

KLİNİSYEN GÖZÜYLE DİRENÇLİ OLGULAR

M. Arzu YETKİN

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
ANKARA
arzuyetkin@gmail.com

ÖZET

Antiretroviral tedavinin klinik uygulamaya girmesi ile beraber HIV enfeksiyonu tedavi edilebilir hale gelmiştir. Ancak bu ilaçların kullanımı ile beraber kullanılan ilaçlara karşı direnç gelişimini de gözlenmeye başlanmıştır. Yeni geliştirilen anti-retroviral ilaçlarla çoklu ilaç dirençli olguların tedavisi mümkün hale gelmiştir. Antiretroviral tedavi altındayken direnç gelişen olgularda tedavi değişikliği planlanırken en az iki mümkünse üç aktif ilacın değiştirilmesi sağlanmalıdır. Bu tedavi verilirken amacımız HIV RNA düzeyinin 50 kopya/mL altında tutulması olmalıdır. Hastanın tedaviye maksimum seviyede uyumu sağlanmalıdır. Bu nedenle hastanın altta yatan diğer hastalıkları ve kullandığı ilaçlar da göz önüne alınarak tedavi planlanmasında yarar vardır.

Anahtar sözcükler: antiretroviral direnç, antiretroviral tedavi, HIV

SUMMARY

Resistant Cases from the Perspective of Clinicians

With the entry of antiretroviral therapy in clinical practice, HIV infection has become treatable. However, with the use of these drugs, drug resistance emerged. The newly developed antiretroviral drugs, multi-drug resistant patients treatment has become possible. Patients should be given a regimen with at least two, or preferably three, fully active drugs after careful consideration of their treatment. Our aim in this treatment planning is to keep HIV RNA levels under 50 copies/ml. Maximum level of compliance should be obtained from the patient. Therefore, during treatment planning adherence history, current and prior genotype tests, comorbidities and concomitant medications is worth considering.

Keywords: antiretroviral resistance, antiretroviral treatment, HIV

Antiretroviral tedavide (ART) kullanılan ilaçların doksanlı yılların ortasından itibaren kombine edilerek kullanılmaya başlanılmasından sonra insan immün yetmezlik virusu (human immunodeficiency virus, HIV) enfeksiyonlarına bağlı gelişen mortalite ve morbiditede azalma olmuştur. Günümüzde ART amacıyla kullanılan ilaçlar HIV üzerine ciddi anlamda etkili baskılama uygulamalarına karşılık, HIV'in vücuttan tamamen eradikasyonu henüz mümkün olmamıştır. Bu nedenledir ki ART ömür boyu sürecek bir tedavidir. ART'nin uygulanmasının başlıca amacı HIV'e bağlı gelişecek morbiditeyi azaltarak kişinin hayat kalitesini ve dolayısıyla yaşam süresini uzatmaktır. Bunun yanı sıra kişinin immün sistemini kuvvetlendirmek ve HIV yayılımını azaltmak da ART'nin diğer amaçları arasındadır. Bu etkilerini de baş-

lıca HIV replikasyonunu engelleyerek göstermektedir^(1,2,5).

Tıpta tedavi amacıyla uygulanan diğer rejimlerinde olduğu gibi ART başlamadan evvel tedavi ile elde edilecek kazanç ile kişinin tedavi nedeniyle karşılaşılabileceği ilaç toksitesi, direnci, diğer ilaçlarla etkileşimi, maliyeti ve ömür boyu sürecek tedavi olması gibi riskler tam olarak değerlendirilip, daha sonra tedavi kararı alınmalıdır. Bu nedenledir ki, ART başlanacağı zaman bazı soruların cevaplandırılmasında fayda vardır. ART'nin kime, ne zaman ve hangi ilaçları kullanılarak başlanacağına karar vermek tedavi başarısının en önemli adımlarından birisidir. Tedavi başarısında bir başka önemli nokta da tedaviye uyumdur, bu da tedavi başlanacak hastanın hayat boyu sürecek olan bu tedaviyi istiyor olmasını gerektirmektedir. Antiretroviral

