



YENİ TANILI HIV-1 ENFEKTE BİREYLERDE ANTİRETROVİRALLERE DİRENÇ ANALİZİ: 2016-2020



Dr. Tülin DEMİR

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı

Ulusal HIV-AIDS Doğrulama ve Viral Hepatitler Referans Laboratuvarı

tulin.demir@saglik.gov.tr

Demir T, Yıldırım D, Turan M, İnkaya AÇ, Sönmezer MÇ, Ünal S, Candevir A, Kurtaran B, Taşova Y, Günel Ö, Erdinç E, Hatipoğlu Ç, Kaptan F, Baştuğ A, Şentürk G, Şencan İ, Kılıç A, Cabalak M, Yetkin A, Birengel S, Bayındır Y, Akbulut A.

HIV/AIDS Kongresi 2021, 18-21 Kasım 2021



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

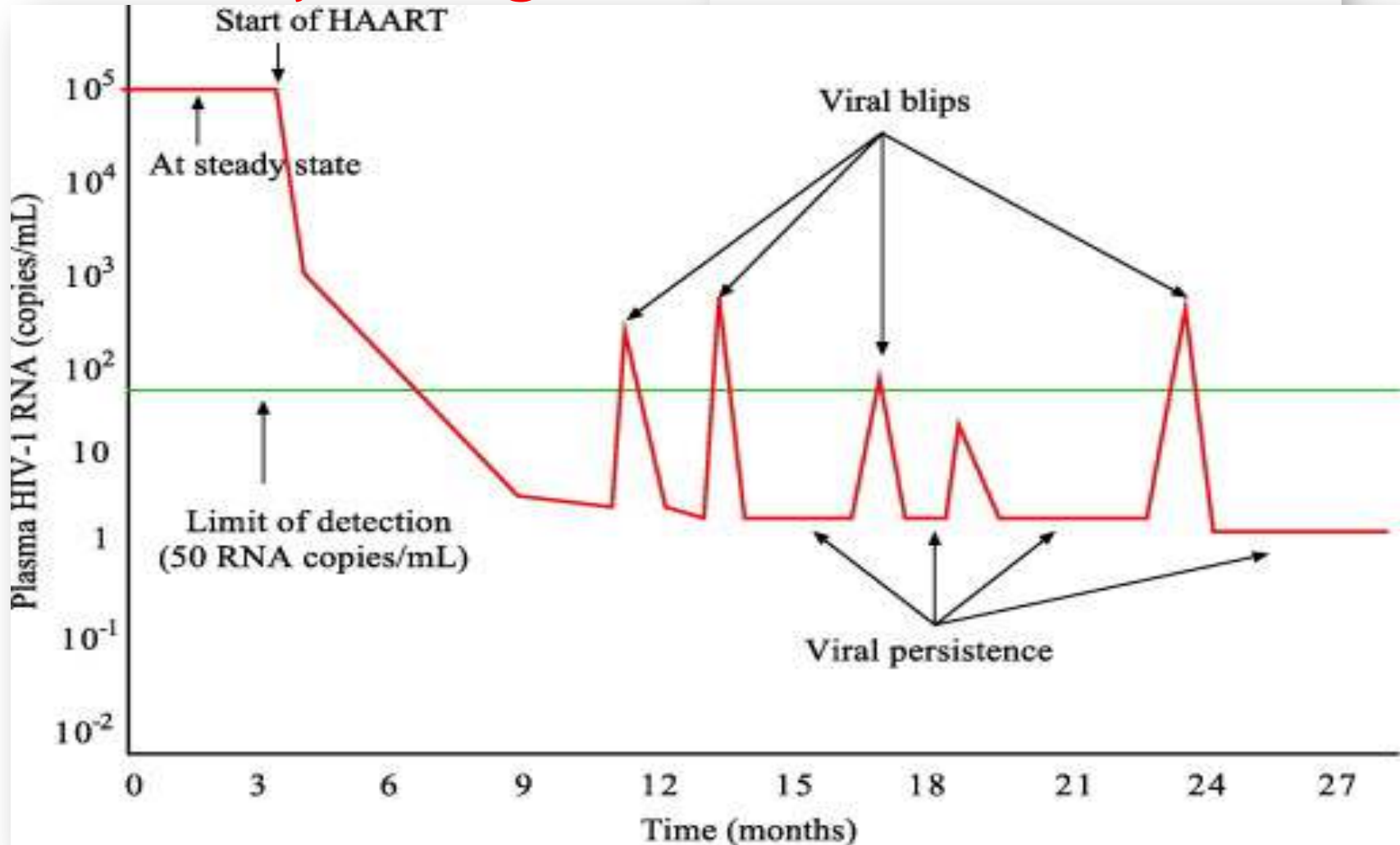
Mevcut ART rejimleri ile henüz tam kür sağlanamamıştır

Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – second edition

Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy, July 2017



Tedavi başarısızlığı?





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

Virüse bağlı nedenler

- RT enzimi nedenli hatalı sentez ve düzeltememe (1/10000)
- Hataya açık replikasyon kapasitesi yüksek (günde 10 milyar virion)
- Mutasyon sıklığı (günde 20 milyon) ↑ ↑
- Rekombinasyon yeteneği ↑ varyant oluşumunda çeşitlilik (quacispecies)
- Dirençli varyantın rölatif dayanıklılığı
- Latent rezervuarların varlığı

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**

Antiviral ajanın hedef proteinini kodlayan gende *mutasyon*

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



Direnç testleri ne zaman yapılmalı?

HIV enfekte tüm kişilerde 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

HIV/AIDS Kongresi 2021, 18-21 Kasım 2021



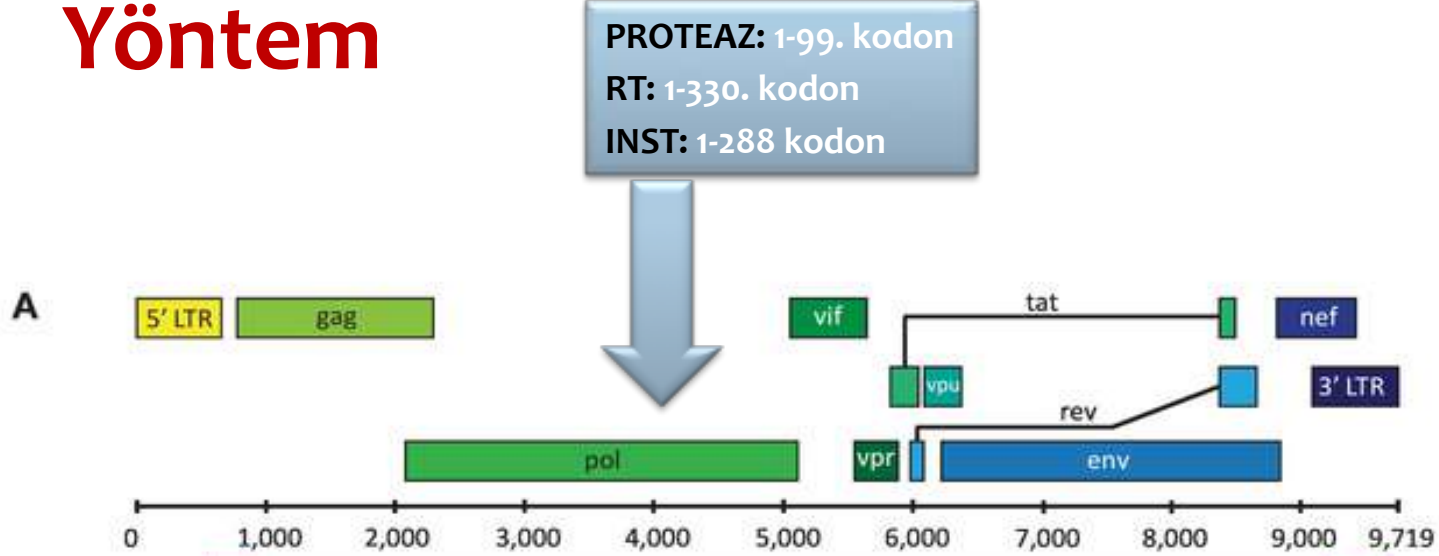
Amaç

Bu çalışmada;

