

Bir Revers Transkriptaz Mutasyonu Olan V118I'nın HIV-1 İnfeksiyonunda, Abakavire Dayalı Antiretroviral Tedavideki (ART) Virolojik Başarısızlıkla Birlikteliği

THE REVERSE TRANSCRIPTASE (RT) MUTATION V118I IS ASSOCIATED WITH VIROLOGIC FAILURE ON ABACAVIRBASED ANTIRETROVIRAL TREATMENT (ART) IN HIV-1 INFECTION

Pär SÄBERG,^a Kristina KOPPEL,^a Göran BRATT,^a Eva Lena FREDRIKSSON,^a Bo HEJDEMAN,^a Gisela SITBON^b and Eric SANDSTRÖM^a

From the ^aVenhälsan (Gay Men's Health Clinic), Karolinska Institute, Stockholm Söder Hospital, 118 83 Stockholm, Sweden and ^bProfessional Genetics Laboratory, Uppsala Science Park, 75183 Uppsala, SWEDEN

© Säberg P, Koppel K, Bratt G, Fredriksson EL, Hejdeman B, Sitbon G and Sandström E. The Reverse Transcriptase (RT) Mutation V118I is Associated with Virologic Failure on Abacavirbased Antiretroviral Treatment (ART) in HIV-1 Infection. *Scand J Infect Dis* 2004;36:40-45.

Özet

Yirmi dokuz hastada 28 ay süreyle, uzun erimli başarılı proteaz inhibitörlerine dayalı antiretroviral tedavinin (PI-ART) bırakılarak abakavire dayalı ART'ye başlanmasından sonra, antiviral etkinlik ve serum lipidleri incelendi. Yirmi dokuz hastanın 6'sında (%21) 3 ay içinde virolojik başarısızlık ve 1 kişide de abakavire karşı aşırı duyarlılık meydana geldi. Kalan 22 hastada, 28 ay sonunda, HIV RNA 50 kopya/ml altında kalmaya devam etti ve CD4 sayısı $605 \pm 265 \times 10^6/l$ 'den $798 \pm 366 \times 10^6/l$ 'ya çıktı ($p < 0.001$). Virolojik başarısızlık olmayan hastalarla kıyaslandığında (7/22; %32) ($p < 0.01$), virolojik başarısızlık olan bütün hastalarda PI-ART öncesi uzun erimli başarısız nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) tedavisi uygulanmıştı. Virolojik başarısızlık olan hastalarda elde edilen viral suşlarda PI-ART öncesi veya viral rebound esnasında, 5 olguda, V118I mutasyonunun yanı sıra 3-6 revers transkriptaz mutasyonu da bulunmaktaydı. Sadece V118I mutasyonu, NRTI ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiş hastalardan ziyade virolojik başarısızlık olanlarda daha yaygındı ($p < 0.05$). Viral başarısızlık için yapılan Stepwise multiple regression analizi modele dahil olanlarda sadece V118I RT mutasyonu ile ilgili bir modelle sonuçlandı ($p < 0.01$). LDL kolesterol ve trigliserit değerleri düştü ve HDL kolesterol abakavire dayalı ART'ye dönüş sonrası arttı (sırasıyla $p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.05$). Sonuçta, uzun erimli viral kontrole rağmen, viral başarısızlık, önceki mono ya da dual NRTI tedavisi ve V118I mutasyonunun oluşumuyla birlikteydi. Abakavire dayalı ART'ye doğru basitleştirilmiş bir tedaviye uygun hastaların seçimi, ayrıntılı antiretroviral tedavi öyküsünü gerektirmektedir.

Abstract

Antiviral efficacy and serum lipids were investigated following a switch from long-term successful protease inhibitor based antiretroviral treatment (PI-ART) to abacavir-based ART in 29 patients who have been followed for 28 months thereafter. Virologic failure occurred within 3 months in 21% (6/29) of the patients, and abacavir hypersensitivity in 1 individual. The remaining 22 patients continue to have HIV RNAB 50 copies/ml after 28 months with a CD4 increase from $6059 \pm 265 \times 10^6/l$ to $7989 \pm 366 \times 10^6/l$ ($p < 0.001$). All virologic failing patients had been on long-term unsuccessful nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) therapy before PI-ART as compared to 32% (7/22) of the virologic non-failing patients ($p < 0.01$). The viral strains from the virologic failing patients harboured 3-6 reverse transcriptase (RT) mutations, including the V118I mutation in 5/6 cases prior to PI-ART or at viral rebound. Only the V118I RT mutation was statistically more common among virologic failing than non-failing NRTI pretreated patients ($p < 0.05$). Stepwise multiple regression analysis for viral failure resulted in a model with only the V118I RT mutation entering the model ($p < 0.01$). The LDL cholesterol and triglyceride values decreased and the HDL cholesterol increased after the switch to abacavir-based ART ($p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.05$, respectively). In conclusion, viral failure was associated with prior mono- or dual-NRTI treatment and the occurrence of the V118I RT mutation, persisting despite long term viral control. The selection process for patients suitable for treatment simplification to abacavirbased ART should contain a detailed antiretroviral treatment history.

