

HIV/AIDS OLGULARINDA ANTİRETROVİRAL TEDAVİYE VİROLOJİK VE İMMÜNOLOJİK YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ*

Aysel KOCAGÜL ÇELİKBAŞ¹, Nurcan BAYKAM¹, Selva ÖZMEN¹, Şebnem EREN¹,
Salim YAPRAKÇI¹, Ayşe ERBAY², Başak DOKUZOĞUZ¹

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ANKARA

²Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, YOZGAT

ÖZET

Bu çalışmada HAART alan HIV/AIDS olgularında başlangıç viral yük (VY) ve CD4 düzeyinin tedavi yanıtı üzerine etkisinin izlenmesi amaçlanmıştır. İlk kez antiretroviral tedavi başlanan ve kontrollerine düzenli gelen 42 hastanın iki yıllık izlem verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların tedavi başlangıcındaki median viral yükü 1.3×10^5 ($1.8 \times 10^2 - 7.5 \times 10^6$) kopya/ml ve median CD4 169 (4-1000)/ mm^3 bulunmuştur. Olguların toplam % 68'inde tedavinin 6. ayında viral yük negatifliği gelişmiştir. Viral yük negatifliği nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI)-temelli rejim kullananlarda % 74, proteaz inhibitörü (PI) temelli rejim kullananlarda % 55 olarak saptanmıştır ($p=0.259$). Başlangıç CD4 sayısı $<100/\text{mm}^3$ bulunan hastaların (4-92/ mm^3) 6. ayda median değerinin $126/\text{mm}^3$ 'e, 12. ayda $201/\text{mm}^3$ 'e çıktığı, 24. ayda $182/\text{mm}^3$ 'e gerilediği belirlenmiştir. CD4 $>100/\text{mm}^3$ olan hastalarda ise sırasıyla CD4 düzeyleri $362/\text{mm}^3$, $387/\text{mm}^3$ ve $352/\text{mm}^3$ bulunmuştur. NNRTI ve PI kullanımı arasında CD4 artışı açısından 6. ayda ($p=0.399$) ve 12. ayda ($p=0.401$) anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuçta NNRTI kullanımında tedavinin 6. ayında % 19 oranında daha fazla viral yük negatifliği elde edilmiştir. CD4 $>100/\text{mm}^3$ üzerinde tedavi başlanan olgularda, immünolojik yanıtın daha iyi olduğu ve CD4 için bir eşik değer olan $350/\text{mm}^3$ 'ün üzerine çıkmasının sağlandığı sonucuna varılmıştır

Anahtar sözcükler: AIDS, antiretroviral tedavi, HIV

SUMMARY

The Evaluation of Virological and Immunological Response to Antiretroviral Therapy in HIV/AIDS Cases

The aim of this study was to evaluate the effect of initial viral load and CD4 count on the response of HAART in HIV/AIDS cases. The follow up visits and the laboratory data of 42 naive patients that HAART initiated for the first time, were evaluated for two years retrospectively.

At the beginning of therapy, median viral load was 1.3×10^5 ($1.8 \times 10^2 - 7.5 \times 10^6$) copy/ml and median CD4 count was 169 (4-1000)/ mm^3 . In the sixth month of the therapy, negative viral load was achieved in 68 % of the cases. Negative viral load was detected in 74 % of patients in nonnucleosid reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-based therapy group and in 55 % of patients in protease inhibitor (PI) based therapy group ($p=0.259$). In patients with initial CD4 count $<100/\text{mm}^3$ (4-92/ mm^3), the median CD4 count was elevated to $126/\text{mm}^3$ in 6th months, $201/\text{mm}^3$ in 12th months and regressed to $182/\text{mm}^3$ in 24th months. In patients with initial CD4 count $>100/\text{mm}^3$, the median CD4 count was elevated to $362/\text{mm}^3$, $387/\text{mm}^3$ and $352/\text{mm}^3$ respectively. There was no difference in CD4 count elevation between NNRTI ve PI based regimen groups in 6th ($p=0.399$) and 12th ($p=0.401$) months of therapy.