- Eylül 2016-Aralık 2020 tarihleri arasında çeşitli merkezlerde yeni HIV-1 tanısı almış kişilerde PR ve RT aktarılabilen ilaç direnç mutasyonları (TDRM) incelendi.
- 2020-2021 Haziran tarihleri arasında yeni tanılı ve tedavi deneyimli seçili hasta grubunda ise INSTI direnç durumu araştırılmıştır.
- **Çalışmaya dahil edilen merkezler: 9 il 13 merkez**
Ankara, Adana, Samsun, İzmir, Kayseri, Hatay, Giresun, Malatya ve Elazığ



Yöntem

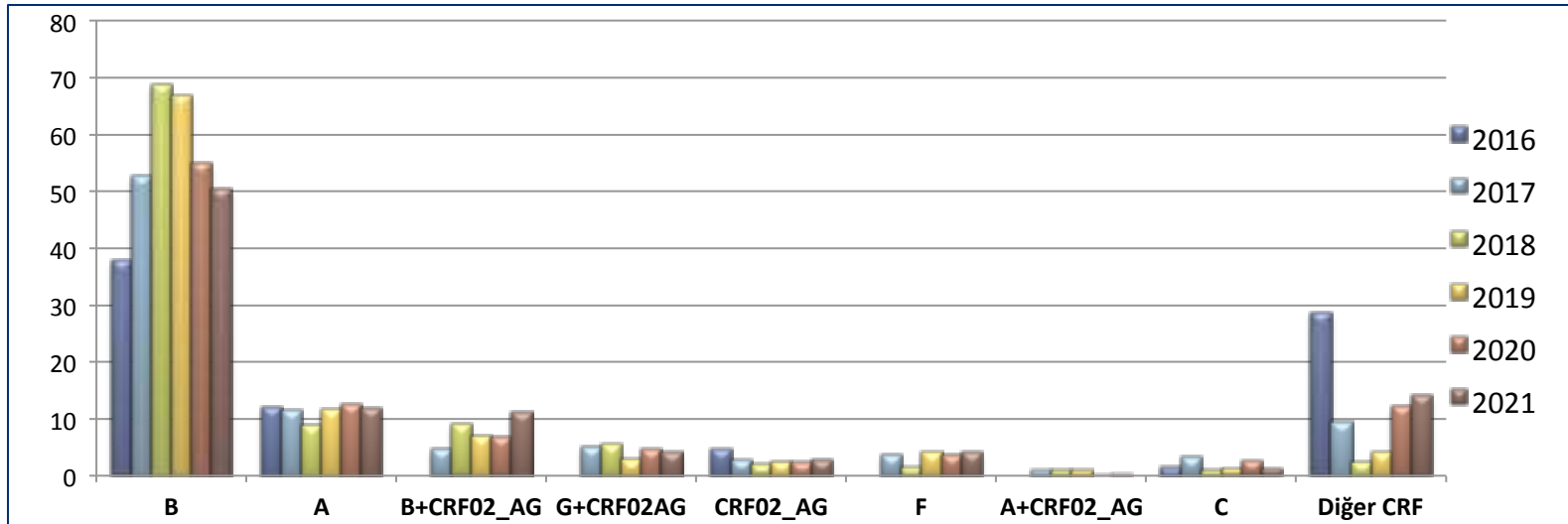


- PR ve RT DRM: 1921 örnek
- INSTI DRM: 414 örnek
- Viral yükü 500 IU/mL olan plazma örneklerinin %95' inden fazlasını amplifiye edecek şekilde optimize olan in-house genotiplendirme protokolü kullanıldı



Bulgular

- Çalışmaya dahil edilen toplam 1921 örnekte **en sık saptanan subtip B** (n=1186, %61.7) olarak izlendi.
- 216 (%11.2) örnek subtip A, 126 (%6.55) örnek subtip B+CRF02_AG ve 83 (4.3) örnek subtip G+CRF02_AG olarak belirlendi.





