

ANTİVİRALLERİN KLİNİK KULLANIMI

Muzaffer FİNCANCI

Viral replikasyonu baskılayan ilaçlar 1950'lerden beri bilinmesine rağmen, klinikte yararlanılan antiviral ajanlar son yıllarda kadar oldukça düşük sayıda kalmış, HIV epidemisiyle birlikte yoğunlaşan çalışmalar sonucu sayı neredeyse ikiye katlanarak 20 dolayında ilaç viral infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmak üzere onay alabilmisti (16). Bu alanda hızlı gelişmeler olduğu halde, antiviral kemoterapötiklerin çogunun klinik etkinlikleri sınırlı, istenmeyen yan etkileri fazla ve farmakokinetikleri optimal düzeyin altındadır. Ayrıca, sürekli kullanım gerektiren ajanlara karşı dirençli virus suçlarının gelişmesi yararlılığı daha da kısıtlamaktadır. Yine de, halen kullanılmakta olan antiviral ilaçlar bazı sık karşılaşılan viral hastalıklarda yararlı olmaktadır, bazı ölümcül hastalıklarda yaşam kurtarmakta, bazılırlaysa yaşam süresini uzatmaktadır. Ayrıca, bu ilaçların profilaktik kullanımıyla, özellikle bağılıklığı baskılanmış kişilerde viral infeksiyonların ortaya çıkması önlenemektedir. Latent infeksiyonu ortadan kaldırmasalar da, günümüzde *herpes simplex virus 1-2* (HSV1, HSV2), *varicella zoster virus* (VZV), *cytomegalovirus* (CMV), *human immunodeficiency virus* (HIV), *influenza A virus*, *respiratory syncytial virus* (RSV) ve *papillomavirus* infeksiyonlarında antivirallerin kullanımı yerleşmiş, Lassa ateşinde ve *hantavirus* infeksiyonlarında yararlı bulunmuştur (1,2,5-10). Antivirallerin bu hastalıklardaki klinik kullanımları aşağıda özetlenmeye çalışılmıştır.

Herpes simplex virus infeksiyonları

HSV infeksiyonları antivirallerin en sık kullanıldığı infeksiyonlardandır. Genital herpes, herpes ensefaliti, bağılıklığı baskılanmış hastalarda mukokutanöz hastalık ve neotanal herpesde asiklovir seçkin ilaçtır. Genital herpes infeksiyonlarında asiklovirin topikal, oral ve intravenöz (IV) şekilleri kullanılabilir ve etkili (1,3,4). Topikal kullanım ilk episodd'a, IV ve oral kullanımına göre daha az etkili olsa da, hastaların yaklaşık yarısında virüs atılım süresini, 1/4, 1/3'te de ağrı ve lezyon sürelerini kısaltmaktadır. Primer genital herpesde IV ve oral kullanımlarla bu parametrelerin düzelleme oranları % 57 - % 85 arasında değişmektedir.

Rekürran genital herpes infeksiyonlarında ise hiçbir antiviral tedavi lezyonlarda azaltmaya yol açamamaktadır. Topikal asiklovirin rekürran genital herpesde anlamlı bir klinik yararı olmadığı kabul edilirse de, % 5'lik krem şeklinin terapötik etkisi olduğu bildirilmektedir (12). Oral asiklovir ise prodrom döneminde ya da ilk belirtilerle birlikte başlanırsa virus çıkışımını azaltıp orta derecede klinik etkinlik sağlamaktadır, fakat ağrının süresini kısaltmaktadır (17).

Sık tekrarlayan rekürran genital herpesde, oral asiklovir kullanıldığından hastaların % 56-85'inde rekürransların % 90 oranında azaldığı ve bu baskılama tedavisinin 5 yıla kadar etkili olduğu bildirilmiştir (15).

Orolabial HSV infeksiyonlarında topikal asiklovir pek yararlı olmasına da, oral asiklovir rekürran olgularda orta derecede klinik yarar sağlayamamakte, virus çıkışım süresini kısaltabilmektedir. Bağılıklığı baskılanmış hastalarda ve kemik iliği, böbrek gibi solid organ transplantasyonu öncesinde başlanan IV ve oral sistemik asiklovir kullanımı da mukokutanöz ve dissemine HSV infeksiyonlarını önlemekte etkili bulunmuştur (20). HSV infeksi-

yonları içinde yaşamı en fazla tehdit eden klinik form olan ensefalitte de asiklovir kullanımı mortaliteyi % 19 - 28'lere düşürmeye, mortaliteyi yalnızca % 50-54'e düşürebilen vidarabine tercih edilmektedir (23). Ayrıca asiklovir daha az toksiktir.

