

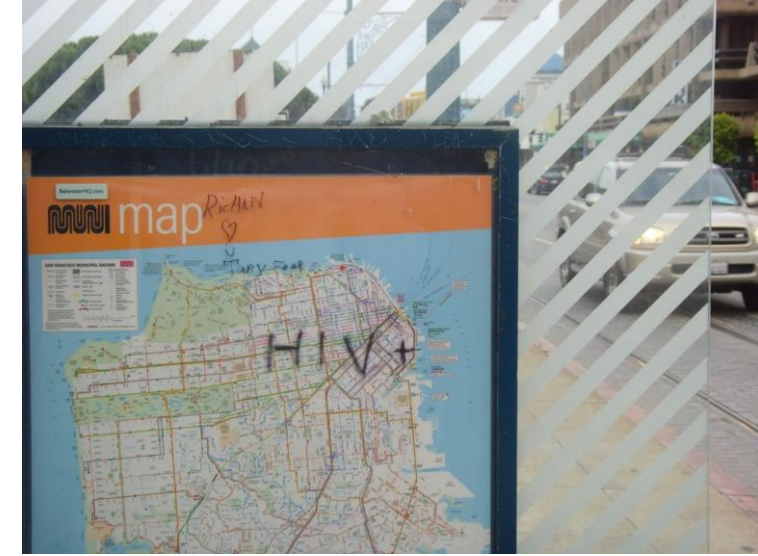
Türkiye’de HIV Direnci Sorunu

Prof. Dr. Murat Sayan

Kocaeli Üniversitesi, Rutin PCR Lab. Sorumlu Öğt.Üyesi, İzmit, Kocaeli
Yakın Doğu Üniversitesi, DESAM Kurucu Öğrt. Üyesi, Lefkoşa, KKTC

sayanmurat@hotmail.com

0533 6479020



KLİMİK Bölge Toplantısı
26 Aralık 2017, Bursa

Türkiye’de HIV-1 ile infekte olgu sayısı

Yıl	Yeni tanı, n	AIDS, n	Kümülatif HIV/AIDS, n	Kümülatif artış, %
2010	519	71	4490	16
2011	642	84	5216	16
2012	982	95	6293	20
2013	1311	101	7705	22
2014	1892	131	9728	26
2015	2072	112	11912	22
2016	2470	103	14485	21

*T.C. Sağlık Bakanlığı,
Bulaşıcı Hast. Daire Bşk.

Türkiye’de bulunması beklenen HIV (+) olgu sayısı: Global stabilite analizi - Lyapunov fonksiyonu

