

ANTİRETROVİRAL DİRENÇ

III. GÜNEY ANADOLU KIŞ SEMPOZYUMU

Figen Sarıgöl Yıldırım

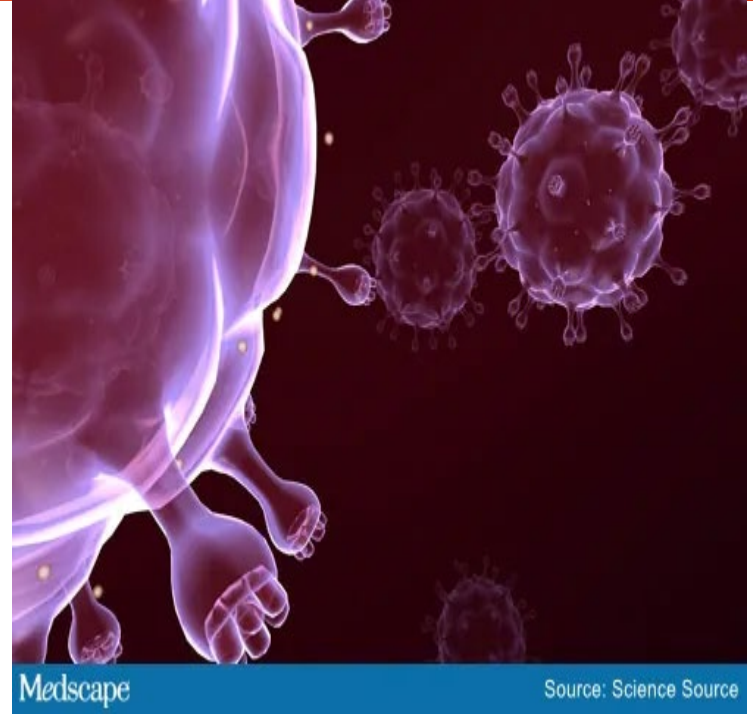
Antalya Vakıf Yaşam Hastanesi

HIV ilaç direnci ile ilgili hangi ifade doğrudur?

1. Tedavi görmemiş hastalarda HIV ilaç direnci bulunmaz
2. Kötü uyum veya tedaviye ara verilmesi HIV ilaç direnci ile ilişkili değildir
3. HIV ilaç direnci ile ilişkili spesifik mutasyonlar tanımlanmıştır
4. ART ilaç sınıfları arasında çapraz direnç yaygındır

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 enfeksiyonunda tedavi hedefleri;

