
Antiviral Ajanlar

Firdevs AKTAŞ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Son yıllarda yoğun kemoterapi uygulamaları, organ transplantasyonlarının artması ve HIV enfeksiyonlarının yaygınlaşmasının bir sonucu olarak immünsupresif hastaların sayısında artış olmuştur. Bu hastalarda görülen viral enfeksiyonların seyri ve ciddiyeti değişmiştir. Pek çok virüste antiviral ajanlara direnç bildirilmekte, bu özellikle immünsupresif hastalarda tedavi yetmezliğine neden olmaktadır. Günümüzde pek çok yeni antiviral ajanın klinik etkinliği araştırılmaktadır. Bu derleme yazıda antiviral ajanların klinik kullanımı, viral direnç ve kombine tedavi üzerinde durulacaktır.

Anahtar Kelimeler : Antiviral Ajanlar, Viral Direnç, Kombinasyon Tedavisi

SUMMARY

Antiviral Agents

The number of immunocompromised patients has increased over the last decade as a consequence of aggressive chemotherapy regimens, expanded organ transplantations and rising incidence of human immunodeficiency virus (HIV) infections. The severity and character of viral diseases have changed in these patients. Resistance to antiviral drugs has been noted among diverse groups of viruses but thus far has caused treatment failure primarily in immunosuppressed patients. This article reviews clinical usage of antiviral agents, viral resistance and combination therapy.

Key Words : Antiviral Agents, Viral Resistance, Combination Therapy

Antiviral ajanları, virüs replikasyonunu çeşitli basamaklarda inhibe eden virostatik ilaçlar olarak tanımlamak mümkündür. Virüsün hücreye bağlanması, genomun zarından ayrılması, viral protein sentezi, nükleik asit sentezi, viral partiküllerin bir araya gelmesi ve hücre dışına çıkma gibi çeşitli replikasyon aşamaları antiviral ajanlar tarafından durdurulabilir. Günümüzde antiviral tedavi konusundaki çalışmalar herpesvirüsler, HIV ve hepatit virüsleri çevresinde yoğunlaşmıştır. Bu nedenle konunun bu ana başlıklar altında incelenmesi planlanmıştır. Viral enfeksi-

yonların tedavisinde önemli bir yeri olan immünomodülatör ilaçlara konunun genişliği nedeniyle yer verilmiştir.

HERPES VİRÜS İNFEKSİYONLARINDA KULLANILAN ANTİVİRAL İLAÇLAR

Asiklovir

(Acyclovir, Zovirax, Glaxo-Wellcome)

Asiklik bir guanozin analogudur. İlaç önce virüs spesifik timidin kinaz (TK) larla aktive olur, daha sonra konakçı hücre enzimleri ile aktif trifosfat formuna

dönüşür. Viral DNA polimerazın asiklovir trifosfata afinitesi daha yüksektir. Bu nedenle ilaç infekte hücrelerde 40-100 kat daha yüksek düzeyde bulunur. En etkili olduğu virüsler herpes simpleks virüs (HSV) 1 ve 2'dir. Varisella zoster virüs (VZV) timidin kinazları asikloviri efektif olarak fosforile edemediğinden HSV'lere oranla ilaca 8-10 kez daha az duyarlıdır. Sitomegalovirüs (CMV)'ün asiklovir fosforilasyonu için gereken timidin kinazları yoktur. İnhibe olabilmeleri için yüksek ilaç düzeylerine ihtiyaç vardır. Epstein Barr virüs (EBV)'ün timidin kinazları bilinmemekle birlikte, DNA polimerazları asiklovire çok duyarlıdır (1-3).

Asiklovirin oral bioyararlanımı %15-20'dir. Beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda kan düzeyinin yarısı oranında bulunur. Deriden absorpsiyonu çok azdır. Çok az metabolize olarak renal yolla atılır. İV, oral ve topik formları mevcuttur (2).

Normal immüniteli hastalarda mukokutanöz herpes ilk atağında, tedaviye lokal bulguların ortaya çıkmasından hemen sonra başlanmak koşuluyla 5x200 mg veya 3x400 mg oral asiklovirin 7-10 gün süre uygulanması etkisi kanıtlanmış bir rejimdir. Tekrarlayan atakları süprese etmek üzere 2x400 mg veya, 3x20 mg günlük dozda bir yıla kadar verilebilir. İmmünsüpresif hastalarda oral asiklovir aynı doz ve sürede mukokutanöz herpes primer infeksiyon ve tekrarlayan ataklarda kullanılabilir (4). HSV meningoensefalitinde 8 saatte bir 10-12.5 mg/kg İV asiklovir 2-3 hafta önerilmektedir. Yaygın infeksiyonlarda ve ağır organ tutulumlarında 5-10 mg/kg, günde 3 kez yanıt alınana kadar İV uygulanmalıdır. HSV seropozitif hastalarda süpresif dozda uygulandığında kemoterapi ve transplantasyon sonrası rekürrensleri önlediği gösterilmiştir.

Varisella infeksiyonu olan normal immüniteli yetişkin hastalarda döküntü başlangıcından sonra 24 saat içinde uygulanan oral asiklovir hastalık süresini kısaltmakta, ancak komplikasyonları önlemedeki etkisi bilinmemektedir. Pnömoni ve ensefalitte İV formu tercih edilmelidir. Herpes zosterde lezyon başlangıcından sonra 1-2 gün içinde başlanırsa ağrıyı azalttığı ve lezyon iyileşmesini hızlandırdığı görülmüştür. İmmünsüpresif hastalarda gelişen varisella ve herpes zosterde İV asiklovir hastalığın yayılmasını ve komplikasyonları önlemektedir. Profilaktik uygulandığında kemik iliği transplantasyonlarından sonra zoster görülme sıklığının azaldığı gösterilmiştir.

