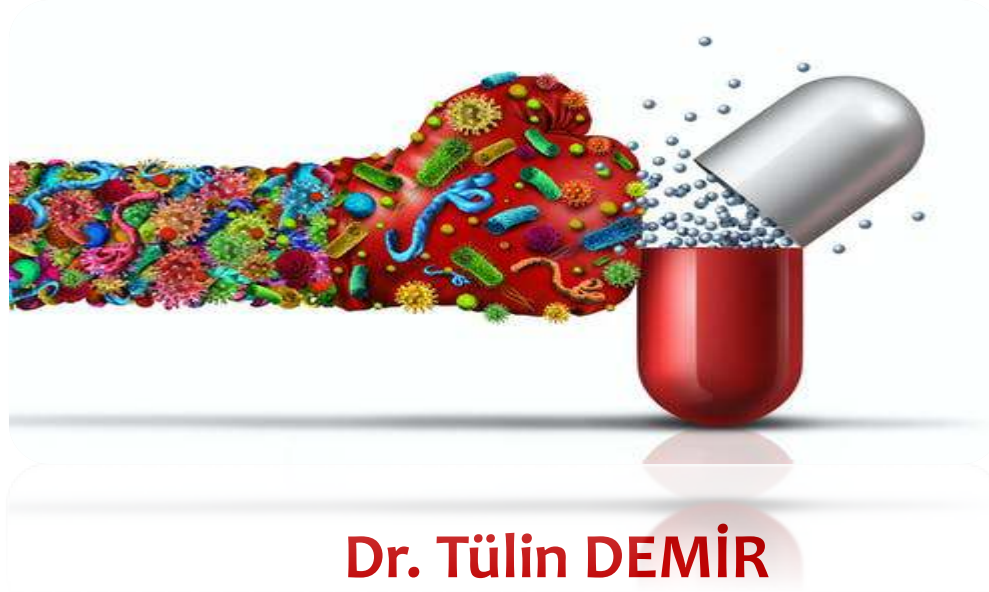




TÜRKİYE'DE HIV İLAÇ DİRENCİ



Dr. Tülin DEMİR

Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı
Ulusal HIV-AIDS Doğrulama ve Viral Hepatitler Referans Laboratuvarı
tulin.demir@saglik.gov.tr, drtulin@yahoo.com

II. Türkiye EKMUD HIV Akademisi, 3-5 Eylül 2021



HIV enfeksiyonunda tedavi hedefleri;

- Uzun süreli tam bir viral baskılama sağlanması
- İmmunolojik fonksiyonların onarılması ve korunması
- Enfeksiyon ile ilişkili morbiditenin azaltılması
- Yaşam süresi ve kalitesinin arttırması
- HIV bulaşının önlenmesi

Mevcut ART rejimleri ile henüz tam kür sağlanamamıştır

- HIV ile enfekte kişilere, HIV pozitifliği saptanır saptanmaz CD4 sayısından bağımsız **olabildiğince erken ART** başlanması önerilmekte
- Tedaviye başladıktan sonra 4-8 haftada viral yükte en az 1 log azalma = viral baskılanmayı göstermekte

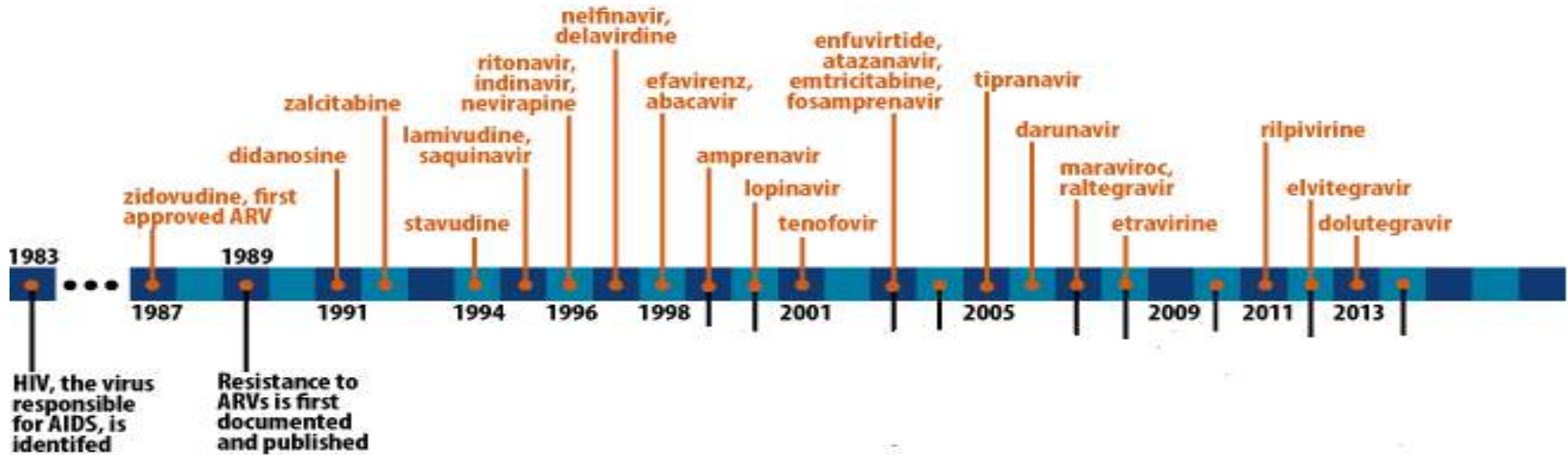
* Günthard HF, Calvez V, Paredes R, Pillay D, Shafer RW, Wensing AM, Jacobsen DM, Richman DD. Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. CID 2019;68: 177-87.

** World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>



- **İlk geliştirilen antiretroviral ajan, ZDV.....**

- ✓ 1987' de kullanıma sunuldu
- ✓ İleri evre HIV-1 enfeksiyonu olanlarda yaşam süresinde artış
- ✓ 1989' da ZDV direnç bildirimi
- HAART 1990' lı yılların ortalarında kullanıma girmesi ile birlikte AIDS ile ilişkili mortalitede %80' in üzerinde azalma





HIV ilaç direnci ART'nin kaçınılmaz bir sonucudur...

Virüse bağlı nedenler

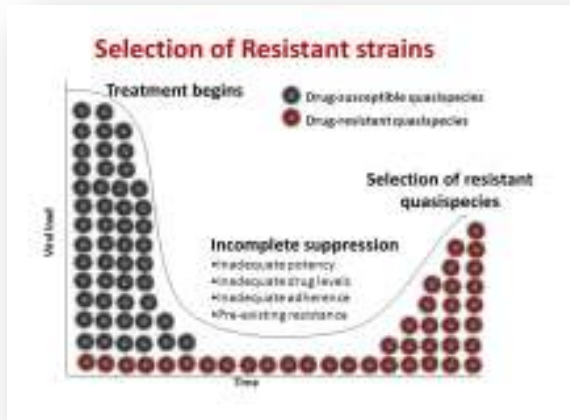
- RT enzimi nedenli hatalı sentez ve düzeltememe (1/10000)
- Mutasyon sıklığı ↑ ↑
- Hataya açık replikasyon, replikasyon kapasitesi ↑ ↑
- Rekombinasyon yeteneği ↑ varyant oluşumunda çeşitlilik (quasispecies)
- Dirençli varyantın rölatif dayanıklılığı

Hastaya bağlı nedenler

- İlaç rejimine uyum (ilacı bırakma, düzensiz kullanım)
- İlacı tolere edebilme

Antivirale bağlı nedenler

- İlacın replikasyonu tamamen engelleyebilmesi
- Farmakokinetik
- İlacın sağlanabilirliği
- **Genetik bariyer**



Ho et al. 1995; Wei et al. 1995; Coffin 1995



**İlaç direnci
temel nedeni**

=

**Antiviral ajanın
hedef proteinini
kodlayan gende
mutasyon**

- Tek bir ilaca spesifik /
çapraz direnç
- İlacın etkinliğinde artış

Direncin boyutu mutasyona bağlı

- Tek bir mutasyon dirence neden olabilir (örn. lamivudin veya nevirapine)
- İlaç aktivitesininin azalması için birden fazla mutasyon gerekebilir (PI)
- Mutasyonlar arttıkça direncin düzeyi artabilir (AZT, PI)

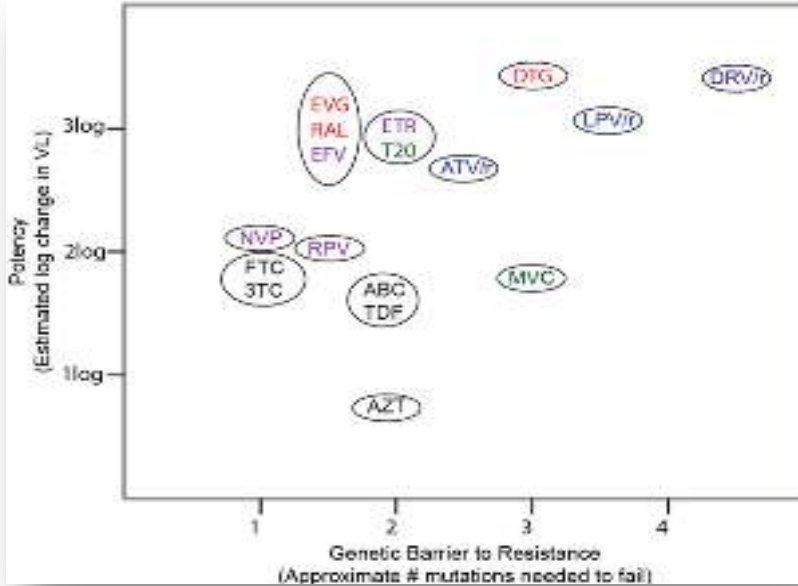


GENETİK BARIYER

Genetik bariyer=ilaç direnci gelişimi için gerekli mutasyon sayısı



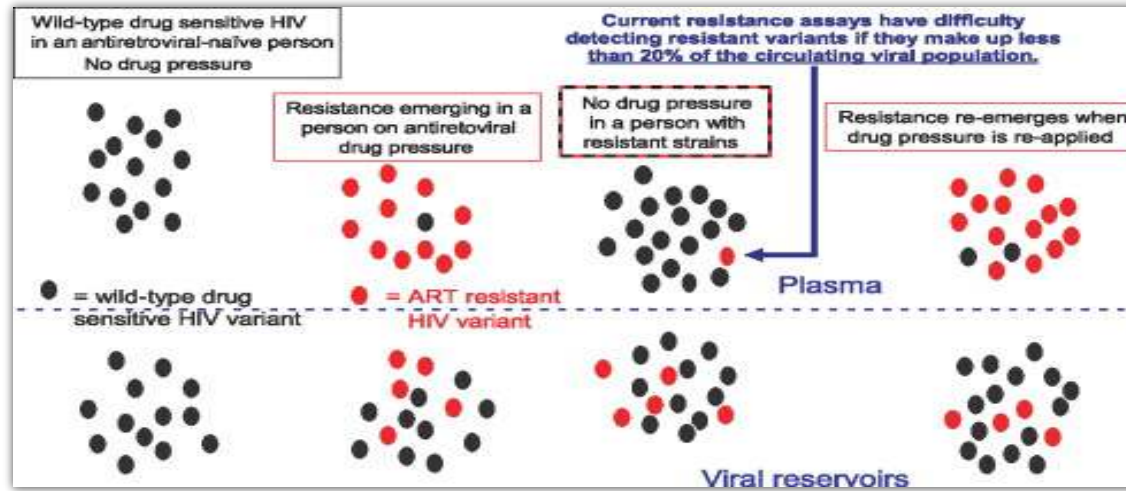
NVP, EFV: 1 mutasyon
3TC: 1 mutasyon
TDF: 1 mutasyon
AZT: 2 mutasyon
LPV/r: 4 mutasyon