Türkiye Klinikleri J Microbiol-Infec 2004, 3:131-138

Proteaz inhibitörleri içeren antiretroviral tedavinin (PI-ART); dramatik klinik, immunolojik, antiviral yararlarının olduğu ve hayatta kalımı olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir.¹ Bununla

birlikte, PI-ART tedavisi alan hastalarda gittikçe artan bir sıklıkta hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, çevresel lipoartrofi, merkezi lipohipertrofi, lokalize yağ depozitleri, insülin direnci ve hiperglisemi bildirimleri, HIV ile infekte hastalar ve hekimleri arasında endişeye yol açmaktadır.²⁻⁷ Aynı zamanda, PI-ART alan hastalarda, plaklar ve stenoza da içeren erken karotid aterosklerotik

Yazışma Adresi/Correspondence: Göran BRATT
Venhälsan, Södersjukhuset
118 83 Stockholm, SWEDEN
goran.bratt@venh.sos.sll.se

lezyonlar da bildirilmiştir.⁸ Kliniğimizde, geçtiğimiz yıllarda, HIV RNA 50 kopya/ml'nin altında olan bireylerde, Non-PI içeren rejimlerin ya bir non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü içeren (NNRTI) ya da abakavir ile birlikte sadece nükleozid revers transkriptaz inhibitörlerinin kombinasyonunu içeren (NRTI) rejimlere "transfer" stratejisi uygulandı. İsveçte, bir süre önce yayınlanan abakavire dayalı ART'yi tavsiye eden antiretroviral tedaviye göre, günümüzde, daha önce herhangi bir tedavi almamış 100 000 viral kopya/ml'den düşük hastalarda ve daha önce tekli veya ikili tedavide NRTI ile tedavi edilmemiş hastalarda, abakavire dayalı ART, muhtemel bir seçenek olarak göz önünde bulundurulmalıdır.⁹ Uluslararası çokmerkezli randomize iki çalışmada, hastalara verilmekte olan, başarılı yüksek derecede aktif retroviral tedavi (HAART) kesilip abakavire dayalı ART verilmesi, 84 hafta süreyle incelendi. Tedavideki başarısızlık (virolojik başarısızlık olarak da tanımlandı). Randomize tedavideki herhangi bir değişiklik veya izlemin yapılamaması sırasıyla olguların %22 ve %26'sında bildirildi. Virolojik yetmezlik de sırasıyla %5 ve %14 oranında meydana geldi.^{10,11} Bu iki çalışmada, abakavire dayalı ART tedavisi muhtemelen başarısız olacak hastalar, örneğin HAART'den önce NRTI monoterapisi alanlar veya T215Y revers transkriptaz (RT) mutasyonunu taşıyanlar,¹¹ çalışma dışında bırakıldı. Açık ve randomize olmayan bu çalışma, başarılı PI-ART tedavisi alırken abakavire dayalı ART verilmeye başlanan 29 hasta üzerinde gerçekleştirildi ve hastalar 28 hafta süreyle izlendi. Çalışmanın amacı abakavire dayalı ART'nin, uzun erimli etkisi, güvenliği ve çeşitli metabolik parametreler üzerindeki etkisini incelemektir.

Gereçler ve Yöntemler

Çalışmanın Dizayını

Başarılı bir PI-ART tedavisinden abakavire dayalı ART tedavisine transfer edilen hastalar, diğer bir grup NRTI tedavisi alanlar ve aşağıdaki ölçütlere uyanlar çalışmamıza dahil edildi: 1) transfer öncesi PI-ART alıp da son altı aydır HIV RNA 50 kopya/ml altında olanlar 2) Hiç abakavir tedavi-

si almamış hastalar 3) PI-ART'nin advers etkileri sebebiyle ya da virolojik başarısızlık olmaksızın sadece daha kolay bir tedavi rejimi almak arzusuyla abakavire dayalı ART'ye transfer edilenler.

Transfer sonrası, hastaların çoğu ilk 6 hafta içinde abakavirin yan etkileriyle ilgili olarak her hafta klinik değerlendirmeye tabi tutuldu ve sonra bu değerlendirme etkinlik tolerans bakımından, ilk üç ay için aylık daha sonra da üç aylık periyodlarla yapıldı.

Hasta Karakteristikleri

Çalışma, 28'i gay erkek ve 1'i de heteroseksüel olarak infekte olmuş kadın olmak üzere, toplam 29 hasta üzerinde yapıldı. Ortalama yaş 43 ± 7 idi ve hastalar ortalama 10 ± 4 yıldır HIV ile infekte durumdaydılar. Ortalama CD4 sayısı $201 \pm 112 \times 10^6/l$ idi ve 17 hasta (%59) $200 \times 10^6/l$ 'nin altında CD4 nadir düzeyine sahipti. PI-ART başlangıcında ortalama viral yük 70 600 kopya/ml idi ve PI-ART sırasında plazma viral yükü ortalama 34 ± 10 (11-47 ay) 50 kopya/ml'nin altındaydı. PI-ART başlamadan önce 14 (%48) hasta ortalama 24 ± 26 ay süreyle (0.2-76 ay) NRTI ile tedavi edilmişti. NRTI tedavisi sırasında hastaların tamamında saptanabilir viral yük mevcuttu.