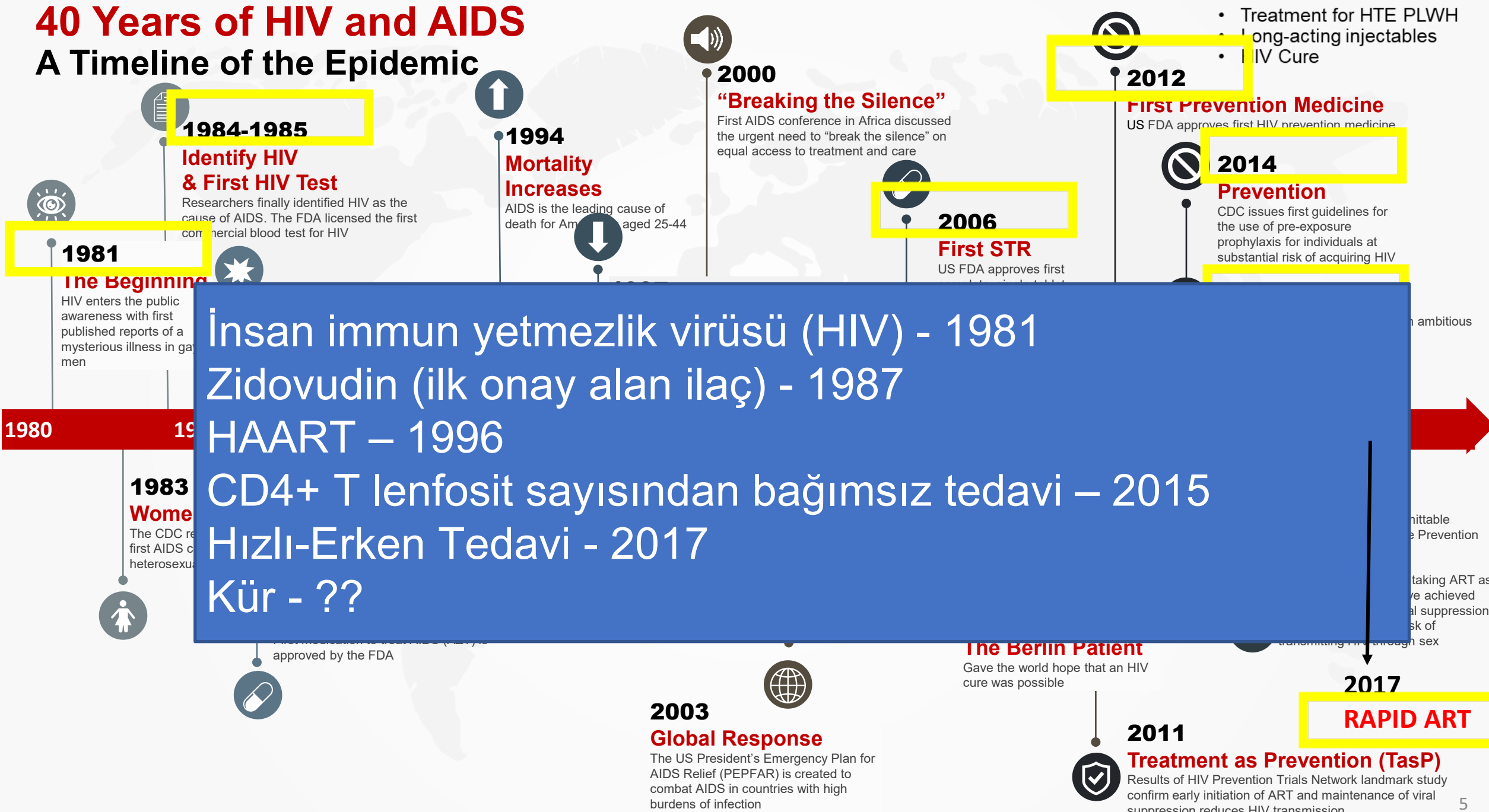
HIV ile enfekte kişilere,

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 gösterir

40 Years of HIV and AIDS

A Timeline of the Epidemic



İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) - 1981
Zidovudin (ilk onay alan ilaç) - 1987
HAART - 1996
CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız tedavi - 2015
Hızlı-Erken Tedavi - 2017
Kür - ??

- Treatment for HTE PLWH
- Long-acting injectables
- HIV Cure

**Tedavide 2 ya da daha fazla sınıftan en az 2 tercihen 3 ilaçlı
kombi**

Daha çok viral baskılama

Sinerjistik ve additif etki

Farklı hücre rezervuarlarına etki

Replikasyonun farklı aşamalarına etki

Dirençli mutant seçiminin azaltılması

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

WHO HIV İlaç direnci sınıflandırması

Aktarılabilen (Transmitted, primer, TDR) direnç

- Daha önce ARV almayan kişilerde dirençli virüs ile enfeksiyon
- En önemli tip:
 - Prevalans %6-11
 - Doğal direnç (Intrinsic resistance): HIV-2, NNRTI doğal direnci)

Kazanılmış (indüklenmiş, acquired, ADR) direnç

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

Pretreatment direnç (PDR)

- •Daha önce ARV almamış kişilerde tedavi başlandığında (TDR)
- Daha önce ARV almış kişilerde ilk tedavide veya tekrar tedaviye başlandığında (ADR)
- TDR+ADR de olabilir
- Anneye ART verilmesi, PREP alan kişilerde gelişebilir

HIV ilaç direnci ile ilgili hangi ifade doğrudur?

HIV ilaç direnci ile ilişkili spesifik mutasyonlar tanımlanmıştır. Bu tür mutasyonların, bir HIV ilacına karşı azaltılmış bir virolojik yanıtta katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

Tedavi görmemiş bireylerde HIV ilaç direnci bulunmuştur. Bu, *aktarılan ilaç direnci* olarak bilinir ve bir veya daha fazla dirençle ilişkili mutasyon içeren bir HIV suşu ile enfeksiyonun sonucudur. Çoğu zaman, bu bulaşma ilk enfeksiyon sırasında meydana gelir, ancak daha sonraki bir maruziyet sırasında da gerçekleşebilir ve bir **HIV süperenfeksiyonuna** neden olabilir.

HIV ilaç direnci ile ilgili hangi ifade doğrudur?

Kötü uyum ve/veya tedaviye ara verilmesi, tedavinin başarısız olmasına ve gelecek tedavi seçeneklerini tehlikeye atabilecek HIV ilacı direncinin kazanılmasına neden olabilir. Tüm hastalarla uyumu, bakım katılımını ve ART erişimini optimize etmek için stratejileri tartışmak önemlidir.

