DOI: 10.4274/mjima.2015.11

Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2015;4:11

Erişim: <http://dx.doi.org/10.4274/mjima.2015.11>

HIV Enfeksiyonunun Güncel Tedavisi

Current Treatment of HIV Infection

Behice KURTARAN

Adana Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Öz

Mevcut antiretroviral tedaviler ile insan immün yetmezlik virüsünün 'Human immunodeficiency virus' (HIV) eradikasyonu henüz mümkün olmamaktadır. Bu nedenle pek çok hastaya yaşam boyu tedavi uygulanmaktadır. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar düzenli ve sürekli tedavi ile, HIV ile enfekte bireylerin de normal yaşam beklentisine sahip olabileceğini göstermektedir. Tedavinin başarısını değerlendirmede virolojik, immünolojik ve klinik parametreler kullanılmaktadır. Viral yük, tedavi izleminin en önemli parametresidir. Günümüzde, özellikle daha önce tedavi almamış, başlangıç mutasyonu olmayan hastalarda tedavi başarısızlığı oldukça nadirdir. Mevcut tüm başlangıç kombinasyonları, iki nükleozit revers transkriptaz inhibitörü analogunun nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri, bir integras inhibitörü, güçlendirilmiş proteaz inhibitörü veya non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörü ile kullanılmasından oluşur. Bu derlemede HIV enfeksiyonu tedavisi güncel rehberler ışığında özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: HIV enfeksiyonu, antiretroviral tedavi, nükleozit (t) revers transkriptaz inhibitörleri, non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri, AIDS

Abstract

With current antiretroviral therapy options, eradication of human immunodeficiency virus (HIV) is not possible, yet. For this reason many patients have to face lifelong treatment. Several epidemiological studies suggest a normal life expectancy for HIV-infected patients with a regular and continuous treatment. The success of treatment can be evaluated by virologic, immunologic and clinical parameters. Viral load is the most important indicator of response to treatment. Today, especially in therapy-naive patients without pre-existing mutations, the risk of treatment failure is very low. All current initial regimens consist of two nucleoside analogues combined with an integrase inhibitor, a boosted protease inhibitor, or non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor. In this review, treatment of HIV infection is summarized in the light of current guidelines.

Keywords: HIV infection, antiretroviral therapy, nucleoside (t) reverse-transcriptase inhibitors, non-nucleoside (t) reverse transcriptase inhibitors, AIDS

Giriş

İnsan immün yetmezlik virüsünün 'Human immunodeficiency virus' (HIV) patolojisi, virüs ile ilişkili immün yetmezlik, virüsün doğrudan organlarda oluşturduğu hasar ve kronik enflamasyonun organlardaki dolaylı etkisine bağlı gelişmektedir. Tedavi edilmeyen HIV enfeksiyonu veya viremi sonucunda edinsel bağışıklık yetmezliği sendromu 'acquired immune deficiency syndrome' (AIDS) ile ilişkili hastalıkların gelişimi ve sonucunda ölüm meydana gelmektedir.

Antiretroviral tedavideki (ART) gelişmelere bağlı sürekli virolojik baskılama ile immün fonksiyonlarda iyileşme ve kaliteli bir yaşam sağlamak mümkün olabilmektedir. Buna karşın geç dönemde başlanan tedavi, erken dönemde viral replikasyona bağlı gelişen

organ hasarını iyileştirmeyebilir. Ayrıca tedavinin virüs bulaşını büyük oranda engellemesi de söz konusudur.

Günümüzde çok sayıda etkin, kullanımı kolay, yan etkisi az, direnç bariyeri yüksek tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bu derlemede HIV enfeksiyonunun tedavi gereklilikleri, tedavi önerileri, yanıt takibi ve tedavide dikkat edilecek hususların özetlenmesi amaçlanmıştır.

Tedavinin Hedef ve Amaçları

Mevcut ART'ler ile HIV eradikasyonu mümkün olmamaktadır. Bu nedenle yaşam boyu tedaviden bahsedilmektedir. Bu sayede HIV enfekte bireylerde normal bir yaşam beklentisine sahip olunabilmektedir^[1-3]. Üç ay süre ile ART alımından sonra fırsatçı enfeksiyon riskinin yarıya düştüğü de bildirilmektedir^[4].

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Behice Kurtaran

Adana Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

E-posta: behicekurtaran@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 18.12.2015 Kabul Tarihi/Accepted: 28.12.2015

Published: 25 Mart 2016

Tedavinin başarısında virolojik, immünolojik ve klinik kriterler değerlendirilmektedir. Viral yük (VY) ne kadar hızlı ve fazla düşerse, terapötik etkinin o kadar uzun olacağı belirtilmektedir. ART, VY'yi iki fazda düşürmektedir. İlk birkaç hafta içinde gerçekleşen hızlı viral düşüşü takiben, yavaş viral düşüş olmaktadır. VY'nin tespit edilme sınırının altına düşmesi, 3-4 ayı bulmaktadır. Ancak yüksek VY'ye sahip hastalarda bu düşüş, daha uzun sürebilmektedir. Altı aydan uzun süre VY'nin sınırın altına düşmemesi durumunda veya VY'de düşüşü takiben olan artış durumunda (rebound), ek incelemeye (ilaç düzeyi, direnç, uyum gibi) gerek vardır. Çünkü bu durum, virolojik başarısızlık olarak tanımlanmaktadır. Araştırma öncesinde, VY'de artışın görülmesinden yaklaşık iki hafta sonra VY'nin yeniden istenmesinde fayda vardır^[5].

