

Virolojik Başarısızlık ve Yönetimi

Prof. Dr. Dilara İnan

26 Nisan 2025

KLİMİK Kongresi, Antalya

Virolojik başarısızlık

- Mevcut ARV rejimleri ile günümüzde kullanılan testlerin alt tespit limitlerinin altında HIV RNA seviyelerine ulaşma ve bu seviyeleri koruma olasılığı yüksektir
- Bu tedavi hedefine ulaşamayan veya virolojik geri tepme yaşayan kişilerde direnç mutasyonları gelişebilir
- İlaç direncinin derecesi, ART geçmişine göre değişir;
 - Bazı kişilerde minimal veya hiç direnç olmazken, bazılarında ise kapsamlı direnç vardır

Virolojik başarısızlık

- Antiretroviral tedavi (ART) başarısızlığı yaşayan HIV ile yaşayan bir kişiyi değerlendirmek ve yönetmek karmaşık olabilir
 - Bir çok durumda uzman tavsiyesi gerekebilir
- Virolojik başarısızlığın değerlendirilmesi şunları içermelidir:
 - ART uyumu,
 - İlaç-ilaç ve ilaç-gıda etkileşimleri,
 - İlaç toleransı,
 - HIV RNA düzeyi ve zaman içindeki CD4 hücre sayısı eğilimleri,
 - ART geçmişi ve
 - Önceki ve güncel ilaç direnci test sonuçları

Virolojik baskılamaya ilişkin tanımlar

	Tanım
Virolojik baskılama	ART ile 6. ayın sonunda HIV RNA'nın kullanılan testlerin alt tespit limitlerinin altına inmiş olması
Virolojik başarısızlık (failure)	HIV RNA'nın 200 kopya/ml'nin altına inmemesi veya 200 kopya/ml'nin altında sürdürülememesi
Tam olmayan virolojik yanıt	ART başlandıktan 24 hafta sonra henüz virolojik baskılamanın gösterilmediği rejimde, iki ardışık HIV RNA düzeyinin 200 kopya/ml'nin üzerinde olması
Virolojik geri tepme (rebound)	Virolojik baskılama sağlandıktan sonra HIV RNA'nın 200 kopya/ml'nin üzerinde olması
Virolojik blip	Virolojik baskılama sağlandıktan sonra, izole, saptanabilir HIV RNA düzeyleri olması, akabinde tekrar virolojik baskılama sağlanması
Düşük düzey viremi	HIV RNA düzeyinin alt tespit limitlerinin üzerinde ancak 200 kopya/ml'nin altında olması

Virolojik blipler

- Virolojik blipler genellikle sonraki virolojik başarısızlıkla ilişkili değildir

Düşük düzeyli viremi

- Düşük düzeyli vireminin, yani ART kullanan hastalarda alt tespit limitleri ile <200 kopya/mL arasında kalıcı HIV RNA düzeylerinin klinik etkileriyle ilgili tartışmalar vardır
- Bu düzeydeki viremi, geçmişte kullanılan PCR bazlı viral yük testlerinden daha hassas olan ve günümüzde yaygın olarak kullanılan real time PCR testler ile tespit edilebilir

Düşük düzeyli viremi

- Birkaç retrospektif çalışmada, virolojik başarısızlık düşük seviyeli viremisi olan kişilerde çok olası saptanmamıştır
- Ancak diğer çalışmalar, düşük düzeyli vireminin virolojik başarısızlığın göstergesi olabileceğini ve ilaç direncinin gelişimi ile ilişkilendirilebileceğini öne sürmektedir

Antiretroviral Drug Resistance in HIV-1–Infected Patients Experiencing Persistent Low-Level Viremia During First-Line Therapy

Babafemi Taiwo, Sebastien Gallien, Evgenia Aga, Heather Ribaudo, Richard Haubrich, Daniel R. Kuritzkes, Joseph J. Eron, Jr Author Notes

The Journal of Infectious Diseases, Volume 204, Issue 4, 15 August 2011, Pages 515–520,
<https://doi.org/10.1093/infdis/jir353>

Kalıcı düşük seviyeli viremi sırasında 54 vakanın %37'sinde yeni direnç mutasyonları tespit edilmiş
En yaygın mutasyonlar M184I/V (14 vaka), K103N (9 vaka) ve M230L (3 vaka)
LLV: >50 ve <1000 kopya/mL

> Clin Infect Dis. 2019 Aug 16;69(5):805-812. doi: 10.1093/cid/ciy989.