ART ilaç sınıfları arasında büyük ölçüde çapraz direnç yoktur, yani ARV sınıfındaki ilaçlara dirençli virüsler, kullanılmayan sınıflardan ARV'lere karşı tamamen duyarlıdır. Bununla birlikte, bir ilaç sınıfı içinde önemli ölçüde çapraz direnç yaygındır. Bu nedenle, aynı ARV sınıfından birden fazla ilacı kombinasyon halinde veya sırayla kullanırken ARV çapraz direnç profillerinin bilgisi hayati önem taşır.

Hangi ifade HIV ilaç direnci testi için bir öneriyi en iyi şekilde tanımlar?

- HIV viral yüklerinden bağımsız olarak ART rejimlerini değiştiren tüm hastalara ilaç direnci testi yapılmalıdır.
- HIV'li gebe hastalarda direnç testi sonuçları beklenirken ART başlangıcı ertelenmelidir.
- Virolojik başarısızlık durumunda, tedavinin kesilmesinden sonraki 6 hafta içinde ilaç direnci testi yapılması önerilir.
- Karmaşık ilaç direnci mutasyon paternlerinden şüphelenilen hastalarda, genotipik direnç testine ek olarak fenotipik direnç testi önerilir.

Direnç testleri ne zaman yapılmalı-?

	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-?

	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

DİRENÇ TESTLERİ

1. GENOTOPIK :

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

2. FENOTOPIK :

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

Direnç Testi Ne Zaman?

Kılavuzlar; karmaşık ilaç direnci mutasyon paternleri olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalar için genotipik direnç testine ek olarak fenotipik direnç testi önerilir.

Virolojik başarısızlığı olan ve HIV RNA seviyeleri > 1000 kopya/mL olan hastalarda ve ayrıca optimal olmayan viral yük azalması olan hastalarda ART rejimlerini değiştirirken ilaç direnci testi önerilir.

HIV RNA düzeyleri > 500 kopya/mL ancak < **1000 kopya/mL** olan hastalarda ilaç direnci testi başarılı olmayabilir, ancak yine de düşünülmelidir.

Viral yükü < 500 kopya/mL olan hastalar için direnç testi, düşük HIV RNA seviyelerinde tutarlı bir şekilde gerçekleştirilemediğinden genellikle önerilmez.

Direnç Testi Ne Zaman?

Perinatal HIV bulaşmasının optimum şekilde önlenmesi, HIV pozitif gebe kadınlarda ART'nin hemen başlatılmasını gerektirir. Bu nedenle, **hamile hastalar için direnç testi sonuçları gelene kadar ART'nin başlatılması geciktirilmemelidir.**

Virolojik başarısızlık durumunda, hasta reçeteli ARV ilaçlarını alırken veya bu mümkün olmadığında tedaviyi bıraktıktan sonraki **4 hafta içinde ilaç direnci testi yapılması önerilir.** **ARV'lerin kesilmesinin üzerinden 4 haftadan fazla zaman** geçmişse, direnç testi tedaviye rehberlik etmek için yine de yararlı bilgiler sağlayabilir; bununla birlikte, test sırasında önceden seçilmiş direnç mutasyonlarının gözden kaçabileceğini bilmek önemlidir.

Virolojik başarısızlıkta

Virolojik başarısızlığı temsil eden numune elde edilmelidir. Genotipik ilaç direnci analizi aşağıdaki durumlarda yapılmalıdır. Olgu INSTI kullanırken virolojik başarısızlık geliştirse INSTI direnç analizine de başvurulmalıdır.

1.Önerilen antiretroviral rejimlerden biriyle tedaviye başlayanlarda HIV RNA <50 kopya/mL düzeyine indirildikten sonra HIV RNA düzeyi > 200 kopya/mL düzeyine yükseldiğinde;

2.Tedaviye başlandıktan 6 ay sonra tam virolojik baskılanma elde edilmeyenlerde;

Virolojik başarısızlıkta

3.Uzun yarı ömürlü bir NNRTI içeren rejimde (örn; efavirenz) tedavinin kesintiye uğraması durumunda (Bu tür rejimler kesintiye uğradığında ilaçlardan birinin serum konsantrasyonları çok yüksek devam edip, diğerleri azalacağından, monoterapi etkisi ile direnç ortaya çıkabilir);

4.Tedaviye henüz başlanmamış ya da henüz hiçbir antiretroviral almamış bir hastada HIV RNA düzeyinde belirgin bir artış varsa, plazmadaki viremi artışı tekrarlanan ölçümlerle onaylanmış ise (3-6 ay içinde ikinci kez HIV-1 RNA ölçümünde $>0,5 \log_{10}$ kopya/mL düzeyinde artış), bu durum ilaca dirençli bir virüs ile süperenfeksiyona bağlı olabilir

İlacı dirençli HIV ile ilgili hangi ifade doğrudur?

