



HIV: ALGORİTMALAR VE DİRENÇ:

HIV Anti-Retro Viral Direnç: Ülkemizdeki Son Durum

Prof. Dr. Kenan Midilli

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

- DSÖ: HIV'in ilaç direnci virusun ilaç varlığında çoğalabilmesi ve mutasyona uğrayabilmesi olarak tanımlanmakta...
- **Primer ya da aktarılmış direnç:** Kişinin dirençli bir virusla infekte olması
- **Sekonder ya da kazanılmış direnç:** Direncin antiretroviral tedavi altında iken gelişmesi

Antiretroviral ilaç sınıfları ve endikasyonları

Categories	NRTIs	NNRTIs	PIs	Entry Inhibitors (CCR5 and Fusion inhibitors)	Integrase Inhibitors
Treatment naïve patients	Zidovudine (AZT) Stavudine (d4T) Lamivudine (3TC) Didanosine (ddI) Zalcitabine (ddC) Abacavir (ABC)	Nevirapine (NVP) Delviradine (DLV) Efavirenz (EFV) Ralpivirine ()	Ritonavir (RTV) Indinavir (IDV) Saquinavir (SQV) Nelfinavir (NFV) Amprenavir (APV) Fosamprenavir (FPV) Atazanavir (ATV)	-	-
Treatment experienced patients	Tenofovir (TDF)* Emtricitabine (FTC)*	Etravirine (ETV)	Tipranavir (TPV) Darunavir* (DRV)	Maraviroc* Enfuvirtide	Raltegravir*
Prevention of vertical transmission (WHO guidelines)	Zidovudine Lamivudine Tenofovir Emtricitabine	Nevirapine Efavirenz	-	-	-
Children	Zidovudine Stavudine Lamivudine Didanosine Emtricitabine Abacavir	Nevirapine	Ritonavir Nelfinavir Darunavir	Enfuvirtide	-
For post exposure prophylaxis	Zidovudine (AZT) Stavudine (d4T) Lamivudine (3TC) Didanosine (ddI) Emtricitabine (FTC) Tenofovir (TDF)	Efavirenz	Indinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Fosamprenavir Atazanavir Ritonavir/Lopinavir	Enfuvirtide	-
For pre exposure prophylaxis	Tenofovir and Emtricitabine in MSM				

Direnç Testleri

- **Fenotipik Testler**
- **Genotipik testler**
- **Droplet (digital) PCR**

Yeni Yaklaşımlar:

- **Ultra-Deep Sequencing**
- **PANDAA, vd.**

Kılavuzların önerileri:

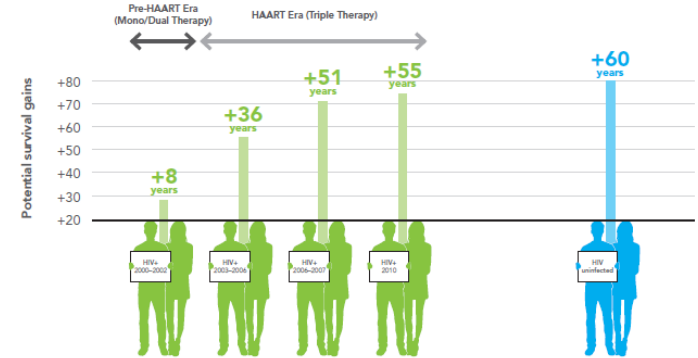
- Sonuçların değerlendirilmesi ve yorumlanmasında sürekli güncellenen veri tabanlarının kullanılması; farklı veritabanları ile elde edilen sonuç ve yorumların karşılaştırılması, tutarsızlık durumlarında sonuçların belirsizlik şeklinde yorumlanması
- Elde edilen dizilerin daha sonra tekrar yorumlanabilmesi için saklanması
- Sonuçların değerlendirilmesinde klinik bağlam, tedavi ve ARV direnç öykülerinin göz önünde bulundurulması