Persistent Low-level Viremia Predicts Subsequent Virologic Failure: Is It Time to Change the Third 90?

Allahna Esber^{1 2}, Christina Polyak^{1 2}, Francis Kiweewa³, Jonah Maswai⁴, John Owuoth⁵, Lucas Maganga⁶, Yakubu Adamu⁷, Patrick W Hickey⁸, Julie A Ake¹, Trevor A Crowell^{1 2}

Saptanamayan viral yük ile karşılaştırıldığında, pLLV ≥ 200 kopya/mL, virolojik başarısızlık geliştirme riskini iki katına çıkardı (pLLV 200-499: HR, 1,81; pLLV 500-999: HR, 2,36).

> Open Forum Infect Dis. 2024 Mar 30;11(4):ofae147. doi: 10.1093/ofid/ofae147.
eCollection 2024 Apr.

Low Level Viremia Is Associated With Serious non-AIDS Events in People With HIV

Anuradha Ganesan^{1 2 3}, Hsing-Chuan Hsieh^{1 3}, Xiuping Chu^{1 3}, Rhonda E Colombo^{1 3 4}, Catherine Berjohn^{1 5}, Tahaniyat Lalani^{1 3 6}, Joseph Yabes^{1 7}, Christie A Joya^{1 6}, Jason Blaylock^{1 2}, Brian K Agan^{1 3}

2528 kişi 11 yıl takip edilmiş
Virolojik baskılama ile karşılaştırıldığında AIDS dışı morbiditeler düşük düzey viremi (51-199 k/mL), daha yüksek seviyede düşük seviyeli viremi (200-999 k/mL) ve virolojik başarısızlık ile ilişkilendirilmiş

Virolojik başarısızlık

- Kalıcı olarak HIV RNA düzeyleri ≥ 200 kopya/ml olması ilaç direnci mutasyonlarının birikimine dair kanıtlarla ilişkilidir
 - Özellikle >500 kopya/ml ise daha belirgin
- Bu nedenle, kalıcı olarak HIV RNA düzeyleri ≥ 200 kopya/ml olan kişilerin virolojik başarısızlık yaşadıkları kabul edilir

Virolojik başarısızlığın nedenleri

HIV ile ilgili faktörler

Antiretroviral rejim ile ilgili faktörler

Sosyal ve uyumla ilgili faktörler

Virolojik başarısızlığın nedenleri

- HIV ile ilgili faktörler
 - Aktarılan veya edinilmiş ilaç dirençli virüs varlığı
 - Önceki ART başarısızlığı
 - ARV ilaçlara doğal direnç
 - Tedavi öncesi yüksek HIV RNA düzeyleri

Virolojik başarısızlığın nedenleri

- Antiretroviral rejim ile ilgili faktörler
 - Suboptimal farmakokinetik (değişken emilim, metabolizma vd)
 - Suboptimal virolojik etkinlik
 - Dirence karşı düşük bariyer
 - Daha önce suboptimal rejimler kullanılması nedeniyle etkinlik azalması
- Gıda gereksinimleri
- İlaç-ilaç etkileşimleri (ARV ilaçların konsantrasyonlarını azaltabilir)
- İlaçların yan etkileri
- Yüksek hap yükü ve/veya doz sıklığı
- Reçeteleme hataları

Virolojik başarısızlığın nedenleri

- Sosyal ve uyumla ilgili faktörler
 - Aktif madde kullanımı, ruhsal sağlık bozuklukları veya nörobilişsel bozukluk
 - Barınma sorunları gibi psikososyal faktörler
 - Kaçırılan klinik randevuları
 - ART'ye erişimin kesintiye uğraması veya aralıklı olarak gerçekleşmesi
 - ARV ilaçlarının maliyeti ve karşılanabilirliği