HSV infeksiyonlarında asiklovir seçkin ilaç olmasına rağmen, direnç sorunu ve diğer nedenlere bağlı olarak, başka antiviraller de kullanılabilir. Görece yeni bir ajan olan valasiklovir asiklovirin kullanıldığı pek çok HSV infeksiyonunda denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Vidarabin yenidogan HSV infeksiyonlarında aşıklövire yakın etkinlikte bulunmuştur (24). İV foskarnet asiklovire dirençli HSV infeksiyonlarında, özellikle mukokutanöz herpesde % 75 oranında iyileşme sağlarken vidarabin etkisizdir (18). Rekürran orolabial ve genital herpes infeksiyonlarında ise topikal foskarnetin klinik yararı yoktur.

Primer HSV keratokonjunktivitinde topikal trifuridin, idoksuridin ve vidarabin kullanımı yarar sağlamakta, primer herpes labialis, genitalis ve zoster infeksiyonlarında idoksuridin etkili olabildiği halde, sekonder infeksiyonlarda etkisiz kalmaktadır.

Varicella zoster virus infeksiyonları

VZV ile oluşan varisella ve herpes zoster infeksiyonlarında antiviral ajanlar kullanılmaktadır. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda VZV' e bağlı lokalize veya yaygın infeksiyonlar, bağışıklığı normal kişilerde varisella pnömonisi ve ensefalitinde İV asiklovir etkili olmaktadır (8). Asiklovir yaygın zoster infeksiyonunda hastanede yatış süresini kısaltmakta, lokalize zosterde yeni lezyon ortaya çıkmasını azaltmakta, iyileşme süresini kısaltmakta ve yayılma riskini düşürmektedir (25).

Yüksek doz asiklovir döküntünün ilk 24 saatte içinde başlanırsa erişkinlerin herpes zosterinde ve oftalmik zosterde yararlıdır. Bağışıklığı normal çocukların komplike olmayan varisellada rutin kullanım önerilmemektedir. Valasiklovir ve famsiklovir herpes zosterde en az asiklovir kadar etkili bulunmuş, post-herpetik ağrı süresini kısaltmıştır. Foskarnet de asiklovire dirençli VZV infeksiyonlarında yararlıdır.

Cytomegalovirus infeksiyonları

Özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülen CMV infeksiyonlarının önlenmesinde ve tedavisinde antiviral ajanlardan yararlanılmaktadır. Kemik iliği transplantasyonundan 5 gün önce başlayıp 30 gün sonrasına kadar devam eden asiklovir profilaksi CMV' e bağlı hastalık riskini yaklaşık % 50 oranında azaltmakta, yaşam süresini anlamlı şekilde uzatmaktadır (14). Karaciğer ve böbrek transplantasyonlarında ise gansiklovir daha etkilidir.

CMV' e bağlı retinit, pnömoni, kolit ve merkez sinir sistemi (MSS) tutulumlarında ise gansiklovir seçkin ilaçtır. CMV retinitinde yaklaşık % 85 hastada sağlanan iyileşme, ilk tedaviden sonra baskılama tedavisi yapılmazsa özellikle AIDS'li hastalarda hemen her zaman relapsla sonlanmaktadır (6).

Foskarnet de CMV infeksiyonlarında başarıyla kullanılmaktadır. Gansiklovir CMV retinitini daha fazla oranda düzeltirse de foskarnet belki de antiretroviral etkisinden ve zidovudin ile birlikte kullanılabilmesinden dolayı AIDS'lı hastalarda yaşam süresini daha fazla uzatmaktadır (21).

Influenza A virus infeksiyonları

Amantadin ve rimantadin influenza A virusuna bağlı hastalıkta, ilk semptomlardan sonraki 1-2 gün içinde verilirse ateş ve virus çıkışım sürelerini kısaltmakta, sistemik yakınmaları azaltmakta, günlük aktivitelere daha çabuk dönülmesini sağlamaktadır (5). Yüksek risk gruplarındaki komplikasyon riski üzerine etkisi ve pulmoner komplikasyonların tedavisindeki rolü belirsizdir. Bu iki ilaç influenzanın mevsimsel profilaksisinde de etkili olabilmektedir.