CMV infeksiyonlarının tedavisinde etkin olmakla birlikte, kemik iliği transplantasyonlarından

önce profilaktik olarak kullanıldığında, az toksik olması nedeniyle mortalite üzerine etkisi gansiklovirden üstün bulunmuştur. Karaciğer, kalp ve akciğer transplantasyonlarında asiklovirle CMV profilaksisi, gansiklovire benzer koruma sağlamıştır (5,6)

Asiklovirin en önemli yan etkisi nefrotoksisitedir (%5). Hastaların %1-4'ünde nörotoksosite saptanmaktadır. Oral formu ile yan etki çok nadir görülür (1-3)

İmmünsüpresif hastalarda asiklovir tedavisi, dirençli HSV-1, HSV-2, VZV suşlarının seleksiyonu ile sonuçlanabilir. Dirençli suşlarla dissemine infeksiyon nadir olmakla birlikte, AIDS'li bir hastada dirençli bir suşla meningoensefalit geliştiği bildirilmiştir. En sık görülen TK sentezlemeyen [TK (-)] mutant virüs gelişimidir. Daha az oranda TK sentezi azalmış mutant gelişimi veya herpes virüs DNA polimerazın da asiklovire afinite azalması sonucu direnç ortaya çıkar. Dirençli suşlarla infekte AIDS'li hastalarda yüksek doz asiklovirle başarı elde edilmiştir. Antiviral etkisi için fosforilasyon aşaması gerektirmeyen foskarnet, TK (-) suşların tedavisinde önerilmektedir (4).

Valasiklovir

(Valaciclovir, Valtrex, Glaxo Wellcome)

Asiklovirin L-valil esteri olup bir ön ilaçtır. Oral bioyararlanımı asiklovirden daha fazladır. Daha yüksek serum düzeyi elde edilir. Valasiklovirin %63'ü absorbe olarak barsak ve karaciğerde metabolize olarak asiklovire dönüşür. Günde iki kez 500 mg valasiklovir ile genital HSV ataklarında, asiklovire benzer tedavi başarısı sağlanmıştır. İlacın alım kolaylığı, asiklovire üstünlüğü olarak kabul edilir (7,8). Herpes zosterli hastalarda 3x1 g valasiklovirin, asiklovir kadar etkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca 50 yaşın üzerinde zosterli hastalarda asiklovir grubuna göre ağrının daha az olduğu ve post herpetik nevralki (PHN) süresinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kıaldığı belirlenmiştir (7,8).

Valasiklovir, yüksek doz İV asiklovirden daha az nefrotoksik ve nörotoksiktir. Günde 8-9 g gibi yüksek dozlarda immünsüpresif hastalarda trombotik trombositopenik purpura/hemolitik üremik sendrom geliştiği bildirilmiştir (7). Valasiklovir asiklovire dirençli suşlara etkili değildir.

Famsiklovir/Pensiklovir

(Famciclovir/penciclovir, Famvir, Smith Kline Beecham)

Famsiklovir, pensiklovirin diasetil esteri olup bir ön ilaçtır. Oral alınan famsiklovir barsak ve karaci-

ğerde pensiklovire dönüşür. Bioyararlanımı ortalama %75-80'dir. Gıda ile karaciğer hastalarında bioyararlanımı azalır. Pensiklovir de asiklovir gibi bir nükleozid analogudur. Herpes virüs TK'ları ile önce monofosfat, hücre enzimleri ile aktif trifosfat formuna dönüşerek DNA polimerazı inhibe eder. Pensiklovir, viral DNA polimeraza asiklovirin yüzde biri oranında etki göstermesine karşın, yüksek hücre içi konsantrasyonu ve uzun yarı ömrü nedeniyle etkili bir ajandır. Pensiklovir VZV'lere yüksek, EBV'ye orta, CMV'ye minimal düzeyde aktivite gösterir. Hayvan deneyleri HSV-1 latent enfeksiyonunun famsiklovirle tedavi edilebileceğini göstermiştir (7). Bu konuda klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Primer ve tekrarlayan genital herpes enfeksiyonlarında ve süpresyon tedavisinde asiklovire eşdeğer sonuçlar alınmıştır. Primer enfeksiyonda 3x250 mg, ikincil ataklarda 2x125 mg günlük dozda, 5 gün uygulanması yeterli bulunmaktadır. Akut herpes zosterli hastalarda, 72 saat içinde başlanan famsiklovirin hastalık süresini ve PHN süresini kısalttığı belirlenmiştir (9). Herpes zosterde 3x500 mg dozda 7 gün süre ile uygulanan famsiklovir, yan etki, akut ağrı süresi ve lezyon iyileşme süresi olarak, 5x800 mg asiklovir kadar etkili bulunmuştur. Elli yaşın üzerindeki grupta PHN iyileşmesinin, asiklovir grubuna göre 1.5 kat daha hızlı olduğu görülmüştür (7). Famsiklovir TK (-) herpes suşlarına etkili değildir.

Asiklovir, valasiklovir ve famsiklovirin başlıca klinik kullanımları, uygulama şekil ve dozajları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Sorivudin

(Sorivudine)

VZV'ye karşı asiklovirden 1000 kat daha etkili bir nükleozid analogudur. HSV ve EBV'ye karşı aktif, HSV-2 ve CMV'ye etkisiz bulunmuştur. TK (-) mutant VZV enfeksiyonlarında etkili değildir (2).