Virolojik Başarısızlığın Yönetimi

Virolojik başarısızlığın yönetimi

- Öncelikle nedeni belirlemek için kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır
- Nedenleri genellikle tanımlanabilir
 - Ancak bazı durumlarda belirgin olmayabilir
- Nedeni belirlemek önemlidir
 - Sonraki yaklaşımlar nedene bağlı olarak farklılık gösterebilir

Virolojik başarısızlık doğrulandıktan sonra yeni bir ARV rejimine ihtiyaç duyulursa, yeni bir rejim tasarlama yaklaşımları nedene göre farklılık gösterir

Virolojik Başarısızlıkta Antiretroviral Değişimiyle İlgili Genel Prensipler

Virolojik başarısızlıkta antiretroviral değişimiyle ilgili genel prensipler

- Yeni bir rejim seçilirken;
 - Hastanın **ART geçmişine**,
 - Mevcut ve önceki **ilaç direnci testi** sonuçlarına,
 - Dirence karşı **yüksek bariyere** sahip tamamen duyarlı bir ARV ilacının olup olmamasına,
 - Diğer **tam aktif ilaçların** mevcut olup olmadığına göre belirlenir
- Direnç bariyeri yüksek olan ARV ajanları, virolojik başarısızlık yaşayan hastalarda direncin nadir görüldüğü ajanlar
 - **Güçlendirilmiş DRV, DTG ve BIC**

Virolojik başarısızlıkta antiretroviral değişimiyle ilgili genel prensipler

- Tam aktif ilaçlar şunları içerebilir:
 - İlaça dirençli virüsün daha önce seçmediği sınıflardaki ilaçlar.
 - Mevcut ilaç sınıflarının daha yeni üyeleri
 - NNRTI'lar için etravirin ve doravirin (DOR), PI'lar için DRV ve INSTI'leri için DTG ve BIC
 - Hastanın daha önce almadığı yeni etki mekanizmalarına sahip ilaçlar
 - Bağlanma sonrası inhibitör ibalizumab (IBA), gp120 bağlanma inhibitörü fostemsavir (FTR), kapsid inhibitörü lenacapavir (LEN), füzyon inhibitörü enfuvirtid (T-20) veya CCR5 antagonisti maravirok (MVC) gibi

Virolojik başarısızlıkta antiretroviral değişimiyle ilgili genel prensipler

- Kısmi aktiviteye sahip ilaçlar;
 - Antiviral aktiviteye sahip olduğu tahmin edilen ilaçlardır ancak bir ilaç direncinin olmadığı duruma göre daha düşük düzeyde aktivite tahmin edilmekte
- Daha önce hiç kullanmadığı bir ilacın hastaya verilmesi, ilacın tamamen ya da kısmen etkili olacağını garanti etmez; aynı sınıftan ilaçlar arasında çapraz direnç potansiyeli mevcuttur

Genotipik Direnç Testleri

- Virolojik başarısızlık durumunda klinik açıdan en yararlı direnç testi sonuçları, direnç testinin bireyler mevcut **ART alırken** veya tedavinin kesilmesinden sonraki **dört hafta içinde** yapılması durumunda elde edilecektir
- Eğer hasta, başarısız bir ART rejiminin seçici baskısı olmadan daha uzun bir süre geçirdiyse, HIV viral popülasyonundaki mutasyonların vahşi tipe dönmesi olasıdır; dirençli suşlar ise dolaşımda daha az sayıda olabilir ve/veya arşivlenebilir, bu nedenle saptanamaz
 - Ancak ilgili mutasyonlar (özellikle NNRTI'lere yönelik), ART'yi bırakmış kişilerde bile sıklıkla tespit edilebilmektedir

Genotipik Direnç Testleri

- İlaç direnci kümülatiftir
 - Yani bir mutasyon direnç testinde tespit edildiğinde, sonraki ilaç direnci testlerinde görünüp görünmemesine bakılmaksızın, o kişinin HIV'inde mevcut olduğu düşünülmelidir (arşivlenmiş direnç)
- Bu nedenle, kişinin tüm ART geçmişini ve daha da önemlisi, önceki tüm direnç test sonuçlarını dikkate alarak ilaç direnci değerlendirilmelidir