- Her çalışmada ekstraksiyon/PCR aşamasından itibaren pozitif ve negatif kontrollerin dahil edilmesi
- Elde edilen dizilerin edisyonlarının izlenebilir olması
- İlgili gen bölgelerinin çift yönlü DNA dizi analizi ile incelenmesi
- Yılda en az bir kez dış kalite kontrol ya da yetkinlik değerlendirme panellerinin incelenmesi
- İki ayda bir ya da 50 yürütmede bir bilinen bir örneğin kontrol amaçlı olarak çalışılması
- Yorum ve değerlendirmelerin saklanması

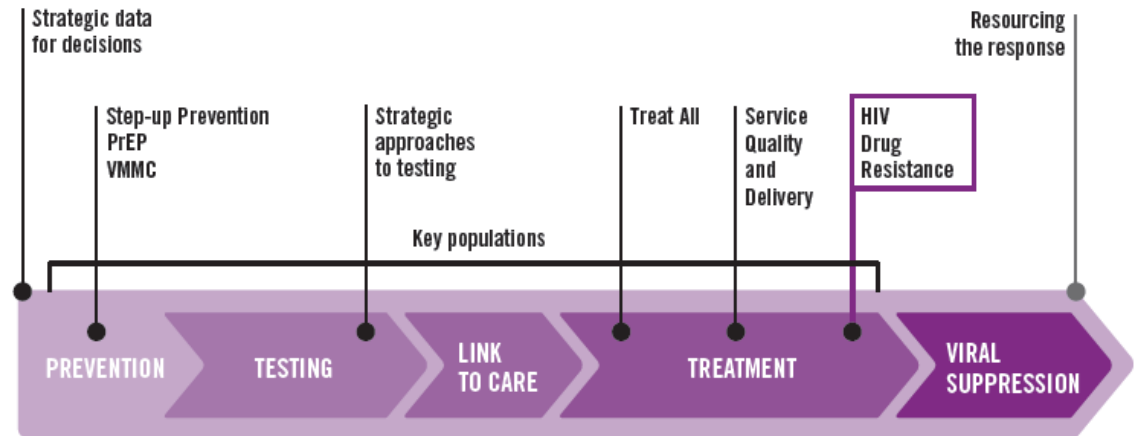
- **Tanı konduğu anda:**
- **Tedaviye başlarken:**
- **Suboptimal virolojik baskılanma ya da virolojik tedavi başarısızlıklarında:** Test örneklerinin kişi henüz tedavi altında iken ya da tedavinin kesilmesinden sonra 4 hafta içersinde alınması önerilir.

90-90-90 hedefi

- Tedavi stratejisi deęişiklięi
- Tedavi altına alınanlar artıyor
- Yeni kullanım endikasyonları
- Dirençte de artış !!!!!



