullarda HIV virusunun tam eradikasyonu henüz mümkün görülmemektedir. Tedavi, genel olarak immun sistem ciddi bir hasar gördükten sonra HIV'e özgü CD+ hücre klonlarının kaybı nedeni ile önemli bir düzeyde immün fonksiyonlarda geri dönüş sağlayamamaktadır. Bununla birlikte uzun süre virusun baskılanabilmesi, yeni antijenlere cevap vermede önemli olan genç CD+ hücrelerin yavaş yavaş yerine konabildiğini göstermektedir.

Antiretroviral tedavinin ana amacı maksimal ve uzun süreli viral yük baskılanması, immün fonksiyonların korunması ve yeniden düzeltilmesi, hayat kalitesinde artış ve HIV'e bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır. Kombinasyon tedavisi ile HIV replikasyonunun ölçülemeyecek düzeye indirilmesi (<50 kopya/ml) ana tedavi hedefi haline gelmiştir. HIV tedavisini yönlendirirken etkin bir viral baskılanma sağlamanın yanında tedaviye uyum problemleri, tedavi altında hayat kalitesi, ilaç etkileşimleri, viral direnç gelişimi ve uzun süreli tedavi sonucu oluşabilecek metabolik anormallikler de göz önüne alınmalıdır. Plazma HIV RNA düzeyi hastalık ilerleme hızı için kuvvetli bir indikatördür. CD4 sayısı ise var olan immün hasar ile korelidir. Tedaviye başlama kararı genellikle bu iki faktör göz önünde tutularak verilmektedir.

Ters (reverse) transkripsiyonun inhibisyonu

Reverse transcriptase (RT) enzimi antiviral ilaçlar için cazip bir hedef oluşturmaktadır. İki büyük RT inhibitör grubu bulunmaktadır.

A) Kompetitif inhibitörler (NRTI): Dideoksinükleozid analogu olan bu grup ilaçlardan şu anda kliniğe ulaşmış üyeler: zidovudine (AZT, Retrovir), didanosine (ddl, Videx), zalcitabine (ddC, Hidiv), stavudine (d4T, Zerit), lamuvidine (3TC, Epivir) ve abacavir (Ziagen)'dir. Şu anda abacavir hariç diğerleri ülkemizde bulunmaktadır.

B) Nükleozid olmayan RT inhibitörleri (NNRTI): Bu grupta nevirapine (Viramune), delavirdine (Rescriptor) ve efavirenz (Sustiva) bulunmaktadır. Nevirapine ve efavirenz ülkemizde de yakında bulunabilecektir.

Proteaz inhibitörleri: Saquinavir (sert-Invirase ve yumuşak jel formu-Fortovase), ritonavir (Norvir), indinavir (Crixivan), nelfinavir (Viracept) ve amprenavir (Agenerase). Ritonavir ve indinavir ülkemizde bulunmaktadır.

Kronik olarak HIV ile infekte hastada antiretroviral tedavi

Bu hastalarda tedavi iki ana grupta ele alınmaktadır: 1. Asemptomatik infeksiyon, 2. Semptomatik hastalık. Semptomatik hastalıkta CD4+ ve HIV RNA ne olursa olsun tedavi verilmelidir. Bu gruba 1993 CDC sınıflamasında AIDS kabul edilen hastalar ve semptomatik HIV infeksiyonu [oral kandidiazis, kilo kaybı (tükenme sendromu), 2 haftadan uzun süren açıklanamayan ateş vb.] yer almaktadır. Asemptomatik HIV infeksiyonuna yaklaşım ise farklılıklar göstermektedir. HIV RNA düzeyi > 30,000 kopya/ml ise CD4+ hücre sayısına bakılmaksızın tedavi önerilmektedir (3). Yine HIV RNA düzeyine bakılmaksızın CD4+ hücre sayısı <350 olan hastalar tedavi edilmektedir (3). Başka bir gruba ait benzer öneriler tablo 1'de gösterilmiştir (1).

Tablo 1. Kronik olarak HIV ile infekte hastada antiretroviral tedavi başlama endikasyonları.

Klinik kategori	CD4+ T hücre sayısı ve HIV RNA	Öneriler
Semptomatik [AIDS, oral kandidiazis, kilo kaybı (tükenme), açıklanamayan ateş]	Herhangi bir değer	Tedavi et
Asemptomatik	CD4+ T hücre <500/mm ³ veya HIV RNA >20,000 (RT-PCR) veya >10,000 (bDNA)	Tedavi önerilmeli. Öneri hastaliksız hayat uzamasına dayanmaktadır, hastanın tedaviyi kabule istekli olması önemlidir.*
Asemptomatik	CD4+ T hücre >500/mm ³ veya HIV RNA <20,000 (RT-PCR) veya <10,000 (bDNA)	Uzmanların çoğu tedaviyi geciktirip gözlem önermektedir. Bazı uzmanlar ise tedavi etmektedir.