❑ Tüm örnekler değerlendirildiğinde;

***TDR sıklığı: PI %4,2; NRTI %5,46 ve **NNRTI %12.5**

❑ Altı örnekte PI, NRTI ve NNRTI DRM (+)

❑ TAM-1 63 (%3.2), TAM-2 ise 51 (%2.65)

Mutasyonlar:

- **PI:** M46I/L (n=35), L10F (n=29) ve I54V (n=9);
- **NRTI:** T215Rev (n=56), M184I/V (n=34), M41L (n=29)
- **NNRTI:** E138A (n=95), E138G (n=38) ve K103E/N (n=50)



PI ve RT inhibitörlerine direnç durumunun dağılımı

PI	NRTI			NNRTI							
	n	%R*	%R**		n	%R*	%R**	n	%R*	%R**	
NFV	74	91,3	3,85	d4T	68	64,7	3,53	RPV	162	67,2	8,43 (HLR:12) (4,97) (0,62)
FPV	43	53	2,23	AZT	59	56,1	3,07	NVP	71	29,4	3,69
IDV	17	20,9	0,88	ABC	57	54,2	2,96	EFV	69	28,6	3,59
LPV/SQV	16	19,7	0,83	dDI	40	38,0	2,08	ETV	20	8,29	1,04
ATZ	15	18,5	0,78	FTC/3TC	36	34,2	1,87	DOR	32	13,2	1,66 (HLR=7) (2,9) (0,36)
TPV	14	17,2	0,72	TDF	33	31,4	1,71				
DRV	3	3,7	0,15								

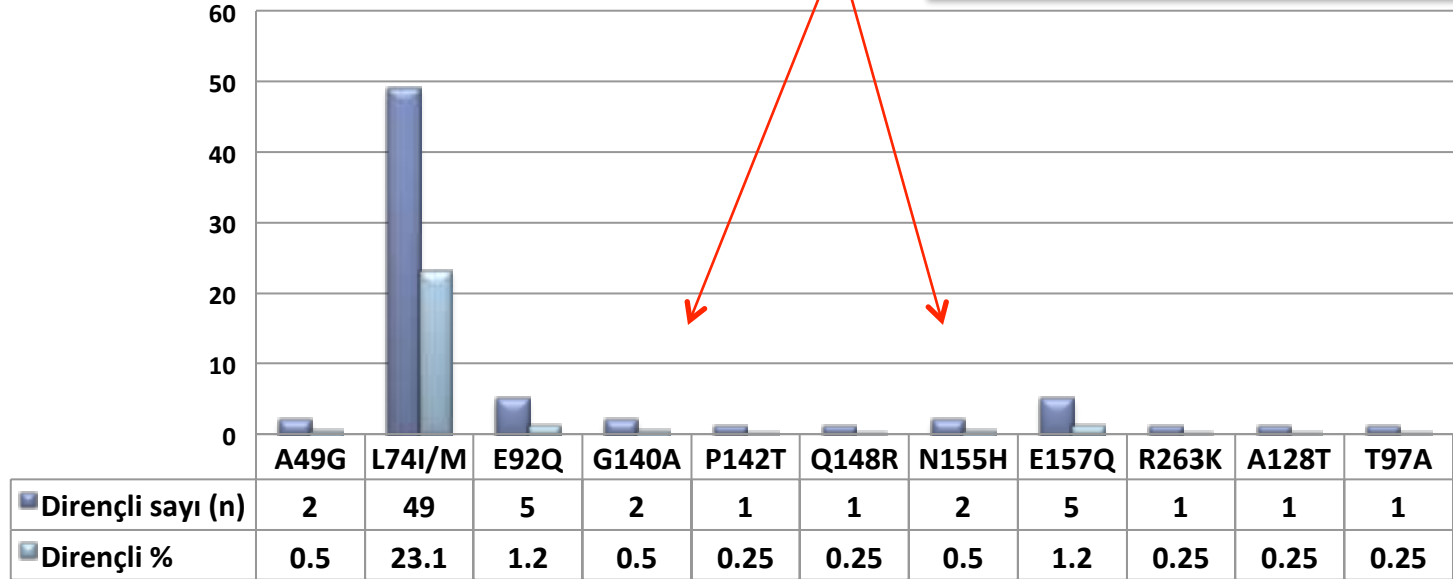
*Dirençli örnekler değerlendirildiğinde direnç oranı (PI=81, NRTI=105, NNRTI=241)