CONTINUUM OF HIV TESTING, PREVENTION, TREATMENT AND CARE



HIV DRUG RESISTANCE

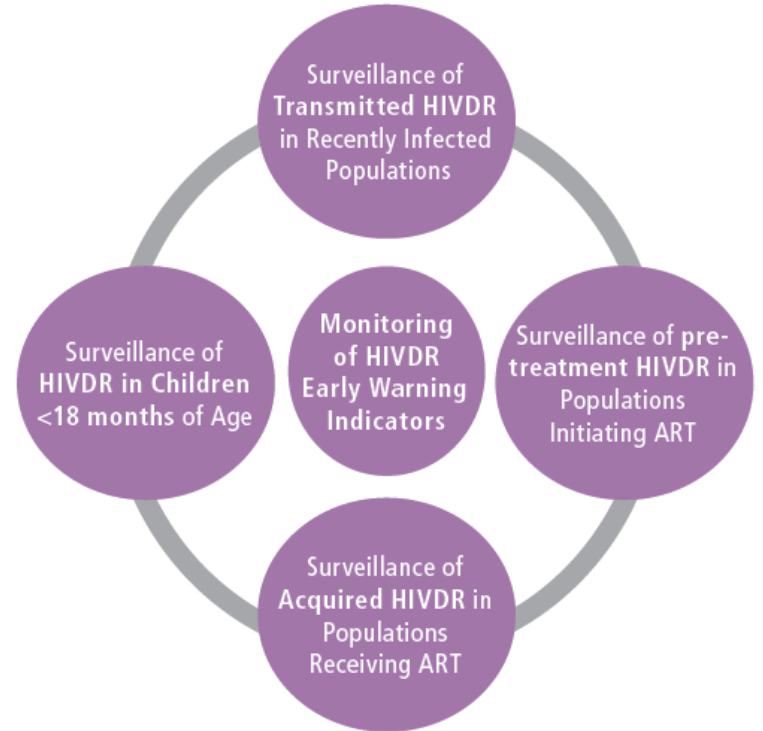
GLOBAL ACTION PLAN FOR HIV DRUG RESISTANCE 2016-2021