- **Düşük genetik bariyer:** (1 mutasyonla bile direnç)
 - NRTI: Lamivudin, emtrisitabin
 - NNRTI: Nevirapin, efavirenz, delavirin
 - Füzyon inhibitörü: enfuvirtid
- **Orta derecede bariyer:**
 - NNRTI: etravirin
 - NRTI: didanozin, tenofovir ve abakavir
- **Yüksek genetik bariyer:**
 - Ritonavir ile güçlendirilmiş PI
 - NRTI: zidovudin ve stavudin
 - İntegraz inhibitörleri: DTG, BIC

HIV ilaç direnci=

Virüsün antiretroviral ilaç varlığına rağmen çoğalmaya devam etmesi

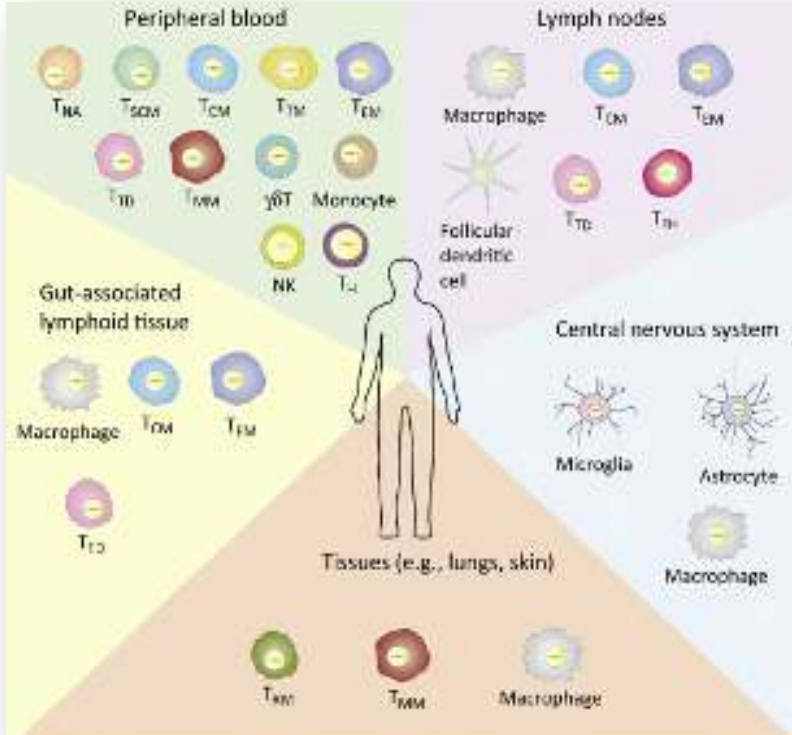


- İlaç baskısı olduğunda dominant olan dirençli virüs varyantı, ilaç kesildiğinde minör varyant haline gelebilir.
- Azınlık populasyonun dirençli olduğu ilaç kullanıldığında varyant çoğalmaya devam eder, direnç tespit edilebilir duruma gelir
- Viral rezervuarlar ise ART' den etkilenmez ve immün sistemden kaçır.



HIV rezervuarları

RETROVIRAL LATENCY



- Hastaların büyük kısmında plazmada HIV RNA tespit edilemediği durumlarda da viral replikasyonun devam ettiği belirlenmiş
- Dokularda HIV DNA ve CD+4 T lenfositlerden proviral DNA (+)

Gunthard HF et al. Evolution of envelope sequences of human immunodeficiency virus type 1 in cellular reservoirs in the setting of potent antiviral therapy. *J Virol*, 1999; 73:9404-12.

Pomerantz RJ. Reservoirs of HIV-1: The main obstacles to viral eradication. *Clin Infect Dis*. 2002; 34:91-7.



WHO HIV ilaç direnci sınıflandırması

Aktarılabilen
(Transmitted, primer,
TDR) direnç

Kazanılmış
(indüklenmiş, acquired,
ADR) direnç

Pretreatment direnç (PDR)

- Daha önce ARV almayan kişilerde dirençli virüs ile enfeksiyon

- **En önemli tip:**

- Prevalans **%6-11**

- Doğal direnç (Intrinsic resistance): HIV-2, NNRTI doğal direnci)

- **En sık direnç tipi**
- **ARV alımı sırasında viral replikasyonun izlenmesi**

- Daha önce ARV almamış kişilerde tedavi başladığında (TDR)

- Daha önce ARV almış kişilerde ilk tedavide veya tekrar tedaviye başladığında (ADR)

- TDR+ADR de olabilir.

- Anneye ART verilmesi, prep alan kişiler gelişebilir

* HIV Drug Resistance Report 2019. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019 (WHO/CDS/HIV/19.21). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

* Günthard HF, Calvez V, Paredes R, Pillay D, Shafer RW, Wensing AM, Jacobsen DM, Richman DD. Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society—USA Panel. CID 2019;68: 177-87.



World Health Organization

Home / Newsroom / Fact sheets / Detail / HIV Drug Resistance

HIV Drug Resistance

18 November 2020

Key facts

- In 2019, an estimated 67% of people living with HIV globally received antiretroviral treatment.
- Up to 26% of people initiating treatment are infected with a virus carrying resistance to first-line drugs (such as efavirenz).

- 2019' da dünya genelinde HIV pozitif bireylerin %67' sine ART başlanmış
 - Tedavi başlananlarda birinci basamak ilaçlara **aktarılabılır direnç %26**
 - HIV pozitif anne bebeklerinde direnç %69
- NNRTI direncinde artış nedeniyle hızlı bir şekilde yeni tedavi rejimlerine geçiş (dolutegravir-bazlı) önerilmekte

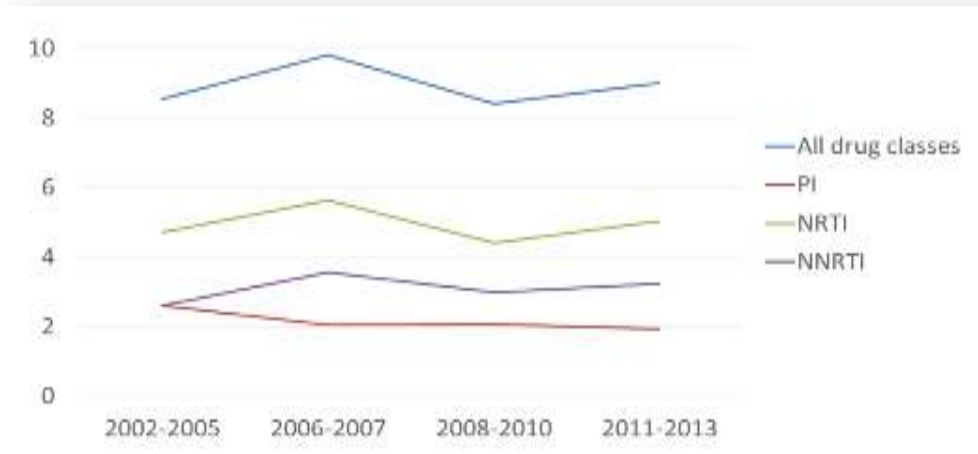
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-drug-resistance>

II. Türkiye EKMUD HIV Akademisi, 3-5 Eylül 2021



Aktarılabilen direnç (TDR)

- Tüm direnç tipleri arasında en önemli sorun
- En sık NRTI>NNRTI>PI>INST
- Naive hastalarda ABD %11-24.5, Avrupa'da %6-11 arasında ve genelde stabil
- İngiltere'de değişken; 2002 %14 → 2009 %9 → 2013 %6.6
- İsviçre'de "Swiss cohort" 2000-2013 arasında %2.2-15.5
- Almanya'da %9.2 (RESINA study, n=2078)
- İngiltere, 2014-2016 yılları arasında (n=655) %8, PI %2.4, NRTI %3.4, NNRTI %2.9



SPREAD Program HIV molecular surveillance in Europe

Sapozhnikov j et al. HIV Medicine 2017; 18:756-63.
Tostevin et al. HIV Med 2017; 18:204-13
Vella S, et al. Clin Infect Dis 2005; 41: 239-246
Wensing AM, et al. J Infect Dis 2005; 192: 958-966
Weinstock HS, et al. J Infect Dis. 2005; 189: 2174-2180.
Oette et al. Intervirology 2012; 55:154-159.
Chen et al. BMC Infect Dis 2012; 12: 382
Mbisa JL et al. J Antimicrob Chemother 2020; 75: 3311-18.

II. Türkiye EKMUD HIV Akademisi, 3-5 Eylül 2021



İntegraz inhibitör Direnci

- InSTI TDR nadir..... Baseline InSTI direnç testi rutinde önerilmiyor
- Swiss cohort, İngiltere ve SPREAD çalışma grubunda
- İngiltere, AHI, 2014-2016 yılları arası örnekler (n=655); InSTI TDR yok
- **TDR riski olan seçilmiş hastalarda, NRTI veya birden fazla sınıf ilaç direnci olan hastalarda InSTI direnç testi önerilir**

Tostevin et al. HIV Med 2017; 18:204-13.,

Scherrer et al. J Infect Dis 2016; 214: 399-402,

Stekler et al. Antivir Ther 2015; 20:77-80.

Boyd et al. Antivir Ther 2011, 16: 257-61

Casadella et al. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 2885-88.

Mbisa JL et al. J Antimicrob Chemother 2020; 75: 3311-18.

Koullias et al. Clin Infect Dis 2017; 65: 1274-81.



Table 2. Summary of Selected Prevalence Studies of TDR Mutations in Resource-rich Settings

Study Name and Citation	Country/Region	Sample Size	Drug-naïve Population (Years Studied)	Prevalence of TDR Against Any Respectively Specific Drug Classes [No. (%)]				
				Any	NNRTI	nRTI	PI	InSTI
SPREAD Program [10]	Europe	4140	Chronically infected ^{a,b} (2008–2010)	344 (8.3)	120 (2.9)%	186 (4.5)	83 (2)	NR
Robert Koch Institute [11]	Germany	809	Recently infected (2013–2014)	87 (10.8)%	21 (2.6)	37 (4.6)	24 (3)	NR
UK-CHIC [12]	United Kingdom	3 527 101 for InSTI testing	Chronically ^a infected (2013)	233 (6.6)	116 (3.3)	124 (3.5)	60 (1.7)	0 (0)
ANRS PRIMO study [13]	France	1318	Recently infected (2007–2012)	154 (11.7)	51 (3.9)	69 (5.2)	33 (2.5)	NR
START Trial [14]	Europe/United States/ Australia	1869 ^{a,d}	Chronically ^a infected (2009–2013)	188 (10.1)	85 (4.5)	75 (4)	52 (2.8)	NR
CASCADE [15]	Europe (95%), Canada (1%), Australia 1%), sub-Saharan Africa (3%)	4717	Recently infected (1996–2012)	515 (11)	85 (3.9)	280 (5.9)	144 (3.1)	NR
SHCS [16]	Switzerland	1316	Chronically ^a infected (2008–2014)	NR	NR	NR	NR	0 (0)
Stekler et al., 2015 [17]	United States (Seattle)	82	Chronically ^a infected (2007–2012)	NR	NR	NR	NR	0 (0)

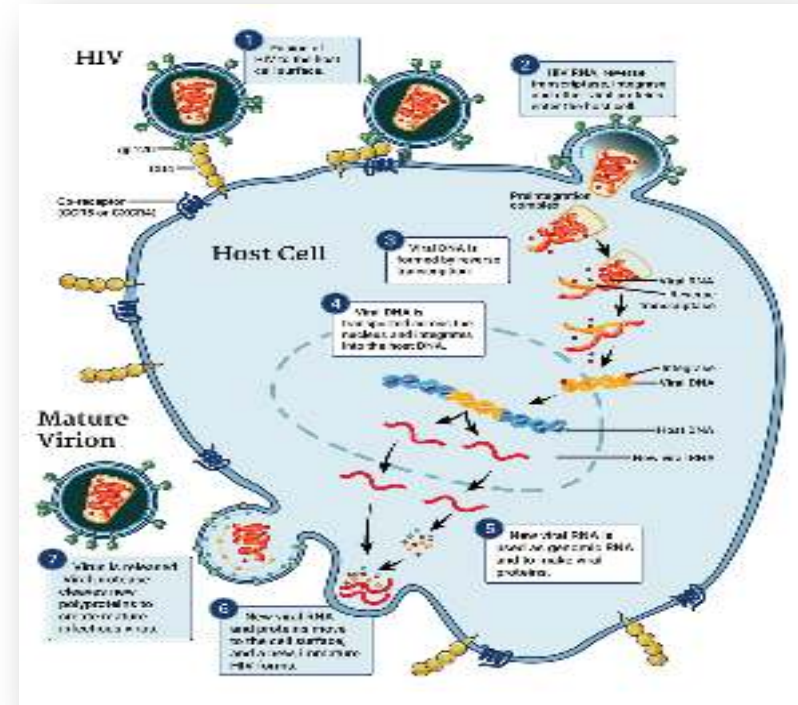
Günthard HF, CID 2019; 68. Human Immunodeficiency Virus Drug resistance: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel.