Gansiklovir

(Ganciclovir, Cytovene)

Deoksiquanozin analogudur. CMV'ye diğer herpes virüslerden 10-50 kat daha etkilidir. Ayrıca CMV ile infekte hücrelerde 10 kat daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Oral ve paranteral formları mevcuttur.

AIDS Oküler Komplikasyonlar Araştırma Grubu, CMV retinitinin tedavisinde gansiklovir ve foskarneti benzer etkide bulmuştur. Ancak, toksik etkilerinin daha az olması nedeniyle gansiklovir ilk seçim ilaç olarak önerilmektedir. Başlangıç tedavisi olarak İV gansiklovir 5 mg/kg günlük dozda 14-21 gün süreyle uygulanır. Daha sonra yaşam boyu 5 mg/kg günlük dozda tedavi sürdürülür. AIDS hastalarının CMV retinitinde 3x1 g oral gansiklovir, İV gansiklovirle karşılaştırılmış, fundus incelemelerinde benzer iyileş-

Tablo 1. Asiklovir, Valasiklovir ve Famsiklovirin Klinik Kullanım ve Dozları.

	Asiklovir	Valasiklovir	Famsiklovir
Genital Herpes			
İlk atak	Oral, 5x200 mg, 10 gün Oral, 3x400 mg, 10 gün	2x1000 mg, 10 gün	3x250 mg, 5 gün
Tekrarlama	Oral, 5x200 mg, 5 gün Oral, 3x400 mg, 5 gün	2x500 mg, 5 gün	3x125 mg, 5 gün
Süpresyon	Oral, 2x400 mg Oral, 3x200 mg	2x500 mg veya 1x500 mg	2x250 mg veya 1x250 mg
İmmünsüpresif hasta	İV, 3x5 mg/kg, 7-14 gün		
Herpes ensefaliti	İV, 3x10 mg/kg, 14-21 gün		
Yenidoğan herpesi	İV, 3x10 mg/kg, 10-21 gün		
Varisella (normal çocuk)	Oral, 4x20 mg/kg, 5 gün		
Varisella (immünsüpresif)	İV, 3x500 mg/m ² , 7-10 gün		
H. zoster (normal)	Oral, 5x800 mg, 7-10 gün		
H. zoster (immünsüpresif)	İV 3x10 mg, 7 gün		

me saptanmıştır. Oral tedavinin en önemli riski hızlı direnç gelişimidir. İlaç, ayrıca implant ve intravitreal enjeksiyon şeklinde de uygulanabilir. Ancak diğer gözde retinit gelişimi ve organ hastalığı gelişme riski daha yüksektir. Oral ve implant gansiklovirin kombine uygulanması araştırılmaktadır (6,10,11). Gansiklovir ve foskarnet kombine kullanımı ciddi enfeksiyonlarda başarılı olmuş, ancak toksik etkilerin artması ve ilaç uygulama zahmeti nedeniyle hastaların yaşam kalitesi olumsuz etkilenmiştir (6). CMV kolit ve özofajitinde gansiklovir ve foskarnet eşit etki sağlar. Santral sinir sistemi enfeksiyonlarında gansiklovir ve foskarnetin daha yüksek dozda ve kombine uygulanması önerilmektedir (6). Allojenik kemik iliği nakledilen hastalarda gelişen CMV pnömonisinde gansiklovir tek başına veya yüksek doz kortikosteroidle birlikte yaşam süresini değiştirmemiştir. İV immünglobulin ve gansiklovirin başlangıçta yaşam süresini uzattığını gösteren veriler daha sonraki çalışmalarla desteklenmemiştir. Kongenital CMV enfeksiyonlarında gansiklovirle yapılan ön çalışmalar başarılı görünmektedir.

CD4 sayısı $<50/\text{mm}^3$ olan AIDS hastalarında oral gansiklovir uygulaması ile özellikle CMV retinitini önlemede başarılı sonuçlar alınmıştır (10). Kalp transplantlarında gansiklovir profilaksisi seropozitif alıcıda hastalığı önlemiş, ancak seronegatif alıcıda primer enfeksiyonu önleyememiştir. Seropozitif organ nakledilen renal karaciğer transplantlarında gansiklovir profilaksisi etkili bulunmuştur (8).

Gansiklovirin en önemli yan etkisi kemik iliği süpresyonudur. GM-CSF'ten tedavide yarar görülmektedir. Baş ağrısı, konfüzyon ve konvülsiyon gibi yan etkiler hastaların %5'inde saptanmıştır.

Gansiklovire direnç, en sık olarak ilacın fosforilasyonu için gerekli enzimlerin kodlandığı UL97 ve DNA polimerazı kodlayan UL54 gen bölgelerindeki mutasyonlar sonucu görülür. Bazen iki mutasyon birlikte de olabilir (8).

Vidarabin

(Vidarabine)

Toksik etkileri nedeniyle, daha önce etkinliği gösterilmiş olmasına karşın herpes simpleks ve VZV enfeksiyonlarında yerini asiklovire bırakmıştır. Sadece krem formunda herpes keratitinde önerilebilir (1,2).

Trifluridin

HSV-1 ve 2, CMV, vaccinia ve bazı adenovirüs- lere etkindir. Klinik olarak HSV keratokonjunktivitinde topikal formda kullanılabilir (2).