Yöntem

HIV enfeksiyonu öyküsü ve uygulanan tedaviler ile HIV-RNA ve CD4 değerlerine ilişkin veriler hasta dosyalarından toplandı. CD4 nadir sayısı daha önce belgelenmiş CD4 sayılarının en düşüğü olarak tanımlandı. Virolojik başarısızlık plazma viral yükünün 50 kopya/ml'den büyük olması olarak tanımlandı ve bu değer 1 hafta arayla en az ikinci kez tekrarlanarak doğrulandı. Tedavi başarısızlığı, virolojik başarısızlık ya da advers etkiler nedeniyle abakavir tedavisinin kesilmesi olarak tanımlandı. Viral yük, CD4+ lenfosit sayısı ve metabolik incelemeler her üç ayda tekrar edildi. İlk üç aylık dönemde viral yük ve CD4+ lenfosit sayısı hastaların çoğunda aylık olarak belirlendi. Tedaviye uyum, her üç ayda, hastalar tarafından bizzat bildirilen, kaçırılan doz sayısı olarak değerlendirildi.

Viral Yük (VY)

Plazma HIV-1 RNA yükü ultrasensitif polimeraz zincir reaksiyonu kullanılarak saptandı. Saptama işlemi üreticinin tavsiyelerine göre Amplicor HIV-1 Monitor assay (Roche Diagnostic Systems, Branchburg, NJ, USA), version 1.5 ile yapıldı. Güvenli nicelendirme için alt sınır, 50 kopya/ml olarak belirlendi.

Kanda T hücreleri subsetleri lyse-no-wash preparasyonu ve 'tek-platform' prosedürü kullanılarak belirlendi. Her örnek, CD45/CD3/CD4/CD8 molekülleri için 4 renk ayracı kullanılarak immulojik yöntemlerle boyandı. Hücre konsantrasyonları Gerçek Sayı beadsları kullanılarak belirlendi. Tüm araçlar Becton-Dickinson markaydı (Hagersten, İsveç).

Viral RNA genotiplemesi PI-ART'a başlamadan önce NRTI ile tedavi edilmiş ve abakavire dayalı ART sırasında viral rebound meydana gelmiş bütün hastalarda yapıldı. Bu işlem için PI-ART'a başlamadan önceki mevcut en yakın örnek değerlendirildi. Viral RNA GuSCN metodu ile hasta plazma örneklerinden elde edildi ve bir HIV-1 spesifik primer kullanılarak cDNA'ya (tek iplikçikli cDNA sentez kiti, Amersham Biosciences, Uppsala, İsveç) dönüştürüldü.¹² HIV-1 RT geninin 5' parçası PCR'nin ikinci roundunda bir 5'-biotinylated primer kullanılarak nested PCR ile amplifiye edildi. PCR'nin her iki roundu da AmpliTaq DNA polimeraz (Applied Biosystems, Foster City, California, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. Streptavidinle kaplanmış paramanyetik boncuklarla (DynaL AS, Oslo, Norveç) iplikçikleri ayırma işleminden sonra, AutoRead dizi analizi kiti (Amersham Biosciences) kullanılarak, doğrudan dizi analizi gerçekleştirdi ve ardından üreticinin talimatlarına göre otomatize DNA-sequencer (ALF Express, Amersham Biosciences) ile elektroforez yapıldı. Tüm örneklerde HIV-1 RT kodonları 1-222, mutasyon saptama yazılımıyla (Mutation Analyzer, Amersham Biosciences) değerlendirildi.

Açıklık amacıyla, sadece abakavire genotipik dirençli olduğu bildirilen RT mutasyonlarının varlığı daha ileri değerlendirmelere tabi tutuldu:

M41L, E44D, A62V, D67N, T69(D/N/S), K70R, L74V, V75T, F116Y, V118I, Q151M, M184V/I, L210W, T215Y/F, T215Y, T215F, K219Q/E, K219Q ve K219E (13). Çalışmanın amacına uygun olarak, abakavir yetmezliğiyle birlikte bulunma potansiyeli bakımından, tüm mutasyonlara eşit önem atfedildi. Genotipleme analizi Professional Genetics Laboratory AB (Uppsala Science Park, 75183 Uppsala, İsveç) tarafından yapıldı.

Metabolik İncelemeler

Açlık plazma TG, total kolesterol (TC), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C), glikoz ve insülin, standart biyokimyasal yöntemlerle Laboratory of Clinical Chemistry, Huddinge Hospital'da (SWEDAC Swedish Board for Accreditation and Conformity Assessment tarafından akredite edildi) yapıldı. TG düzeyi 4.4 mmol/l⁴ altına düştüğünde Friedewald formülü kullanılarak (daha önce tarif edildiği gibi) düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C) miktarı hesaplandı. Lipoprotein (a) (Lp(a)), immunoturbidometri (Hitachi 917 Analyser) ile ölçüldü (antiserum and calibrator Dakopatts, Danimarka tarafından sağlandı).

Plazma PAI-1 düzeyi, tipik olarak %4'ten küçük olan assay varyasyon katsayısının sınırları içinde yer olan kromolize PAI-1 kiti ile (Biopool AB, Umea, İsveç) sitratlı plazmada belirlendi. TG, TC, HDL-C, LDL-C ve glikoz seviyeleri her üç ayda bir insülin, Lp(a) and PAI-1 her 12 ayda bir ölçüldü. Vücut ağırlığı, bel, kalça ve orta uyluk çevresi her kan alındığında ölçüldü. Bel kalça oranı (WHR) ve vücut kitlesi indeksi (BMI=ağırlık/boy²) de ölçüldü.