II. Türkiye EKMUD HIV Akademisi, 3-5 Eylül 2021



Antiretroviral ajanlar

1. Füzyon inh.
2. CCR-5 ko-reseptör antagonistleri
3. NRTI
4. NNRTI
5. İntegraz inh.
6. Proteaz inh.





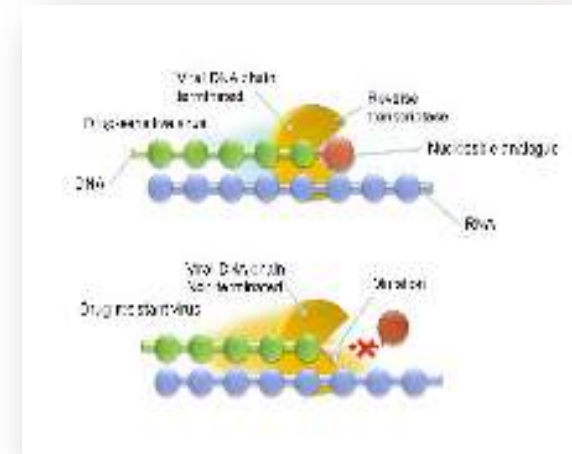
NRTI Direnci

- RT işlevini bloke eder ve çift sarmallı viral DNA sentezini önler, böylece HIV'in çoğalmasını önler
- Viral DNA zincirinde **zincir sonlandırıcı**

En sık mutasyonlar

M184V/I (3TC, FTC)

K65R (Tenofovir, ddC, d4T, ABC)



Major Nucleoside RT Inhibitor (NRTI) Resistance Mutations

Consensus	Discriminatory Mutations					Thymidine Analog Mutations (TAMs)						MDR Mutations	
	184	65	70	74	115	41	67	70	210	215	219	69	151
	M	K	K	L	Y	M	D	K	L	T	K	T	Q
3TC	VI	R										Ins	M
FTC	VI	R										Ins	M
ABC	VI	R	E	VI	F	L			W	FY		Ins	M
DDI	VI	R	E	VI		L			W	FY		Ins	M
TDF	***	R	E		F	L		R	W	FY		Ins	M
D4T	***	R	E			L	N	R	W	FY	QE	Ins	M
ZDV	***	***	*	*		L	N	R	W	FY	QE	Ins	M

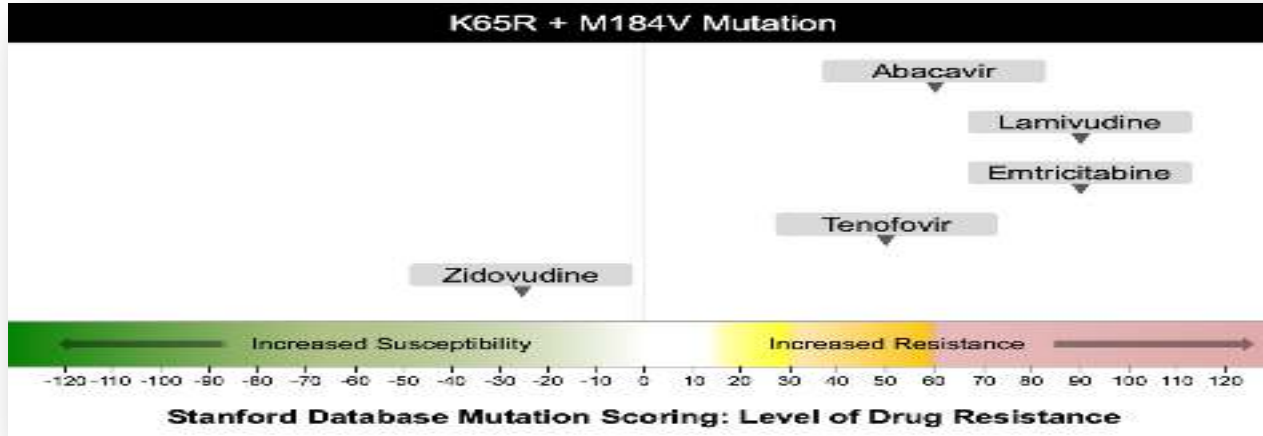


M184V/I

- Lamivudine (3TC) / emtricitabine (FTC) içeren rejimlerle hızla gelişir... **yüksek düzey direnç (>100 kat)**
- Tenofovir, zidovudin, d4T artmış duyarlılık
- ABC ve ddL' ye düşük düzey direnç
- ≥ 3 TAM ile birlikte olduğunda ABC direnci artar
- TAM-2 ile birlikteyse AZT ve TDF duyarlılığı artar

K65R

- **Tenofovir**, abacavir, didanosine tedavisi aldığıında gelişir, duyarlılıkları azalır
- Tenofovire azalmış etki
- 3TC ve FTC duyarlılığı 5-10 kat azalır
- TAM ile birlikte ise AZT duyarlılığı korunur





NRTI Direnci

TAM-1: M41L, L210W, T215Y, D67N

TAM-2: D67N, K70R, T215F, K219E/Q



AZT ve d4T'yi uzaklaştırır
TDR: %3-7

- TAM'ler, **AZT ve d4T** gibi timidin analogları tarafından seçilir. Ortaya çıkmaları, 3TC'nin birlikte kullanılmasıyla gecikir.
- Tüm NRTI'lara direnç sağlar, ancak etkileri AZT, ddI, ABC ve TDF'ye 3TC'den **↑**
- **TAM sayısı ↑ arttıkça, NRTI direnci ve çapraz direnç ↑**
- ≥ 4 TAM varsa; AZT duyarlılığı > 100 kat, ABC duyarlılığı 5-7 kat ve d4T, ddI ve TDF'ye duyarlılığın 2-5 kat **↓**



NNRTI Direnci

- Tek bir nükleotid değişimi... **HLR** neden olabilir
- Yüksek düzey çapraz direnç sık (Efavirenz ve NVP)
- AZT veya ddL dirençli izolatlar seçilerek NVP veya delavirine direnç gösterebilir.
- TDR: %5-7

En sık mutasyonlar: K103N, Y181C

En sık direnç: L100, K101, K103, E138, V179, Y181, Y188

Major Non-Nucleoside RT Inhibitor (NNRTI) Resistance Mutations

Consensus	100	101	103	106	138	181	188	190	230
	L	K	K	V	E	Y	Y	G	M
DOR	I	EP		AMI		CIV	LHC	SE	L
EFV	I	EP	NS	AM		CIV	LCH	ASE	L
ETR	I	EP			AGKQ	CIV	L	ASE	L
NVP	I	EP	NS	AM		CIV	LCH	ASE	L
RPV	I	EP			AGKQ	CIV	L	ASE	L



Proteaz inhibitör Direnci

En sık mutasyonlar:

D30N, G48V, I50V, V82A, I84V

- Tüm PI benzer kimyasal yapıda ve çapraz direnç sık
- Proteaz genindeki mutasyonlar "**major**" ve "**minor**"
- Minor mutasyon: Daha geç ortaya çıkar ve tek başına duyarlılığı etkilemez. Bazen major mutasyonu olan virüste replikasyon özelliğini artırıcı etki gösterir

Major Protease Inhibitor (PI) Resistance Mutations

Consensus	30	32	33	46	47	48	50	54	76	82	84	88	90
	D	V	L	M	I	G	I	I	L	V	I	N	L
ATV/r		I	F	IL	V	VM	L	VTALM		ATFS	V	S	M
DRV/r		I	F		VA		V	LM	V	F	V		
FPV/r		I	F	IL	VA		V	VTALM	V	ATSF	V		M
IDV/r		I		IL	V			VTALM	V	AFTS	V	S	M
LPV/r		I	F	IL	VA	VM	V	VTALM	V	AFTS	V		M
NFV	N		F	IL	V	VM		VTALM		AFTS	V	DS	M
SQV/r						VM		VTALM		AT	V	S	M
TPV/r		I	F	IL	VA			VAM		TL	V		



İntegraz inhibitör Direnci

- **Mutasyon nadir**
- Dirence neden olan en sık mutasyonlar: **Y143, N155, Q148**

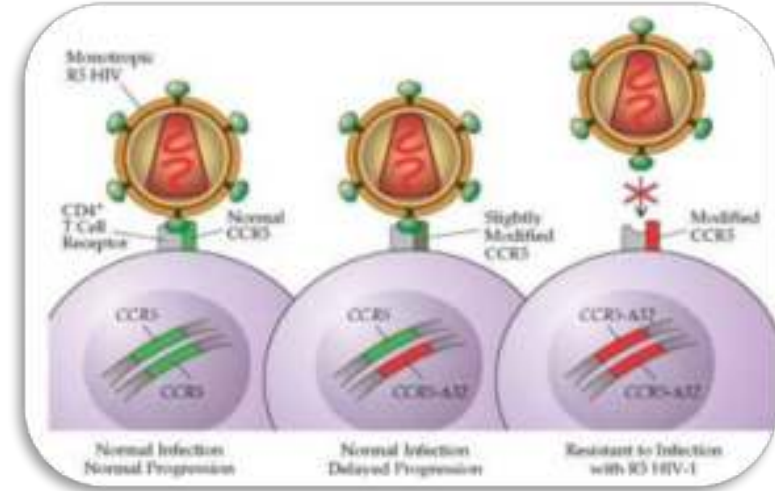
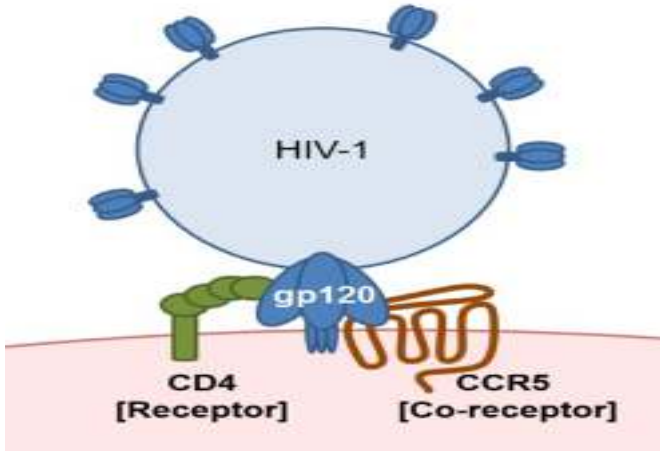
Major Integrase Inhibitor (INSTI) Resistance Mutations

<i>Consensus</i>	66	92	118	138	140	143	147	148	155	263
<i>Consensus</i>	T	E	G	E	G	Y	S	Q	N	R
Bictegravir (BIC)	K	Q	R	KAT	SAC			HRK	H	K
Dolutegravir (DTG)	K	Q	R	KAT	SAC			HRK	H	K
Elvitegravir (EVG)	AIK	Q	R	KAT	SAC		G	HRK	H	K
Raltegravir (RAL)	AIK	Q	R	KAT	SAC	RCH		HRK	H	K



Tropizm testi

- HIV gp120, CD4 ve kemokin reseptörü (CCR5 ve/veya CXCR4) kompleks oluşturur ve virüs hücre içine girer.
- CCR5 reseptör antagonistleri gp120 ve CCR5 bağlanmasını engeller.
- **Test ile tedavide CCR5 reseptör antagonistinden fayda görüp göremeyeceği belirlenir**
- **Gp 120** zarf glikoproteininin **V3** bölgesi sekanslanır → **env gen bölgesi**
- Sekans sonucu virüsün **R5** tropik olup olmadığını belirlenir → R5 tropik ise CCR reseptör inh fayda görür.