As a result, the viral load suppression was better in NNRTI based regimen with a rate of 19 % compared to PI based regimen in the sixth month of therapy. The immunological response to therapy was better in patients with CD4 count $>100/\text{mm}^3$ at the beginning of treatment with the elevation of CD4 count above $350/\text{mm}^3$ which is a boundary value.

Keywords: AIDS, antiretroviral therapy, HIV

İletişim adresi: Aysel Kocagül Çelikbaş. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1.Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ANKARA
GSM: (0532) 327 13 91
e-posta: ayselcelikbas@gmail.com

Alındığı tarih: 16.09.2011, Yayına kabul: 03.11.2011

*26. ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No. 11 (18-22 Mayıs 2011, Kızılbaş-Manavgat)

GİRİŞ

Kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) ilk kez 1981 yılında tanımlanmıştır. Bin dokuz yüz seksenli yılların sonunda zidovudinin insan immün yetmezlik virüsüne bağlı (HIV) enfeksiyonunun tedavisinde kullanıma girmesinden günümüze kadar nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NRTI), non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI), proteaz inhibitörü (PI), füzyon inhibitörü, integras inhibitörü ve reseptör antagonistleri gibi farklı gruplardan pek çok yeni antiretroviral ajan geliştirilmiştir⁽¹¹⁾.

Antiretroviral tedavide (ART) kullanılan ajanların sayısının artmasıyla "Highly Active Antiretroviral Treatment" (HAART) olarak adlandırılan kombinasyon tedavileri gündeme gelmiştir. Tedavide kullanılacak kombinasyon rejimi NNRTI- temelli (1 NNRTI + 2 NRTI) veya PI temelli (1-2 PI+ 2 NRTI) olabilir⁽³⁾.

Yakın zamana kadar ART başlanırken CD4 düzeyinin $350/\text{mm}^3$ 'ün altına inmesi beklenirken, günümüzde hasta uyumu değerlendirilerek CD4+ T hücre düzeyinin daha yüksek olduğu durumlarda da tedavi başlanabileceği kabul edilmektedir⁽¹³⁾. Bu çalışmada HAART alan HIV/AIDS olgularında başlangıç viral yük (VY) ve CD4 düzeyinin tedavi yanıtı üzerine etkisinin izlenmesi amaçlanmıştır.

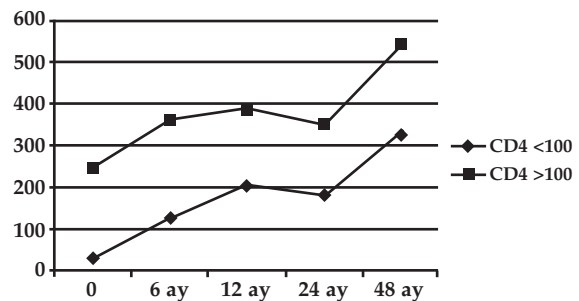
GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde 1993-2008 yılları arasında izlenen 153 erişkin HIV/AIDS olgusundan ilk kez antiretroviral tedavi başlanan ve kontrollerine düzenli gelen 42 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Veriler hasta takip dosyaları ve hastane bilgisayar kayıtlarından elde edilmiştir. Hazırlanan formlara hastaların demografik özelliklerinin yanı sıra, antiretroviral tedavide kullanılan ilaçlar, tedavi başlandığı sırada, tedavinin altıncı, on ikinci, yirmi dördüncü ve kırk sekizinci ayında ölçülen HIV viral yükü (VY) ve CD4+ T lenfosit sayıları kaydedilmiştir.