İstatistik Analizler

Frekanslar Fisher's exact testi kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin ortalamaları arasındaki farkları test etmek için t-istatistik kullanıldı. Bütün p değerleri iki uçlu idi. Subgruplar arasındaki viral yük ölçümlerini karşılaştırmak için nonparametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı. Zamanla değerler arasındaki karşılaştırmalar için çiftleştirilmiş t-test veya Wilcoxon signed-rank testleri kullanıldı. Çiftleştirilmiş t-test normal dağılım gösteren verileri (vücut ağırlığı,

beden ölçüleri, CD4 sayıları, glikoz, insülin, trigliseritler ve kolesterol seviyeleri) karşılaştırmak için kullanılırken Wilcoxon signed-rank testleri normal dağılım göstermeyenleri (HIV RNA, Lp(a) ve PAI-1 değerleri) karşılaştırmak için kullanıldı.

Abakavirle ilişkili RT mutasyonu olan bireylerde bağımsız değişken ve viral yetmezliklerde bağımsız sonuç olarak, Stepwise multiple regression uygulandı. Stepping kriterleri giriş için p 0.05, çıkış için p 0.10 idi.

Bulgular

Bütün hastalarda PI-ART'a hızlı ve persistan bir yanıt vardı ve abakavire dayalı ART öncesinde 34±9 aydır (11-47 ay) saptanamayacak düzeyde VY bulunmaktaydı. Dört hastada 1 NRTI transfer sırasında değiştirildi; 3 olguda stavudin zidovudinle, 1 olguda didanozin lamivudine. Beş hasta transfer sonrasında 1-2 ay halen kullanılan PI'ya devam edildi ve eklenen 3 hastada efavirenz ilave edilerek 2 hastada 0.5 ay, 1 hastada da 10 ay devam edildi. Bütün hastalarda en az iki NRTI (genellikle abakavirle kombine zidovudin ve lamivudin) kullanıldı.

Abakavire dayalı ART'ye transfer nedenleri, olguların %76'sında (22/29) yan etkiler ve %24'ünde (7/29) tedavi rejimini değiştirme isteği idi. En sık karşılaşılan yan etkiler; lipodistrofi (n=7), diyabet (n=2) veya gastrointestinal (n=7), renal (n=4) ya da aterosklerotik bulgular (n=22) idi.

Tedavi Başarısızlıkları ve Virolojik Başarısızlıklar

Abakavir genelde iyi tolere edildi. Bununla birlikte transferden sonraki 10 haftada ateşli ekzantem gelişti. Reaksiyon abakavire karşı geç aşırı duyarlılık sendromu olarak değerlendirildi ve tekrar eski tedavi rejimine (PI-ART) dönüldü. Olguların %21'inde (6/29) ortalama 2.3±0.6 ay (1.5-3 ay) virolojik başarısızlık gözlemlendi. Bu nedenle olguların %24'ünde (7/29) tedavi başarısızlığı mevcuttu. Kalan 22 hasta değişiklikten itibaren 28±9 ay (5-37 ay) süreyle izlendi. PI-ART öncesi viral yük ve PI-ART sırasında HIV RNA zamanı < 50 kopya/ml virolojik başarısızlık olan ve olmayan

hastalar arasında farklılık göstermedi (Tablo 1). Virolojik başarısızlık olan 6 hastanın tamamı PI-ART öncesinde NRTI alıyordu (ortalama 34±27 ay, 15-76 ay). Bu değerler virolojik başarısızlık olmayan için %32 (7/22) (ortalama 15+24 ay, 0.2-67 ay) (p<0.01). PI-ART öncesinde tekli ve/veya ikili NRTI alan virolojik başarısızlığı olmayan 7 hastanın, 4 tanesi zidovudin monoterapisi, 1 tanesi zidovudin monoterapisini müteakip ikili NRTI ve 2 tanesi yalnızca ikili NRTI alıyordu. Virolojik başarısızlık olan 6 hastadan 5 tanesi zidovudin monoterapisi ve tamamı PI-ART başlamadan önce ikili NRTI almıştı. Zidovudin monoterapisi virolojik başarısızlık olan hastalar arasında (5/6; ortalama 14 ay; 1-33 ay) olmayanlara kıyasla daha yaygındı (5/22; ortalama 23 ay; 0.75-67 ay) (p<0.05). İkili NRTI için de (veriler görünmemektedir) durum benzerdi (p<0.01). Virolojik başarısızlık olmayan hastalar, olanlara kıyasla daha yüksek nadir CD4 sayısına ve daha az 200'den az CD4 sayısına sahiplerdi (Tablo 1). Tedaviye uyum konusunda virolojik başarısızlık olan ve olmayan hastalar arasında fark yoktu; son haftada unutulmuş doz sırasıyla 1.3±2.3 ve 1.4±1.6 idi.

Direnç

PI-ART'a başlamadan önce incelenen son örnekte virolojik başarısızlık olan hastalarda retrospektif olarak abakavirle birlikte RT mutasyonlarının bulunduğu tespit edildi (ortalama 4.7, 3-6) (Tablo 2). Bütün hastalarda T215Y RT mutasyonu varken 4 hastada M41L mutasyonu bulunmaktaydı. Üç hastada M184V RT mutasyonu, 4 hastada V118I RT mutasyonu bulunmaktaydı. V118I mutasyonu virolojik başarısızlık olanlarda olmayanlardan daha yaygındı (daha önce NRTI ile tedavi edilmiş hastalarda (p<0.05). Stepwise multiple regression analizi modele giren sadece V118I RT mutasyonlu bir modele yol açtı (kısmi korelasyon, 0.720; F=11.846 d.f. 1;11; p<0.01). Abakavire dayalı ART'de viral rebound sırasında direnç paterni PI-ART öncesine kıyasla hemen hemen aynıydı, fakat bir hastada RT codon 118'e döndü, ve diğer hastada M41L, V118I, M184V mutasyonları gelişti (Tablo 2). Önce NRTI ile tedavi edilip de virolojik başarısızlık gelişen bireylerde (4/7), PI-ART öncesinde ortalama 3 tane (2-4)

Tablo 1. Hasta karakteristikleri. Hastalar, abakavire dayalı ART ve önceki PI-ART tedavisine yanıtlarına göre alt gruplara ayrıldı. Çiftleşmiş t testi veya Wilcoxon signed rank testi, Fisher exact testi.