*Bazı uzmanlar CD4+ T hücre sayısı 350-500/mm³ arasında ve HIV RNA <20,000 (RT-PCR) veya <10,000 (bDNA) olanlarda hastayı gözlemeyi önermektedir.

Tedaviye erken başlamanın yararları viral çoğalmayı en üst düzeyde baskılamak, immün fonksiyonları korumak, sağlıklı yaşam ve ömrü uzatma olasılığı, etkin tedavi ile viral çoğalmayı erken dönemde baskılayarak ilaçlara direnç gelişme riskini azaltmak ve hastaya daha sağlıklı döneminde tedavi verildiğinden daha az ilaç toksisitesi olarak düşünülmektedir. Erken tedavinin potansiyel dezavantajları ise ilaç yan etkilerinin hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi, erken tedaviye rağmen ilaçlara direnç gelişme riski ve bunun daha ilerideki tedavi şemalarını olumsuz etkilemesi, ilaçlara dirençli virusun yayılma olasılığı, halen var olan tedavilerin etkilerinin süresinin bilinmemesi ve bazı ilaçların sürekli yan etkileri olarak ortaya çıkmaktadır. Erken tedavinin avantaj ve dezavantajları tedaviyi yönlendiren hekim ve hasta tarafından göz önüne alınmalıdır. Hepsinden önemlisi hastanın tedaviye başlanmasına istekli olması ve tedaviye tam uyum sağlamasıdır.

Daha önce antiretroviral tedavi almamış hastada amaç viral çoğalmayı ölçülemeyecek düzeylere indirmektir. Bu amaçla tercih edilen rejim 2 nükleozid analogu (NRTI) ve bir etkin proteaz inhibitörü veya NNRTI ilaçtan oluşmalıdır. Böyle bir kombinasyon yüksek düzeyde etkili antiretroviral tedavi-HAART (highly active antiretroviral therapy) olarak da

anılmaktadır. HAART genellikle CD4+ hücrelerde 100-200 civarında bir artışa yol açmaktadır. 2000 yılına ait son öneriler tablo 2'de özetlenmiştir (3). Klinik çalışmaların ortaya çıkardığı sonuçlara göre, özellikle başlangıç viral yükleri çok yüksek olanlarda uzun süreli HIV plazma RNA (viral yük) baskılanması, uzun süreli CD4+ hücre artışı (genellikle >48 hafta) sağladığı gösterilen ve iyi bir klinik cevaba (AIDS'e ilerleme ve ölümden gecikme) yol açan rejimler kuvvetle önerilen grubu oluşturmaktadır. Alternatif ve yeterli bilgi olmayan rejimlerle, daha önce yapılan çalışmalarda sakıncalı bulunan kombinasyonlar da tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2. Yerleşik HIV enfeksiyonu başlangıç tedavisinde önerilen antiretroviral ajanlar.

Kuvvetle önerilen:

(A grubundan bir ilaç, B grubundan iki ilaç)

<u>A grubu</u>	<u>B grubu</u>
Efavirenz	d4T+3TC
Indinavir	d4T+ddl
Nelfinavir	ZDV+3TC
Ritonavir+Saquinavir	ZDV+ddl

Alternatif olarak önerilen:

<u>A grubu</u>	<u>B grubu</u>
Abacavir	ddl+3TC
Amprenavir	ZDV+3TC
Delavirdine	
Nelfinavir+Saquinavir (yumuşak jel)	
Nevirapine	
Ritonavir	
Saquinavir (yumuşak jel)	

Yetersiz bilgi-öneri yok:

Diğer antiretrovirallerle hydroxyurea kombinasyonu
Ritonavir+Indinavir
Ritonavir+Nelfinavir

Önerilmeyen:

Tüm monoterapiler
d4T+ZDV
ddC+ddl
ddC+d4T
ddC+3TC
Saquinavir (yumuşak jel)

Tedavi değişikliği ve tedaviyi kesme

Eğer HIV enfeksiyonu tedavisinde uzunca bir süre tedaviyi kesme ihtiyacı doğarsa, teorik olarak direnç gelişimini azaltmak yönünden bir ya da iki ilaçla devam yerine tüm ilaçların aynı anda kesilmesi önerilmektedir. Tedaviyi değiştirme ihtiyacı doğarsa ilaç toksisitesine mi, yoksa ilaçların etkisini yitirdiğine mi bakmak gereklidir. İlaç toksisitesi durumunda tek ilaç değişimi uygun olabilir. Ancak ilaçların başarısız olduğu durumda en az 2, tercihan 3 yeni ilaç kullanılmalıdır. Bu amaçla genotipik veya fenotipik direnç testlerinin kullanılması yarar sağlamaktadır. Üç grup hastada tedavide bir değişiklik yapılması önerilmektedir: 1. Tek veya iki nükleozid almakta olup klinik ilerleme gösteren veya ölçülebilen bir plazma viral yükü olan, dolayısı ile tam baskılayıcı olmayan bir tedavi kullanan hasta-