Virolojik tedavi başarısızlığını erkenden belirlemek için, tedavinin dördüncü haftasında hastanın değerlendirilmesi önerilmektedir. Eğer dördüncü haftada VY >5000 kopya/ml ise, ileride tedavi başarısızlığının olması olasıdır. Persistan düşük düzey vireminin (DDV) immün aktivasyon ve enflamatuvar parametreleri etkilemediğini gösteren çalışmalar olmakla birlikte, düşük düzeyde olsa bile, viremi ile virolojik başarısızlık arasında ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar da vardır. Bu nedenle DDV'nin önemi halen net olarak ortaya konulmuş değildir^[6].

Tedavi altındaki hastada, VY'nin <50 kopya/ml olmasından sonra gelişen ve "viral blip" adı verilen VY artışları da söz konusu olmaktadır. Bu durum, HIV ribonükleik asitin (RNA) geçici olarak 50-999 kopya/ml seviyesine çıkması olarak tanımlanmakta ve sıklıkla 200 kopya/ml'nin altında olmaktadır. Blipler, çok daha yüksek direnç riskine sahip olan düşük, tekrarlanan, ölçülebilir (50-400 kopya/ml) plazma viremlerinden ayırt edilmelidir^[7-9]. VY, blipin öncesinde ve sonrasında <50 kopya/ml'dir. Blipi tanımlayabilmek için üç VY ölçümü gerekmektedir. Sık bir fenomendir ve %20-40 oranında görülmektedir. İmmünolojik mekanizmalar sonucu olduğu tahmin edilmektedir. Bunu düşündüren ise, genellikle sifiliz gibi bazı enfeksiyonlar ve aşılamalardan sonra görülüyor olmasıdır. Özellikle >200-500 kopya/ml olan bliplere dikkat edilmelidir. Tedavi değişikliğine karar vermeden önce VY'nin kısa bir süre sonra (2-4 hafta gibi) kontrol edilmesi, gereksiz tedavi değişimlerinin önüne geçecektir^[10].

Virolojik yanıt tanımlarını yukarıdaki bilgiler ışığında şu şekilde özetleyebiliriz;

Virolojik baskılanma (süpresyon): Doğrulanmış HIV RNA düzeyinin, mevcut testlerle ölçülebilen en düşük değerin altına düşmesidir.

Virolojik başarısızlık: HIV RNA seviyesinin <200 kopya/ml düzeyinde olacak şekilde baskılanamaması ya da baskının sürdürülememesidir.

İnkomplet virolojik yanıt: Mevcut ART ile virolojik baskılanma sağlanamayan bir hastada, tedavinin 24. haftasından sonra iki ardışık plazma HIV RNA seviyesinin ≥ 200 kopya/mL olmasıdır. Hastanın bazal HIV RNA seviyesi yanıt süresini etkileyebilir ve bazı rejimlerde HIV RNA'nın baskılanması daha uzun sürebilir.

Virolojik rebound: Virolojik baskılanmanın sonrasında doğrulanmış HIV RNA seviyesinin ≥ 200 kopya/ml olmasıdır.

Virolojik blip: Virolojik baskılanmanın sonrasında, tekrar virolojik baskılama sınırının altına düşecek şekilde izole ölçülebilir HIV RNA seviyesine ulaşılmasıdır.

Tedavi Başarısı

Günümüzde, özellikle daha önce tedavi almamış hastalarda tedavi başarısızlığı oldukça nadirdir. ART kombinasyonu kullanan çok sayıda hastada, 15 yıl sonra bile, VY, eşik değerin altında seyredebilmektedir. Bu özellikle, başlangıçta uygun şekilde tedavi edilmiş bireyler için geçerlidir^[11].

Yukarıda ifade edilen VY düşüşü yanında immünolojik yanıt, tedavi başarısının önemli göstergesi olarak kabul edilmektedir. CD4 sayısının yılda 50-100 hücre/mm³ artması beklenmektedir. Ancak immünolojik yanıt gelişiminde tedaviye ne zaman başlandığı da önemlidir. Bazal CD4 sayısı başlangıçta ne kadar düşükse, tam olarak normal değerlere çıkma olasılığı o kadar azdır^[12,13]. İmmün sistem sıklıkla tam olarak düzelmemektedir. Bunun dışında ileri yaşta, timik dejenerasyon sonucu immünolojik yanıt, virolojik yanıttan daha zayıf olmaktadır. Yine bazı immüno-myelosüpresif ilaçlar ve otoimmün hastalıklar (Crohn hastalığı, lupus eritematosus gibi) immün yanıtı olumsuz etkilemektedirler^[14,15]. Ne yazık ki, CD4 sayısı 100-200 hücre/mm³ olan hastaların %25'inde immün düzelleme gözlenmemektedir.