Respiratory syncytial virus infeksiyonları

Çocukların RSV'e bağlı broşiolit ve pnömonilerinde aerosol şeklinde ribavirin kullanılarak virus çıkışım süresi kısaltılabilimekte ve klinik parametreler düzeltilebilmektedir (9). Oldukça pahalı olan bu girişimin yaşam süresini uzattığına dair kesin veri yoktur.

Human immunodeficiency virus infeksiyonu

HIV infeksiyonu en fazla sayıda antiviral ajanın kullanıldığı viral infeksiyondur. Birkaç yıl öncesine kadar tedavide yalnızca zidovudine kullanılırken, bugün birçok nükleozid ve non-nükleozid analogu ile proteaz inhibitörü tedavide yerini almıştır ve bunlara yenileyerek eklenmektedir.

Antiretroviral ilaçlar günümüzde kombine olarak kullanılmaktadır, özellikle proteaz inhibitörü içeren kombinasyonlarla hastaların yaklaşık % 85'inde viral yük saptanabilir düzeyin altına indirilerek uzun süre (en az 2 yıl) bu düzeyde tutulabilmektedir (2). Yeni antiretroviral ilaçlar sayesinde hastaların yaşam kaliteleri arttırlabilmekte, asemptomatik hastalarda fırsatçı hastalıkların ortaya çıkması ve AIDS gelişmesi geciktirilebilmekte, yaşam süresi uzatılabilmektedir (13,22). Virus vücuttan, özellikle lenf bezlerinde eradike edilememese de, bugün bu ilaçlarla erken dönemde yoğun tedavi uygulanmasının yararı tüm dünyada kabul görmüştür (2,13,19,22).

Kullanım onayı almış olan ilaçlar, nükleozid revers transkriptaz inhibitörlerinden (NRTİ) zidovudine ve stavudine (A grubu), didanosin, zalcitabine ve lamivudine (B grubu); non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörlerinden (NNRTİ) nevirapin ve delavirdin; proteaz inhibitörlerinden (PI) saquinavir, indinavir, nelfinavir ve ritonavirdir. Birer NRTİ olan adeefovir ve abacavir, bir NNRTİ olan efavirenz ve proteaz inhibitörü amprenavir de yeni araştırma protokollerinde kullanılabilen dört yeni antiviraldır (19). En güçlü tedavi rejimi olarak biri A, biri B grubundan olmak üzere 2 NRTİ+1 PI ile yapılan üçlü kombinasyon önerilmektedir. 2 NRTİ+1 NNRTİ ile yapılan üçlü kombinasyonlarda da buna yakın başarılar elde edilmektedir (2,19). Tedavi semptomatik tüm hastalara, akut retroviral sendromlulara ve viral yükü (HIV-RNA düzeyi) 10000 kopya/mm³'ün üzerinde olan asemptomatik hastalara uygulanmaktadır, saptanabilir düzeyde viral yükü olan tüm HIV infeksiyonlara önerilmektedir. Antiretroviral ilaçların yan etkileri, direnç, maliyet, uzun vadeden etkinliklerilarındaki belirsizlik ise bu ilaçlarla ilgili belli başlı sorunlardır.

Antiviral ilaçların diğer kullanım alanları

Intravenöz ribavirinin Lassa ateşi ve Hanta virus infeksiyonlarında mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (10). Oral ribavirin akut hepatit ve kızamıkta da önerilmişse de etkinliğini doğrulayacak çalışmalara gereksinim vardır. *Papillomavirus* infeksiyonlarında anogenital lezyonların içine uygulanan interferon α (IFN α) lezyonlarda gerileme sağlayabilir (7). Interferon bilindiği gibi kronik B ve C hepatit tedavilerinde de kullanılmaktadır. Kronik B hepatitte asiklovir, gansiklovir, ribavirin, vidarabin, didanosine, zalcitabine, zidovudine gibi birinci kuşak nükleozid analoglari denenmiştir ve fialuridine, famciclovir, lamivudine ile faz II ve III klinik çalışmalar yürütülmektedir (11). Bu ilaçların etkinliğiyle ilgili kesin veriler henüz yoktur.