	Başarılı abakavire dayalı ART hastaları (grup a) n=22	a ile b'nin karşılaştırılması	Viral rahatsızlığı olan hastalarda abakavire dayalı ART (grup b) n=6	b ile c'nin karşılaştırılması	Önceki PI-ART NRTİ tedavisine rağmen başarılı abakavire dayalı ART hastaları (grup c) n=7
Yaş	43.4±6.8	ns	39.5±8.5	ns	43.6±8.2
HIV'li süre	9±4	ns	11±4	ns	11±3
PI-ART başlangıcında HIV RNA; kopya/mg; ortalama	87.000 (sıra 3500-699.000)	ns	19.000 (sıra 8700-604.500)	ns	221.700 (sıra 10.500-385.700)
CD4 nadir; x 10 ⁶ /l	223±118	P<0.05	118±42	ns	175±142
CD4 nadir < 200 x 10 ⁶ /l	%45 (10/22)	P<0.05	%100 (6/6)	ns	%86 (6/7)
Pre PI-ART NRTİ tedavisi	%32 (7/22)	P<0.01	%100 (6/6)	ns	%100 (7/7)
Önceden tedavi edilen vakalarda	15±24	ns	34±27	ns	15±24
Pre PI-ART NRT tedavisi; aylar	15±24	ns	34±27	ns	15±24
50 kopya/ml altında transfer öncesi HIV-RNA'lı süre; aylar	33±9.5	ns	36.5±9.5	ns	35.6±12.1

Tablo 2. Abakavire dayalı ART'de viral başarısızlık olan hastalarda ve PI-ART öncesi NRTİ tedavisine rağmen viral başarısızlık olmayan hastalarda revers transkriptaz (RT) geninin sekanslanması. Sadece abakavir tedavisiyle birlikte olan mutasyonlar dahil edildi.

Pat	Abakavire dayalı ART'de başarısız hastalar n=6 Pre PI-ART	Abakavir sonrası başarısızlık	Pat	Pre PI-ART tedavisi NRTİ'ye rağmen başarılı abakavire dayalı ART hastaları n=7 PI-ART
6	M41L, V118I, M184V, L210L/W, T215Y	M41L, M184V, L210W, T215Y	1	M41L, T215Y/C
8	D67N, K70R, T215Y	M41L, D67N, K70R, V118I, M184V, L210W, T215Y	3	D67N, K70R, K219Q
12	M41L, D67N, L74V, V118I, L210W, T215Y	M41L, D67N, L74L/V, V118I, L210W, T215Y, K219K/R	4	RT mutasyonu yok
13	M41L, D67N, V118I, M184V, L210W, T215Y	M41L, D67N, V118I, M184V, L210W, T215Y	15	D67N, K70R, T215Y
18	M41L, M184V, T215Y	D67N, K70R, M184V, T215Y	16	M41L, D67N, K70R, T215Y
24	D67N, K70R, V118I, T215Y, K219Q	Analiz edilemez	22	RT mutasyonu yok
			25	RT mutasyonu yok

abakavirle birlikte RT mutasyonu vardı (Tablo 2). PI'nin kesilmesinden önce 1-2 ay süren abakavir tedavisine transfer sonrası NNRTI ile geçici bir tedavi (hastalarda başarısızlık 1/3, başarı 2/3) veya NRTI'nin değişimi) başlanması virolojik başarısızlığı tümüyle engeleyemedi (hastalarda başarısızlık 2/5, başarı 3/5).

Tedavi başarısızlığı olmayan hastalarda 28 aylık izlem sırasında CD4 düzeyi $605 \pm 265 \times 10^6/l$ 'den $798 \pm 366 \times 10^6/l$ 'ye çıktı ($p < 0.001$).

Abakavire dayalı ART'den sonraki 28 aylık süre zarfında, glikoz, insülin, insülin/glikoz oranı, PAI-1, fibrinojen, Lp(a), ağırlık, BMI, abdominal,

uyuk veya kalça çevresi veya WHR değerlerinde değişim gözlenmedi. Trigliserid prevalansı (>1.7 mmol/l) PI durdurduktan sonraki üç ayda %72'den (21/29) %28'e (8/29) düştü ($p < 0.01$). PI durdurduktan sonraki 3 ayda total kolesterol prevalansında (>6.5 mmol/l) düşme eğilimi mevcuttu (%31'den (9/29) %29'a (3/29)) ($P=0.1$). PI durdurduktan sonraki üç ayda, LDL-kolesterol (>4.11 mmol/l) ve HDL-kolesterol (<0.9 mmol/l) prevalanslarında değişim izlenmedi. PI durdurduktan sonraki üç ayda, çok yüksek Lp(a) (>700 mg/l) prevalansı da değişmedi (%21'den (6/29), %14'e (4/29)). Total kolesterol, LDL/HDL oranı, LDL kolesterol ve trigliseridlerde ise aynı dönemde düş-