Foskarnet

(Foscarnet, Foscavir)

Herpes virüslerine ve HIV'a etkili bir ajandır. Herpes virüs DNA polimerazını ve HIV "Reverse transcriptase" (RT) enzimini direkt yolla inhibe eder. Gansiklovire dirençli CMV ve asiklovire dirençli HSV ve VZV suşlarına etkilidir. AIDS hastalarının CMV enfeksiyonlarında, foskarnetin HIV'a da etkili olması nedeniyle potansiyel bir avantajı vardır. Ancak yaşam süresi üzerine olumlu etkisi görülmemiştir. Renal toksisitesi, hipokalsemi oluşturmaya, infüzyon süresinin uzunluğu ve bol hidrasyon gerektirmesi gibi dezavantajları nedeniyle AIDS hastalarının CMV retinitinde ilk seçim olarak önerilmemektedir. Anemi, trombositopeni, daha az oranda myelosüpresyon ve nörotoksisite diğer yan etkileridir (2).

CMV retinitinde günde üç kez 60 mg/kg veya günde iki kez 100 mg/kg dozda 14-21 gün yükleme tedavisinden sonra, hergün 90-120 mg/kg günlük dozda ömür boyu IV uygulanması önerilmektedir (6,10). Foskarnet intravitreal olarak da uygulanabilir (10). Gastrointestinal CMV enfeksiyonlarında gansiklovire eşit etki gösterdiği saptanmıştır. Pnömoni tedavisi hakkında çok az veri vardır. AIDS hastalarının CMV santral sinir sistemi enfeksiyonlarında gansiklovirle birlikte 90 mg/kg günde iki kez 3-6 hafta, daha sonra da daha düşük dozda idame tedavisi uygulanmış, mortalite azalmasını gösteren veriler saptanmıştır (6).

CMV DNA polimerazının UL54 gen bölgesinde mutasyon gelişimi sonucu foskarnete direnç gelişebilir (6).

Sidofovir

(Cidofovir, Vistide)

Herpes virüslerine ve özellikle CMV'ye etkili bir nükleozid analogudur. Hücresel enzimler tarafından aktif difosfat metabolitine fosforile edilir. Viral DNA sentezini selektif olarak inhibe eder. Sidofovir AIDS hastalarının CMV retinitine kullanılmak üzere FDA onayı almış üçüncü ilaçtır. Gansiklovir ve foskarnet ile tedavi edilmiş ve tekrarlamış olgularda tercih edilir (10,12).

Sidofovir etki süresi uzun olan bir ajandır. Başlangıçta 1., 8. ve 21. günlerde, daha sonra iki haftada bir 5 mg dozda IV kullanılır. En önemli yan etkisi nefrotoksisitesidir. Böbrek toksisitesini azaltmak için oral probenesid ile birlikte uygulanmalıdır. Sidofovir bir litre %9'luk serum fizyolojik solüsyonu içinde, bir saatte infüze edilmelidir. İlacın diğer yan etkileri nötropeni, ateş, ishal, pnömoni, asteni, oküler hipotoni, baş ağrısı, döküntü ve alopesidir.

Sidofovire direnç DNA polimeraz mutasyonuna bağlıdır. Düşük düzey gansiklovir direnci gösteren (UL97 mutasyonu) CMV suşları sidofovire duyarlı olabilir. DNA polimeraz mutasyonuna bağlı yüksek düzey gansiklovir direnci bulunan suşlar sidofovire de genellikle dirençlidir (6).

YENİ ANTİHERPES VİRÜS İLAÇLAR

Herpesvirüslerin değişik replikasyon aşamalarını hedefleyen helikaz/primaz inhibitörleri, proteaz inhibitörleri, ribonükleotid redüktaz inhibitörleri gibi antiviral ajanlar, virüsün hücreye bağlanmasını engelleyen inhibitör ilaçlar ve quinolone immunomodülatörleri, etkisi araştırılan ilaçlardır (8). CMV için ise UL89 genini hedefleyen benzimidazol ve yine bir nükleozid analogu lobukavir ile faz 1 çalışmaları sürdürülmektedir.

ANTİRETROVİRAL İLAÇLAR

Son yıllarda HIV enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmak üzere pek çok yeni ilaç sentezlenmiştir. Bu ilaçlar üç major kategoride yer almaktadır; nükleozid analogları, nonnükleozid RT inhibitörleri (NNRTI) ve proteaz inhibitörleri (Tablo 2).

NÜKLEOZİD ANALOGLARI

Bu grupta zidovudin, didanozin, zalsitabin, stavudin, lamivudin ve nevirapin yer almaktadır.

Zidovudin

(Zidovudine/AZT, Retrovir, Glaxo/Wellcome)

Zidovudin, HIV'in yanısıra bütün retrovirüslere etkili bir timidin analogudur. Hücre enzimleri ile fosforile edilerek aktif forma dönüşür. RT'yi inhibe ederek DNA elongasyonunu önler. Periferik kan lenfositleri içindeki HIV'ı düşük dozlarda inhibe eder. Monosit ve makrofaj içindeki virüse daha az etkilidir (1,2). Zidovudin tedavisi CD4 hücre sayısında artma, viral yükte azalma ve fırsatçı enfeksiyonlarda azalma ile sonuçlanır. Daha önce sık görülen kemik iliği süpresyonu, özellikle anemi, eritropoetin uygulanması

ve doz azaltılması ile daha az görülmektedir. Zidovudin kan beyin bariyerini geçtiğinden AIDS'e bağlı nörolojik bulguların tedavisinde etkindir. Zidovudin monoterapisinin en önemli riski dirençli virüslerin seleksiyonudur. Bu nedenle günümüzde kombine tedavi önerilmektedir.