Direnç testleri ne zaman yapılmalı-1?



	IAS-USA ¹	DHHS ²	European ³	WHO ^{4,5}
Primer/Akut enfeksiyon	√	√	√	—
Post-exposure profilaksi	—	—	(ART alan kişi ile temas ya da direnç oranı \geq %5 (Avrupa'da \geq %10) ise	—
Kronik ve tedavi almamış	√	√	√	Ülkede NNRTI PDR $>$ %10 ise, DTG uygun değilse
Viral başarısızlık	√	√	√	DRV/r direnc varsa 3. kuşak ART seçimi için
Gebelik	√	√	√	—

1. Günthard H et al JAMA 2016;

2. DHHS Guideline, 2016;

3. European AIDS Clinical Society (EACS) 2016 Guidelines (V8.1);

4. WHO HIVDR response guidelines 201;

5. WHO Care and treatment guidelines, 2016.



Direnç testleri ne zaman yapılmalı-2?

HIV enfekte tüm kişilerde HIV ilaç direnç testi yapılması önerilir

	PR	RT	INT	
Yeni tanıda (tedavi başlamadan)	√	√	(√)	TDR tespiti için INSTI TDR nadir
ART alan, viral supresyon sağlanması sonrası viral yük 200 kopya/mL üzeri	√	√	√	ADR tespiti
Viral supresyon sağlanamayan durumda (ART başlandıktan 6 ay sonra)	√	√	√	ADR tespiti
NNRTI rejimli ART kesilmesi (Viral yük 500 kopya/mL üzerine çıktığında)	√	√	√	Hızlı direnç gelişimi olabilir
ART almayan kişide belirgin viral yük artışı (>0.5 log ₁₀)	√	√	(√)	DR virüsle süperenfeksiyon? Tropizm testi de önerilir

Günthard HF, CID 2019; 68. Human Immunodeficiency Virus Drug resistance: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel

II. Türkiye EKMUD HIV Akademisi, 3-5 Eylül 2021



HIV-2 ilaç direnci

- HIV-2 ile 1 milyondan fazla vaka; Batı Afrika'ya yaşayan/göç eden kişilerde sık
- HIV-1 genomundan %50'den fazla sekans farklılığı var
- HIV-2 ile enfekte hastalarda ART ve ilaç direnci ile ilgili veri kısıtlı
- **NNRTI ve füzyon inhibitörü enfuvirtide intrensik dirençlidir.**
- **PI , amprenavire direnç izlenen vakalar da bildirilmiştir.**

Menéndez-Arias L, et al. Antiviral Res 2014; 102:70–86.
Ekouevi DK, et al. BMC Infect Dis 2014;14:461.
Gottlieb GS, et al. Clin Infect Dis. 2009;48(4):476–483.
Fearon M. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2005;16(1):26–30



Direnç testleri

Fenotipik

- Farklı miktarda antiviral eklenen kültür ortamlarında virüsün üretilmesi
- Viral direncin direkt ölçümü
- Replikasyonu %50 (IC₅₀) ve %90 (IC₉₀) inhibe eden ilaç konsantrasyonu belirlenir

Genotipik

- Viral genomda belirli bölgeler/ tümü (en sık pol geni-RT, PR, INT) amplifiye edilerek sekanslanır.
- Nükleotit dizilimlerindeki değişimler, ilaç direnç mutasyonları saptanır.



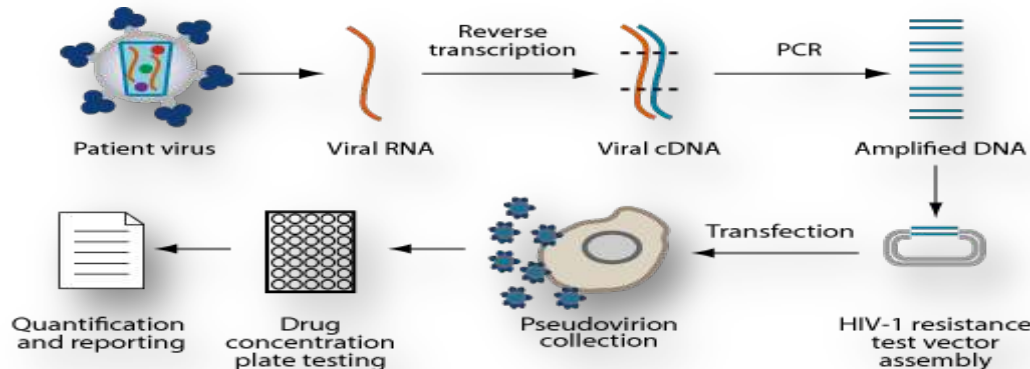
Fenotipik direnç testleri

Avantajları

- Virüs inhibisyonu için gerekli ilaç miktarı ölçülür
- İlaç mutasyonlarının kümülatif etkileri ölçülebilir
- Önceden tanımlanmamış mutasyonlar da tespit edilebilir
- Yeni ilaçlar test edilebilir

Dezavantajları

- Maliyeti yüksek
- Sonuç en erken 4 hafta
- Tüm ilaçlar için klinik cut-off belirlenmemiş
- **Minör populasyonlar tespit edilemez/nadiren tespit eder ve hatalı dirençli sonuçlar alınabilir**
- Genotip sonucu vermez





Genotipik direnç testleri

- I. **Sekans temelli testler:** Sanger, NGS
- II. **Nokta mutasyon temelli testler:** allel spesifik PCR, oligonükleotid ligation assay,...

- Fenotipik metoda göre hızlı (1-2 hafta)
- Göreceli olarak daha ucuz (\$100 - \$400)
- Teknik gereksinim daha az
- Subtip belirlenebilir



- Duyarlılık indirekt olarak ölçülür
- Testlerin yorumlanması zor
- Tüm mutasyon paternleri bilinmiyor, öz. Yeni ilaçlar
- Mixture tespitinde subjektivite
- Viral yük >500 kopya/ml üzerinde ise sonuçlar iyi
- **%20 altında minör popülasyonlarda mutasyonların tespitinde iyi değil**



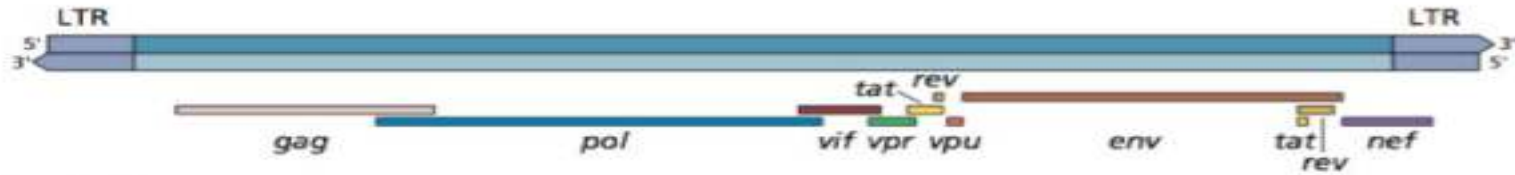


Sanger sekanslama

- **Altın standart**
- Genomdaki bölgeleri sekanslama için zincir sonlandırma metodu kullanılır.
- Elde edilen sekans HIV DB kullanılarak yorumlanır
- **Viral mutantlar total virüs miktarının >%20 ise saptanabilir**
- Ticari kitler mevcut: ViroSeq (Abbott), ATCC (USA)
- In-house testler

NGS

- Sekanslama: Ligasyonla ya da sentezle
- Duyarlılık yüksek
- Hızlı
- **%5 altındaki varyantlar tespit edilebilir... Minör populasyonların analizi klinik olarak anlamı?, hatalı direnç sonucu nedeni ilaç değişimi?**
- Biyoinformatik bilgi gerekli, yorumlama zor
- Geliştirilmesi gerekli



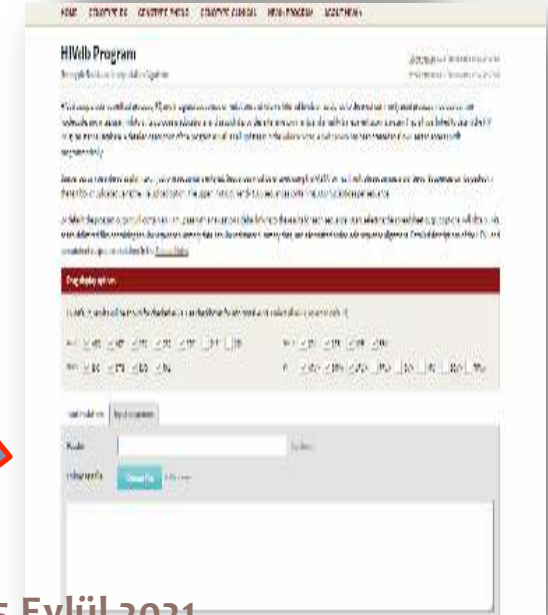
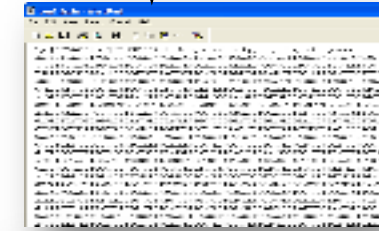
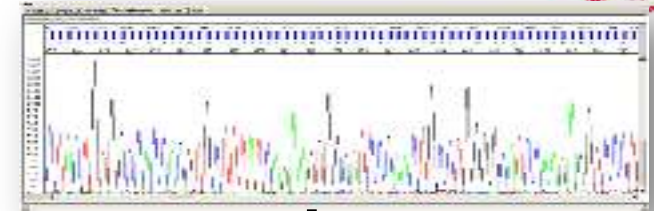
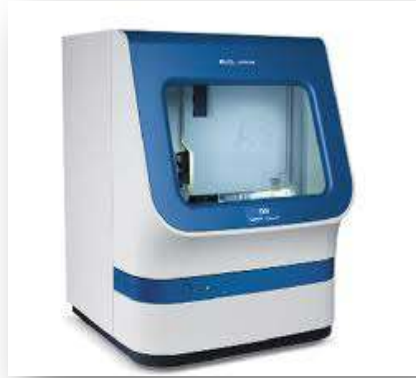
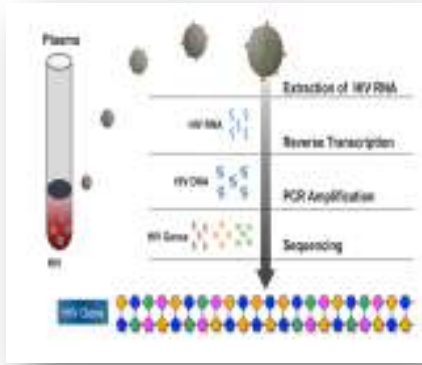


Sanger vs NGS



- Akut HIV-1 enfeksiyonlarının %70-90' ı tek bir virüs varyantı ile gelişir
- %10-30' unda düşük oranlarda azınlıkta olan varyantlar aktarılır
- Nadiren DRM taşıyan azınlık varyantlar ilaç almamış akut enfekte vakalarda bulunabilir.
- **Akut enfeksiyonda DRM taşıyan azınlık varyantların tedaviyi negatif etkilediği belirlenmemiş**
- **Bazı çalışmalarda kronik enfekte ve NNRTI (EFV, NEV) alanlarda tedavi başarısında azalma izlenmiştir. NGS??**

Abrahams MR et al. J Virol 2009 83 3556-67.
Cozzi-Lepri A et al. J Antimicrob Chemother 2015 70 930-40.
Gianella S et al. J Virol 2011; 85. 8359-67.
Metzner KJ et al. J Infect Dis 2010; 201: 1063-71.
Mrtzner KJ et al. AIDS 2014; 28. 2231-9.
Li JZ, et al. JAMA 2011; 305: 1327-35.