Bazen virolojik yanıt ile immünolojik yanıt arasında da uyumsuzluk (diskordant yanıt) meydana gelmektedir. Bu uyumsuzluk, tedavi naif hastaların yaklaşık 1/4'ünde gözlenmektedir.

Non-nükleozit reverstranskriptaz inhibitörü (NNRTİ) ya da proteaz inhibitörü (Pİ) bazlı tedaviler arasında, immün rekonstitüsyon açısından fark olmadığı ve ilaç değişiminin immünolojik yanıtsızlık durumunda etkisiz olduğu gözlenmiştir^[16].

Klinik başarı daima, AIDS tanımlayıcı hastalık ya da ölüm durumu ile değerlendirilmektedir. Buna karşın, konstitüsyonel semptomların düzelmesi de klinik başarı olarak kabul edilebilir. Hastaların 1/4'ü AIDS nedeni ile kaybedilirken, tümör ya da hepatik hastalıklar mortalite açısından daha önemli hale gelmiştir^[17].

HIV enfeksiyonunda fonksiyonel kür, tedaviye ihtiyaç duymadan vücudun HIV'i kontrol altına alması anlamına gelmektedir. Bunu sağlamak için dört stratejiye ihtiyaç vardır;

1. Latent olarak enfekte olmuş hücrelerde viral eradikasyon,
2. Rezidüel replikasyonun eradikasyonu,
3. HIV'e özgül immün yanıtın iyileştirilmesi,
4. Hücreleri HIV enfeksiyonuna karşı daha dirençli hücreler haline getirmek^[17].

Bazı hastaların, fonksiyonel küre kavuştukları gözlenmiştir. "Elite controller" olarak nitelendirilen ve tedavi olmaksızın VY eşik değerinin altında olup, normal CD4 sayısına sahip bireyler bildirilmiştir. Bu kişilerin lenf nodlarında az miktarda virüs olduğu saptanmıştır ve çok azında ko-reseptör defekti saptanmıştır. Bunun dışındaki bireylerde, bu durum açıklanamamış ve soru işareti olarak kalmıştır^[17].

Özetle, VY ve CD4 sayısını değerlendirmede ve takipte kullanılabilecek pratik öneriler şunlardır^[17]:

1. VY, tedavi izleminin en önemli parametresidir,
2. Mümkünse aynı laboratuvar ve aynı tip test ile ve günün aynı zamanlarında ölçüm yapılmalıdır,
3. Virolojik başarı, tedaviden bir ay sonra değerlendirilmelidir,
4. VY tedaviden 3-4 ay sonra <50 kopya/ml olmalıdır. Başlangıç VY'si daha yüksek olanlar için en geç altı ay sonra bu sonuç gözlenmelidir. Bu sonuç elde edilmezse nedeni araştırılmalıdır,
5. VY'deki düşüşün büyüklüğü, ART'ye cevabın sürekliliği ile doğru orantılıdır,
6. VY'de geçici, düşük düzey artışlar (blipler) sıklıkla önemsizdir, ancak VY kısa süre sonra (örneğin; bliplerden 2-4 hafta sonra) tekrar ölçülmelidir,
7. Daha yaşlı hastalarda diskordant (uyumsuz) yanıtların olması olasıdır (CD4 sayısında önemli bir artış olmadan VY'de düşüş gibi),
8. VY'nin aksine, CD4 sayısında artışı yani immünolojik başarıyı tedaviyi yönlendirmede kullanmak güçtür,
9. CD4 sayısı, AIDS riskini öngörmeye daha belirleyicidir,
10. CD4 sayısı iyi olduktan sonra izlem sıklığı azaltılabilir. Daha yüksek CD4 sayılarında, bir ölçümden diğer ölçüme değişkenlik görülmesi olasılığı artar. Bu nedenle sık yapılan ölçümler, gereksiz kaygılara ya da rahatlamaya neden olabilir.

Tedaviye Başlama Zamanı

ART için stratejik zamanlama çalışması, ART'ye başlama konusunda güncel rehberlere ışık tutmuş önemli bir çalışmadır. Otuz beş ülkeden 215 merkezin dahil olduğu ve 4,685 hastayı kapsayan çalışmada, tedaviye hemen başlama ile CD4 sayısı <350 hücre/mm³ olunca başlama arasında AIDS oranı, ciddi AIDS tanımlayıcı hastalık ve ölüm oranları karşılaştırılmıştır. Takibin

ortalama üç yılda sonlandırıldığı çalışmada hemen tedaviye başlanılan grupta AIDS ilişkili olan ve olmayan hastalıklar ile mortalite, daha düşük olarak tespit edilmiştir^[18].