HIV RT'sini kodlayan gende çoklu nokta mutasyonları sonucu zidovudine direnç gelişebilir. En sık 215. kodondaki aminoasit değişimlerine bağlı direnç görülmektedir. İlginç olarak 215. kodondaki mutasyon zalsitabin, didanozin, lamivudin, stavudin ve nevirapine karşı oluşan başka mutasyonlar sonucu restore edilerek, ilaç yeniden zidovudine duyarlı hale dönüşebilir (13). Direnç gelişimi uzun süre ilaç kullananlarda, hastalığın ileri dönemlerinde, CD4 sayısı düşük hastalarda daha sıktır.

Zidovudinin kemik iliği süpresyonu dışında nadir görülen diğer yan etkileri nörotoksisite, miyopati ve tırnak pigmentasyonudur. İlaç karaciğerde deglukronize edilip böbrekten atılır. Oral biyoyararlanımı %60-70 olan, gıda ile emilimi azalan zidovudin, AIDS ve "AIDS Related Complex (ARC)"de 6x100 mg veya 3x200 mg, asemptomatik CD4 düzeyi >500/mm³ olan hastalarda 5x100 mg günlük dozlarda önerilmektedir (1,2).

Didanozin

(Didanosine, ddl, Videx, Bristol-Myers-Squibb)

Pürin nükleozid analogudur. Zidovudine oranla periferik kan lenfositleri içindeki HIV'a 10-100 kat daha az etkilidir. Monosit, makrofaj içinde ve istirahat halindeki hücrelerde daha aktiftir. Zidovudinle kombinasyonu sinerjik etki gösterir (2).

Oral biyoyararlanımı %35-45'tir. Aside dayanıklı olmadığından yemekten bir saat önce veya iki saat sonra alınmalıdır. Ketokonazol, dapson, tetrasiklin ve kinolonlarla absorpsiyonu azalabilir. 200 mg'lık tabletlerinden ve 250 mg'lık kaşelerinden günde iki

Tablo 2. Antiretroviral Ajanlar.

Nükleozid Analogları	Non Nükleozid RT Analogları	Proteaz İnhibitörleri
Zidovudin*(ZDV, AZT)	Nevirapin	Sakinavir
Zalsitabin* (ddC)	Delavirdin	Ritonavir*
Didanozin (ddl)	Lovirid	İndinavir
Stavudin (d4T)		Nelfinavir
Lamivudin* (3TC)		VX-478

* Türkiye'de klinik kullanımda olan ilaçlar

kez kullanılması önerilmektedir. Zidovudinle kombine olarak veya tek başına kullanılabilir.

En önemli toksisitesi pankreatit ve ağırlı periferik lenfadenopatidir. Pentamidin alanlarda pankreatit riski artar.

Daha önce uzun süre zidovudin kullananlarda, didanozine duyarlılık azalması görülebilir. RT'nin 65, 74 ve 184. kodon mutasyonlarına bağlı direnç görülebilir. Zalcitabin ve lamivudine çapraz direnç gösterilir (13).

Zalcitabin

(Zalcitabin, ddC, Hivid, Roche)

Dideoksi nükleozid analogudur. RT sentezini inhibe eder. Periferik kan lenfositleri içindeki HIV'a etkisi zidovudin gibidir, fakat monosit, makrofaj ve istirahat halindeki hücrelerde etkinliği daha yüksektir. Zidovudinle, dirençli suşlar da dahil olmak üzere sinerjik etki gösterir. Oral biyoyaralanımı %80'in üzerindedir. Gıdalarla emilimi azalır. Günde 3 kez 0.75 mg dozda oral olarak uygulanır. Böbreklerden elimine edilir. En önemli toksisitesi periferik ağırlı nöropatidir. Doz azaltma ve tedavi kesimi ile genellikle düzelir. Diğer yan etkileri pankreatit, özofagus ülserleri ve kardiyomiyopatidir. Karaciğer enzimlerinde yükselme ve hepatit de bildirilmiştir (1,2).

Zalcitabine direnç RT'nin 65, 69 ve 184. kodonundaki mutasyonlarla ilgilidir. Didanozin ve lamivudine çapraz direnç görülebilir (13).

Stavudin

(Stavudine, d4T, Zerit)

Zidovudin gibi bir timidin nükleozid analogudur. Oral biyoyaralanımı %90'ın üzerindedir. Kemik iliği toksisitesi azdır. En önemli yan etkisi ağırlı periferik nöropatidir. Altmış kg'ın üzerinde olan hastalara 40 mg tabletlerinden günde 2 kez, 60 kg'ın altında 30 mg tabletlerinden 2 kez uygulanır. Başlangıç antiretroviral tedavide stavudin, didanozin ve lamivudine ve tek başına uygulanmış, stavudin/lamivudin rejimi en iyi tolere edilmiştir (14). Başlangıç tedavileri konusunda yeterli veri olmadığından, tedavi yetmezliği veya ilaç intoleransı durumlarında tedaviye eklenmesi önerilmektedir (14).