CD4+hücre sayımı hastanemiz hematoloji laboratuvarında flow sitometri yöntemi ile (Beckmen Coulter) bakılmıştır. Hastaların takipleri sırasında HIV viral yükü tayini rutin olarak Refik Saydam Hıfzısıhha Merkez Viroloji laboratuvarında real time PCR (Qiagen) yöntemi ile çalışılmıştır. HIV ilaç direnci çalışan merkezlerin kısıtlı olması ve maliyetinin yüksekliği nedeniyle olgularda primer ilaç direnci bakılamamıştır. Verilerinin istatistik analizinde sürekli değişkenler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Dağılımın normal olmaması durumunda median değerler hesaplanmıştır. P değeri < 0.05 olan sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel analizlerde STATA 11 (College Station, TX, USA) bilgisayar programı kullanılmıştır.

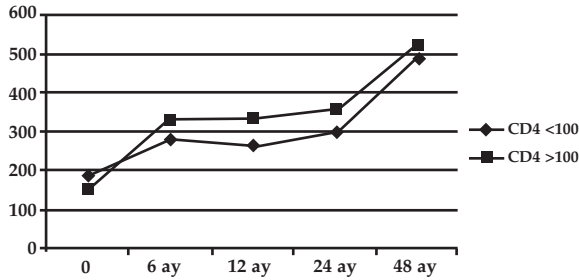
BULGULAR

Çalışmaya alınan 42 olgunun % 52'si erkek olup, yaş ortalaması 46 (22-74) olarak saptanmıştır. Median CD4 hücre sayısı $169 (4-1000)/\text{mm}^3$ bulunmuş, CD4 hücre sayısı 100 altında olan olgu sayısının % 31.7 olduğu belirlenmiştir. Başlangıç CD4 sayısı $<100/\text{mm}^3$ bulunan hastaların ($4-92/\text{mm}^3$) 6. ayda median değerinin $126/\text{mm}^3$ 'e, 12. ayda $201/\text{mm}^3$ 'e çıktığı, 24. ayda $182/\text{mm}^3$ 'e gerilediği gözlenmiştir. CD4 $>100/\text{mm}^3$ olan hastalarda ise sırasıyla 6. ayda median CD4 değeri $362/\text{mm}^3$, 12. ayda $387/\text{mm}^3$ ve 24. ayda ise $352/\text{mm}^3$ olarak bulunmuştur (Grafik 1). CD4 sayısı 100'ün altında olan 8 olguya NNRTI temelli, 5 olguya ise PI temelli tedaviler başlanmıştır. NNRTI temelli tedavi alan olguların tamamında 6. ayda CD4 sayısında en az 50 hücre artış saptanmış (% 100), 12. ayda bu olgu-



Grafik 1. Tedavi başlangıcındaki CD4 sayısına göre tedaviyle CD4 artışı.

ların 6'sında (% 80) CD4 artışı istenen düzeyde devam etmiştir. PI temelli tedavi alan olguların % 80'inde 6. ayda CD4 sayısında en az 50 hücre artış sağlanmış, bu oran 12. ayda da değişmemiştir. Tüm olgular değerlendirildiğinde NNRTI ve PI kullanımı arasında CD4 hücre artışı açısından 6.ayda (p=0.399) ve 12. ayda (p=0.401) anlamlı fark saptanmamıştır (Grafik 2).



Grafik 2. Tedavi seçeneğine göre CD4 artışı.

ART başlanması sırasında ölçülen başlangıç median VY değeri 1.3×10^5 ($1.8 \times 10^2 - 7.5 \times 10^6$) kopya/ml bulunmuştur. Olguların % 62'sinin (n=26) NNRTI, % 38'inin (n=16) PI bazlı tedaviler aldığı belirlenmiştir. Tedavi alan hastaların % 68'inde (n=23) tedavinin 6. ayında VY negatifliği gelişmiştir. NNRTI temelli tedavi başlanan ve viral yük negatifliği gelişmeyen 4 olguda tedavi birinci yılın sonunda PI temelli rejimlere değiştirilmiştir.