Direnç yorumlama kaynakları

Kurala dayalı (Rule-based)

*ANRS, France

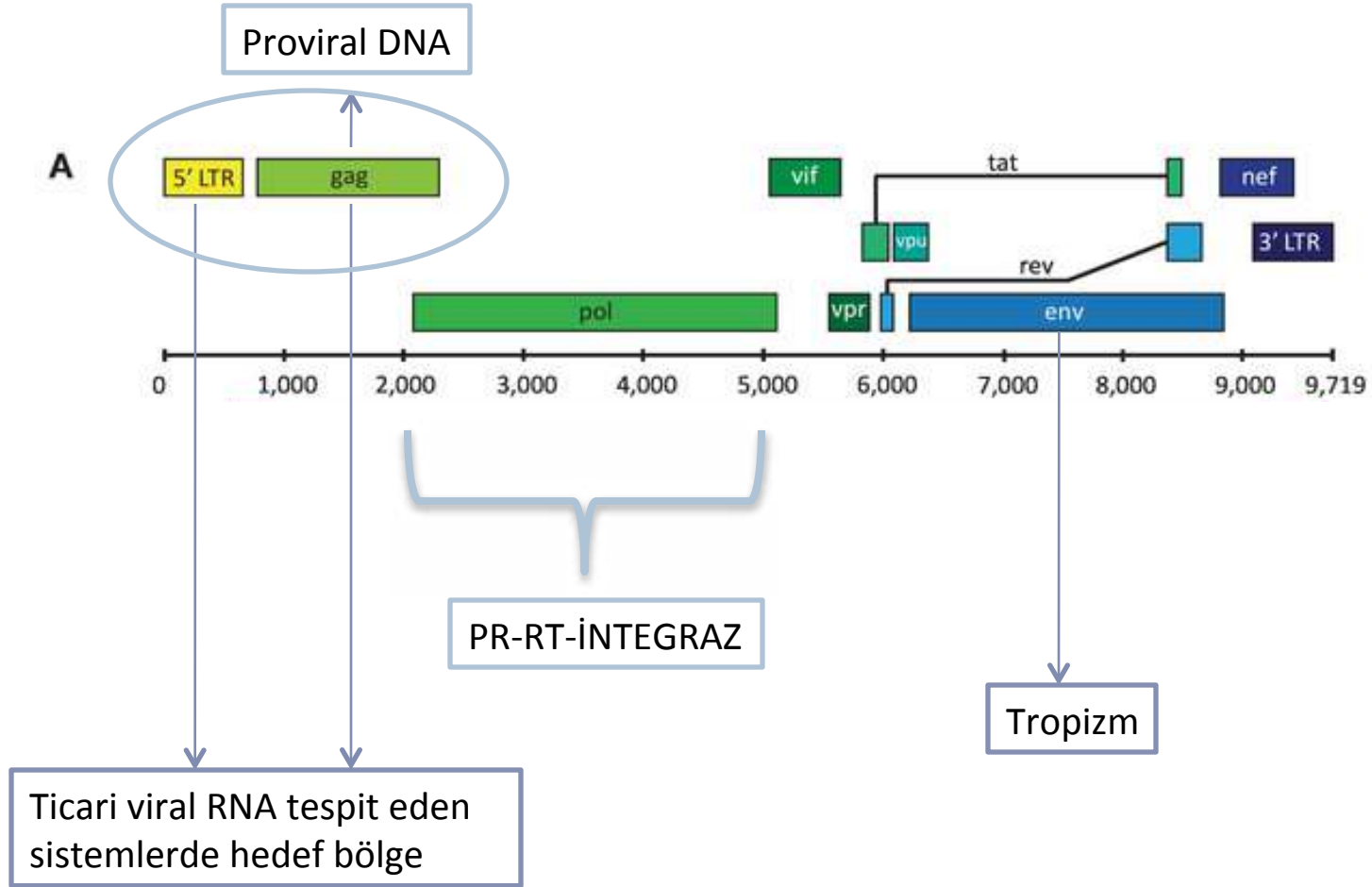
*Rega

*Stanford University, USA

Yapay zekaya dayalı (Machine-learning)

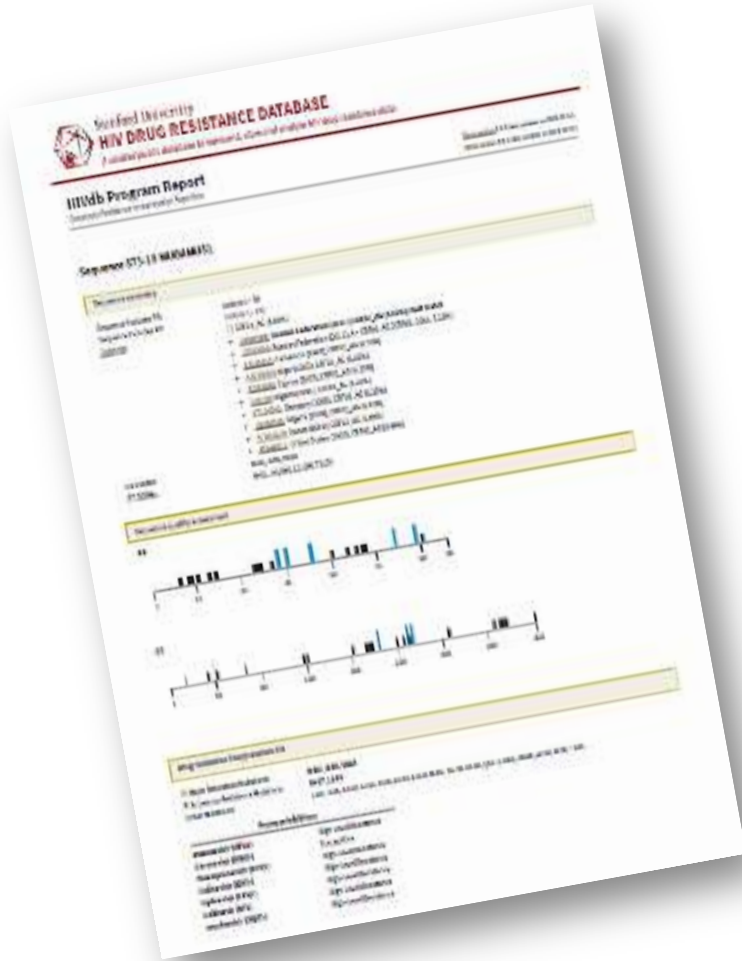


Viral genom





ilaç direnç raporlarını nasıl yorumlamalıyız?





HIVdb Program Report

Genotypic Resistance Interpretation Algorithm

Report Date: 11/11/2024 (last updated on 2024-11-11)

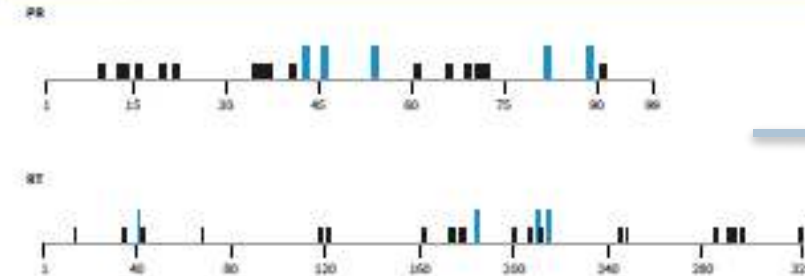
Report Version: 4.0.0 (last updated on 2024-11-11)

Sequence 573-19 MUBAMU51

Sequence summary

Sequence Includes PR:	codons 1 - 99
Sequence Includes RT:	codons 1 - 323
Subtype:	CRF01_AG (4.59%)
PR-SDRMs:	<ul style="list-style-type: none"> * J0300700: Russian Federation (2011); CRF01_AG (4.59%); best match * J03000000: Russian Federation (2011); A + CRF01_AG (CRF01_0241), 5.23% * A0300111: Cameroon (1997); CRF01_AG (6.00%) * A0300000: Niger (1997); CRF01_AG (5.02%) * J03000000: Cyprus (2005); CRF01_AG (8.25%) * J0301100: Nigeria (1991); CRF01_AG (6.35%) * J03010700: Germany (2009); CRF01_AG (5.33%) * J03010000: Nigeria (2009); CRF01_AG (5.40%) * A03001700: France (1991); CRF01_AG (5.49%) * J03000000: United States (2005); CRF01_AG (5.49%)
RT-SDRMs:	M46I, I54V, V82A
RT-DRMs:	M46I, M184I, L77I/W, T315Y

Sequence quality assessment



Drug resistance interpretation: PR

PI Major Resistance Mutations:	M46I, I54V, V82A
PI Accessory Resistance Mutations:	K43T, L89V
Other Mutations:	L30E, I32A, K14R, G16E, R20K, A22V, E25D, M26I, N37D, R41K, Q53H, M61, H69R, A72V, I73R, T91S

Protease Inhibitors

atazanavir (ATV)	High-Level Resistance
darunavir (DRV)	Susceptible
fosamprenavir (FPV)	High-Level Resistance
indinavir (IDV)	High-Level Resistance
lopinavir (LPV)	High-Level Resistance
saquinavir (SQV)	High-Level Resistance

3. Subtip

4. PR ve RT
DR

1. İncelenen bölgeler
(PR için: 10-93 aa
RT için: 41-238 aa)

2. Sekans kalitesi
değerlendirilir



HIVdb Program Report

Genotypic Resistance Interpretation Algorithm

[HIVdb version 4.2.0 \(last updated on 2019-09-12\)](#)
[HIVdb version 4.0.0 \(last updated on 2018-07-18\)](#)

Sequence PATIENT ID X

Sequence Summary

Sequence includes PR:	codons 1 - 84
Sequence includes RT:	codons 1 - 331
Subtype:	B1 (9.98%)
PR SDRMs:	B4M
RT SDRMs:	M184V, T215C

Sequence Quality Assessment

PR

RT

- Severe warning:** There are 2 stop codons in RT: L102T, G367T/C.
- Warning:** The PR sequence had 5 amino acids trimmed from its 3'-end due to poor quality.
- Warning:** The PR gene has a frameshift PR151 in the *gag*.
- Warning:** The RT gene has a frameshift RT1616 in the *pol*.
- Warning:** There are 5 unusual mutations in RT: Q32L, L169L, L283H, R294T, G387H/Q.
- Note:** There are 3 unusual mutations in PR: L33S, T242D/H, K255G/T.