Lamivudin

(Lamivudine, 3TC, Epivir, Glaxo-Wellcome)

Başlangıç antiretroviral tedavide önerilen bir nükleozid analogudur. CAESAR çalışmasında zidovudinle, tek başına veya başka bir nükleozid analogu ile kombine olarak kullanıldığında klinik düzelme ve morta-

lite oranında azalma saptanmıştır (15). RT'nin 184. kodon mutasyonu didanozin ve zalcitabine çapraz dirençle sonuçlanabilir. Bu durum, bu ilaçların daha sonraki kullanımlarını sınırlayabilir (13). En önemli yan etkisi nötropeni, anemi ve transaminazlarda yükselmedir. Pankreatit nadir olarak görülebilir. Renal yetmezlikte doz ayarlanmalıdır.

NONNÜKLEOZİD RT İNHİBİTÖRLERİ (NNRTI)

Nevirapin

(Nevirapine, Viramune, Roxane)

RT inhibisyonunu, enzimin katalitik bölgesine yakın olarak bağlanarak direkt yolla sağlar. Nükleozid analogu ilaçlarla sinerjik etki gösterir. Proteaz inhibitörlerinin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. Rifampin ve rifabutine birlikte uygulandığında nevirapin plazma düzeyleri düşer. Tersine simetidin ve klaritromisin nevirapin düzeylerini yükseltebilir. Biyoyaralanımı gıda ile değişmez. 14 gün 200 mg'lık tabletlerinden bir kez ve daha sonra günde 2 kez alınması önerilmektedir. En önemli yan etkisi dökündür. En sık ilk 4 hafta içinde, hastaların % 20'sinde görülmektedir. Çok çabuk direnç gelişimi nedeniyle tek başına kullanılmamalıdır. Genellikle iki nükleozid analogu ile birlikte kullanılması önerilir (13,16).

DİĞER NNRTI'ler

Delavirdin, atevirdin, TSAO, Lovirid ve HBV-097 diğer NNRTI'leridir. Nevirapin gibi çabuk direnç gelişimi nedeniyle nükleozid analogları ile kombinasyonları önerilmektedir. Daha yüksek dozlarda proteaz inhibitörleri ve nükleozid analogları ile kombine kullanımı denlenmektedir (13).

PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ

HIV'ın tedavi hedefi olabilecek dört enzimi vardır; RT, RNase H, integras ve proteaz. Proteaz enzimi gag ve gag-pol gen ürünü proteinlerin fonksiyonel kor proteinleri ve viral enzimlere dönüşümünü sağlar. İnhibisyonu ile infeksiyöz olmayan viral partiküller sentezlenir. Son iki yılda proteaz inhibitörü pekçok ilaç kısa sürede etkinliği kanıtlanarak FDA onayı almıştır. Bunlar sakinavir, indinavir, ritonavir ve nelfinavirdir (17,18). Proteaz inhibitörlerinin önemli özellikleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

Sakinavir

(Saquinavir, Invirase, Roche)

1995 yılı sonunda FDA onayı almış olan ilk proteaz inhibitörüdür. Oral biyoyaralanımı %4 olup plazma proteinlerine %98 oranında bağlanır. Bu

Tablo 3. *Proteaz İnhibitörlerinin Önemli Özellikleri.*

	Nelfinavir	Sakinavir	İndinavir	Ritonavir
Oral bioyararlanım	%20-80	%4	%14-70	%70-80
Gıda ile etkileşim		BY* ↑	BY ↓	BY ↑
Proteine bağlanma	>%99	%98	%60	%99
Klirens		Hepatobiliyer	Hepatobiliyer	Hepatobiliyer
Yarı ömür		1.5-2 saat	1.5-2 saat	3-4saat
Doz		600 mgx3	800 mgx3	600 mgx2
Yan etki	Hafif ishal, halsizlik	Hafif ishal, KCFT ↑	Nefrolitiaz, hiperbilirubinemi	İshal, perioral parestezi, trigliserid ve transaminaz yüksekliği
Etkinlik (viral yük ve CD4'te ↓ ye göre)		+	++	++
Etkinlik (Randomize klinik çalışma sonucuna göre)		++	++	++
Tolerabilite		++	+	-
İlaç etkileşimi		++	+	-
Çarpaz direnç		++	-	+
BY: Bioyararlanım ++: iyi +: orta -: dezavantaj				

olumsuzluklarına karşın yan etkileri çok azdır. Hafif ishal ve karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilir. Bioyararlanımı gıda ile alındığında artar. Günde 3 kez 600 mg dozunda uygulanır. Emilimi daha yüksek olan yeni formülasyonu yakında klinik kullanıma sunulacaktır. İleri dönem hastalarda zalcitabin ve zidovudine eklenerek veya sadece zidovudinle kombine kullanımı etkin bulunmuştur. Ritonavir, sakonavir metabolize eden sitokrom P450 karaciğer izoenzimini inhibe ederek plazma düzeylerini yükseltir. Bu sinerjik etkisi nedeniyle iki ilacın kombine kullanımı gündeme gelmiştir (17,18). Sakinavire direnç en sık proteaz enziminin 90. kodonunda görülür. Nelfinavire çarpaz direnç gösterir (13).

İndinavir

(Indinavir, Crixivan, Merck)

1996 yılı başlarında hem monoterapi, hem de kombine tedavide kullanılmak üzere FDA onayı almıştır. Oral bioyararlanımı %14-70'dir. Açken alınmalıdır. %60 oranında proteine bağlanır. 3x800 mg günlük dozda uygulanır. En önemli yan etkisi nefrolitiaz ve hiperbilirubinemi oluşturmastır. İlaç orijinal şişesinde saklanmalı günlük en az 1.5 litre sıvı ile alınmasına özen gösterilmelidir. Pekçok ilaçla etkileşimi olduğundan, hastanın kullandığı ilaçlar dikkatle gözden geçirilmelidir. Örneğin rifampin indinavirin plaz-

ma düzeylerini azaltır. İndinavirle birlikte, rifabutin plazma düzeyleri artar. Bu nedenle standart dozun yarısı uygulanmalıdır. Ketokonazol, indinavir plazma düzeylerini yükselttiğinden, ilaç daha düşük, 3x600 mg dozunda verilmelidir (16,18,19). İndinavire direnç en sık proteaz enzimi 82. kodonunda görülür. Dirençli suşlar diğer proteaz inhibitörlerine de dirençli olabilir (13).