- ART'nin başlatılmasının geciktirilmesi, kazanılmış ilaç direnci riskinin artmasıyla ilişkilidir.
- Tedavi ertelenirse, ilaç direncini belirlemek için ART başlangıcında testi tekrarlamak gereksizdir
- HIZLI ve gecikmeli ART başlatılmasıyla benzer kazanılmış ilaç direnci oranları gösterilmiştir.
- Kazanılmış ilaç direnci oranları, geç başlatmaya kıyasla HIZLI/erken ART başlatılması ile önemli ölçüde daha düşüktür.

Kazanılmış ART direnci



HIV-CAUSAL Collaboration'dan elde edilen son veriler, HIZLI ve geç ART başlatılmasının benzer oranlarda kazanılmış ilaç direnci ile sonuçlandığını göstermektedir. Avrupa'da rutin klinik bakım alan HIV pozitif bireylerde, klinik olarak tanımlanmış kazanılmış ilaç direnci için tahmini 7 yıllık risk, tüm ART başlatma stratejileri altında yaklaşık %3'tür.



HHS Public Access

Author manuscript

AIDS. Author manuscript; available in PMC 2019 January 28.

Published in final edited form as:

AIDS. 2018 January 28; 32(3): 327–335. doi:10.1097/QAD.0000000000001692.

Effect of immediate initiation of antiretroviral treatment on the risk of acquired HIV drug resistance

The HIV-CAUSAL Collaboration*

Tedavi öncesi ilaç direnci ile ilgili hangi ifade doğrudur?

NNRTI'ler, ikinci nesil integras inhibitörlerine göre dirence daha az eğilimlidir.

DHHS kılavuzlarında başlangıç tedavisi için şimdi tercih edilen bir seçenek olarak iki ilaçlı bir rejim dahil edilmiş olsa da, HIV genotipik direnç sonuçları elde edilmeden önce ART'ye başlamak önerilmemektedir.

Hassas popülasyonlarda tedavi öncesi ilaç direnci nadiren %5'i geçer

Dünya genelinde ART başlanan hastaların %10 ile %15'i birinci basamak ilaçlara direnç taşıyan bir virüsle enfektedir.

ART Direnç

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

NNRTI'ler ilaç direncine düşük genetik bariyer , ikinci nesil HIV integrasın inhibitörleri (dolutegravir ve biktogravir) ve yeni nesil proteaz inhibitörleri (darunavir) dirence karşı yüksek bir bariyere sahiptir

HIV İlaç direnci=

Virüsün antiretroviral ilaç varlığına rağmen çoğalmaya devam etmesi

İlaç baskısı olduğunda dominant olan dirençli virüs varyantı, ilaç kesildiğinde minör varyant haline gelebilir.

- Azınlık popülasyonun dirençli olduğu ilaç kullanıldığında varyant çoğalmaya devam eder, direnç tespit edilebilir duruma gelir
- Viral rezervuarlar ise ART'den etkilenmez ve immün sistemden kaçır.

Tedavi Öncesi İlaç Direnci

Lamivudin ile kombinasyon halinde integras inhibitörü dolutegravir :

tedavi öncesi HIV RNA seviyeleri > 500.000 kopya/mL olan,

hepatit B virüsü (HBV) koenfeksiyonu olduğu bilinen veya

HIV direnç testi/HBV testinin sonuçlarını almadan önce tedaviye başlayacak olan kişiler için önerilmez..

Long-Term DTG+3TC Switch Efficacy In Patients With Archived 3TC Resistance

Tek kollu, açık etiketli pilot çalışma olan ART-Pro çalışmasının 96.hafta sonuçlarında, Next Generation Sequencing(NGS) ile tespit edilen arşivlenmiş 3TC mutasyonu varlığında DTG + 3TC tedavisinin virolojik baskılanmayı devam ettirmede sürdürülebilir etkililik gösterdiği açıklanmıştır. Yapılan NGS sonucunda 21 katılımcıda arşivlenmiş 3TC direnci tespit edilmiştir. 2 yıllık gözlemde, virolojik başarı devam etmiş ve hiçbir virolojik başarısızlık görülmemiştir.