me kaydedilirken (sırasıyla, 6.0 ± 1.4 mmol/l'den 5.3 ± 1.1 mmol/l'e, $p < 0.01$; 3.9 ± 1.6 mmol/l'den 3.1 ± 1.2 mmol/l'e, $p < 0.01$; 4.0 ± 1.5 mmol/l'den 3.4 ± 1.1 mmol/l'e $p < 0.001$; 2.5 ± 1.3 mmol/l'den 1.7 ± 0.8 mmol/l'e, $p < 0.05$), HDL kolesterolde ise artış gözlemlendi (1.1 ± 0.3 mmol/l'den 1.2 ± 0.3 mmol/l'ye) ($p < 0.05$). Abakavire dayalı ART'den 28 ay sonra LDL/HDL oranı ve LDL kolesterol değerlerinde azalma ve HDL kolesterol değerinde artış kaydedildi (sırasıyla 3.9 ± 1.6 mmol/l'den 3.0 ± 1.1 mmol/l'e $p < 0.01$; 4.0 ± 1.5 mmol/l'den 3.4 ± 1.0 mmol/l'e $p < 0.05$; 1.1 ± 0.3 mmol/l'den 1.2 ± 0.3 mmol/l'e $p < 0.01$). Bununla birlikte TG değeri 28 ay sonra anlamlı derecede düşmemiş buna karşılık 3 ila 28 ay arasında artmıştı.

Tartışma

Başarılı uzun erimli PI dayalı ART ile ilgili deneyimlerimizin aksine, tedaviyi bir NRTI'ye dayalı rejime dönüştürmek viral kontrolü kaybetme riskini taşımaktadır. Sunulan çalışmada PI-ART sırasında ortalama 34 ay viral kontrol sağlanan hastaların %21'inde abakavire dayalı ART'ye transfer sonrasında 3 ay içinde viral rebound ortaya çıktığını tespit ettik. Bu, NRTI kullanan hastaları dışarda bırakan çokmerkezli randomize çalışmalarda belirtilen %14'lük orandan biraz daha yüksek bir değeri ifade etmektedir.^{10,11} Transfer sonrasında, PI-ART öncesi abakavirle ilişkili mutasyonların sayısı ve başarısız NRTI tedavi zamanını tespit ettik. Kalan başarısızlık olmayan hastalarda, transfer sonrası 28 ayda hala mükemmel bir antiviral etkinlik mevcuttu. Önceki NRTI tedavisiyle ilgili İsviçrede yapılan bir çalışmada M184V ve K219R Rt mutasyonlarının ve daha yüksek CD8 değerlerinin abakavira dayalı ART'ye transfer sonrasında viral başarısızlığı belirlemede kullanılmıştı.¹¹

M184V RT mutasyonu tek başına abakavire karşı bir antiviral tepkiyi önleyemez, fakat M184V Rt mutasyonu ile birlikte olsun ya da olmasın 3 veya daha fazla timidin analogu mutasyonu azalmış abakavir etkinliğiyle birlikteydi.¹⁴ M184V RT mutasyonu ile zidovudin mutasyonlarının kombinasyonu yüksek düzeyde abakavir direncine neden olmuştu.¹⁵

Abakavir direnci yavaşça gelişti ve NRTI tedavisi olmayan hastalarda RT mutasyonlarını gerekli kıldı.¹⁶ Daha önce tedavi olmamış bireylerle yapılan bir çalışmada, abakavir monoterapisinin RT mutasyonlarının oluşumuna rağmen yaklaşık 48 hafta abakavir + zidovudin + lamivudin sürdürülebilir yanıtı önleyememiştir. Yüksek derecede direnç için üç ya da daha fazla mutasyon gereklidir (17). Başarısız NRTI-, PI- veya NNRTI-'ye dayalı rejimlere abakavir eklendiğinde, antiviral yanıt başlangıç RT mutasyonlarının sayısı ile koreleydi.¹⁴ Diğer çalışmalarda olduğu gibi başarısızlık olan hastalar uzun başarısız mono veya dual NRTI'li tedaviyi ve PI-ART öncesi en az 3 zidovudin direnç mutasyonu ile karakterizeydi.^{10,11}

Uzun süre başarısız mono veya dual NRTI tedavisi çoklu antiretroviral ilaç direnciyle¹⁸ ve yüksek ART başarısızlık riskiyle birlikteydi.^{10,11,19,20} Çalışmamızda, V118I mutasyonunun PI-ART öncesi ve/veya rebound bulunan hastaların 5 tanesinde viral reboundda mevcut olduğunu gösterdik. PI veya NNRTI-ARTye karşı yanıtta başarısızlık olan, zidovudin monoterapisi dahil NRTI ile tedavi olan 177 hasta üzerinde 52 aylık bir seride V118I RT mutasyonunun multiple dideksinüklozid analoglarına dirençli viruslarla infekte hastaların %33'ünde mevcut olduğu gösterilmiştir.²¹ PI-ART'nin başarısız olduğu ve abakaviri de içeren salvage tedavisine başlanan hastalarla yapılan diğer bir çalışmada, V118I Rt mutasyonu yanıt vermeyenlerin 3/18'inde bulunmuştur.²² HIV-1 direnciyle ilgili 2 büyük veritabanında (7700'den fazla RT sequencesi içermekteydi), sırasıyla %11 ve 12.9 oranlarında V118I Rt mutasyonu bulundu.²³ Daha önce ilaç tedavisi almamış hastaların %4'ünde V118I saptandı ve prevalansta kullanılan NTI sayısına paralel bir artış kaydedildi.^{23,24} V118I zidovudin veya lamivudinden daha fazla stavudin ve didenozinle birliktelik gösteriyordu, bu birliktelik aynı zamanda abakavir ile de mevcuttu. Yer yönelimli mutajenler V118I'nin abakavire karşı fenotipik duyarlılığı azalttığını göstermiştir.²³ V118I 41, 210 ve 215 pozisyonlarındaki mutasyon kümeleriyle de bağlantılıydı.²⁵ Genotipik ve fenotipik direnci karşılaştıran başka bir veri tabanı çalışmasında, V118I abakavire dirençli örneklerde