Temelde ART için stratejik zamanlama çalışması verilerine dayanarak, tedaviye başlama zamanı ile ilgili olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Avrupa AIDS Klinik Topluluğu 'European AIDS Clinical Society' (EACS) ve Amerika Sağlık ve İnsan Hizmetleri Departmanı 'US Department of Health and Human Services' (DHHS) 2015 tarihli güncellemelerinde klinik tablo ve CD4 düzeyinden bağımsız olarak tedavi önermektedirler. EACS ve DSÖ rehberinin semptomatik hastalar ile CD4 lenfosit sayısı <350 kopya/mL olan hastalardaki öneri gücü daha kuvvetlidir^[19-21]. ART başlanacak hastanın tedaviye istekli ve hazır olması, tedavinin yarar ve riskleri ile ilaç uyumunun önemi hakkında bilgilendirilmesi gerekmektedir. Hasta tedaviyi ertelemek isteyebilir ya da olgu bazında klinik ve/veya psikososyal faktörler nedeniyle hekimler ART'yi erteleyebilir. Akut HIV enfeksiyonunda ve ciddi immün yetmezlik durumunda ise bekleyecek zaman olmayabilir. Yine, çoğu AIDS tanımlayıcı hastalığın varlığında (Pnömosistis pnömonisi, toksoplazmoz ve sitomegalovirüs enfeksiyonu gibi), immün rekonstitüsyon enflamatuvar sendromundan (İRİS) kaçınmak için ART başlanmadan önce akut hastalığın tedavi edilmesi gerekmektedir. Ancak ileri immün süpresyonda mümkün olan en kısa sürede ART'nin de planlanması gerekmektedir. Gebelik, hem EACS, hem de DHSS rehberine göre tedavi önerilen bir durum olarak kabul edilmektedir. Yeni HIV enfeksiyonu tanısı alan ve malign lenfomasi olan hastalara, ART'nin hemen mi, kemoterapi sonrası mı verileceği konusu ise tartışmalıdır^[19-21]. Tedavi öncesi direnç testi istenmesi ve mümkünse bu test sonuçlarına göre tedavinin planlanması önerilmektedir. Ancak ileri immünsüpresyonu olan hastalarda test sonucu beklenmeden tedavi başlanabilmektedir^[19].

Tedavi Seçenekleri

Mevcut tüm başlangıç kombinasyonları, iki nükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NRTİ) analogunun, bir integraz inhibitörü (İNİ), güçlendirilmiş proteaz inhibitörü (PI) veya non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTİ) ile kombinasyonundan oluşur. Kombine tedavinin başlıca nedenleri, viral replikasyonun daha fazla baskılanması, sinerjistik ve/veya aditif etki, HIV yaşam siklusunun farklı noktalarına etki, virüsün farklı hücre rezervuarlarına (santral sinir sistemi, lenfoid doku gibi) etki ve dirençli mutant seçiminin azaltılmasıdır^[20]. DHSS, EACS ve ulusal HIV/AIDS tanı tedavi rehberlerine göre tedavi seçenekleri sırası ile Tablo 1, 2 ve 3'te verilmiştir. Ulusal rehberimiz güncelleme aşamasında olup, yakın tarihte yayınlanacaktır. EACS ve DHSS rehberlerinde integraz inhibitörü ilaçların (dolutegravir, elvitegravir/kobisistat, raltegravir) iki NRTİ (tenofovir/emtrisitabin veya abakavir/lamivudin) ile kombinasyonunun ilk seçeneğe taşındığı gözlenmektedir. DHHS

Tablo 1. Amerika Sağlık ve İnsan Hizmetleri Departmanı (DHHS) 2015 naif hasta tedavi önerileri

Önerilen tedaviler	Alternatif tedaviler
İntegraz inhibitörü temelli - Abakavir/Lamuvudin+Dolutegravir (AI) (sadece HLA-B*5701 negatif olan hastalar) - Tenofovir/Emtrisitabin + Dolutegravir (AI) - Elvitegravir/kobisistat/Tenofovir/Emtrisitabin (AI) (sadece kreatinin klerensi ≥ 70 mL/dak olan hastalar) - Tenofovir/Emtrisitabin+Raltegravir (AI) Proteaz inhibitörü temelli - Tenofovir/Emtrisitabin+Darunavir/ritonavir(AI)	Non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörü temelli - Tenofovir/Emtrisitabin+Efavirenz (AI) - Tenofovir/Emtrisitabin/Rilpivirin (AI) (sadece tedavi öncesi viral yükü $<100,00$ kopya/mL ve CD4 sayısı $> 200/\text{mm}^3$ olan hastalar) Proteaz inhibitörü temelli - Tenofovir/Emtrisitabin+Atazanavir/kobisistat (BI) (sadece K _{Cr} ≥ 70 mL/dak olan hastalar) - Tenofovir/Emtrisitabin+Atazanavir/ritonavir (BI) - Abakavir/Lamuvudin+Darunavir/kobisistat veya Darunavir/ritonavir (Darunavir/ritonavir BI; Darunavir/kobisistat BIII) (sadece HLA-B*5701 negatif olan hastalar) - Tenofovir/Emtrisitabin+Darunavir/kobisistat (BII) (sadece K _{Cr} ≥ 70 mL/dak olan hastalar)
HLA: İnsan (human) lökosit antijeni	