Genotipik Direnç Testleri

- Genotipik direnç testi sonuçlarının yorumlanması karmaşık olabilir
- Yorumlamaya yardımcı olmak amacıyla, antiretroviral ajanların her birine karşı tahmin edilen duyarlılık için puanlar elde etmek üzere literatürden elde edilen kanıtları ve uzman görüşlerini birleştiren algoritmalar mevcuttur
- Bu amaç için yaygın olarak tanınan algoritmalar;
 - Stanford HIV İlaç Direnci Veri Tabanı,
 - Fransız Ulusal AIDS Araştırma Ajansı (ANRS),
 - HIV Genotipik Direnç Algoritması Deutschland (HIV-GRADE) ve
 - Rega

Yeni Antiretroviral Rejim Oluştururken

- Yeni bir ARV rejimi, en az birinin yüksek direnç bariyerine sahip olduğu **iki tam aktif ilacı** içermelidir
 - İkinci kuşak INSTI veya güçlendirilmiş PI (tercihen DRV) gibi
- Yeni bir ARV rejimi, eğer her ikisi de tamamen aktifse, NRTI olmaksızın bir INSTI (DTG gibi) artı güçlendirilmiş PI (tercihen güçlendirilmiş DRV) içerebilir
- Yukarıdaki iki seçenek uygulanabilir değilse, yeni bir ARV rejimi yüksek direnç bariyerine sahip tam aktif bir ilaç ve iki kısmen aktif NRTI içerebilir; özellikle TAF veya TDF ile birlikte 3TC veya FTC
 - Rejime NRTI'ler dahil edilir; çünkü bu sınıfa direncin viral fitness'in azalmasıyla ilişkili olması nedeniyle
- Yüksek direnç bariyerine sahip tam aktif bir ilaç yoksa, rejime üç tam aktif ilaç eklemek için her türlü çaba gösterilmelidir

Yeni Antiretroviral Rejim Oluştururken

- İlaça direnç mutasyonlarının varlığına rağmen, rejimdeki bazı ilaçlar hala kısmi aktiviteye sahip olabilir ve kurtarma rejiminin bir parçası olarak tutulabilir
 - Ancak bazı ilaçlarda (örn. DRV ve DTG) direnç mutasyonları olan hastaları tedavi ederken dozunun arttırılması gerekebilir
- Buna karşılık, direnç beklenebilecek diğer ajanların kullanımı kesilmelidir, çünkü bunların virolojik baskılanmaya katkıda bulunması olası değildir
 - Bu ilaçlar arasında NNRTI'ler, özellikle EFV, NVP ve RPV; birinci kuşak INSTI'ler RAL ve EVG; ve T-20

Yeni Antiretroviral Rejim Oluştururken

- Kılavuzlar, fonksiyonel monoterapide başarısızlık riski nedeniyle, başarısız bir rejime yalnızca bir aktif maddenin eklenmesini önermemektedir
- HBV/HIV koinfeksiyonu olan bir kişide ARV rejimi değiştirilirken, özellikle TAF veya TDF yeni rejimin bir parçası olarak devam ettirilmeli veya mümkün değilse entekavir başlatılmalıdır
- Rejim değişikliğinden sonra virolojik yanıt yakından izlenmelidir
 - 4-8 hafta içinde HIV RNA bakılmalıdır ve virolojik yanıt yetersizse derhal ilaç direnci testi yapılmalıdır

Farklı Viremi Düzeylerinde Virolojik Başarısızlığın Yönetimi

HIV RNA saptanabilir alt seviye ile <200 kopya/ml arasında ise

- Konfirme edilir
- Uyum
- İlaç-ilaç, ilaç-besin etkileşimi sorgulanır
- Bu grup direnç riski düşük grup
- Mevcut tedaviye devam edilir
- 3 ay aralarla izlenir