Tedavinin 6. ayında VY negatifliği NNRTI kullananlarda % 74, PI kullananlarda % 55 olarak saptanmış, farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (p=0.259) bulunmuştur. İki yılın sonunda NNRTI ile PI kullanımı arasında virolojik yanıt açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.

Tablo. CD4 ve HIV viral yük takip şeması⁽¹⁾.

	Bazal değer	ART başlamadan önceki takipler	ART başlama veya değiştirme	ART başlama veya değiştirme sonrası takip	ART nin başarılı olduğu hastalarda takip	Tedavi başarısızlığı veya klinik gereklilik
CD4 sayısı	√	3-6 ayda bir	√	1-3 ayda bir	3-6 ayda bir	√
HIV viral yük	√	3-4 ayda bir	√	2-8 haftalar, sonrasında HIV RNA saptanamaz düzeye inene kadar 4-8 haftada bir	3-4 aylar	√

√: Test rutin olarak yapılmalıdır.

TARTIŞMA

Antiretroviral tedavinin (ART) amaçları, HIV'e bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak, yaşam kalitesini yükseltmek, immünolojik fonksiyonları iyileştirmek ve istenen düzeyde tutmak, virüs yükünü maksimum düzeyde ve uzun süre baskılamaktır. HIV pozitif hastada ART başlama kararı verirken; hastanın klinik durumu, bazal CD4+ T hücre sayısı, bazal virus yükü, gebelik, komorbiditeler, hastanın kendisini ilaç kullanmaya hazır hissetmesi, tedavi başlanacak kişinin tedavi uyumu sağlayıp sağlayamayacağı konusunda doktorun değerlendirmesi gibi parametreler kullanılır⁽¹¹⁾. Özellikle CD4 sayısı hastalığın evrelendirilmesi, fırsatçı infeksiyon riskinin belirlenmesi, prognoz hakkında fikir oluşturması nedeniyle önem taşır ve ART başlama kararının verilmesi, ART başlanan hastaların takibi aşamalarında kullanılır (Tablo). CD4 +T hücre sayısı $<200/\text{mm}^3$ olan tüm hastalara tedavi başlanması konusunda genel bir fikir birliği vardır.

Son rehberlerde tedaviye istekli olan ve doktor tarafından değerlendirildiğinde başlanacak tedaviye uyumunun iyi olacağı düşünülen hastalara CD4 düzeyi $350/\text{mm}^3$ 'ün üzerindeki de tedaviye başlanabileceği kabul edilmektedir^(1,3,13). Tedavi başlama zamanı virolojik ve immünolojik yanıt açısından önem taşımaktadır. Olgularımızda da önceki yıllarda CD4 sayısı $350/\text{mm}^3$ 'ün altına indiğinde ART başlanırken son yıllarda kabul gören öneriler doğrultusunda artık tedaviye uyum sağlayacağı düşünülen hastalara daha yüksek CD4 düzeylerinde ART başlanmaktadır. Sunulan olgularda median CD4 $169/\text{mm}^3$ (4-1000) bulunmuştur.

ART başlanan hastaların ilk kontrollerinde

viral yüke 2. ve 8. haftada, CD4 sayısına 1. ve 3. ayda bakılması önerilmektedir (Tablo). Ancak olgularımızın büyük bölümü Ankara dışından geldikleri için ilk kontrolleri planlanan zamanlarda yapılamamıştır. Nitekim 8. haftada hastalarımızın büyük bölümü kontrole gelmemiştir. Bu nedenle çalışmamızda 6., 12., 24. ve 48. ay kontrollerinin sonuçları değerlendirilmiştir.

CD4 sayısının yüksek ve immünolojik durumunun daha iyi olduğu dönemde başlanacak ART'nin hastanın mortalite ve morbiditesini azaltacağı düşünülmekte olup CD4 sayısı $<200/\text{mm}^3$ iken ART başlanan olgularda AIDS'e ilerleme ve mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmektedir^(4,9,10,12).