Tablo 2. Avrupa AIDS Klinik Topluluğu (EACS)2015 naif hasta tedavi önerileri

Tercih edilen tedaviler	Alternatif ilaçlar
2 Nükleozit revers transkriptaz inhibitörü + İntegraz inhibitörü Abakavir/Lamuvudin + Dolutegravir Tenofovir/Emtrisitabin + Dolutegravir Tenofovir/Emtrisitabin/Elvitegravir/kobisistat Tenofovir/Emtrisitabin + Raltegravir 2 Nükleozit revers transkriptaz inhibitörü + Non-nükleozit (t) revers transkriptaz inhibitörü Tenofovir/Emtrisitabin + Rilpivirin 2 Nükleozit revers transkriptaz inhibitörü + Proteaz inhibitörü/ritonavir Tenofovir/Emtrisitabin + Darunavir/ritonavir	2 Nükleozit revers transkriptaz inhibitörü + İntegraz inhibitörü Abakavir/Lamuvudin + Raltegravir 2 Nükleozit revers transkriptaz inhibitörü + Non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörü Abakavir/Lamuvudin + Efavirenz Tenofovir/Emtrisitabin + Efavirenz 2 Nükleozit revers transkriptaz inhibitörü + Proteaz inhibitörü/ritonavir veya Proteaz inhibitörü/kobisistat Abakavir/Lamuvudin + Atazanavir/ritonavir Tenofovir/Emtrisitabin + Atazanavir/ritonavir Abakavir/Lamuvudin + Atazanavir/kobisistat Tenofovir/Emtrisitabin + Atazanavir/kobisistat Abakavir/Lamuvudin + Darunavir/ritonavir Abakavir/Lamuvudin + Darunavir/kobisistat Tenofovir/Emtrisitabin + Darunavir/kobisistat Tenofovir/Emtrisitabin + Lopinavir/ritonavir Diğer kombinasyonlar Lamivudin + Lopinavir/ritonavir Raltegravir+ Darunavir/ritonavir

rehberinde NNRTİ kombinasyonları alternatif tedavide yer alırken, EACS rehberinde NNRTİ grubu ilaçlardan rilpivirinin tenofovir/emtrisitabin ile kombinasyonu, önerilen rejimler arasındadır. Pİ grubu ilaçlardan darunavir/ritonavirin tenofovir/emtrisitabin ile kombinasyonu her iki rehberde de önerilmekte olan rejimler arasında yer almaktadır. Alternatif öneriler Tablo 1 ve 2'de belirtilmektedir. Sonuç olarak genel hatlarıyla iki rehber benzer yaklaşıma sahip görünmektedir.

HIV-2, HIV-1'e göre daha az sıklıkta görülen ve çoğu Batı Afrika'da olmak üzere dünyada bir ile iki milyon kişiyi enfekte eden HIV tipidir. Klinik izlem ve tedavisiyle ilgili veriler sınırlı olup, temel olarak HIV-1 enfeksiyonu ile benzer klinik tablolar sergilemektedir. Ancak HIV-2 tipinin, HIV-1'e göre daha az virülen olduğu ve klinik progresyon hızının daha yavaş olduğu bilinmektedir. ART'ye başlama ve direnç durumunda modifikasyonlar için kanıt teşkil edecek veriler bulunmamaktadır. İlginç olarak bu tipte direncin daha hızlı geliştiği ve bunun

ölçülebilir viremi olmadığı durumda da oluşabileceği not edilmektedir. HIV-2 enfeksiyonunun tedavisinde akılda tutulması gereken en önemli konu, virüsün tüm NNRTİ'ler, bazı Pİ'ler (nelfinavir, ritonavir, indinavir, fosamprenavir, atazanavir, tipranavir) ve enfuvirtide intrinsik dirençli oluşudur. Genellikle 2 NRTİ+Pİ/r ile tedavi edilmekte, integras inhibitörleri de tedavide kullanılabilmektedir^[23].

İlaç seçiminde hastaların altta yatan komorbiditeleri, kullandığı ilaçlar ve ilaç-ilaç etkileşimleri, gebelik durumu, ilaçların kullanım şekilleri, uzun dönem yan etkiler, hastaya getirecekleri ile uygulama şeklinin hasta yaşamına adaptasyonu değerlendirilmelidir.

Tedavi Değişikliği

Başlangıç antivirallerin değişimi iki ana başlıkta incelenebilir; viral süpresyonu olan hastalarda tedavi değişimi ve viral süpresyonu olmayan hastalarda başka bir deyişle virolojik başarısızlık durumunda tedavi değişikliği. Virolojik başarısızlığı olan hastalarda tedaviyi yönlendirecek olan genotipik direnç testidir. Duyarlı ilaçlar arasından başlangıç tedavisine benzer şekilde iki NRTİ ile İNİ, Pİ veya NNRTİ grubu ilaçlardan birinin kombinasyonu olacak şekilde seçim yapılır^[19-21]. Kritik olan, direnç testinin mevcut ilaçların kesilmeden önce gönderilmesi ve sonuçlar gelene kadar tedaviye devam edilmesidir.