Ritonavir

(Ritonavir, Norvir, Abbott)

Ritonavir, indinavir kadar potent bir proteaz inhibitörüdür. 1996 yılında, indinavirle çok yakın zamanlarda FDA onayı almıştır. Tek başına veya nükleozid analogları ile birlikte kombine tedavide etkinliği gösterilmiştir. İleri dönem AIDS hastalarında ritonavir yaşam süresini uzatması nedeniyle önerilmektedir (15). Oral bioyararlanımı %70-90'dır. Gıda ile emilimi artar. Plazma proteinlerine %99 oranında bağlanır. Günde iki defa 600 mg alınması önerilir. Diğer proteaz inhibitörleri gibi hepatobiliyer yoldan atılır. En önemli yan etkileri ishal, perioral parestezi, trigliserid ve transaminazlarda yükselmedir (17,18). Ritonavirin en önemli dezavantajı proteaz inhibitörleri arasında hepatik sitokrom P450 enziminin en potent inhibitörü olması nedeniyle, bu enzim yoluyla metabolize olan diğer ilaçlarla etkileşimidir. Örne-

ğin; fenobarbital, karbamazepin, deksametazon, fenitoin, rifampin ve rifabutin, ritonavir konsantrasyonlarını azaltırken, flukonazol, klaritromisin, trimetoprim, fluksetin ve desipramin ritonavir plazma düzeylerini yükseltir. Ritonavir kullanılırken ürün prospektüsünde yer alan ve ilaç etkileşimi yönünden uyarılan ilaçlar kontrol edilmelidir. Kapsül ve oral solüsyonu buzdolabında saklanmalıdır (17,18). Ritonavire direnç en sık proteaz enziminin 82. kodonunda olup nelfinavire çarpraz direnç gösterebilir (13).

ANTİRETROVİRAL TEDAVİ İLKELERİ

Son yıllarda HIV patogenezi daha iyi aydınlatılmış ve tedavi yaklaşımı konusunda bazı değişiklikler olmuştur. Artık viral yükün ölçülmesi, CD4 sayısına paralel olarak tedaviye başlama ve tedavi yanıtını izlemede önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir. CD4 sayısı 500/mm³'ün veya bazı merkezlere göre 300/mm³'ün altında olan bütün hastalara tedavi başlanması önerilmektedir (14,15). Asemptomatik hastalara ise plazma viral yükü mm³'te 30.000-50.000 HIV RNA kopyasının üzerinde bulunduğu veya CD4 sayısı hızla düşüyorsa tedavi başlanmalıdır. Ayrıca semptomatik hastalar, CD4 sayısı ne olursa olsun tedavi edilmelidir. Kombinasyon tedavisinin, zidovudin monoterapisine göre daha etkin olduğu ve direnç gelişme olasılığını azalttığı kanıtlanmıştır. Uygun antiretroviral tedavi yaklaşımları Tablo 4'de özetlenmiştir. Başlangıç tedavisi olarak zidovudin içeren iki nükleozid analogu veya tek başına didanozin önerilmektedir (14). Proteaz inhibitörlerinin eklenmesine hastanın durumuna göre karar verilir. Tedavi yetersizliği viral yük ve CD4 sayısına bakılarak saptanır. İlaç toksisitesi ve intolerans durumunda veya monoterapi uygulanıyorsa ilaç değiştir-

mek veya düzenlemek gerekebilir. Hasta zidovudin monoterapisini alıyorsa tedaviye zalsitabin, didanozin veya lamivudin eklenir. Didanozin monoterapisine geçilebilir veya proteaz inhibitörü eklenir. Hasta iki nükleozid analogu alırken tedavi değişikliği gerekiyorsa, yeni rejimde kullanmadığı bir veya iki nükleozid analogu ve bir proteaz inhibitörü yer alması uygun olacaktır. Tedavi ömür boyu sürdürülmeli, ancak çok ileri evrelerde, ilaç toksisitesi yaşam kalitesini olumsuz etkiliyorsa ilaçlar kesilebilir (14,15).

KRONİK HEPATİTLERİN TEDAVİSİNDE KULLANILAN ANTİVİRAL AJANLAR

Hepatit B

Kronik hepatit B tedavisinde yararlı olan tek ilaç, immünomodülatör bir ajan olan interferon α 'dır. Günümüzde famsiklovir, lamivudin, lobukavir ve adefovirle yapılan çalışmalar umut vericidir (20). Bu ilaçlarla yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar ile HBV'ye aktif oldukları gösterilmiştir. Famsiklovir ve lamivudinle serum HBV DNA düzeylerinde düşme, HBeAg negatifleşmesi, aminotransferaz düzeylerinde düşme saptanmıştır. Ancak ilaç kesilince viral DNA yeniden ortaya çıkmaktadır (20,21). İnterferon α ile kombine tedavi sonuçları izlenmektedir. Lamivudinle uzun süreli süpresif tedavi, immünsüpresif hastalarda ve karaciğer transplantasyonundan sonra yararlı olabilir (22).