Etkin bir ART ile viral baskılanmayı takip eden haftalar içinde CD4 sayısının 50 hücre/ mm^3 'e yükselmesi beklenir. Daha sonraki her yıl CD4 sayısı 50-100 hücre/ mm^3 artar^(1,13). Bir çalışmada CD4 sayısı 200 ile 350/ mm^3 arasında iken tedavi başlananlarda virolojik baskılanmanın ve CD4 sayısındaki artışın daha iyi olduğu, CD4 sayısı 200/ mm^3 'ün altında iken tedavi başlanan olguların çok az bir bölümünde 4 yıllık tedavi sonrasında CD4 sayısının 500'ün üzerine çıktığı saptanmıştır⁽⁶⁾. Olgularımızın CD4 sayısı $<100/\text{mm}^3$ olanlarında iki yıllık takip sonucunda median CD4 sayısının 200/ mm^3 civarında kaldığı, $>100/\text{mm}^3$ olanlarda ise median CD4 sayısının 400/ mm^3 'e yaklaştığı gözlenmiştir.

HAART başlanan olgularda hedef, tedavinin 16-24. haftalarında viral yükün negatif olması veya <50 kopya/ml'e inmesidir. Etkin bir tedavide ilk ayın sonunda viral yükün bir log düşmesi beklenir⁽⁹⁾. Genellikle viral yükün saptanamayacak düzeye gelmesi olguların % 70-80'inde gerçekleşmektedir^(3,4,5). Olgularımızın tedavi başlangıcında median VY değeri 1.3×10^5 (1.8×10^2 - 7.5×10^6) kopya/ml olup % 68 olguda tedavinin 24. haftasında virolojik cevap alınmış viral yük negatifleşmiştir. Olgularımızdaki % 68 oranının günümüzde kabul edilebilir düzeylerin altında olmasının nedeninin; özellikle proteaz inhibitörü kullanan hastalarda yan etkiler, ilaç sayısının fazlalığı sonucu ortaya çıkan tedavi uyum sorunları ve günümüzde pek karşılaşılmamakla birlikte, geçmişte önemli problemlerden biri olan ilaç teminindeki güçlükler olabileceği düşünülmektedir. Çalışmanın retrospektif

bir çalışma olması bu parametrelerin tam olarak değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır.

Tedavide kullanılacak kombinasyon rejimi NNRTI-temelli (1 NNRTI + 2 NRTI) veya PI-temelli (1-2 PI + 2 NRTI) olabilir^(1,3,13). İlk kez ART başlanacak olan olgularımızda genellikle NNRTI-temelli rejimlerin kullanılması, PI-temelli rejimlerin daha sonraki dönemlere saklanması tercih edilmiştir. Olgularımızın % 62'sine NNRTI-temelli bir rejim başlanmıştır. Bunun nedeni NNRTI-temelli rejimlerin PI-temelli rejimlere göre daha az sayıda ilaç içermesi ve PI'lerinin yan etkileri nedeniyle ilk kez ART kullanılacak olan hastalarımızda karşılaşılabilecek uyum probleminin önlenmesidir. Ancak NNRTI'lerinin genetik bariyerlerinin düşük olması nedeniyle bir tek mutasyonla direnç gelişebilmesi önemli dezavantajlardır. Bu nedenle tedavi kararı verirken olgularda, primer ilaç direncine bakılması ve duyarlı olduğu saptanan rejimin başlanması uygun olacaktır. Geçmişte, direnç testinin sadece birkaç merkezde çalışıyor olması, şehrimizde direnç testi çalışan laboratuvarın bulunmaması ve büyük bir bölümü yeşil kartlı olan hastalarımızın maliyeti yüksek olan bu testi yaptıramaması nedeniyle primer ilaç direnci baktırılamamıştır. Bu da ART'de kullanılacak ilaçların seçimini zorlaştırmıştır. Son yıllarda Refik Saydam Hıfzısıhha Merkez Viroloji Laboratuvarında primer HIV ilaç direncine bakılabilmektedir. Çalışmaya alınan hastaları kapsaması da son iki yıldır tedavi başlamadan önce olgularımızda primer ilaç direnci baktırlmaktadır. Bu durumun olgularımızda ART'ye yanıt oranlarını arttıracığı düşünülmektedir.