daha çok abakavir duyarlı olanlarda ise daha az birliktelik gösteriyordu. Bu durum V118I'nin abakavir direnci için bir indikatör olabileceği düşüncesini akla getirmektedir.¹⁵ Fosforillenmiş abakavirin yanı sıra azalmış zidovudin-Mp ve lamivudin-MP içeriği V118I Rt mutasyonunun önemini izah edebilir.²⁶

Başarısızlık ve yüksek HIV RNA düzeylerinde öntedavi arasında bir bağlantı tespit etmedik fakat rebound bulunan hastalarda başarılı bir transfer yapılan hastalardan daha düşük bir CD4 nadir düzeyi bulunmaktaydı. Bulgularımız , 12-30 ay süreyle tamamen supresif ART verilmesine karşın daha önce verilen non-supresif NRTI rejimlerinin meydana getirdiği NRTI dirençli mutasyonları barındıran kompetent HIV replikasyonunun saptanmasıyla da çakışmaktadır,²⁷ bu çakışma tedavinin abakavire dayalı ART'ye dönüştürülmesi sonrasında, virolojik rebound zamanında NRTI ile birlikte olan multiple mutasyonların bulunmasında da mevcuttu.¹¹ Bu nedenle NRTI'ye direnç kalıcı ve muhtemelen irreversible idi ve tedavi öyküsü, tedaviyi basitleştirici karar almadan önceki en önemli unsurdur. Çalışmamızda başarısızlık bulunan bütün hastalarda genellikle efavirenz içeren yeni bir tedavinin antiviral etkinliği yeniden tesis ettiğini bulduk.

NRTI ile birlikte PI içermeyen ART'li rejimlere transfer veya abakavir ve tedavinin kesilmesi uzun dönemli metabolik etkileri azaltma ve/veya tedaviye uyumu artırma amacına yönelmiş stratejilerdir. Diğer çalışmalarla uyumlu bir biçimde, trigliserit ve LDL kolesterolün hızla düştüğünü bulduk.^{10,11,28} Bununla birlikte İsviçre'deki çalışmanın aksine HDL kolesterolün yükseldiğini fakat WHR veya vücut ağırlığı gibi beden ölçülerinde iyileşmeye ilişkin bulguların mevcut olmadığını gördük.¹¹

Sonuçta bu gözlemsel çalışma abakavirin iyi tolere edildiğini göstermiştir. Non supresif NRTI tedavisi öyküsü olan hastalarda abakavire dayalı ART'ye dayalı bir basitleştirme sık izlem talebi yarattığından, bundan kaçınılmalıdır. hemen hemen 3 yıllık etkili viral supresyona rağmen RT mutasyonları varlığını sürdürmektedir ve bu durum viral latency sırasında dinlenen lenfositlerde

proviral DNA'nın uzun süre korunduğu düşüncesini akla getirmektedir. Abakavire dayalı ART esnasında V118I Rt mutasyonu ve viral rebound arasındaki birlikteliğe ilişkin ilk bulgularımız klinik ortamda rapor edilmiştir. Uzun erimli viral supresyonu tehlikeye düşürmemek için ART basitleştirmesi için uygun hastaların seçimi büyük bir çabayı gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mocroft A, Vella S, Benfield T, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet* 1999;352: 1725-30.
2. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann G, Chisholm D, Cooper D. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999;353:2093-105.
3. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12(7):F51-8.
4. Koppel K, Bratt G, Eriksson M, Sandström E. Serum lipid levels associated with increased risk for cardiovascular disease is associated with highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV-1 infection. *International Journal of STD & AIDS* 2000;11:451-5.
5. Miller K, Joes E, Yanovski J, Shankar R, Feuerstein I, Falloon J. Visceral abdominal- fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet* 1998;351:871-5.
6. Safrin S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS* 1999;13: 2493-505.
7. Mauss S. HIV-associated lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000;14(Suppl 3):197-207.
8. Maggi P, Serio G, Epifani G, Fiorentino G, Saracino A, Fico C, et al. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS* 2000;14:123-8.
9. Sandström E, Uhnöo I, Ahlqvist-Rastad J, Bratt G, Berglund T, Gisslen M, et al. Swedish Consensus Group. Antiretroviral treatment of human immunodeficiency virus infection: Swedish recommendations. *Scand J Infect Dis* 2003;35(3):155-67.
10. Katlama C, Fenske S, Gazzard B, Lazzarin A, Clumeck N, Mallolas J, et al. The AZL30002 European study team TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir™ (abacavir-lamivudine-zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. *Hiv Med* 2003 Apr;4(2):79-86.
11. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, Furrer H, Chave JP, Yerly S, et al. Swiss HIV Cohort Study. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents and Chemotherapy* Jan 2002;46:1:89-94.