INSTI alan hastalarda düşük seviyeli vireminin yaygın bir nedeninin, çok değerlikli katyonlar (Ca, Fe, Mg, Al, Zn) içeren mineral takviyeleri ve antasitler ile etkileşimler olabileceği unutulmamalıdır

HIV RNA ≥ 200 ve < 1000 kopya/ml ise

- Direnç gelişebilir, özellikle > 500 kopya/ml ise
 - Direnç testi yapılmalı
- Konfirme edilir
- Uyum
- İlaç-ilaç, ilaç-besin etkileşimi sorgulanır
- Yaklaşım HIV RNA > 1000 kopya/ml gibi uygulanır
- Direnç testi düşük HIV RNA düzeyleri nedeniyle yapılamazsa hasta bazında ARV değişikliğine karar verilir

HIV RNA >1000 kopya/ml ise

- HIV RNA >1000 kopya/ml ve genotipik direnç testinde ilaç direnci saptanmadığında
 - **Uyumun iyi olmadığını gösterir**
 - Uyumsuzluk nedeni belirlenmeli
 - İlaç-ilaç, ilaç-besin etkileşimi sorgulanır
 - Mevcut rejimle yan etki yoksa devam edilir
 - İyi tolere edilemiyorsa veya etkileşim varsa değişiklik düşünülür
- HIV RNA >1000 kopya/ml ve direnç saptandığında
 - Rejim mümkün olan en kısa sürede değiştirilmelidir

Farklı rejimlerde gelişen direnç durumunda
yaklaşım

NRTI direnci

- NRTI'lara karşı direnç mevcut olsa da, kalan aktiviteden hala klinik fayda sağlanabileceğine dair kanıtlar vardır
- 'Viral fitness'i daha az olan bir virüsün seçilmesi amacıyla M184V'nin varlığına rağmen 3TC veya FTC sıklıkla sürdürülür
- M184V'nin ayrıca TAM'lerin ortaya çıkmasını geciktirdiği (ancak engellemediği) gösterilmiştir
- Bu nedenle mümkün olduğunda kurtarma rejimlerinde NRTI'lara devam edilmelidir

NRTI + NNRTI rejiminde başarısızlık

- Bu durumda, genellikle NNRTI'ye karşı viral direnç vardır
- M184V/I mutasyonu olabilir veya olmayabilir
- Ek NRTI mutasyonları da mevcut olabilir

NRTI + NNRTI rejiminde başarısızlık

- Direnç bariyeri yüksek olan bir ARV ile birlikte iki NRTI (bunlardan **en az biri tam aktif** olmalıdır) veya bir INSTI ile kombine edilmiş güçlendirilmiş PI yer alır
- 2 NRTI + güçlendirilmiş PI
 - 2 NRTI + güçlendirilmiş DRV
- veya
- 2 NRTI + INSTI kullanılabilir
 - 2 NRTI + DTG/BIC

En az bir NRTI tam aktif değilse, kısmen aktif olduğu tahmin edilen iki NRTI düşünülebilir (BII)

INSTI (tercihen DTG)

+

güçlendirilmiş PI (tercihen DRV/b)

PI bazlı rejimde başarısızlık

- Bu durumda, güçlendirilmiş PI'nin dirence karşı yüksek bir bariyeri olduğundan, çoğu kişide ya hiç direnç olmayacak ya da direnç 3TC ve FTC ile sınırlı olacaktır
- Ek NRTI mutasyonları da mevcut olabilir

NRTI + güçlendirilmiş PI rejiminde başarısızlık

- Yetersiz uyum
 - İlaç-ilaç etkileşimi
 - İlaç-besin etkileşimi
- Uyumu artırarak aynı rejime devam etmek
 - Uyumsuzluk ve etkileşim sorunu devam ediyorsa farklı bir güçlendirilmiş PI veya INSTI içeren rejimlere geçilebilir