Tedavinin 6. ayında VY negatifliği NNRTI kullananlarda % 74 bulunmuştur. Bu oran PI kullananlarda % 55 olarak saptanmıştır. VY negatifliği açısından NNRTI kullananlarda cevap daha iyi gibi görülmektedir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Başlangıç rejimi olarak NNRTI ve PI-temelli rejimlerin karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalarda NNRTI kullanılan kolda virolojik yanıtın daha yüksek olduğu bildirilmektedir^(2,7,8). Çalışmamızda değerlendirilen olgu sayısı arttığında bu farkın anlamlı olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç: Tedavinin 6. ayında viral yük negatifliğinin NNRTI kullanan olgularda, PI kulla-

nan olgulara göre % 19 oranında fazla olduğu saptanmıştır. Tedavi başlandığında, CD4 düzeyi $100/\text{mm}^3$ üzerinde olan olgularda, immünolojik yanıtın daha iyi olduğu; CD4 $<100/\text{mm}^3$ olan olgularda ise ilk yılda sağlanan immünolojik cevabın sonraki yılda korunamadığı gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. AETC guidelines. CD4 and Viral Load Monitoring Guide for HIV/AIDS Clinical Care, HRSA, HIV/AIDS Bureau, January (2011).
2. Althoff KN, Justice AC, Gange SJ et al. Virologic and immunologic response to HAART, by age and regimen class, *AIDS* 2010;24(16):2469-79. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e32833e6d14> PMID:20829678 PMCID:3136814
3. Gathe JC, Ive P, Wood R et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir / ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients, *AIDS* 2004;18(11):1529-37. <http://dx.doi.org/10.1097/01.aids.0000131332.30548.92> PMID:15238771
4. Hogg RS, Yip B, Chan KJ et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy, *JAMA* 2001;286(20):2568-77. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.286.20.2568>
5. Jones J, Taylor B, Wilkin TJ et al. Advances in antiretroviral therapy, *Top HIV Med* 2007;15(2):48-82. PMID:17485787
6. Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV cohort study, *Arch Intern Med* 2003;163(18):2187-95. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.163.18.2187> PMID:14557216
7. Knobel H. Are nonnucleoside analogue-based regimens better than protease inhibitor-based regimens for nonadherent HIV-infected patients? *Clin Infect Dis* 2005;40(1):164-6. <http://dx.doi.org/10.1086/426596> PMID:15614707
8. Matthews GV, Sabin CA, Mandalia S et al. Virological suppression at 6 months is related to choice of initial regimen in antiretroviral-naive patients: a cohort study, *AIDS* 2002;16(1):53-61. <http://dx.doi.org/10.1097/00002030-200201040-00008> PMID:11741163
9. Palella FJ, Deloria-Knoll M, Chmiel JS et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata, *Ann Intern Med* 2003;138(8):620-6. PMID:12693883
10. Sterne JA, May M, Costagliola D et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies, *Lancet* 2009;373(9672):1352-63. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60612-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60612-7)
11. Tan JJ, Cong XJ, Hu LM, Wang CX, Jia L, Liang XJ. Therapeutic strategies underpinning the development of novel techniques for the treatment of HIV infection, *Drug Discov Today* 2010;15(5-6):186-97. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2010.01.004> PMID:20096804 PMCID:2910421
12. Touloumi G, Pappas V, Sambatakou H et al. Virological and immunological response to HAART therapy in a community-based cohort of HIV-1-positive individuals, *HIV Clinical Trials* 2001;2(1):6-16. <http://dx.doi.org/10.1310/YN11-XJ4L-9YHF-19E4> PMID:11590509
13. U.S. Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, January (2011). <http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>