APRIL 2016



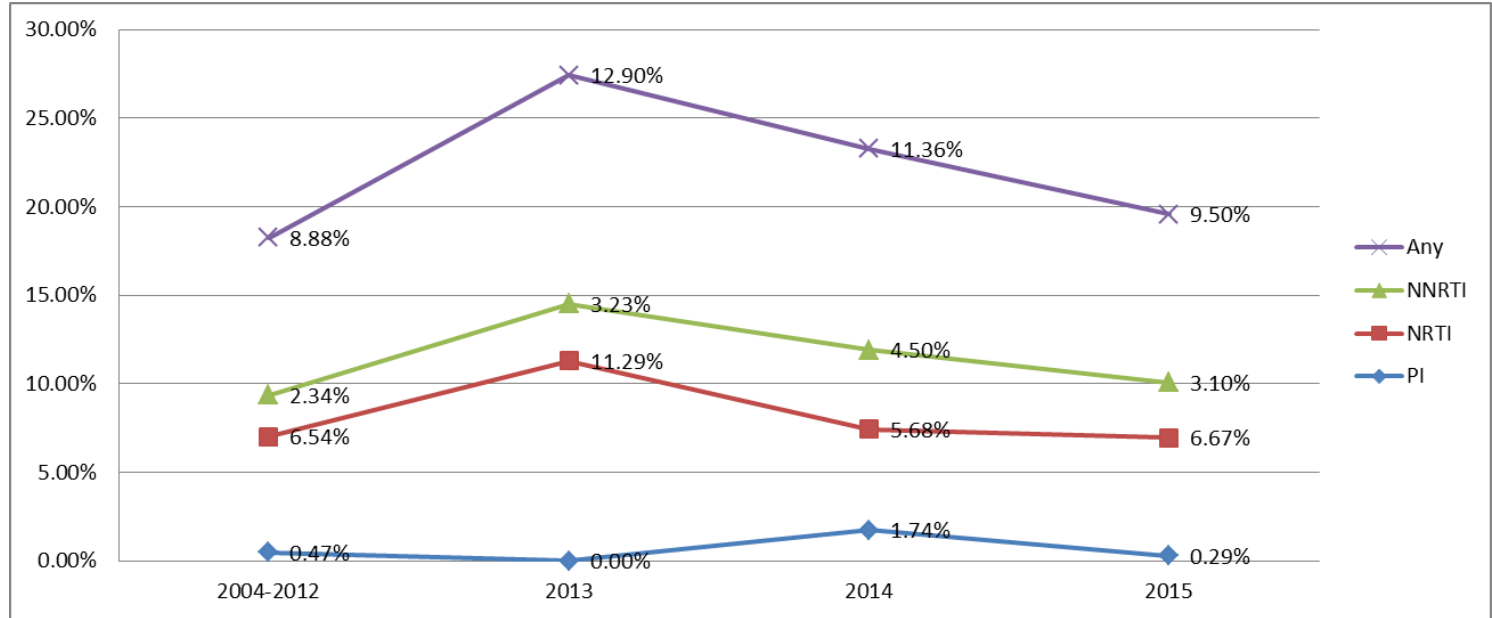
Tedavi öncesi

- 12 ay boyunca ART altında kalma oranları
- Antiretroviral tüketiminin izlenmesi
- ART'ye başladıktan 12 ay sonrasındaki viral baskılanma oranları
- Virus yük testlerinin kullanım oranlarının izlenmesini önermektedir.



Aktarılmış Direnç: 2004-2015

Yıl	n	PI	NRTI	NNRTI	Herhangi bir Sınıf
2004-2012	214	0,47%	6,54%	2,34%	8,88%
2013	62	0,00%	11,29%	3,23%	12,90%
2014	176	1,74%	5,68%	4,50%	11,36%
2015	345	0,29%	6,67%	3,10%	9,50%
Total	797	0,62%	6,77%	3,2%	8,78%



Drug Resistance Mutations for Surveillance of Transmitted HIV-1

Drug-Resistance: 2004-2015

2014			
	Mutation	n	%
PI	D30V	1	0,57%
	M46I	1	0,57%
	L90M	1	0,57%
NRTI	M41L	5	2,84%
	D67N	1	0,57%
	T69N	1	0,57%
	T215*	7	3,98%
	K219E	1	0,57%
NNRTI	K101E	1	0,57%
	K103N	7	3,98%
	V179E	1	0,57%

2015			
	Mutation	n	%
PI	I50L	1	0,29%
NRTI	M41L	16	4,64%
	T69N	5	1,45%
	F77L	1	0,29%
	M184IV	2	0,58%
NNRTI	T215*	16	4,64%
	K101E	1	0,29%
	K103N	5	1,45%
	V179D	4	1,16%
	G190E	1	0,29%
	Y181C	1	0,29%

Birden Fazla İlaç Sınıfına Karşı Direnç

Dönem	Kombinasyon
2014:2.8%	5/176; 3 PI+NNRTI; 2 nNRTI+NRTI
2015: 0.8%	3/345; 3 NRTI+NNRTI



Emergence of E138 mutations among treatment naïve HIV-infected patients in Istanbul