Viral süpresyonu mevcut hastalarda değişim gerekçeleri ise şunlardır^[19];

1. İlaç toksisitesi (örneğin; zidovudine bağlı lipoatrofi, Pİ'ye bağlı diyare, efavirenze bağlı nörolojik yan etkiler),
2. Uzun dönem toksisitelerin engellenmesi,
3. Ciddi ilaç-ilaç etkileşimlerinden kaçınmak,
4. Gebelik planı,
5. İleri yaş ve/veya ek komorbiditeler nedeni ile ilacın olumsuz etkisinden kaçınmak,
6. Tedavinin basitleştirilmesi.

Bu gerekçelere dayandırılarak tedavi bireyselleştirilmelidir.

Antiretroviral İlaçların Yan Etkileri

ART'ye bağlı gelişen yan etkiler nedeniyle hastaların %20-25'i tedaviyi sonlandırmaktadır. Son yıllarda yeni ajanların kullanıma girmesiyle bu oran azalmıştır. ART'de çok sayıda yan etki gelişebilmekte, bu yan etkiler tedavi uyumunu bozabilmekte, bu da tedavi başarısızlığı ve ilaç direncini beraberinde getirmektedir. Türkiye'de ruhsatlı ilaçlar ve etken maddeleri Tablo 4'te, bu ilaçların başlıca yan etkileri ise Tablo 5'te özetlenmiştir^[19,24].

HIV enfeksiyonu takibinde her vizitte hastaya yeterli zaman ayrılmalı, hastayı dinlemeli, dosya tekrar gözden geçirilmeli ve gerekli laboratuvar tetkikleri istenmelidir. Ayrıca yan etki yönetiminde multidisipliner yaklaşım çok önemlidir.

Son olarak, tedavi verilirken unutulmaması gereken önemli konular EACS rehberindeki uyarılar ışığında aşağıda özetlenmiştir^[19];

Tablo 3. Ulusal İnsan immün yetmezlik virüsünün/Edinsel bağışıklık yetmezliği sendromu tanı tedavi rehberi^[22]

İlk seçenekler	
Nükleozit revers transkriptaz inhibitörü + Non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörü	Tenofovir/Emtrisitabin + Efavirenz
Nükleozit revers transkriptaz inhibitörü + Proteaz inhibitörü	Tenofovir/Emtrisitabin + Lopinavir/ritonavir veya Tenofovir/Emtrisitabin + Darunavir/ritonavir veya Tenofovir/Emtrisitabin + Atazanavir/ritonavir
Nükleozit revers transkriptaz inhibitörü + İntegraz inhibitörü	Tenofovir/Emtrisitabin + Raltegravir
Alternatif seçenekler	
Nükleozit revers transkriptaz inhibitörü + Non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörü	Zidovudin/Lamivudin + Efavirenz veya Nevirapin, Abakavir/Lamivudin + Efavirenz, Tenofovir/Emtrisitabin + Nevirapin
Nükleozit revers transkriptaz inhibitörü + Proteaz inhibitörü	Zidovudin/Lamivudin + Lopinavir/ritonavir veya Zidovudin/Lamivudin + Darunavir/ritonavir veya Zidovudin/Lamivudin + Atazanavir/ritonavir Abakavir/Lamivudin + Lopinavir/ritonavir veya Abakavir/Lamivudin + Darunavir/ritonavir veya Abakavir/Lamivudin + Atazanavir/ritonavir
Nükleozit revers transkriptaz inhibitörü + İntegraz inhibitörü	Zidovudin/Lamivudin + Raltegravir

Tablo 4. Türkiye'de mevcut antiretroviral ilaçlar^[24]

Etkin madde	Ticari isim
Nevirapin	Viramune
Lamivudin	Epivir (tablet, oral solüsyon)
Zidovudin	Retrovir (kapsül, şurup, IV infüzyon)
Lamivudin/zidovudin	Combivir
Abakavir	Ziagen
Efavirenz	Sitokrin
Darunavir	Prezista
Tenofovir/Emtrisitabin	Truvada, Hivent
Lopinavir/ritonavir	Kaletra
Raltegravir	Isentress
Ritonavir	Norvir
Rilpivirin	Edurant
Etravirin	Intelence
Dolutegravir	Tivicay
Elvitegravir/kobisistat/ Emtrisitabin/Tenofovir	Stribild
Dolutegravir/abakavir/lamivudin	Trimeq (Geri ödemedede değil)
Enfuvirtide*	Fuzeon*
Abakavir/Lamivudin*	Kivexa*
Maraviroc*	Selzentry*
Tipranavir*	Aptivus*

* Türkiye'de olmayıp Türkiye Eczacılar Birliği aracılığı ile yurt dışından temin edilebilen ilaçlar.