ilaçlar ilk geliştirildiğinden zamandan beri, AIDS belirleyici hastalığı olan ve/veya CD4 sayısı <200/mm³ olan hastalara ART tedavi uygulanmaktadır. ART'deki yeni gelişmeler nedeniyle tedavinin yarar zarar dengesi erken tedaviye başlama şeklinde değişmektedir. ART'ye bağlı oluşacak riskler azalmakta buna karşılık tedavi almayan hastalardaki kontrolsüz HIV replikasyonu ve immün cevaptaki aktivasyon sonucunda gelişen kronik inflamasyon organ hasarına ve komorbid hastalıklara yol açtığına anlaşılmıştır. Özellikle, son yirmi yılda yapılan randomize kontrollü klinik çalışmalar sonucunda CD4 T hücre sayısı ≤ 350 hücre/mm³ olan HIV pozitif kişilerin ART'den yarar gördüklerini kanıtlamıştır. Bu nedendir ki bu hasta grubuna ART önerilmektedir. Ancak ART'nin CD4 sayısı daha yüksek olan taşıyıcılarda yararlı olup olmayacağına dair kesinleşmiş öneriler bulunmamaktadır. Buna karşılık HIV tedavisi uygulayan çoğu merkezin ART'nin CD4 sayısı yüksek bu hastalarda AIDS ve AIDS dışı morbidite ve mortalitenin azalttığına dair ciddi gözlemsel deneyime dayanılarak son yıllarda çıkan klavuzlarda CD4 sayısı 350/mm³-500/mm³ olan hastalara da tedavi başlanılmasına dair kanıt düzeyi yüksek önerilerde bulunmaktadır. CD4 sayısı > 500/mm³ olan hastalarda tedavi uygulanıp uygulanmayacağı konusunda görüş birliği bulunmamaktadır^(1,2,5).

Halen günümüzde ART'de kullanılabilen, HIV üzerinde altı farklı bölgeye etki eden ilaç grubu bulunmaktadır. Bunlar; nükleosit/nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI), non-nükleosit revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI), proteaz inhibitörleri (PI), füzyon inhibitörleri (FI), CCR5 antagonistleri ve integras transfer inhibitörleri (INSTI). Günümüzde, daha önceden tedavi almamış hastalarda tedaviye başlarken kombinasyon tedavisi tercih edilmektedir. Bu genellikle üçlü ilaç kombinasyonu şeklinde olmaktadır. İki NRTI tedavinin ana ögesini oluştururken, üçüncü ilaç olarak NNRTI, ritonavir destekli-PI veya integras inhibitörü olabilmektedir^(1,2,5).

ART başlanması ile birlikte amaçlanan virusun baskılanmasıdır. Baskılanmanın gerçekleşip gerçekleşmediği belirli aralarla yapılan

serum viral yük tayıneri ile değerlendirilmelidir. ART uygulanması ile 24 haftalık tedavi sonrasında virus yükünün 50 kopya/mL'nin altına inmesi hedeflenmektedir. Amaçlanan hedefe ulaşamadığı durumlarda yani virolojik yanıt-sızlık varlığında bunun nedeni araştırılmalıdır. İlk önce değerlendirilmesi gereken kriter, uygulanan tedavi kombinasyonunun potensine bakılmasıdır. Daha sonra irdelenmesi gereken diğer kriterler arasında tedaviye bağlı kalınıp kalınmadığı, uyum eksikliği, hastanın kullandığı diğer ilaçlarla veya aldığı gıdalarla etkileşim olup olmadığı, diğer psikososyal durumların varlığı bulunmaktadır⁽⁷⁾. Virolojik yanıt-sızlık nedeni sıklıkla tedavi sırasında gelişen ilaç direncine bağlı olmaktadır. İlaç direncini saptamak için test, kişi ART altındayken veya ART kesilmiş ise kesildikten sonraki ilk dört haftalık süre içerisinde yapılması önerilmektedir⁽²⁾. Direnç testi yapılacağı zaman hastaların viral yük miktarı en az 1000 kopya/mL seviyesinde olmalıdır. Viral yük daha düşük değerlerde olduğunda test yapmak için yeterli virüs olamayabileceğinden güvenilir olmayan sonuçlar oluşabilmektedir⁽¹⁾. Direnç testleri fenotipik veya genotipik yöntemlerle yapılmaktadır. Genotipik olarak dirence yol açan gen mutasyon varlığı araştırılmakta ve varlığının saptanması durumunda o ilaç dirençli kabul edilmektedir.