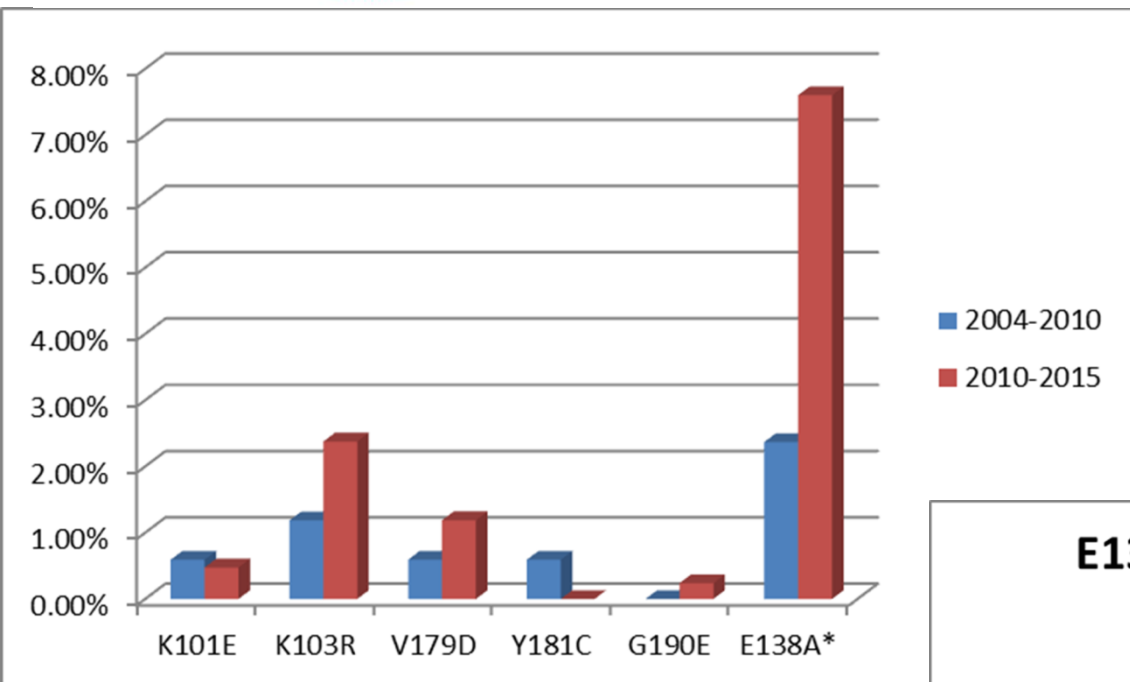


Kenan Midilli¹, Mert Ahmet Kuşkucu¹, Birgül Mete², Özlem Altuntaş Aydın³, Nergis İmamova¹, Fehmi Tabak²

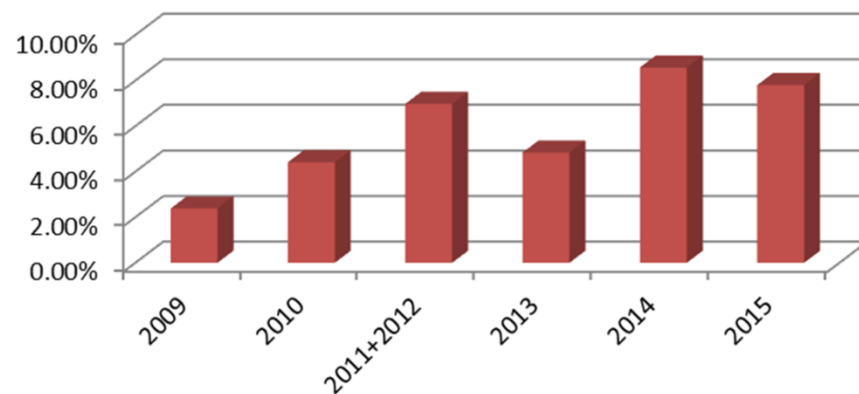
¹ I.U. Cerrahpaşa School of Medicine, Department of Medical Microbiology

² I.U. Cerrahpaşa School of Medicine, Department of Infectious Diseases

³ Haseki Research and Teaching Hospital Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic



E138 mutations among treatment naïve HIV-infected



Aktarılmış Direnç: 2004-2015 (E138 Dahil Edildiğinde)

Yıl	n	PI	NRTI	NNRTI	Any
2004-2012	214	0,47%	6,54%	2,34%	8,88%
2013	62	0,00%	11,29%	3,23%	12,90%
2014	176	1,74%	5.68%	11.93%	17.61%
2015	345	0,29%	6.67%	12.17%	18.55%
Total	797	0,62%	6,7%	8.7%	15.3%

Tülay YALÇINKAYA1, Şükran KÖSE. Antiretroviral Tedavi Almayan Olgularda HIV-1 Primer İlaç Direnci Mutasyonlarının Araştırılması*Investigation of HIV-1 Primary Drug Resistance Mutations in Antiretroviral Therapy-Naive Cases. *Mikrobiyol Bul* 2014; 48(4): 585-595

Tablo V. Saptanan Mutasyonların Yıllara Göre Dağılımı

Yıl	Örnek sayısı	Mutasyon saptanan örnek sayısı (%)
2010	17	1 (5.8)
2011	27	1 (3.7)
2012	45	2 (4.4)
2013	53	10 (18.8)
2014	48	5 (10.4)
Ortalama		3.8 (8.6)