Miguel R, et al. CROI 2020 P485

(<https://www.croiconference.org/abstract/long-term-dtg-3tc-switch-efficacy-in-patients-with-archived-3tc-resistance/>)

Virological efficacy and tolerability of dual therapy maintenance with dolutegravir plus lamivudine in heavily treatment experienced HIV - infected patients: Four years data from DOLULAM study

Prospektif, tek merkezli bir kohort çalışması olan DOLULAM çalışmasında virolojik olarak baskılanmış **27 HIV** ile yaşayan bireyde DTG + 3TC'ye geçişin etkililik, güvenlilik ve tolerabilitesi incelenmiştir.

Geçiş öncesi rejimlere bakıldığında katılımcıların; **%81'i proteaz inhibitörü/ritonavir(n=22), %48'i Tenofovir içeren bir rejim (n=13) ve %26'sı Raltegravir içeren bir rejim (n=7) kullandıkları** bildirilmiştir. Geçiş öncesi en yüksek viral yüklerle bakıldığında ise katılımcıların **%56'sının >100.000 kopya/mL olduğu** belirtilmiştir. Geçişten önce, hastaların **% 63'ünde RNA/DNA genotiplerinde DTG + 3TC ikili tedavisinin etkililiği üzerinde azaltıcı bir etkiye sebep olmayan en az bir M184I/V mutasyonu** saptanmıştır.

4 yıllık bir takipten sonra virolojik başarısızlık ya da ciddi advers olay yaşayan veya takipten çıkan hasta olmamıştır. **Bu çalışmanın gücü; potansiyel virolojik başarısızlık faktörlerini içermesi (yüksek HIV RNA pre-HAART, yüksek HIV DNA yükü, M184V mutasyonu) ve takip süreleri ile gösterilmiştir. Bu sonuçlar, M184V mutasyonu öyküsü olan ya da olmayan yoğun tedavi deneyimli bu hasta popülasyonunda,**

Reynes et al. AIDS 2020; Virtual. Poster PEB0241. (https://www.aids2020.org/wp-content/uploads/2020/09/AIDS2020_Abstracts.pdf)

Switching To DTG/3TC Is Non-Inferior To Continuing Current Antiretroviral Regimen At Week 48: Salsa Subgroup Analyses

En az 6 ay süredir HIV-1 RNA kopya sayısı <50 kopya/mL'nin altında olan ve en az 3 ay süredir sabit bir 3 veya 4 moleküllü ART rejimi alan **493 bireyin** dahil edildiği bu faz 3, randomize, açık etiketli, kontrollü çalışmadaki katılımcıların **246** tanesinin tedavisi DTG/3TC 2'li tedavi rejimine değiştirilmiştir. 48 haftanın sonunda; DTG/3TC 2'li tedavisine geçişin, mevcut ART ile devam etmek ile eş etkili olduğu gösterilmiştir. İncelenen alt grup analizleri arasında; geçmiş **genotipik direnç sonucu** olan bireylerin her iki kolda eşit sayıda ve yaklaşık **%40 olduğu** gösterilmiştir.

Taylor S. EACS 2021. Poster PE2/72

(https://medinfo.gsk.com/5f95dbd7-245e-4e65-9f36-1a99e28e5bba/e8c3f2a7-ec4b-4d48-9f0b-7817c0f504a1/e8c3f2a7-ec4b-4d48-9f0b-7817c0f504a1_viewable_rendition__v.pdf)

İlaç Direnç Oranları

UNAIDS, HIV'e karşı özellikle savunmasız olan ve genellikle sağlık hizmetlerine erişimi olmayan kilit nüfus gruplarını belirlemiştir. MSM, seks işçileri, trans bireyler, damar içi madde kullanıcıları ve mahkumlar : bu popülasyonların birçoğunda tedavi öncesi ilaç direncinin **%10'u** aşmıştır.

WHO, HIV tedavisine başlayan kişilerin **%26'ya** kadarının birinci basamak ilaçlara direnç taşıyan bir virüsle enfekte olduğunu belirtmektedir.

DÜNYADA

2020'nin sonunda, HIV ile yaşayan tahmini 37,7 milyon kişiden 27,5 milyonu dünya çapında ART alıyor

HIV ilaçlarının artan kullanımına, son yıllarda seviyeleri giderek artan HIV ilaç direncinin ortaya çıkması eşlik etmiştir.