Dynamics of HIV/AIDS in Turkey from 1985 to 2016

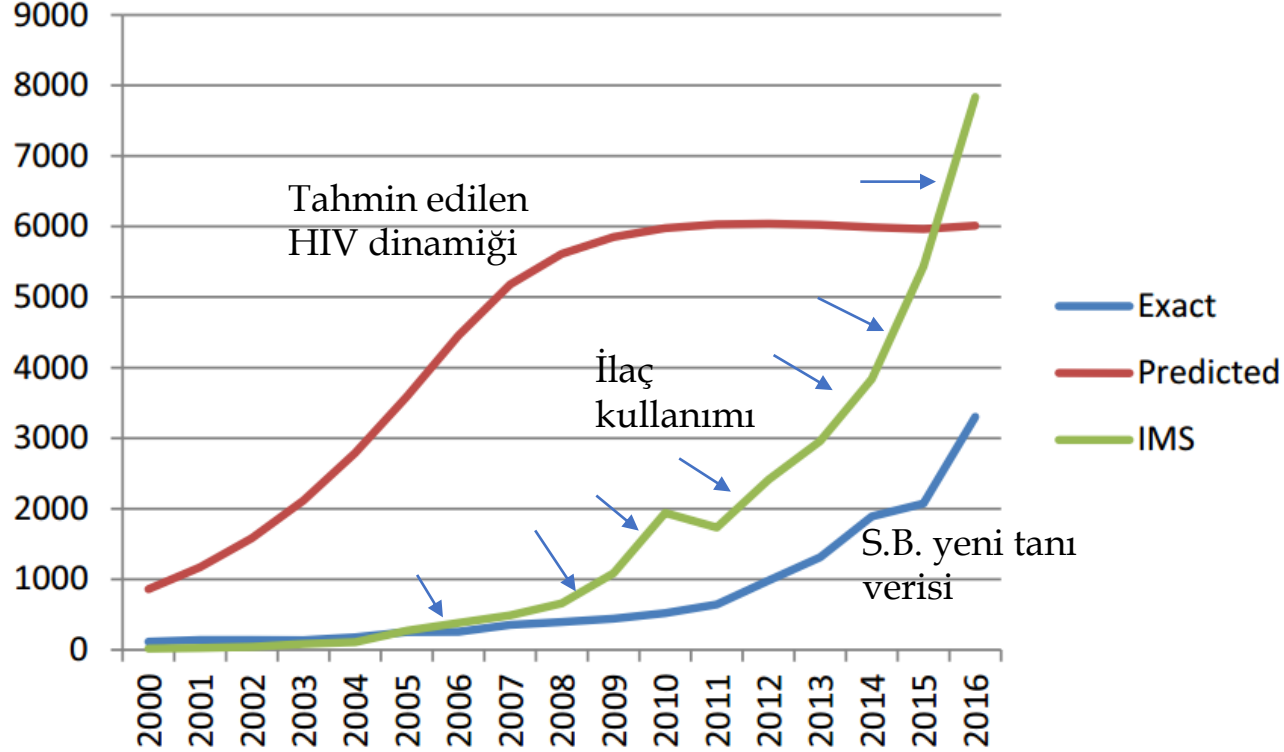


Fig. 3 Exact, predicted, and IMS HIV+ cases from 2000 to 2016

Fig 1: Türkiye’de exact (T.C Sağlık Bakanlığı), IMS ve predicted (tahmin edilen) HIV+ olgular (2000 – 2016)



Quality & Quantity
pp 1-13 | [Cite as](#)

Dynamics of HIV/AIDS in Turkey from 1985 to 2016

Authors [Authors and affiliations](#)

Murat Sayan, Evren Hınçal , Tamer Şanlıdağ, Bilgen Kaymakamzade, Farouk Tijjani Sa'ad, Isa Abdullahi Baba

Article
First Online: 03 November 2017

Table 4 Comparison of number of HIV cases in Turkey from 2000 to 2016 using the official data obtained from Ministry of Health Turkey (exact), model data (predicted) and IMS drug data