Tablo II. İncelenen Örneklerde Altıtip Dağılımı (n= 190)

Sıra	HIV-1 altıtipi	Sayı (%)
1	Alt-altıtip A1	32 (16.8)
2	Altıtip B	59 (31)
3	Altıtip C	8 (4.2)
4	Altıtip G	2 (1)
5	Rekombinant B, F1	47 (24.7)
6	CRF29_BF	1 (0.5)
7	CRF14_BG	2 (1)
8	CRF01_AE	1 (0.5)
9	CRF02_AG	15 (7.9)
10	CRF03_AB	1 (0.5)
11	Rekombinant B/CRF02_AG	20 (10.5)
12	CRF06_cpx	1 (0.5)
13	CRF25_cpx	1 (0.5)

%5.2 NRTİ, %3.1 NNRTİ, %2.1 Pİ (any %10).

Tablo III. Dünya Sağlık Örgütü İlaç Direnci Sürveyansı İçin Mutasyon Listesi ¹⁷					
NRTİ*		NNRTİ*		Pİ*	
M41	L	L100	I	L23	I
K65	R	K101	E, P	L24	I
D67	N, G, E	K103	N, S	D30	N
T69	D, Ins	V106	M, A	V32	I
K70	R, E	V179	F	M46	I, L
L74	V, I	Y181	C, I, V	I47	V, A
V75	M, T, A, S	Y188	L, H, C	G48	V, M
F77	L	G190	A, S, E	I50	V, L
Y115	F	P225	H	F53	L, Y
F116	Y	M230	L	I54	V, L, M, A, T, S
Q151	M			G73	S, T, C, A
M184	V, I			L76	V
L210	W			V82	A, T, F, S, C, M, L
T215	Y, F, I, S, C, D, V, E			N83	D
K219	Q, E, N, R			I84	V, A, C
				85	V
				N88	D, S
				L90	M

[Sayan M¹](#), [Willke A](#), [Ozgunes N](#), [Sargin F](#). HIV-1 subtypes and primary antiretroviral resistance mutations in antiretroviral therapy naive HIV-1 infected individuals in Turkey. [Jpn J Infect Dis](#). 2013;66(4):306-11.

- Primer Direnç: % 7.6 (9/117)
 - NRTI: % 4.2(5/117)
 - NNRTI: % 1.7 (2/117)
 - PI: % 1.7 (2/117)

[Sayan M](#) *at al.*. Transmitted antiretroviral drug resistance mutations in newly diagnosed HIV-1 positive patients in Turkey. [J Int AIDS Soc.](#) 2014 Nov 2;17(4 Suppl 3):19750. doi: 10.7448/IAS.17.4.19750. eCollection 2014.

- 2009 – 2014 arası 774 hasta
- Toplam aktarılmış direnç oranı : % 6.7
 - NRTI: % 0.7
 - NNRTI: % 4.1
 - PI: % 2.1

HIV-1 Transmitted Drug Resistance Mutations in Newly Diagnosed Antiretroviral-Naive Patients in Turkey.