HIVdb Program Report

Genotypic Resistance Interpretation Algorithm

[HIVdb version 4.2.0 \(last updated on 2019-09-12\)](#)
[HIVdb version 4.0.0 \(last updated on 2018-07-18\)](#)

Sequence PATIENT ID X

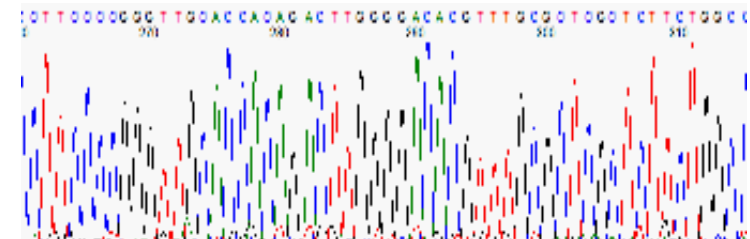
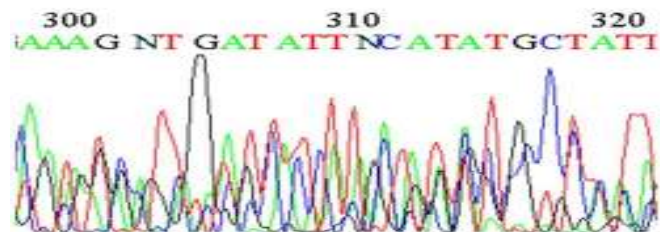
Sequence Summary

Sequence includes PR:	codons 1 - 99
Sequence includes RT:	codons 1 - 331
Subtype:	B1 (4.57%)
PR SDRMs:	None
RT SDRMs:	M184V, T215C

Sequence Quality Assessment

PR

RT





5. Proteaz direnci varlığı

Drug resistance interpretation: PR

PI Major Resistance Mutations:	M46I, I54V, V82A
PI Accessory Resistance Mutations:	K43T, L89V
Other Mutations:	L33E, L33A, K14R, G28E, K33E, A32V, E32D, M39I, N37D, R41K, Q61H, N61I, H96K, A73V, I73R, T91S

Protease Inhibitors

atazanavir (ATV)	High-Level Resistance
darunavir (DRV)	Susceptible
fosamprenavir (FPV)	High-Level Resistance
indinavir (IDV)	High-Level Resistance
lopinavir (LPV)	High-Level Resistance
nefopavir (NFV)	High-Level Resistance
saqvinavir (SQV)	High-Level Resistance

6. PI ilaç duyarlılık sonucu

Tipranavir (TPV)

Intermediate Resistance

PR comments

PI Major

- M46I/L are relatively non-polymorphic PI-selected mutations. In combination with other PI-resistance mutations, they are associated with reduced susceptibility to each of the PIs except DRV.
- I54V is a non-polymorphic PI-selected mutation that contributes reduced susceptibility to each of the PIs except DRV.
- V82A is a non-polymorphic mutation selected primarily by IDV and LPV. It reduces susceptibility to these PIs and contributes cross-resistance to each of the remaining PIs except DRV and TPV.

PI Accessory

- K43T is a non-polymorphic PI-selected accessory mutation. K43T is included in the Boehringer-Ingelheim TPV genotypic susceptibility score.
- L89V is a non-polymorphic PI-selected accessory mutation that contributes reduced susceptibility to FPV, DRV, NFV, and IDV. L89V is included in the Tibotec DRV genotypic susceptibility score. L89T is a rare non-polymorphic PI-selected mutation that has not been well studied.

Other

- L33E/V are polymorphic, PI-selected accessory mutations that increase the replication of viruses with other PI-resistance mutations.
- K28I is the consensus amino acid in subtype G and CRF01_AG. In subtypes B and C, K28I is a PI-selected accessory mutation that reduces NFV susceptibility.
- A32V/T are polymorphic, PI-selected accessory mutations that increase the replication of viruses with other PI-resistance mutations.

7. PI ile ilgili yorumlar, uyarılar

8. RT direnci varlığı

Drug resistance interpretation: RT

PI	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	SQV	TPV
None	38	8	38	38	38	38	38	8
M46I + V82A	38	8	38	38	38	38	38	8
I54V	15	8	38	15	15	38	15	28
I54V + V82A	15	8	38	15	38	38	15	8
V82A	8	15	38	38	38	38	15	8
L89V	8	5	38	5	8	38	8	8
K43T	8	8	8	8	8	38	8	38
Total	88	5	85	88	76	128	88	85

9. NRTI/NNRTI ilaç duyarlılık sonuçları

Drug resistance interpretation: RT

NRTI Resistance Mutations: M46I, M284V, L210W, T157Y

NNRTI Resistance Mutations: None

Other Mutations: P14E, V35T, K43N, S68C, V118I, D133Y, K132E, S153A, K173R, Q174K, D177C, V179V, T280A, Q287A, R211K, V245Q, E248D, T289A, E289D, V300I, I283V, P294T, C297S, S323T

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors		Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors	
abacavir (ABC)	High-Level Resistance	darunavir (DRV)	Susceptible
didanosine (DDI)	High-Level Resistance	efavirenz (EFV)	Susceptible
stavudine (D4T)	High-Level Resistance	etravirine (ETR)	Susceptible
didanosine (DDI)	High-Level Resistance	nevirapine (NVP)	Susceptible
zidovudine (ZDV)	High-Level Resistance	rilpivirine (RPV)	Susceptible
tenofovir (TDF)	Intermediate Resistance		



Mutation scoring: RT

HIVDB 8.9-1 (2019-10-25)

NRTI	ABC	AZT	D4T	DDI	FTC	3TC	TDF
K65R	45	-15	60	60	30	30	60
M184V	15	-10	-10	10	60	60	-10
Total	60	-25	50	70	90	90	50

NNRTI	DOR	EFV	ETR	NVP	RPV
E138A	0	0	10	0	15
Total	0	0	10	0	15

Mutasyon Skorları

- (1) **0–9: Duyarlı**
- (2) **10–14: Olası düşük düzey direnç (PLLR):** Büyük olasılıkla tam duyarlı, fakat değerlendirilen dizide daha önce ARV ile karşılaşmış olduğuna işaret eden mutasyonlar söz konusu
- (3) **15-30: Düşük düzeyde direnç (LLR):** Suboptimal virolojik yanıt
- (4) **30-59 : Orta düzeyde direnç (IR):** İlaç mutlaka kullanılmak isteniyorsa, ilacın genetik bariyerinin yüksek olması ya da fazla ilaç seçeneğinin bulunmaması gerekir.
- (5) **60 ve üzeri: Yüksek düzeyde direnç**



Ülkemizde durum...

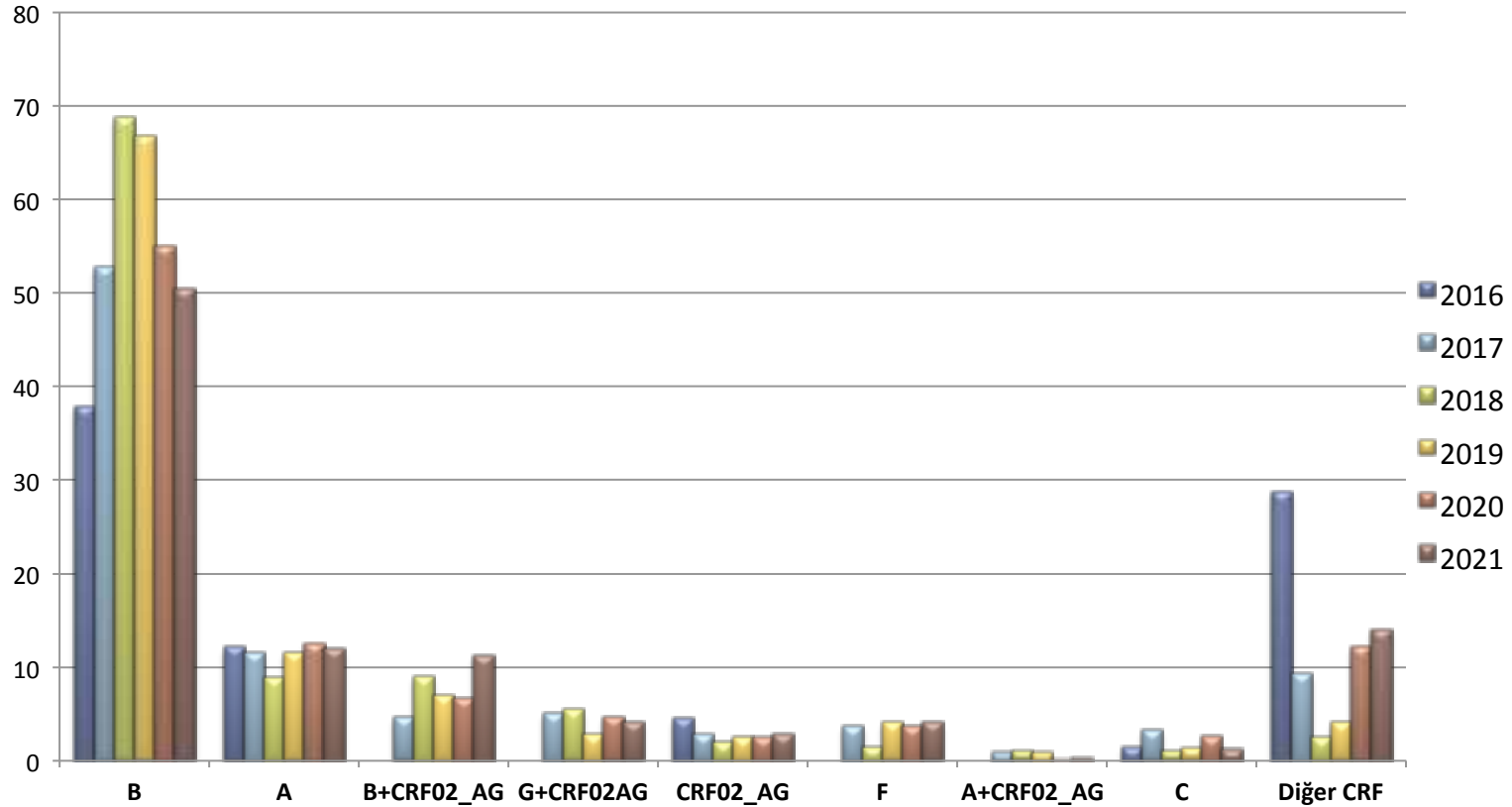
Direnç (%)								
Çalışma		Yıllar	n	Çalışma tipi	TDR	NRTI	NNRTI	PI
Sayan M ve ark.	Naive	2009-2014	774	Çok merkezli	6.7	0.7	4.1	2.1
Sayan M ve ark.	Naive	2010-2015	1306	Çok merkezli	10.1	8.1	3.3	2.3
Yalçinkaya T ve ark.	Naive	2010-2014	190	Çok merkezli		5.2	3.1	2.1
Bölükcü S ve ark.	Naive	2012-14	224		5.7			

Sayan ve ark. *J Int AIDS Soc.* 2014; 2(17)
Sayan ve ark. *AIDS Res Hum Retrovirus.* 2016; 32(1)
Yalcinkaya ve ark. *Mikrob Bult,* 2014; 48(4)



HIV subtiplerinin yıllar içinde değişimi(2016-2021) (n=2000)

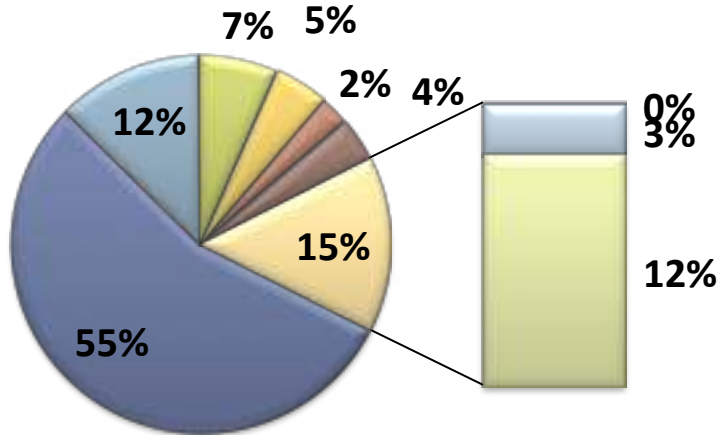
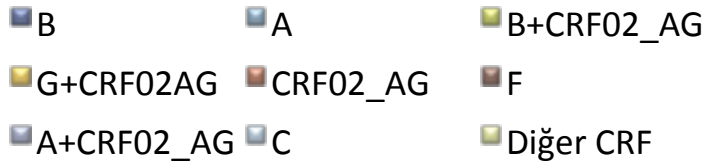
UADVHRL verileri



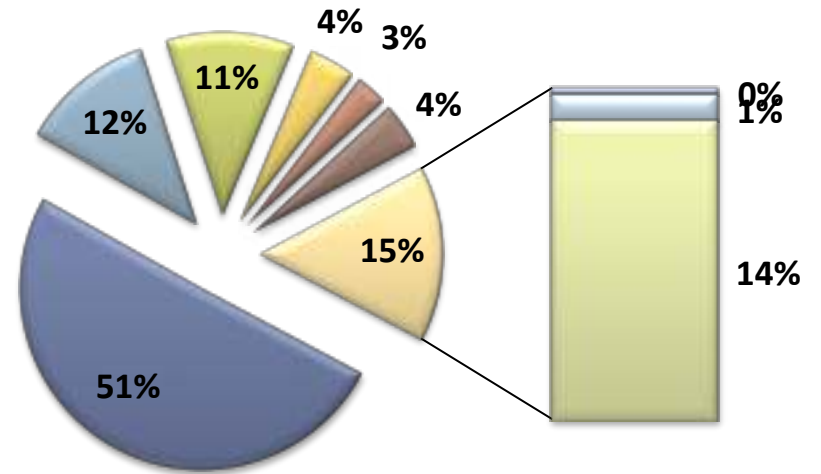


HIV subtiplerinin dağılımı (2020-21)