NRTI + INSTI bazlı rejimde başarısızlık

- RAL veya EVG'yi içeren bir rejimde başarısız olunuyorsa,
 - 3TC veya FTC'ye (ilave NRTI mutasyonları olsun veya olmasın) ve muhtemelen INSTI'ye karşı direnç ile ilişkili olabilir
 - EVG veya RAL direncine sahip virüsler genellikle DTG ve BIC'ye duyarlı kalır
 - Ancak bazı INSTI mutasyonlarının varlığında DTG dozunun günde bir defadan günde iki katına çıkarılması gerekmektedir
 - Bu durumlarda BIC'in etkili dozu bilinmemektedir

NRTI + INSTI bazlı rejimde başarısızlık

- Klinik çalışmalarda, DTG veya BIC artı iki NRTI alırken virolojik başarısızlık yaşayan kişilerin DTG veya BIC'ye direnç geliştirmesi olası değildir
- DTG veya BIC bazlı birinci basamak rejimlerde başarısız olanlarda ikinci basamak tedavinin optimal seçimine ilişkin yayınlanmış bir veri bulunmadığı dikkate alınmalıdır

NRTI + INSTI bazlı rejimde başarısızlık

- Yetersiz uyum
 - İlaç-ilaç etkileşimi
 - İlaç-besin etkileşimi
- Uyumsuzluk nedenleri saptanarak uyumun artırılması sağlanmalı

NRTI + INSTI bazlı rejimde başarısızlık

- INSTI direnci olmadan virolojik başarısızlık varsa:
 - Güçlendirilmiş bir PI + 2 NRTI (tercihen en az biri tam aktif olan)
- veya
- DTG veya muhtemelen BIC + 2 NRTI (tercihen en az biri tam aktif olan)
- veya
- Güçlendirilmiş bir PI + DTG

NRTI + INSTI bazlı rejimde başarısızlık

- RAL veya EVG dirençli ancak DTG duyarlı olmaya devam ediyorsa,
 - Güçlendirilmiş bir PI + 2 NRTI (tercihen en az biri tam aktif olan)

veya

- Günde iki kez DTG + 2 NRTI (en az biri tam aktif)

veya

- Günde iki kez DTG + güçlendirilmiş PI

- BIC'in yüksek direnç bariyeri olmasına rağmen mevcut BIC dozunun RAL veya EVG direncinin olduğu ortamlarda etkili olup olmadığına dair veri mevcut değildir ve bu nedenle şu anda önerilmemektedir

Çoklu ilaç direnci

- Günümüzde kullanılan ilaçlarla pek mümkün değil
- 2-3 aktif ilaçlı rejim oluşturulamadığında
 - Rejim, potansiyel olarak kısmen aktif ajanlarla birlikte, mümkün olduğu kadar çok sayıda tam aktif ilacı içermeli
 - HIV RNA'yı $>0,5 \log_{10}$ kopya/mL'ye bile baskılanmanın klinik fayda ile ilişkili olduğu unutulmamalıdır

Çoklu ilaç direnci

- Tamamen baskılayıcı bir rejim oluşturmak için yeterli tedavi seçeneklerine sahip olmayan hastalar
 - Fostemsavir, lenacapavir veya ibalizumab gibi yeni etki mekanizmasına sahip bir ilaçlar için aday olabilir
 - Ücretli olarak mevcut olduğu yerden temin edilerek
 - Klinik ilaç çalışmalarına dahil edilerek
- Uzun etkili CAB ve RPV'den oluşan ARV kombinasyonu şu anda virolojik yetmezliği olan kişiler için **önerilmemektedir**

Özet

- Virolojik başarısızlık yaşayan hastaların tedavisinin amacı virolojik baskılamayı sağlamak
- ART deneyimi olan ve virolojik başarısızlık yaşayan hastalarda baskılayıcı rejimlerin oluşturulması için uzman tavsiyesi alınabilir
- **Bir rejimi değiştirmeden önce, uyum, tolere edilebilirlik ve ilaç-ilaç/ilaç-besin etkileşimleri** de dahil olmak üzere virolojik başarısızlığın potansiyel nedenlerini dikkatlice değerlendirmek kritik öneme sahiptir
- Onaylanmış ajanlarla viral baskılanma mümkün değilse, klinik araştırmalara veya hasta erişim programlarına katılım yolunun kullanımı değerlendirilmelidir