Daha yeni ilaç sınıflarından olanlar da dahil olmak üzere tüm antiretroviral ilaçlar, ilaca dirençli virüsün ortaya çıkması nedeniyle kısmen veya tamamen etkisiz hale gelme riski altındadır.

Önlenmediği takdirde, HIV ilaç direnci, HIV'i tedavi etmek için kullanılan ilaçların etkinliğini tehlikeye atabilir, bu da artan sayıda HIV enfeksiyonuna ve HIV ile ilişkili morbidite ve mortaliteye neden olabilir.

WHO 21 OCAK 2022

Dünya'da

WHO birinci basamak ART'yi başlatan popülasyonlarda nevirapin (NVP) veya efavirenz'e (EFV) PDR %10'un üzerindeki seviyelere ulaştı

NNRTI ilaç sınıfına karşı tedavi öncesi HIV ilacı direnci, daha önce antiretroviral ilaçlara maruz kalmış kişilerde 3 kata kadar daha yaygındır.

HIV ile enfekte annelerden doğan bebeklerin yaklaşık yarısı, bir veya daha fazla NNRTI'ye karşı HIV ilacı direncine sahiptir.

NNRTI ilaç sınıfına karşı direncin küresel yaygınlığı, daha yeni dolutegravir bazlı rejimlere geçişin hızlı bir şekilde takip edilmesi ihtiyacını vurgulamaktadır.

HIV-1 transmitted drug **resistance** surveillance: shifting trends in study design and prevalence estimates.

Table Rhee SY, Kassaye SG, Barrow G, Sundaramurthi JC, Jordan MR, Shafer RW.
2019 J Int AIDS Soc. 2020 Sep;23(9):e25611. doi: 10.1002/jia2.25611.

prevalence: studies published in 2009 to 2013 and 2014 to

	2009 to 2013 (n = 122)	2014 to 2019 (n = 125)	p-value*
Sub-Saharan Africa			
# Studies	35	27	
Overall	3.6 (1.95 to 6)	6.0 (3.65 to 8.6)	0.001
NHRTI	1.5 (0.6 to 2.55)	4.3 (2.1 to 7.5)	<0.001
NRTI	1.3 (0 to 2.19)	1.7 (1.05 to 3)	0.1
PI	0.85 (0 to 1.4)	0.4 (0 to 1.1)	0.9
NHRTI + NRTI	0 (0 to 0.71)	1.04 (0 to 2.07)	0.002
South/Southeast Asia			
# Studies	29	44	
Overall	3.3 (2.0 to 5.3)	4.15 (2.75 to 5.9)	0.1
NHRTI	1.6 (0.5 to 3.4)	1.9 (0.98 to 3.82)	0.3
NRTI	1.4 (0.3 to 2.2)	1.25 (0.7 to 2.4)	0.3
PI	0.8 (0 to 1.4)	1.4 (0.7 to 2.25)	0.001
NHRTI + NRTI	0 (0 to 1.37)	0.26 (0 to 0.92)	0.2
Latin America/Caribbean			
# Studies	16	18	
Overall	9.35 (7.05 to 11.62)	9.4 (6.53 to 13.15)	0.5
NHRTI	3.85 (2 to 5.32)	5.05 (2.32 to 8.8)	0.3
NRTI	4.15 (3.5 to 4.55)	3.65 (1.75 to 5.7)	0.7
PI	1.95 (1.4 to 3.4)	2 (1.3 to 3.4)	0.6
NHRTI + NRTI	0.47 (0 to 1.36)	0.72 (0 to 1.14)	0.4
Europe			
# Studies	17	21	
Overall	9.1 (7.7 to 14.8)	8.5 (5.7 to 11.4)	0.9
NHRTI	3.8 (2.4 to 5)	3.3 (1.7 to 4.3)	0.9
NRTI	5.6 (3.4 to 6.5)	5.2 (2.2 to 6.2)	0.8
PI	2.15 (1.35 to 3.08)	1.6 (0.45 to 2.8)	0.8
NHRTI + NRTI	1.34 (0.61 to 1.85)	0.84 (0 to 1.17)	0.9
North America			
# Studies	13	5	
Overall	12.1 (10.5 to 13.8)	14.2 (13.9 to 17.2)	0.04
NHRTI	5.2 (3.3 to 8.8)	8.6 (8.2 to 11.8)	0.06
NRTI	7.1 (4.5 to 7.9)	5.7 (3.5 to 8.8)	0.4
PI	2.7 (2.2 to 3.2)	4.2 (3.5 to 4.8)	0.02
NHRTI + NRTI	0.9 (0.73 to 2.35)	2.03 (1.9 to 2.15)	0.1
Upper-Income Asian Countries			
# Studies	5	5	
Overall	5.6 (3.3 to 7.8)	8.7 (8.4 to 9)	0.1
NHRTI	1.5 (0.9 to 1.7)	3.3 (1.5 to 4.3)	0.09
NRTI	2.6 (1.7 to 4.3)	3.1 (0.8 to 4.5)	0.5
PI	0.8 (0 to 3)	2.5 (1.5 to 3.5)	0.1