UADVHRL verileri:



2020

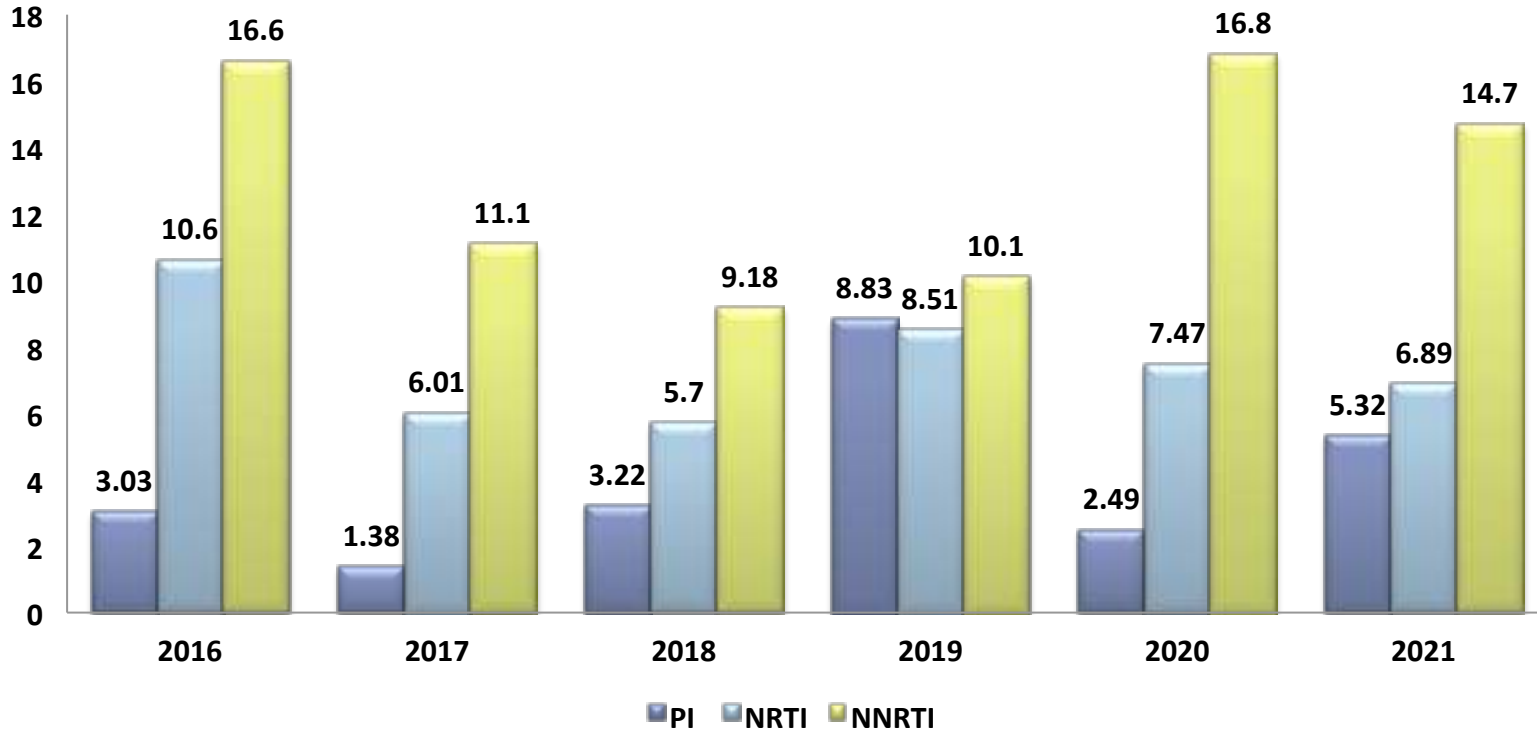


2021



PI, NRTI ve NNRTI direnç dağılımı (2016-2021)

UADVHRL verileri

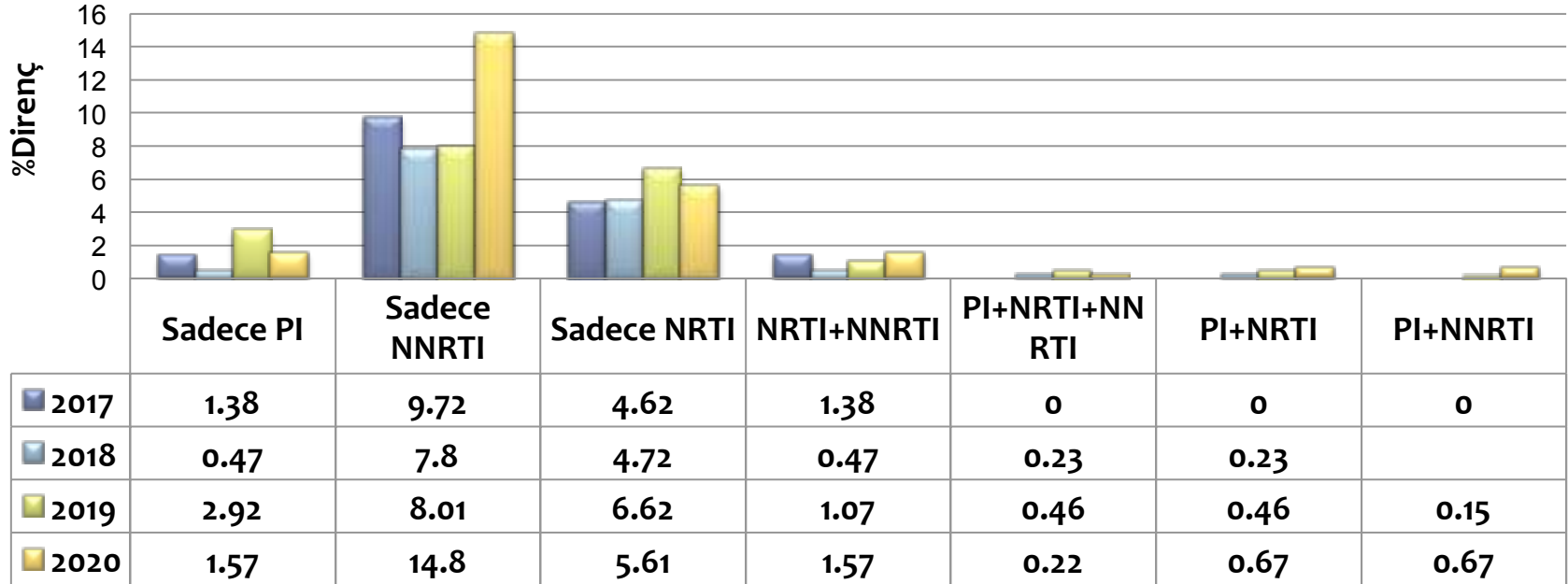


PI=Proteaz inhibitörü, NRTI=Nükleozid revers transkriptaz inhibitörü, NNRTI=Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü



PI, NRTI ve NNRTI direnç dağılımı (2017-2020) (n=1724)

UADVHRL verileri

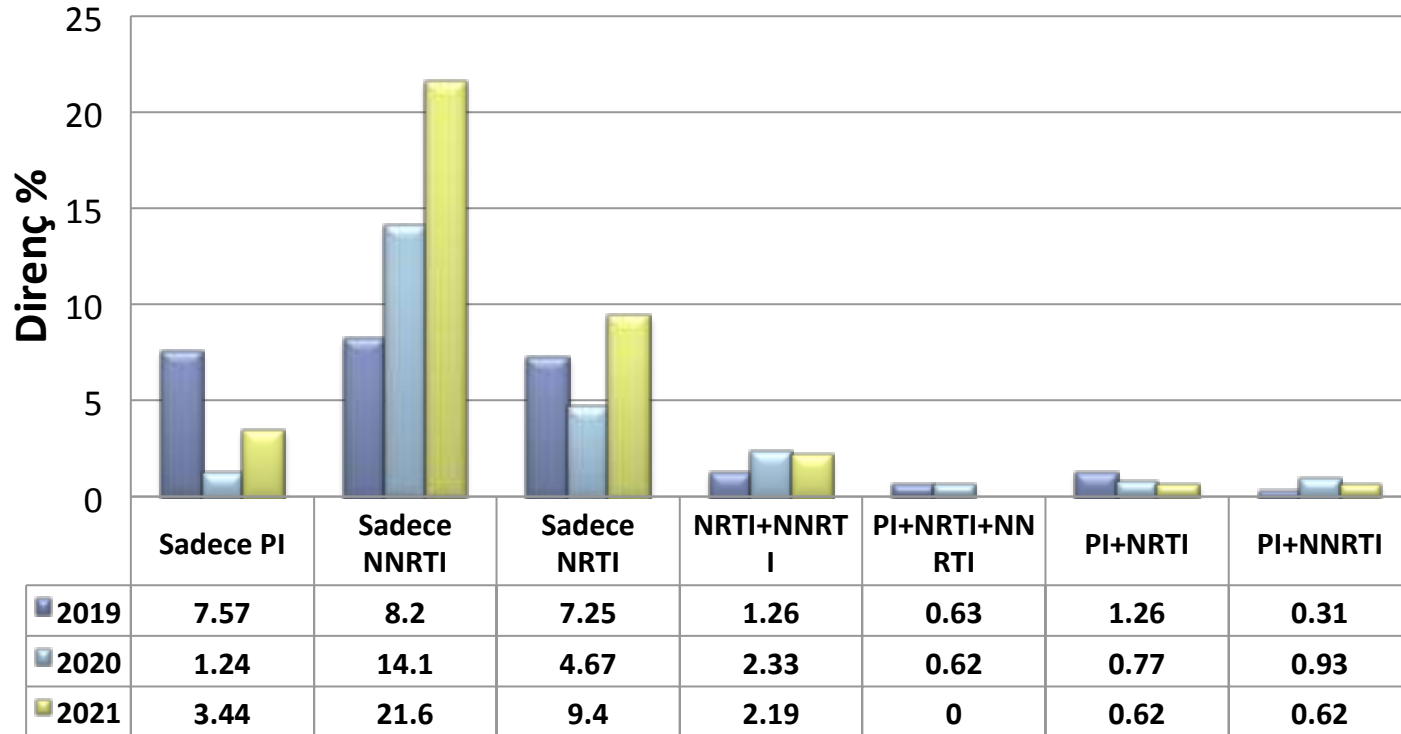


PI=Proteaz inhibitörü, NRTI=Nükleozid revers transkriptaz inhibitörü, NNRTI=Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü



PI, NRTI ve NNRTI direnç dağılımı (2019-2021) (n=1278)