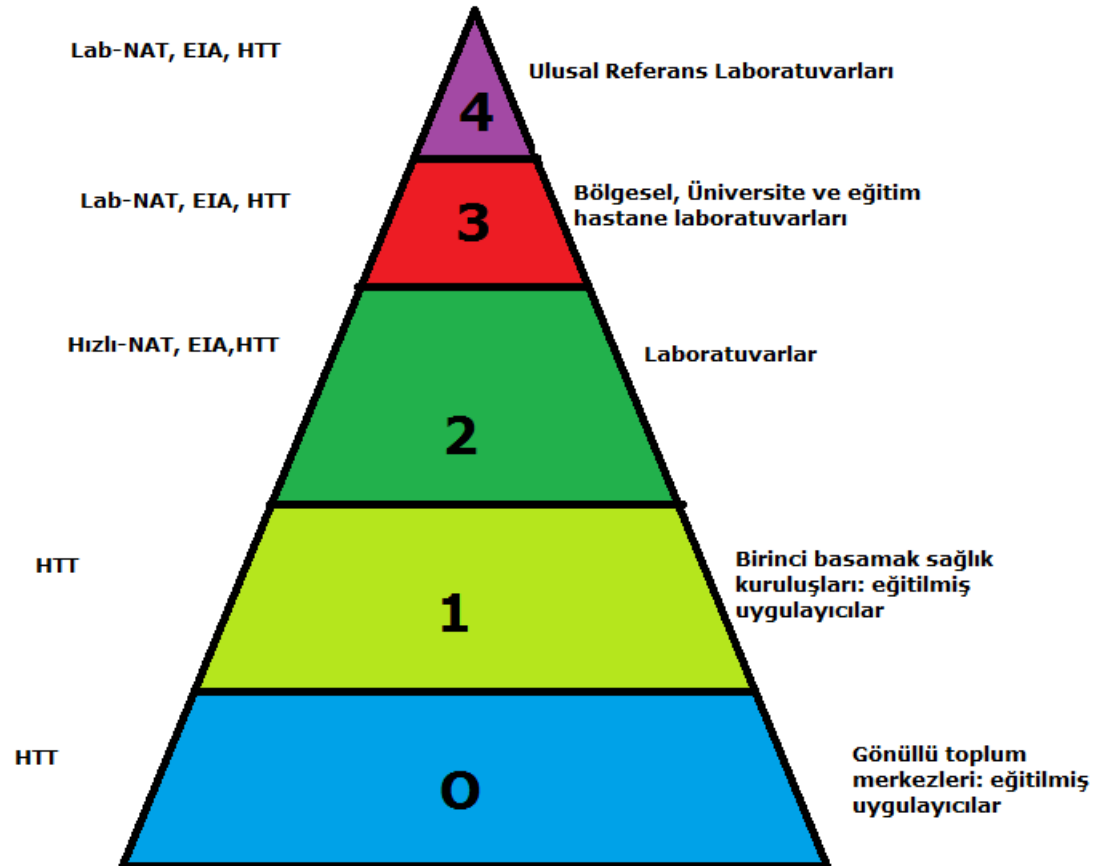
Sayan M^{1,2}, Sargin F³, Inan D⁴, Sevqi DY⁵, Celikbas AK⁶, Yasar K⁷, Kaptan F⁸, Kutlu S⁹, Fisgin NT¹⁰, Inci A¹¹, Ceran N¹², Karaoqlan I¹³, Caqatay A¹⁴, Celen MK¹⁵, Koruk ST¹⁶, Ceylan B¹⁷, Yildirmak T¹⁸, Akalın H¹⁹, Korten V²⁰, Willke A²¹.

- 2009 – 2014 arası 1305 hasta
- Toplam aktarılmış direnç oranı : % 10.1
 - NRTI: % 8,1
 - NNRTI: % 3,3
 - PI: % 2.3

Sorunlar

- Direnç testi yapan merkezlerin az sayıda olması
- Deneyimli uzman ve teknik eleman açığı
- Bilgi toplama sorunları – Klinik laboratuvar arası iletişimde aksaklıklar
- Laboratuvar kalite kontrol sisteminin olmaması
- SUT'ta antirivral direnç testlerinin yer almaması

Desantralizasyon



Hızlı HIV immunoassay: 4. jenerasyon

- **Alere determine HIV 1-2 Combo:**
 - Duyarlılık %97.6 (1. Ulusal Viroloji günleri)
- **Alere HIV Combo:**
 - Duyarlılık: %100(123 adet WB ile doğrulanmış pozitif serum örneği)
 - Özgüllük: %100(130 adet 4. jenerasyon ELISA negatif serum örneği)
 - 2. aşama testi olarak önerilebilecek uygun hızlı bir test.