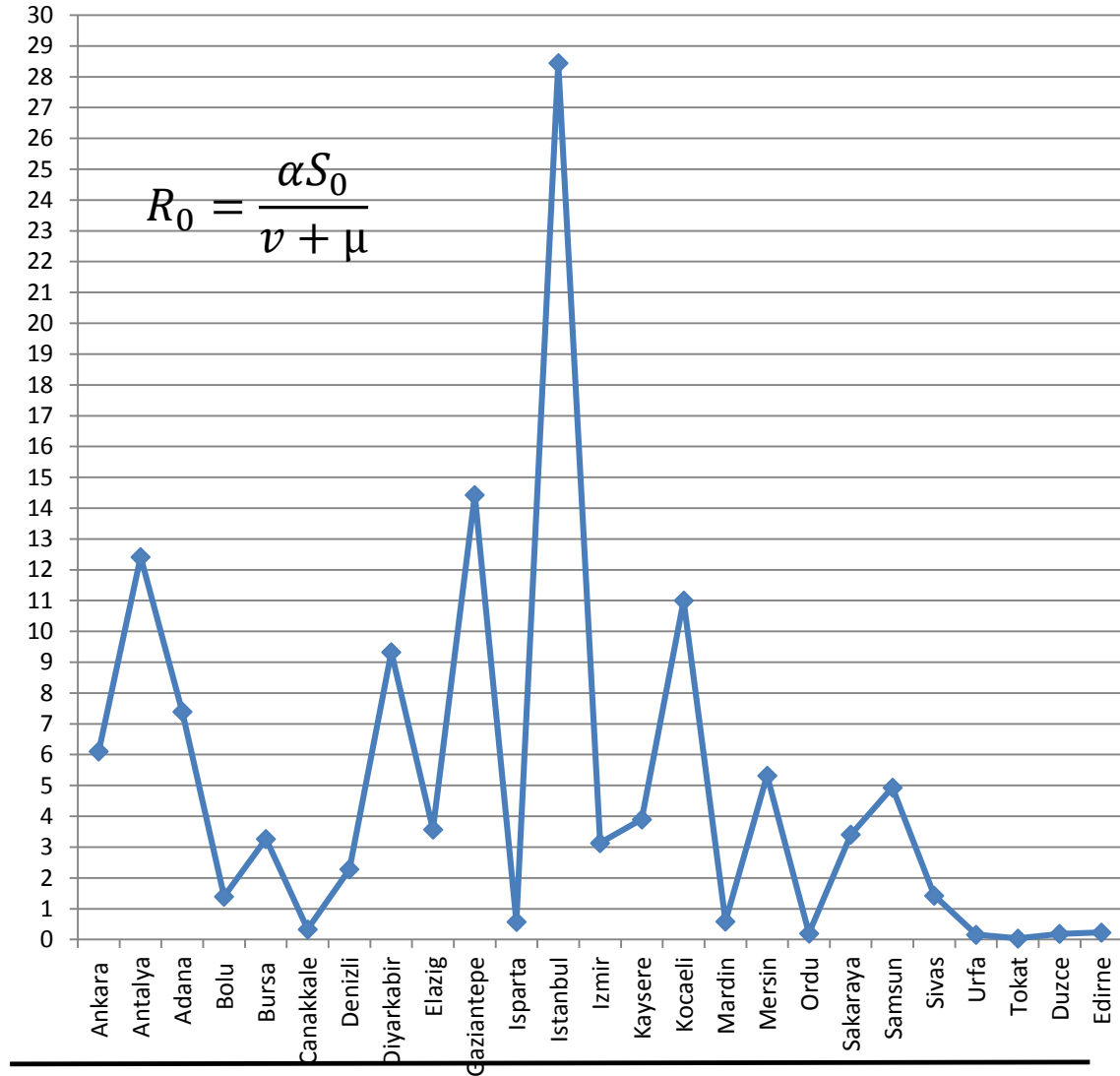
Years	Exact	Predicted	IMS drug data
2000	115	859.6329	17
2001	139	1170.991	25
2002	139	1581.795	42
2003	136	2116.389	84
2004	177	2790.633	109
2005	253	3592.832	273
2006	257	4455.529	383
2007	352	5180.24	490
2008	393	5613.643	659
2009	441	5852.257	1087
2010	519	5976.791	1942
2011	642	6031.311	1734
2012	982	6041.799	2411
2013	1311	6024.255	2959
2014	1892	5988.786	3841
2015	2072	5966.372	5434
2016	3302	6012.41	7835
Total	13,122	75255.67	29,325

Günümüze kadar **biriken olgu** sayımız; 75 255 olmalıydı.

Son on yılda **her yıl 5-6 bin kişi** HIV kapmalıydı.

Omurga **ART tedavileri** altında; 29 325 kişi olmalıydı.

Türkiye’de, HIV (+) olgu insidansına göre şehirlerin epidemik/endemik riski



Kategori 1: Antalya, Gaziantep, İstanbul, Kocaeli. $R_0 > 10$

Kategori 2: Ankara, Adana, Diyarbakır, Mersin. $R_0 > 5$

Kategori 3: Bolu, Bursa, Denizli, Elazığ, İzmir, Kayseri, Sakarya, Samsun, Sivas. $R_0 > 1$

Kategori 4: Çanakkale, Isparta, Mardin, Ordu, Urfa, Tokat, Düzce, Edirne. $R_0 < 1$