1. Al/Ca/Mg içeren antiasitler integras inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalı veya kullanılacaksa 2 saat önce veya 6 saat sonra alınmalıdır,
2. Rilpivirin verilecekse, CD4 sayısı >200/mm³ ve HIV RNA <100,000 kopya/mL olmalıdır,
3. Darunavir verilecekse sülfonamid alerjisi öyküsü iyi sorgulanmalı ve hasta izlenmelidir,
4. Efavirenz verilecekse ya akşam yemeğinden iki saat önce ya da uyumadan önce alması önerilmeli, gebelik isteyenlere ya da potansiyeli olanlara, nöropsikiyatrik problemleri olanlara, intihara eğilimli olan bireylere verilmemelidir,
5. Abakavir verilecekse insan lökosit antijeni-B 5701 bakılmalı, kardiyovasküler riski yüksek (Framingham skoru >%20) olan hastalarda tercih edilmemelidir,
6. Pİ grubu ilaçlar gıda ile birlikte önerilmelidir,
7. Atazanavir/ritonavirin proton pompa inhibitörleri ile kullanımın kontrendike olduğu bilinmelidir,
8. Lopinavir/ritonavir, kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır,
9. Raltegravir+darunavir/ritonavir kombinasyonu CD4 >200/mm³ ve HIV RNA <100,000 kopya/mL olanlarda kullanılmalıdır,

Tablo 5. Türkiye'de ruhsatlı antiretroviral ilaçların başlıca yan etkileri^[19]

İlaçlar	Yan etkileri
NRTİ	
Abakavir	Raş, bulantı, diyare, iskemik kalp hastalığı, sistemik hipersensitivite sendromu (HLA B5701 bağımlı)
Zidovudin	Tırnak hiperpigmentasyonu, bulantı, steatoz, myopati, rabdomyoliz, lipoatrofi, dislipidemi, hiperlaktatemi
Lamivudin	-
Emtrisitabin	-
Tenofovir	Kemik mineral dansitesinde azalma, osteomalazi, fraktür riskinde artma, tahmini glomerüler filtrasyon hızında (eGFR) azalma, Fanconi sendromu
NNRTİ	
Efavirenz	Döküntü,, hepatit, depresyon, uyku bozukluğu, baş ağrısı, intihar düşüncesi, dislipidemi, jinekomasti, düşük plazma 25 (OH) vitamin D düzeyi, teratojenite
Nevirapin	Raş, hepatit, sistemik hipersensitivite (CD4 sayısı ve cinsiyet ile bağlantılı olarak)
Proteaz inhibitörleri	
Darunavir	Döküntü, bulantı ve diyare, nefrolitiazis, dislipidemi
Lopinavir	Bulantı ve diyare, iskemik kalp hastalığı, dislipidemi, eGFR'de azalma
Güçlendiriciler (Boosting)	
Kobisistat	eGFR'de azalma
Ritonavir	eGFR'de azalma
İntegraz inhibitörleri	
Raltegravir	Bulantı, myopati, rabdomyoliz, duyu durum değişikliği
Dolutegravir	Döküntü, bulantı, eBFR'de azalma, baş ağrısı, sistemik hipersensitivite sendromu (<%1)
Elvitegravir/kobisistat	Döküntü, bulantı, diyare, hiperbilirubinemi, eGFR'de azalma, baş ağrısı

NRTİ: Nükleozit revers transkriptaz inhibitörü, NNRTİ: Non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörü, HLA: İnsan (human) lökosit antijeni, eGFR: estimated glomerular filtration rate (tahmini glomerüler filtrasyon hızı)

10. Sadece lamivudin içeren kombinasyonlar (örneğin; lamivudin+lopinavir/ritonavir) HBsAg (-) bireylere verilmelidir,
11. Tenofovir eğer osteoporoz varsa, renal izlem gerektiren durumlar varsa kullanılmamalıdır,
12. Tenofovir/emtrisitabin/elvitegravir/kobisistat kombinasyonu tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) <70 mL/dak olan hastalarda başlanmamalıdır,
13. Efavirenz, HIV-2 ve HIV-1 grup O olan bireylerde etkisizdir, verilmemelidir,
14. Anti-tüberküloz ilaç kullanacak olan hastalarda ilk seçenek olarak tenofovir/emtrisitabin/efavirenz veya tenofovir/emtrisitabin/raltegravir kombinasyonu önerilmelidir,
15. Tüberküloz ilaçları ART öncesinde başlanmalıdır. CD4 sayısı <50/mm³ ise, tüberküloz ilaçları tolere edilir edilmez (iki hafta içinde), CD4 sayısı ≥50 mm³ ise 8-12 hafta arası bir dönemde ART başlanmalıdır.

Sonuç

ART'nin düzenli ve doğru bir şekilde alınmasının tedavi başarısının en önemli faktörü olduğu unutulmamalı ve yukarıda özetlenmeye çalışılan bilgiler ve güncel rehberler eşliğinde tedavi planlanmalıdır. Uyumu arttıracak girişimlerle beraber uygulanacak erken kombinasyon tedavisi, tedaviye yanıtın izlenmesi, önerilen ilaçlar ile sürekli tedavi ve tedaviye yanıtızsızlık durumunda tedavi değişikliklerinin kurallar dahilinde yapılması ile başarılı bir tedavi sağlamak mümkün olacaktır.