**Toplam örnek sayısı değerlendirildiğinde direnç oranı (n=1921)



INSTI DRM dağılımı, 2020-21 (n=414)

1 hastada (tedavi deneyimli, PI-RT R) her iki mutasyon (+)
Tüm INSTI R; BIC dahil



2020 yılı: Herhangi bir PR veya RT direnci olan 86 örnek; 9 örnekte direnç (+)

2021 yılı: PR-RT direnç durumundan bağımsız; 328 örnek;

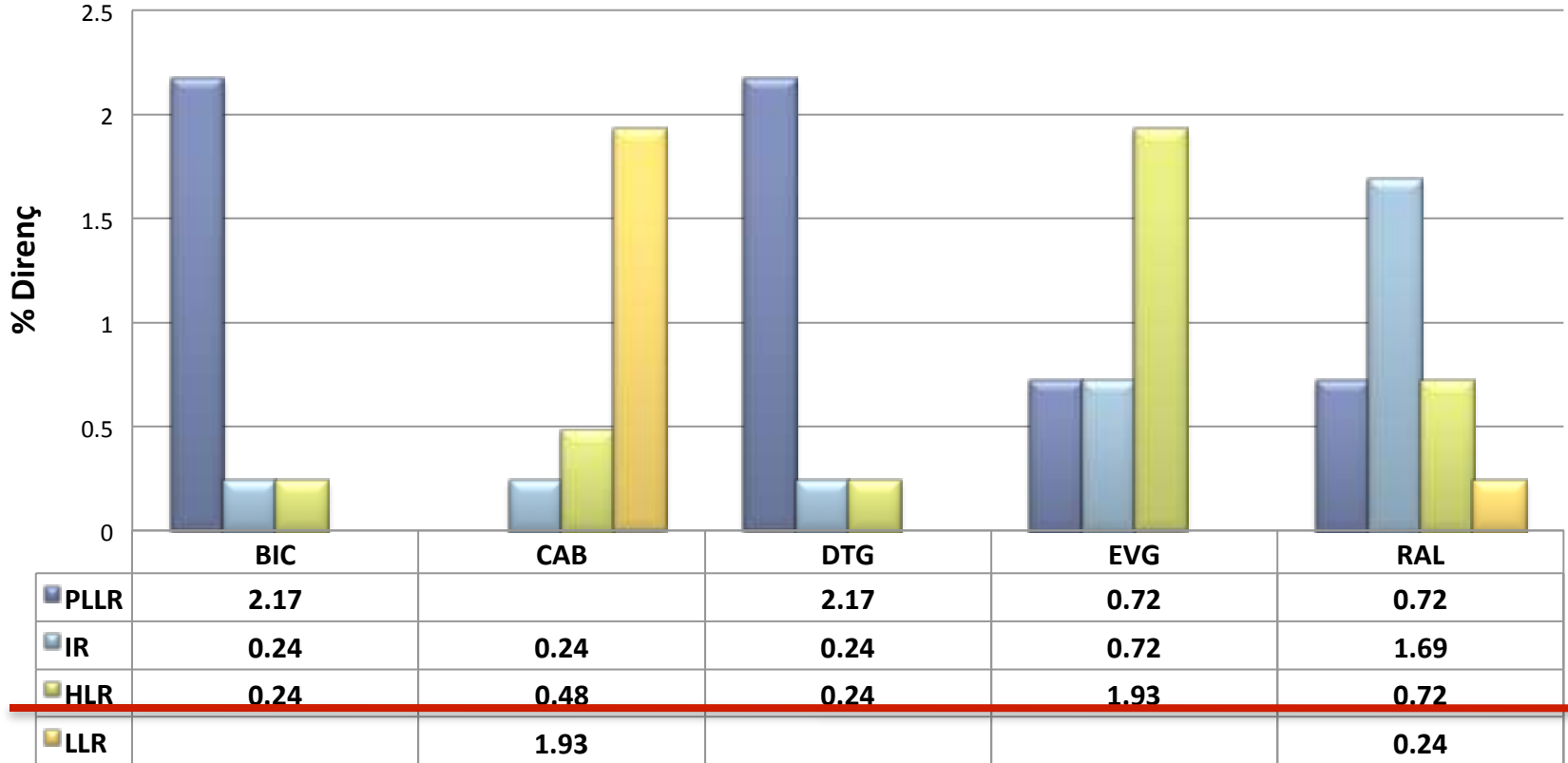
• 12 örnekte INSTR DRM; 5' i tedavi deneyimli, 7' si naive ve diğer direnç yok, acc DRM (+)