Türkiye'de

					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			

Integrase strand transfer inhibitor (INSTI) genotypic resistance analysis in treatment-naive, INSTI free-antiretroviral-experienced, and INSTI-experienced Turkish patients infected with HIV-1

. **Murat Sayan, Figen Sarigul Yildirim, Sila Akhan, Ilkay Karaoglan, Halis Akalin**

Naiv hastalarda bir T97A aksesuar INSTI direnç mutasyonunda %2 olarak bulundu.

INSTI içermeyen ART grubunun toplam %10'unda ve

INSTI ile tedavi edilen grubun %29'unda en az bir INSTI direnç mutasyonu tespit edildi.

Başlıca INSTI mutasyonları E138K, Y143R, S147G, Q148R, N155H ve E157Q raltegravirde, E92Q, E138K, G140A, S147G ve Q148R elvitegravirde; Dolutegravir de ise E192Q, E138K/T, G140A/S, S147G, Q148H/R, N155H, E157Q bulundu. Tüm ilaç sınıflarına bakıldığında ilaç direnci mutasyon prevalansları RAL, EVG ve DTG gruplarında sırasıyla **%60, %46 ve %46** oranlarında tespit edildi.

Table 2. HIV-1 drug resistance mutation pattern and prevalence in treatment naive and under INSTI free and INSTI treatment groups

Drug class	Treatment naive group, n= 50	n (%)	Under treatment group								Total for under treatment group, n (%)	
			INSTI free regimen, n=69	n (%)	INSTI regimen, n=82							
					RAL, n= 10	n (%)	EVG, n=37	n (%)	DTG, n=35	n (%)		Total for INSTI regimen, n (%)
NRTI	M41L, M184V, T215D, K219E	4 (8)	M41L, K65R, D67E/G/N, T69D, K70E/R, L74I/V, Y115F, M184I/V, L210W, T215I/S/Y, K219E/N	40 (57)	M41L, K65R, D67G, K70E/R, L74I/V, M184I/V, L210W, K219E	5 (50)	A62V, K65N/R, K70E/R, Y115F, M184V	12 (32)	M41L, K65R, D67G, K70E/R, M184V, K219E/N	11 (31)	28 (34)	68 (45)
NNRTI	K103N	2 (4)	L100I, K101E, K103N, V106A/M, Y181C, Y188L, G190A/S	33 (48)	Y181C, G190S	2 (20)	ND	ND	K101E, K103N, Y181C, Y188H, G190S	4 (11)	6 (7.3)	39 (26)
PI	M46L, I50V, V82L, N88S	4 (8)	L24I, V32I, M46I, I47V, I54M/V, L76V, V82A/T, N83D, L90M	11 (16)	M46I, L76V	1 (10)	M46L	1 (3)	Y32I, M46I, I47V, F53L, I54L, L76V, V82A, I84V	4 (11)	6 (7.3)	17 (11)
INSTI Miscellaneous mutation Accessory mutation Major mutation	ND T97A ND	1 (2)	ND L74I, T97A F121Y, Q148R, E157Q	ND 7 (10) 6 (8.6) 7 (10)*	ND T66A, L74I, T97A E138K, Y143R, S147G, Q148R, N155H, E157Q	ND 3 (30) 5 (50)	Q95K, D232N H51Y, T66I, L74I, T97A E92Q, E138K, G140A, S147G, Q148R	2 (5.4) 9(24.3) 9(24.3)	ND H51Y, L74I E92Q, E138K/T, G140A/S, S147G, Q148H/R, N155H, E157Q	ND 3 (8.5) 7 (20)	24 (29)	31 (20.5)
Total		9 (18)		50 (72)		6 (60)		17 (46)		16 (46)	34 (41)	84 (55.6)

Abbreviations: ND, not determined; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor; INSTI; integrase strand transferase inhibitor; RAL, raltegravir; EVG, elvitegravir; DTG, dolutegravir