lar, 2. Bir proteaz inhibitörü içeren etkin bir kombinasyon tedavisi altında olup başlangıçta viremleri baskılanmış ancak yeniden ölçülebilen hale gelen veya klinik ilerleme gösteren hastalar, 3. Etkin bir kombinasyon tedavisi altında olup viremleri hiçbir zaman ölçülebilen sınırların altına düşmeyenler. Bu durumlarda tüm var olan NRTI seçenekleri bittiği durumda iki yeni proteaz inhibitörü veya bir yeni proteaz inhibitörü+yeni bir NNRTI ile tedaviye geçilebilir. Tedaviyi değiştirmede araya giren bir enfeksiyona veya aşılama ya bağlı olmayan, önemli ve tekrarlanabilen bir viremi artışının tespiti, CD4 düzeylerine bakılmaksızın ilaçların başarısız olduğunu gösteren önemli bir parametredir. Viral yükte tedavi altında 8. haftada 10 mislinden (1 log) daha az bir azalma, 4-6 ay içinde plazma HIV RNA düzeylerinin ölçülebilen sınırların altına düşmemesi (başlangıçta çok yüksek düzeyi olanlar hariç), başlangıçta vireminin ölçülebilen sınırların altına düşmesi ancak yeniden ölçülebilen hale gelmesi, plazma HIV RNA düzeylerinde tekrarlanan testlerde 3 misli veya daha fazla artış, sürekli olarak düşüş gösteren CD4+ T hücre sayısı ve klinik bozulma durumunda tedaviyi değiştirme düşünülmelidir.

Akut HIV enfeksiyonunun tedavisi

Primer HIV enfeksiyonu, ajanın alınmasından tam serokonversiyon oluşana kadar geçen zamandır ve genellikle semptomatiktir (Akut HIV sendromu). HIV ile akut olarak enfekte olan kişilerin % 50-90'ı akut retroviral sendrom semptomları göstermektedir. Eğer yakalanabilirlerse başlangıçta virüsün tüm vücuda yayılmasının önlenmesi, akut hastalık şiddetinin azaltılması, başlangıçtaki viral yük dengesinin düşürülmesi, HIV'e özgül immun cevabı korumak veya yeniden sağlamak, viral replikasyonun baskılanması ile mutasyon hızının azaltılması gibi gerekçelerle bu hastaların erken tedaviye alınması düşünülmektedir. Ancak erken tedavinin ilaç toksisitesi nedeni ile yaşam kalitesini düşürmesi, eğer viral replikasyon etkin olarak baskılanamaz ise ilaç direnci oluşmasının ilerideki tedaviyi kısıtlaması, muhtemelen hayat boyu ilaç alma zorunluluğu, ve uygun immun cevap oluşumunu engelleme gibi riskleri de bulunmaktadır. Birçok uzman lenfoid dokuda viral çoğalma tam olarak sınırlanmadığından son 6 ay içinde serokonversiyonu olan hastaları da bu gruba sokmaktadır. Bu hastalarda ideal tedavi süresi bilinmemektedir. Birçok uzman hayat boyu tedavi önerirken, bazıları bir yıl sonunda tedavinin kesilerek hastanın izlenmesini önermektedir. Bu konunun daha netleşmesi için halen devam etmekte olan çalışmaların sonuçlanması beklenmektedir.

HIV ile enfekte gebe kadınlarda antiretroviral tedavi

ZDV 14. haftadan sonra başlanıp tüm gebelik boyunca devam edildiğinde, doğum sırasında iv uygulandığında ve yenidoğana ilk 6 hafta verildiğinde perinatal geçişi % 70-80 oranında azaltmaktadır. Kombinasyon tedavilerinin bu amaçla kullanımı ile ilgili henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bazı ilaçlar hayvan modellerinde teratojenik görülmeyle birlikte, birçok uzman maksimum baskılayıcı tedavi rejiminin ilk trimestir boyunca bile verilmesini savunmaktadır. İlk trimestirde herhangi bir nedenle ilaçların kesilmesi gerekiyorsa tümü birden kesilmelidir. Uganda'da yapılan bir çalışmada doğum başladığı anda anneye verilen 200 mg ve ilk 72 saatte bebeğe verilen 2 mg/kg nevirapine'in yine perinatal kullanılan AZT ile karşılaştırıldığında bebeğe HIV geçişini % 47 daha fazla azalttığı gösterilmiştir. Bu anneden çocuğa geçişi önemli bir derecede azaltan ucuz bir yöntem olarak heycanla karşılanmıştır (2).

KAYNAKLAR

- 1- Carpenter CCJ, Cooper DA, Fischl MA, et al: Antiretroviral therapy in adults. Updated recommendations of the International AIDS Society, USA. Panel, *JAMA* 283:381 (2000).
- 2- Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al: Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial, *Lancet* 354:795 (1999).
- 3- Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection, convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) and the Henry J. Kaiser Family Foundation: *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents*. The living document (2000).