Yazarlık Katkıları

Çıkar Çatışması: Yazar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Bu yazı için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Obel N, Omland LH, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Pedersen G, Sorensen HT, Gerstoft J. Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: a population-based nationwide cohort study. *PLoS One*. 2011;6:e22698.
2. Hogg RS, Samji H, Cescon A, Modur S, Nepravnik S, Martin J, Gill J, Klein MB, Kirk G, Gange T. Temporal Changes in Life Expectancy of HIV+Individuals: North America. Abstract 137, 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections March 8 2012, Seattle. (<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44961.htm>).
3. Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ, Cambiano V, Lundgren JD, Delpech V, Phillips AN. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS*. 2012;26:335-43.
4. Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, Sabin C, Justice A, Reiss P, Mussini C, Wit F, d'Arminio Monforte A, Weber R, Fusco G, Staszewski S, Law M, Hogg R, Lampe F, Gill MJ, Castelli F, Phillips AN; PLATO Collaboration. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet*. 2004;364:51-62.
5. Maggiolo F, Callegaro A, Cologni G, Bernardini C, Velenti D, Gregis G, Quinzan G, Soavi L, Iannotti N, Malfatto E, Leone S. Ultrasensitive assessment of residual low-level HIV viremia in HAART-treated patients and risk of virological failure. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60:473-82.
6. Maggiolo F, Migliorino M, Pirali A, Pravettoni G, Caprioli S, Suter F. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;25:36-43.
7. Gunthard HF, Wong JK, Ignacio CC, Guatelli JC, Riggs NL, Havlir DV, Richman DD. Human immunodeficiency virus replication and genotypic resistance in blood and lymph nodes after a year of potent antiretroviral therapy. *J Virol*. 1998;72:2422-8.
8. Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, Monie D, Han Y, Parsons T, Cofrancesco J Jr, Gallant JE, Quinn TC, Jackson B, Flexner C, Carson K, Ray S, Persaud D, Siliciano RF. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA*. 2005;293:817-29.
9. Taiwo B, Gallien S, Aga E, Ribaudo H, Haubrich R, Kuritzkes DR, Eron JJ Jr. Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients experiencing persistent low-level viremia during first-line therapy. *J Infect Dis*. 2011;204:515-20.
10. Sungkanuparph S, Overton ET, Seyfried W, Groger RK, Fraser VJ, Powderly WG. Intermittent episodes of detectable HIV viremia in patients receiving nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based or protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy regimens are equivalent in incidence and prognosis. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1326-32.
11. Phillips AN, Miller V, Sabin C, Cozzi Lepri A, Klauke S, Bickel M, Doerr HW, Hill A, Staszewski S. Durability of HIV-1 viral suppression over 3.3 years with multi-drug antiretroviral therapy in previously drug-naïve individuals. *AIDS*. 2001;15:2379-84.
12. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, Knysz B, Dietrich M, Phillips AN, Lundgren JD; EuroSIDA study group. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*. 2003;362:22-9.
13. Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, Ledergerber B, Fisher M, Clumeck N, Losso M, Lazzarin A, Fatkenheuer G, Lundgren JD; EuroSIDA study group. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet*. 2007;370:407-13.
14. Lederman MM, McKinnis R, Kelleher D, Cutrell A, Mellors J, Neisler M, Cooney E, Haas DW, Haubrich R, Stanford J, Horton J, Landay A, Spreen W. Cellular restoration in HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor: age inversely predicts naïve CD4 cell count increase. *AIDS*. 2000;14:2635-42.
15. Grabar S, Kousignian I, Sobel A, Le Bras P, Gasnault J, Enel P, Jung C, Mahamat A, Lang JM, Costagliola D. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS*. 2004;18:2029-38.
16. Torti C, d'Arminio-Monforte A, Pozniak AL, Lapadula G, Cologni G, Antinori A, De Luca A, Mussini C, Castagna A, Cicconi P, Minoli L, Costantini A, Carosi G, Liang H, Cesana BM; MASTER, Chelsea & Westminster, ICONA, Modena and S. Raffaele HIV Cohorts. Long-term CD4+ T-cell count evolution after switching from regimens including HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) plus protease inhibitors to regimens containing NRTI plus non-NRTI or only NRTI. *BMC Infect Dis*. 2011;11:23.
17. HIV 2012/2013. Editors: Hoffman C and Rockstroh JK. Medizin Fokus Verlag. Hamburg 2012. www.hivbook.com.

18. The INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015;373:808-22.
19. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. October. 2015. http://www.eacsociety.org/files/2015_eacsguidelines_8_0-english_rev-20160124.pdf.
20. HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Updated April 8, 2015. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/1/panel-roster>.
21. WHO Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. September 2015.
22. HIV/AIDS tanı tedavi rehberi. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2013 Ankara.
23. Berzow D. HIV-2 infection. "HIV 2015/2016" book. Editors: Hoffmann C ve Rockstroh JK. Hamburg, 2015;513-52.
24. www.ilacrehberi.com