Miscellaneous INSTI-associated mutations: M50I, V54I, L68V, Q95K, H114Y, S119R, A128T, G193E, D232N

Accessory INSTI-resistance mutations: H51Y, L74I/F/M, T97A, G118R, V151A/I/L, G163K/R

Major INSTI-resistance mutations:

6A/I/K, E92G/Q/V, F121Y, E138A/K/T, G140A/C/S, P142T, Y143A/C/G/H/K/R/S, P145S, Q146P, S147G, Q148H/K/N/R, G149A, S153F/Y, N155D/H/S/T, E157Q, S230R, R263K

Reference for table: HIV Stanford Drug Resistance Database, INSTI Resistance Notes, HIVdb version 9.0 (Accession date:2021-02-22) <https://hivdb.stanford.edu/dr-summary/resistance-notes/INSTI/>

Integrase strand transfer inhibitor (INSTI) genotypic resistance analysis in treatment-naive, INSTI free-antiretroviral-experienced, and INSTI-experienced Turkish patients infected with HIV-1

WHO, HIV ilaç direncini önlemek için halk sağlığı izleme ve gözetimine yönelik bir yaklaşımı desteklemek için küresel bir strateji geliştirmiştir. Ancak bu strateji içinde INSTI'ler için henüz bir fikir birliği yoktur.

Bulgularımız, INSTI'lerle tedavi ve direnç yönetimi için veri sağlar ve INSTI'lerin direnç sürveyansının fikir birliği oluşturma çabaları için geri bildirim sağlayabilir.

WHO

HIV ilaç direncini durdurmak için tüm küresel paydaşlar,

HIV enfeksiyonlarını tedavi etmek için optimal ilaçların mevcudiyetini desteklemeli,

bakımda kalma ve tedaviye optimal uyumu desteklemeli,

HIV tedavisinin işe yarayıp yaramadığını bilmek için viral yük testi erişimini ve kullanımını artırmalı ve rejimleri hızla değiştirmelidir.

HIV'den korunmak için temas öncesi profilaksi

WHO, HIV'in önlenmesi için ek bir seçenek olarak oral maruziyet öncesi profilaksinin (PrEP) önermektedir.

HIV enfeksiyonu, PrEP alan kişilerde ve özellikle ilaçlarına bağlı kalanlarda seyrek görülür. Ancak, PrEP kullanımına rağmen HIV bulaşan kişilerde ilaç direncinin ortaya çıkması yaygındır.

Bu, hem PrEP hem de tedavi için kullanılan antiretroviral ilaçlar arasındaki örtüşen direnç profilleri nedeniyle HIV tedavi seçeneklerini azaltabilir.

Hem tedavi hem de önleme için kullanılan HIV ilaçlarının sürekli etkinliğini izlemek için WHO, ülkelerin tedaviye başlayan kişiler, tedavi gören kişiler ve HIV bulaşan PrEP kullanan kişiler arasındaki HIV ilaç direnci düzeylerini izlemek için ulusal düzeyde temsili anketler uygulamasını tavsiye etmektedir.

WHO Anahtar eylemler şunlardır

1.Önleme ve müdahale: dolutegravir bazlı antiretroviral rejimlere vurgu, HIV bakım hizmeti sunumunun izlenmesi ve kesintisiz ilaç tedariki sağlama stratejileri dahil olmak üzere HIV ilaç direncini önlemek ve buna yanıt vermek için yüksek etkili müdahaleler uygulayın.

2.İzleme ve gözetim: Rutin viral yükü ve HIV ilaç direnci testini genişletirken, periyodik araştırmalardan HIV ilaç direnci ve HIV hizmeti sunumu hakkında kaliteli veriler elde edin.

WHO Anahtar eylemler şunlardır

3. Araştırma ve yenilik: HIV ilaç direncini en aza indirmede halk sağlığı üzerinde en büyük etkiye sahip olacak ilgili ve yenilikçi araştırmaları teşvik edin.

4.Laboratuvar kapasitesi: viral yük testinin kullanımını destekleyin ve genişletin ve HIV ilaç direncini izlemek için kapasite oluşturun.

5. Yönetiřim ve etkinleştirme mekanizmaları: HIV ilaç direncine yönelik eylemi desteklemek için, koordineli eylemi, savunuculuğu ve sürdürülebilir finansmanı sağlayın

TEŞEKKÜRLER

Güneydoğu Nöroloji ve Enfeksiyon
Hastalıkları Derneđi (GÜNİDER) ve

Çukurova Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Derneđi (ÇED)