Virolojik yanıt-sızlık durumunda tedavi değişikliği uygulanacak yöntemdir. Kişinin HIV hastalık evresi, CD4 sayısı, altta yatan hastalık varlığı, tedavi öyküsü ve ilaç direnç paterni yeni tedavinin planlanmasında rol oynayan faktörlerdir. Yeni tedavi kombinasyonunda en az iki veya mümkünse üç aktif ilaç grubunun bulunması istenmektedir^(3,7). Değiştirilen ilaçların yerine yeni grup ilaçlar tercih edilmelidir. İlaç değişikliği yaparken hastanın halen kullandığı anti-retroviral ilaçların yanı sıra daha önceki dönemlerde kullanmış olduğu ilaçlar ve eğer mevcutsa daha önceden yaptırdığı ilaç direnç testleri de göz önüne alınmalıdır. NNRTI'ne karşı bir direnç gelişmesi durumunda tedaviye ritonavir destekli PI ile ve integras inhibitörü veya füzyon inhibitörü ile değiştirilmesi önerilmektedir. Tedavi değişikliğinde en az iki veya daha fazla ilaç grubu eklenmesi önerilmektedir^(3,4). İki aktif ilacın eklenemediği durumlarda tedavi değişik-

liğinin bekletilmesi önerilmektedir. Ancak bu durumun istisnaları bulunmaktadır, eğer hastanın mevcut ART'ye rağmen CD4 hücre sayısı düşükse (< 100 hücre/ μ L) veya HIV RNA düzeyi 100,000 kopya/mL'den fazla ve hastada klinik olarak progresyon olması durumunda tek ilaç ile değişiklik yapılabileceği belirtilmektedir^(1,2). Böyle durumlarda tedavi alternatifleri olarak deneysel yeni ilaçların kullanımı olabilmektedir. Direnç sonucuna göre hastaya başlanabilecek pek çok ilaç seçeneği bulunması durumunda hastanın kullanabileceği en basit tedavi rejimi tercih edilmelidir. Burada da amaç hastanın tedaviye bağlı kalması sağlanarak tedaviye uyumun artırılması planlanmaktadır. Ayrıca dirençli olgularda tedavi planlarken ileride gelişebilecek olası yeni direnç paternleri de düşünölmelidir.

Hastalarda virolojik yanıtınlığın yanı sıra immünolojik yanıtınlık da gelişebilmektedir. İmmünolojik yanıtınlık kendisini CD4 hücre sayısında artışın olmaması ile gösterebilmektedir. Bunun sonucunda da hastalarda AIDS veya AIDS'e bağlı mortalitede artış olmaktadır. İmmünolojik yanıtınlık daha çok başlangıç CD4 sayısı < 200/mm³ olan hastalarda veya yaşlı hastalarda gözlenmektedir. İmmünolojik yanıtınlık saptandığı durumlarda da tedavi değişikliği planlanmalıdır⁽⁶⁾.

Tedavi değişikliği planlandığında kullanılacak yeni, etkili ve potent ilaçların geliştirilmiş olması tedavi deneyimli bu hastaların prognozlarının olumlu yönde ilerlemesine fırsat sunmaktadır. HIV gelişimi evrelerini durduran mevcut ilaçların dışında yeni bir mekanizmaya sahip yeni antiretroviral ilaç gelişimi yakın gelecekte olacakmış gibi durmamaktadır. Bu nedenden dolayı mevcut geliştirilmiş olan yeni antiretroviral ilaçları kullanırken seçici davranmak

olası direnç gelişimini önleyecektir. Direnç gelişirmede önemli bir başka faktör olan tedavi uyumsuzluğu da yakın takip edilmeli ve hastalarda uyumsuzluğa yol açabilecek olası faktörler ortadan kaldırılmalıdır. Bu nedenledir ki, ART başlanan gerek naif gerekse de tedavi deneyimli hastalara uygun tedaviler başlanılmalı ve tedavi alan hastalar da yakın takip edilmelidirler.

KAYNAKLAR

1. DHHS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> Erişim tarihi. 20.04.2014.
2. EACS Euroguideline of Clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe. www.europeanaidscinicalociety.org/Guidelines/G2.htm. Erişim tarihi. 20.04.2014.
3. Eron JJ. Managing antiretroviral therapy: changing regimens, resistance testing, and the risks from structured treatment interruptions, *J Infect Dis* 2008;197(Suppl 3):S261-71. <http://dx.doi.org/10.1086/533418>
4. Pennings PS. HIV drug resistance: problems and perspectives, *Infect Dis Reports* 2013;5(Suppl 1): S1-5.
5. Volberding PA, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection, *Lancet* 2010; 376(9734):49-62. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60676-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60676-9)
6. Wainberg MA, Zaharatos GJ, Brenner BG. Development of antiretroviral drug resistance, *N Engl J Med* 2011;365(7):637-46. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1004180>
7. Yazdanpanah Y. Multidrug resistance: a clinical approach, *Curr Opin HIV AIDS* 2009;4(6):499-506. <http://dx.doi.org/10.1097/COH.0b013e328331c478>