12. Wahlberg J, Albert J, Lundeberg J, Cox S, Wahren B, Uhlen M. Dynamic changes in HIV-1 quasispecies from azidothymidine (AZT)-treated patients. *Faseb J* 1992;6: 2843-7.
13. Brun-Vezinet F, Descamps D, Ruffault A, Masquelier B, Calvez V, Peytavin G, et al. Clinically relevant interpretation of genotype for resistance to abacavir. *AIDS* 2003;17:1795-802.
14. Katlama C, Clotet B, Plettenberg A, Jost J, Arasteh K, Bernasconi E, et al. The role of abacavir (ABC, 1592) in antiretroviral therapy-experienced patients: results from a randomized, double-blind trial. CNA3002 European Study Team. *AIDS* 2000;14:781-9.
15. Walter H, Schmidt B, Werwein M, Schwingel E, Korn K. Prediction of abacavir resistance from genotypic data: impact of zidovudine and lamivudine resistance in vitro and in vivo. *J Infect Dis* 2002;185(7):898-904.
16. Tisdale M, Alnadaf T, Cousens D. Combination of mutations in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase required for resistance to the carbocyclic nucleoside 1592U89. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1997;41:1094-8.
17. Miller V, Ait-Khaled M, Stone C, Griffin P, Mesogiti D, Cutrell A, et al. HIV-1 reverse transcriptase (RT) genotype and susceptibility to RT inhibitors during abacavir monotherapy and combination therapy. *AIDS* 2000;14: 163-71.
18. Shirasaka T, Kavlick M, Ueno T, Gao W, Kojima E, Alcaide M, et al. Emergence of human immunodeficiency virus type 1 variants with resistance to multiple dideoxynucleosides in patients receiving therapy with dideoxynucleosides. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92: 2398-402.
19. Fatkenheuer G, Theisen A, Rockstroh J, Grabow T, Wicke C, Becker K, et al. Virologic treatment failure of protease inhibitor therapy in an unselected cohort of HIV-infected patients. *AIDS* 1997;11:F113-6.
20. Paris D, Ledergerber B, Weber R, Jost J, Flepp M, Opravil M, et al. Incidence and predictors of virologic failure of antiretroviral triple-drug therapy in a community-based cohort. *AIDS Research & Human Retroviruses* 1999;15: 1631-8.
21. Balotta C, Violin M, Monno L, Bagnarelli P, Riva C, Facchi G, et al. Prevalence of multiple dideoxynucleoside analogue resistance (MddNR) in a multicentre cohort of HIV-1-infected Italian patients with virologic failure. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:232-40.
22. Khanna N, Klimkait T, Schiffer V, Irigoyen J, Telenti A, Hirschel B, et al. Salvage therapy with abacavir plus a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor and a protease inhibitor in heavily pre-treated HIV-1 infected patients. *Swiss HIV Cohort Study. AIDS* 2000;14:791-9.
23. Romano L, Venturi G, Bloor S, Harrigan R, Larder BA, Major JC, et al. Broad nucleoside-analogue resistance implications for human immunodeficiency virus type 1 reverse-transcriptase mutations at codons 44 and 118. *J Inf Dis* 2002;185(7):898-904.
24. Montes B, Segondy M. Prevalence of the mutational pattern E44D/A and/or V118I in the reverse transcriptase (RT) gene of HIV-1 in relation to treatment with nucleoside analogue RT inhibitors. *J Med Virol* 2002; 66(3):299-303.
25. Gonzales M, Wu T, Taylor J, Belitskaya I, Kantor R, Israelski D, et al. Extended spectrum of HIV-1 reverse transcriptase mutations in patients receiving multiple nucleoside analogue inhibitors. *AIDS* 2003;17:791-9.
26. Girouard M, Diallo K, Marchand B, McCormick S, Wainberg MA, Gotte M. The V118I mutation in the reverse transcriptase of HIV-1 diminishes the incorporation of multiple nucleoside analogue inhibitors. *Antiviral Therapy* 2002;7(2):24-5 Abstr. no.26.
27. Persaud D, Pierson T, Ruff C, Finzi D, Chadwick K, Margolick J, et al. A stable latent reservoir for HIV-1 in resting CD4-Tlymphocytes in infected children. *J Clin Invest* 2000;105:995-1003.
28. Lafeuillade A, Clumeck N, Mallolas J, Jaeger H, Livrozet JM, Ferreira Mdo S, et al. On behalf of the European Trizal team. Comparison of metabolic abnormalities and clinical lipodystrophy 48 weeks after switching from HAART to trizivir trade mark vs continued HAART: The Trizal Study. *HIV Clin Trials* 2003;Jan-Feb;4(1):37-43.

Orijinal İngilizce şekli Türkiye Klinikleri tarafından tercüme edilmiştir. Türkçeye tercümesinin doğruluğundan Türkiye Klinikleri sorumludur, Taylor&Francis sorumluluk kabul etmemektedir.

Translated by Türkiye Klinikleri Publishing House from the original English language version. Responsibility for the accuracy of the translation in the Turkish language rests solely with Türkiye Klinikleri Publishing House and is not the responsibility of Taylor&Francis.