Hepatit C

Kronik hepatit C tedavisinde de etkisi kanıtlanmış tek tedavi yöntemi interferon α 'dır. Ribavirinle yapılan çalışmalarda serum aminotransferaz düzeylerinde düşme ve 12 ay verildiğinde bir miktar histolojik düzelme görülmüştür. Ancak ilaç kesiminde

Tablo 4. Antiretroviral Tedavi.

Başlangıç tedavisi	
	ZDV+ddl
	ZDV+ddC
	ZDV+3TC
Tedavi değişimi	
	ZDV monoterapisini alıyorsa
	ddl monoterapisine dönülür.
	Yeni bir nükleozid analogu $\pm$ proteaz inhibitörü eklenir.
	Kombine tedavi alıyorsa
	İki yeni ilaç (Bir veya iki nükleozid analogu, NNRTI veya proteaz inhibitörü yeni rejimde yer almalıdır).

başlangıç değerlere dönmüştür. Altı ay süre ile ribavirin ve interferon α tedavisinin denendiği hasta gruplarında %40-77 oranında tedavi yanıtı elde edilmiştir. Ribavirin başlangıç interferon yanıtını arttırmamakla birlikte, tedavi sonrası relaps oranını azaltmıştır (20).

DiĞER ANTİVİRAL İLAÇLAR

Ribavirin

HBV dışında adenovirüs, herpes virüs, influenza A ve B, RSV, bunya, arena, reovirüslere, HCV ve HIV'a in vitro etkinliği olan geniş spektrumlu bir guanozin analogudur (1,2).

Aerosol formunda immün yetmezliği olan hastalarda, konjenital kalp hastalarında ve kronik akciğer hastalarında gelişen RSV infeksiyonlarında önerilir. Diğer bir klinik kullanım alanı viral hemorajik ateşler (Lassa ateşi, Hantaan virüs infeksiyonları) dir. İnfluenza A ve B tedavisinde de denenmektedir. Embriyotoksik bir ajandır. En önemli yan etkisi anemidir.

Amantadin ve Rimantadin

İnfluenza A virüsünü, viral genomun zarfından ayrılması aşamasında inhibe eder. İnfluenza aşısı uygulanamayan risk grubu kişilere profilaktik olarak uygulanır. Hastalığın ilk 48 saatinde uygulandığında semptomatik süre kısalmaktadır. En önemli yan etkisi nörotoksisitedir. Rimantadin daha az toksiktir. Oral ve aerosol formları mevcuttur.

KAYNAKLAR

1. Bean B. Antiviral therapy. Clin Microbiol Rev 1992; 5:146-82.
2. Bean B. Antiviral agents. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 4 th edition, New York; Churchill Livingstone, 1995:411.
3. Whitley RJ, Gnan JW. Acyclovir: A decade later. N Engl J Med 1992;327:782-9.
4. Cavert W. Viral infections in human immunodeficiency virus disease. Med Clin N Am 1997;81:411-25.
5. Griffiths PD. Prophylaxis against CMV infection in transplant patients. J Antimicrob Chemother 1997; 39:299-301.
6. Van Der Meer JTM, Drew WL, Bowden RA, et al. Summary of the international consensus symposium on advances in the diagnosis, treatment and prophylaxis of cytomegalovirus infection. Antiviral Res 1996;32:119-40.
7. Stein GE. Pharmacology of new antiherpes agents, Famciclovir and valacyclovir. J Am Pharmaceutical Assoc 1997;NS37:157-63.
8. Cassidy KA, Whitley RJ. New therapeutic approaches to the alphaherpesvirus infections. J Antimicrobial Chemother 1997;39:119-28.
9. Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: Effects on acute disease and postherpetic neuralgia. Ann Intern Med 1995;123:89-96.
10. Spector SA. Spectrum and treatment of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. J Physician Assoc AIDS Care 1996;2(5):9-22.
11. Palestine AG. Intraocular therapy for cytomegalovirus retinitis. J Physician Assoc AIDS Care 1996;2(5):25-8.
12. MacDougall DS. Update on cidofovir for CMV retinitis. J Physician Assoc AIDS Care 1997;3(7):18-26.
13. Moyle GJ. Use of viral resistance patterns to antiretroviral drugs in optimising selection of drug combinations and sequences. Drugs 1996;52:168-85.
14. Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international panel. JAMA 1996;276:146-54.
15. BHIVA Guidelines Co-ordinating Committee. British HIV association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. Lancet 1997;349:1086-92.
16. Mascolini M. Nevirapine. New drug, new class, new questions. J Physician Assoc AIDS Care 1996;2(7):8-13.
17. Mayle G, Gazzard B. Current knowledge and future prospects for the use of HIV protease inhibitors. Drugs 1996;51:701-12.
18. Churchill SA. Protease inhibitors: Implications for HIV research and treatment. J Physician Assoc AIDS Care 1996;2(1):13-8.
19. MacDougall DS. Indinavir: Lightening the load. J Physician Assoc AIDS Care 1996;2(8):6-11.
20. Hoofnagle JH, DiBisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. N Engl J Med 1997;336:347-56.
21. Dienstag JL, Perrillo RP, Schiff ER, et al. Preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. N Engl J Med 1995;333:1657-61.
22. Grellier L, Mutimer D, Ahmed M, et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. Lancet 1996;348:1212-5.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Firdevs AKTAŞ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon

Hastalıkları Anabilim Dalı

Beşevler-ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 06.06.1997 Kabul Tarihi: 16.07.1997