Göründüğü gibi, antiviral kemoterapötiklerin kullanılabiltiği viral hastalıkların sayısı oldukça azdır ve bu ilaçların etkinlikleri kısıtlıdır. Fakat, özellikle HIV infeksiyonunun tedavisi için gösterilen çabalar diğer viral hastalıkların tedavisi için de yol gösterici olabilmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Bryson Y J, Dillon M, Lovett M, et al: Treatment of first episodes of genital herpes simplex virus infection with oral acyclovir, *N Engl J Med* 308: 916 (1983).
- 2- Carpenter C C J, Fischl M A, Hammer S M, et al: For the International AIDS Society, USA. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997: recommendations for an international panel, *JAMA* 277: 1962 (1997).
- 3- Corey L, Fife K H, Benedetti J K, et al: Intravenous acyclovir for the treatment of primary genital herpes, *Ann Intern Med* 98: 914 (1983).
- 4- Corey L, Nahmias A J, Guian M E, et al: A trial of topical acyclovir in genital herpes simplex virus infections, *N Engl J Med* 306: 1313 (1982).
- 5- Douglas R G Jr: Drug therapy, prophylaxis and treatment of influenza, *N Eng J Med* 322: 443 (1990).
- 6- Drew W L: Cytomegalovirus infection in patients with AIDS, *Clin Infect Dis* 14: 608 (1992).
- 7- Eron L J, Judson F, Tucker S, et al: Interferon therapy for condyloma acuminata, *N Engl J Med* 315: 1059 (1986).
- 8- Haake D A, Zakowski P C, Haake D L, et al: Early treatment with acyclovir for varicella pneumonia in otherwise healthy adults: Retrospective controlled study and review, *Rev Infect Dis* 12: 788 (1990).
- 9- Hall C B, McBride J T, Gala C L, et al: Ribavirin treatment of respiratory syncytial infection in infants with underlying cardiopulmonary disease, *JAMA* 254: 3047 (1985).
- 10- Huggins J W, Hsiang C M, Cosgriff T M, et al: Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome, *J Infect Dis* 164: 1119 (1991).
- 11- Karayalçın S: Kronik B hepatitte nükleozid analogları ile tedavi, "Çakaloğlu Y, Ökten A (eds): *Kronik Viral Hepatitlerde Tedavi Yaklaşımı*" kitabında s. 42, Bilimsel Tip Yayınevi, Ankara (1998).
- 12- Luby J P, Gnann J W Jr, Alexander W J, et al: A collaborative study of patient-initiated treatment of recurrent genital herpes with topical acyclovir or placebo, *J Infect Dis* 150: 1 (1984).
- 13- Mascolini M: How far have we come against HIV and where are we headed? *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care* 2(9): 18 (1996).
- 14- Meyers J D, Reed E C, Shepp D H, et al: Acyclovir for prevention of cytomegalovirus infection and disease after allogenic marrow transplantation, *N Engl J Med* 318: 70 (1988).
- 15- Mindel A, Carney O, Fresis M, et al: Dosage and safety of long-term suppressive acyclovir therapy for recurrent genital herpes, *Lancet* 1: 926 (1988).
- 16- Patrick A K, Potts K E: Protease inhibitors as antiviral agents, *Clin Microbiol Rev* 11: 614 (1998).
- 17- Reichman R C, Badger G J, Mertz G J, et al: Treatment of recurrent genital herpes simplex infections with oral acyclovir. A controlled trial, *JAMA* 251: 2103 (1984).
- 18- Safrin S, Crumpacker C S, Chatis P, et al: A randomized comparison of foscarnet versus vidarabine for treatment of acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex in patients with AIDS, *N Engl J Med* 325: 551 (1991).
- 19- Sande M A, Gilbert D N, Moellering R C (eds): *Guide to HIV/AIDS Therapy*, Antimicrobial Therapy Inc, Ayde Park (1998).

- 20- Saral R, Burns W H, Laskin O L, et al: Acyclovir prophylaxis in herpes simplex virus infections, *N Engl J Med* 305: 63 (1981).
- 21- Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group: Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis, *N Engl J Med* 326: 213 (1992).
- 22- Vella S, Floridia M: Strategies for combination therapy, *J HIV Combin Therapy* 1: 8 (1996).
- 23- Whittey R J, Alford C A, Hirsch M S, et al: Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis, *Lancet* 2: 706 (1984).
- 24- Whittey R J, Arvin A, Prober C, et al: A controlled trial comparing vidarabine with acyclovir in neonatal herpes simplex virus infection, *N Engl J Med* 324: 444 (1991).
- 25- Whittey R J, Gnann J W Jr, Hinthon D, et al: Disseminated herpes zoster in the immunocompromised host: A comparative trial of acyclovir and vidarabine, *J Infect Dis* 165: 450 (1992).