*** Dirençli olan tüm örnekler tedavi deneyimli hastalardan

2020-21 direnç: %5 (tedavi deneyimli hastalarda)



INSTI direnç durumlarının dağılımı; 2020-2021 (n=414)





Sonuç ve Tartışma

- Çalışmamızda **subtip B** en baskın tip ancak rekombinant formlarda artış izlendi
- Yeni tanılı hastalarda **DOR ve ETV** dışında NNRTI direncinde artış dikkat çekici
- ABD’de 2014-18 arasında 50747 hastada %18.9 TDR; PI %4.2, NRTI %7, NNRTI %12**
- ***TDR sıklığı: PI %4,2; NRTI %5,46 ve NNRTI %12.5** (Mc Clung et al. Clin Infect Dis. 2021; 27:ciab583)

					Direnc (%)			
Çalışma		Yıllar	n	Çalışma tipi	TDR	NRTI	NNRTI	PI
Sayan ve ark.	Naive	2009-2014	774	Çok merkezli	6.7	0.7	4.1	2.1
Sayan ve ark.	Naive	2010-2015	1306	Çok merkezli	10.1	8.1	3.3	2.3
Yalçinkaya ve ark.	Naive	2010-2014	190	Çok merkezli		5.2	3.1	2.1
Bölükcü ve ark.	Naive	2012-14	224		5.7			
Silli ve ark.	Naive	2017	36	Tek merkezli	8.3/30,6			
UADVHRL verileri	Naive	2017-2019	412	Çok merkezli	12.7	4.1	8	1.2



Sonuç olarak;

- ❑ Primer enf. ve virolojik baskılanma sağlanmış ve sonrasında LLV ile seyreden vakalar TDR açısından takip edilmelidir.
- ❑ Özellikle TDR ve PDR prevalanslarının farklı hasta popülasyonlarına göre ülke düzeyinde geniş kapsamlı olarak takip edilerek yayınlanmasının tedavi rejimlerinin planlanması ve tedavi rehberlerine yön vermesi açısından ciddi yarar sağlayacaktır.

Scherrer et al. J Infect Dis 2016; 214: 399-402,
Casadella et al. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 2885-88.
Mbisa JL aet al. J Antimicrob Chemother 2020; 75: 3311-18.
Koullias y et al. Clin Infect Dis 2017; 65: 1274-81
Mc Clung et al. Clin Infect Dis. 2021; 27:ciab583.

NO

MORE

HIV