UADVHRL verileri

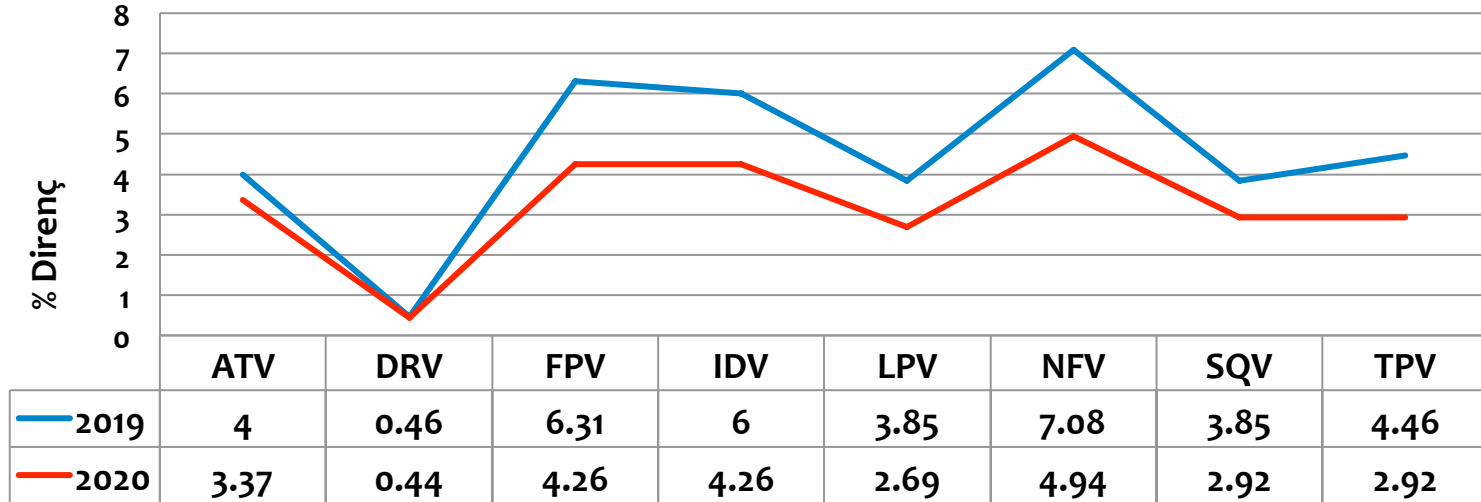


PI=Proteaz inhibitörü, NRTI=Nükleozid revers transkriptaz inhibitörü, NNRTI=Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü



PR İNHİBİTÖRLERİ DİRENÇ DAĞILIMI (2019-2020)

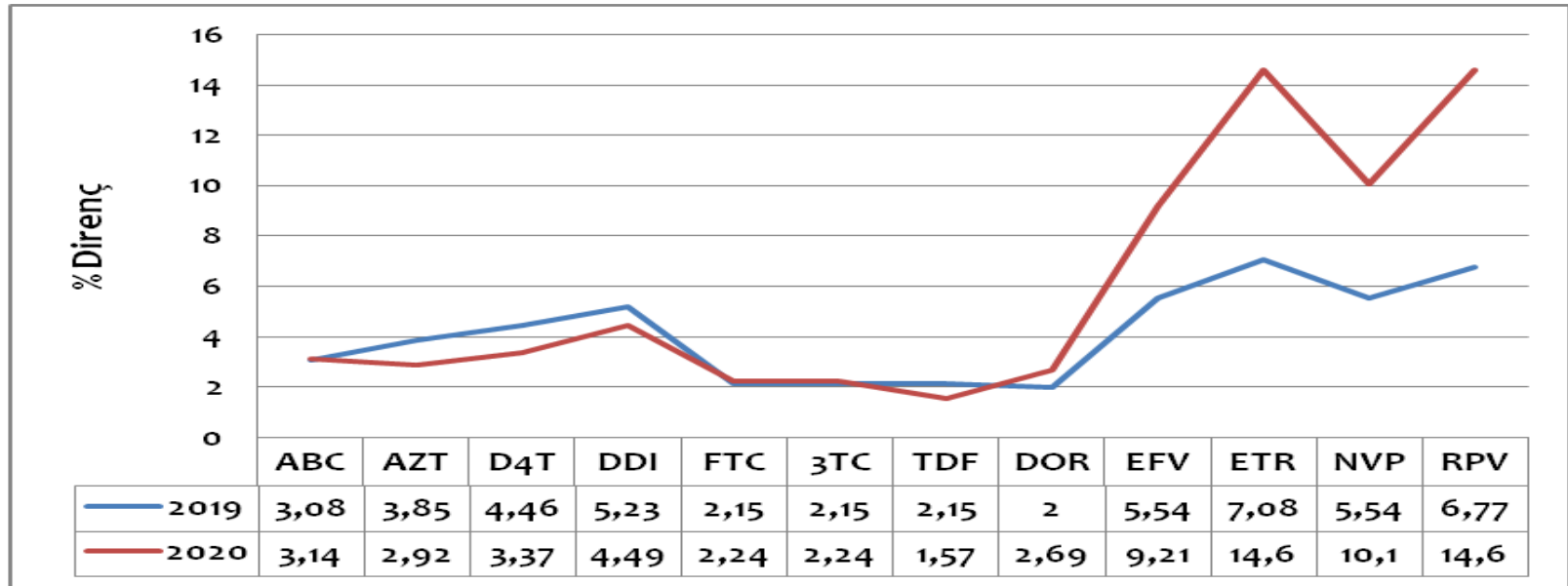
UADVHRL verileri





RT İNHİBİTÖRLERİ DİRENÇ DAĞILIMI (2019-2020)

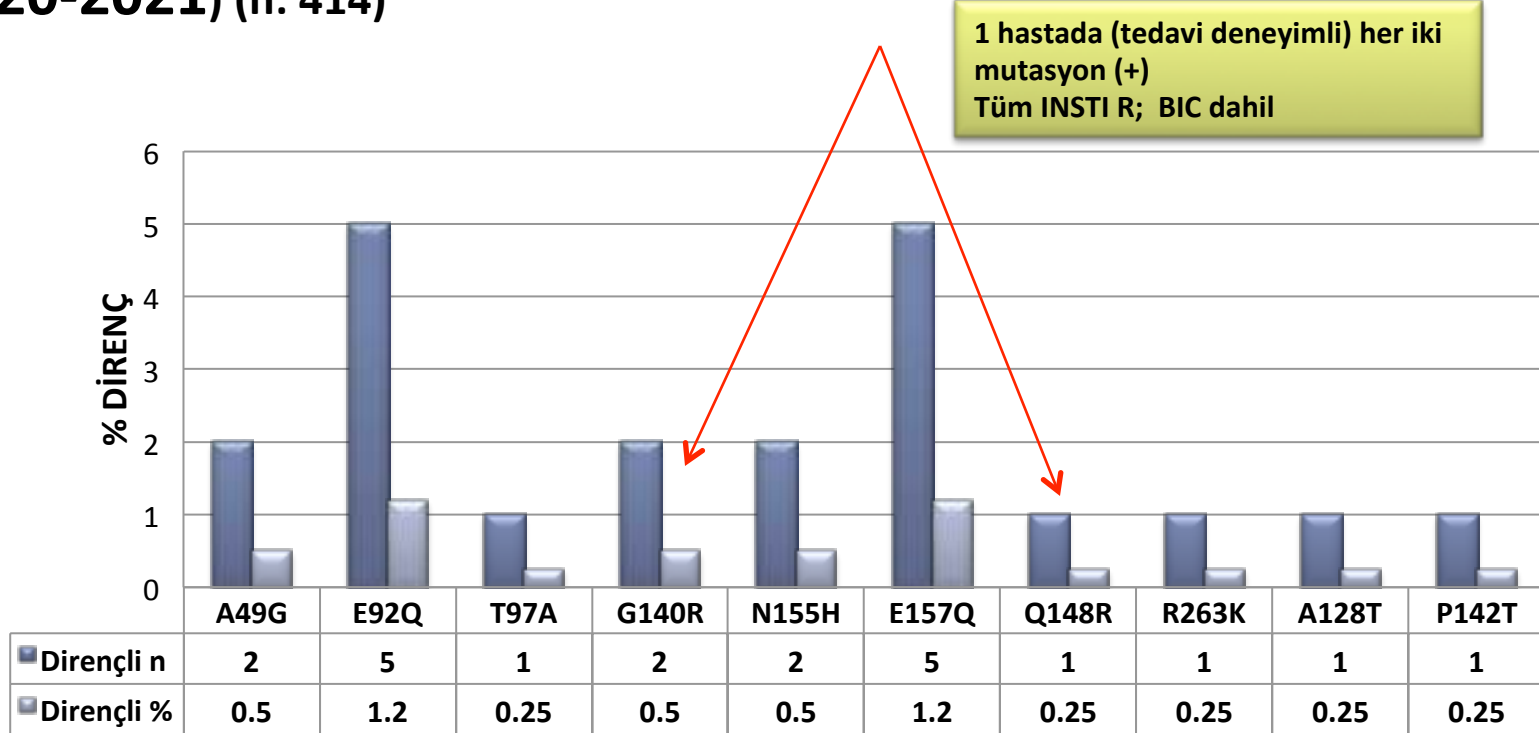
UADVHRL verileri



TAM: %2.8



İNTEGRAZ İNHİBİTÖR DİRENCİ MUTASYONLARI (2020-2021) (n: 414)



2020 yılı: Toplam 86 örnek (herhangi bir PR veya RT direnci olan örnek) 9 örnekte direnç (+)
2021 yılı: PR-RT direnç durumundan bağımsız; 12 örnekte direnç (7 örnekte diğer direnç paterni yok)
*** Dirençli olan tüm örnekler tedavi deneyimli hastalardan (acc INSTI taşıyan 7 hasta naive)



Direnç testlerinde kısıtlamalar

- Sadece tespit edilebilir viral yük varlığında yapılabilir**
- ****Proviral DNA ile ART yapılabilir. Viral yükten bağımsız ancak dirençli populasyon saptama oranı daha düşük??
- Kalite kontrol takibi sıkıntılı
- Azınlık populasyonlar tespit edilememekte, baskın suş üzerinden sonuç verilmekte
- Duyarlılık klinik etkinlikle aynı anlama gelmez

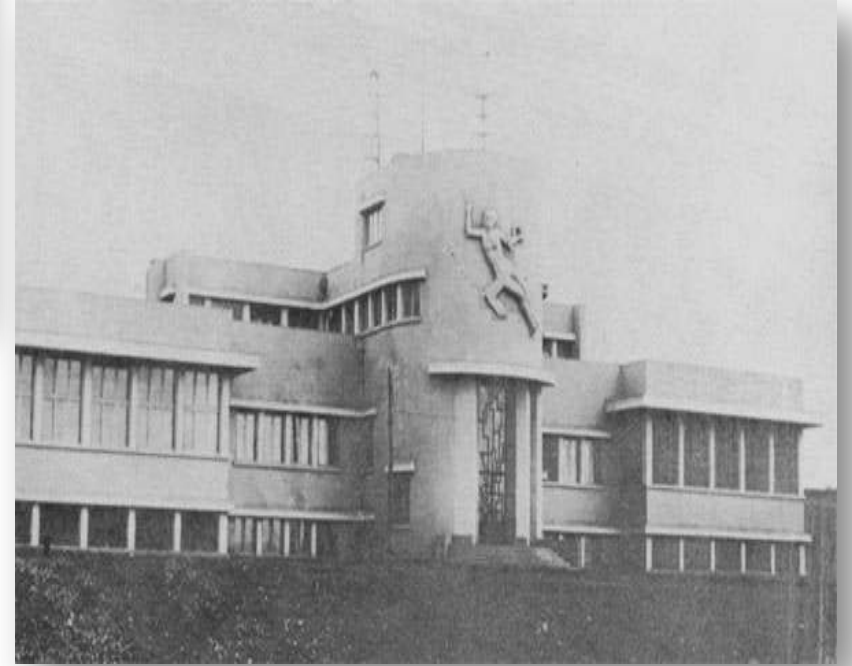


NELER YAPILMALI !

- ✓ Primer enfeksiyonda ilk tanıda ve perinatal HIV enfekte bebekler olası TDR açısından takip edilmeli...
- ✓ Virolojik baskılanma sağlanmış ve sonrasında LLV (<200 kopya/mL) bireylerde PBMC DNA faydalı... ART yapılmalı...
- ✓ **InSTI TDR/PDR takibi uygun imkanlara sahip merkezlerde seçili hasta gruplarında yapılmalı...**
- ✓ **TDR ve PDR prevalansları farklı hasta popülasyonlarına göre ülke düzeyinde takip edilerek sonuçların yıllık rapor şeklinde yayınlanması planlanmaktadır.**



1927, Ankara



TEŞEKKÜRLER...