—◆— R₀

Trends and Risk of HIV/AIDS in Turkey and its cities

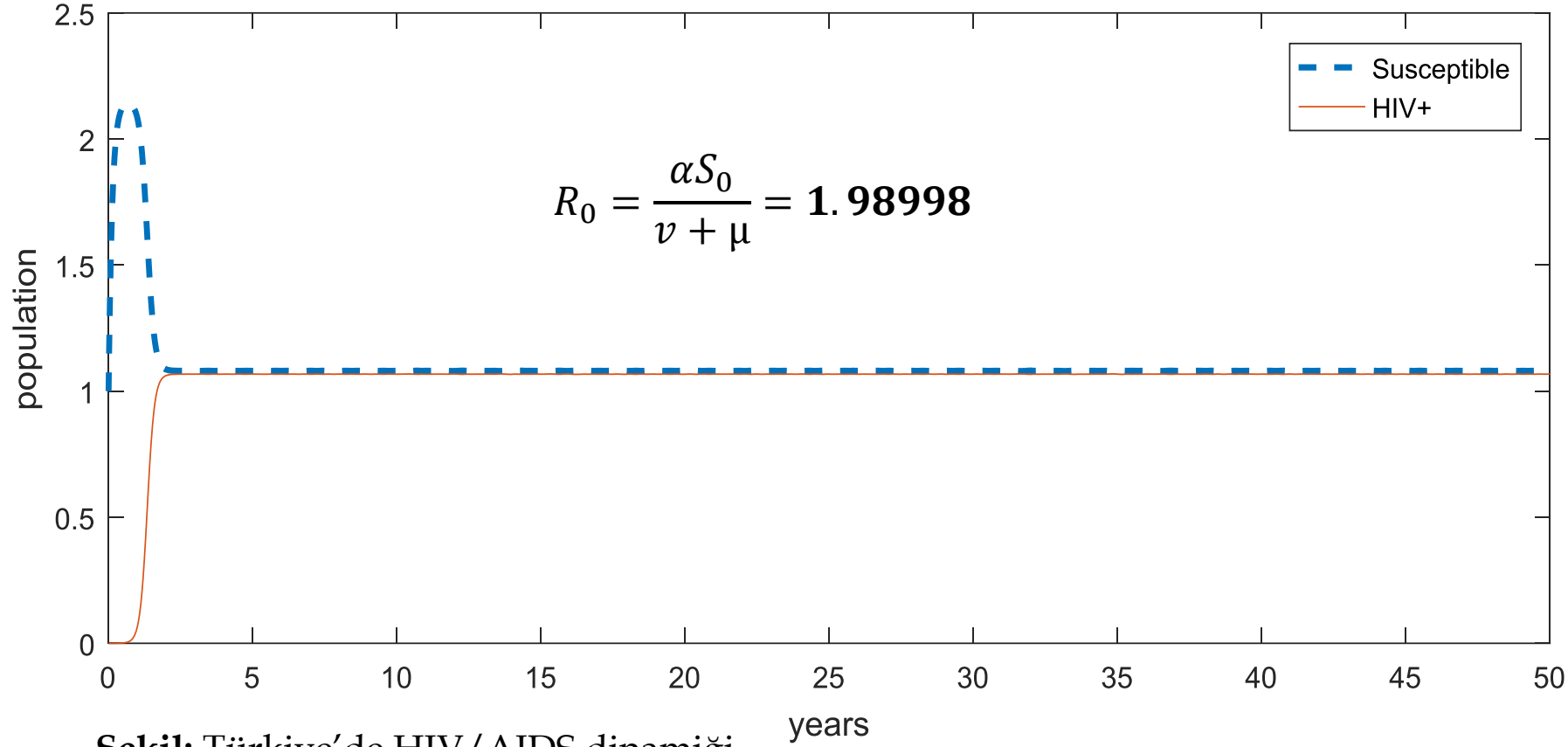
İsa Abdullahi Baba¹, Murat Sayan^{2,4}, Evren Hınçal¹, Tamer Şanlıdağ^{3,4}, Farouk Tijjani

Sa’ad¹, Bilgen Kaymakamzade¹

¹Near East University, Department of Mathematics, Nicosia-Northern Cyprus. ²Kocaeli University, Faculty of Medicine, Clinical Laboratory, PCR Unit, Kocaeli-Turkey. ³Celal Bayar University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Manisa-Turkey. ⁴Near East University, Research Center of Experimental Health Sciences, Nicosia-Northern Cyprus

Figure 1: Basic Reproduction ratio for HIV/AIDS in Turkey and some of its cities

Türkiye’de, 2016 yılında, HIV (+) olgu dinamiği (31 şehir/84 klinik) ve önümüzdeki 50 yılın tahmini.



Şekil: Türkiye’de HIV/ AIDS dinamiği

Mathematical Modeling of HIV+ Transmission in Turkey

Evren Hınçal¹, Murat Sayan², İsa Abdullahi Baba¹, Tamer Şanlıdağ^{3,4}, Farouk Tijjani Saad¹, Bilgen Kaymakamzade¹

¹Near East University, Department of Mathematics, Nicosia-Northern Cyprus. ²Kocaeli University, Faculty of Medicine, Clinical Laboratory, PCR Unit, Kocaeli-Turkey. ³Celal Bayar University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Manisa-Turkey. ⁴Near East University, Research Center of Experimental Health Sciences, Nicosia-Northern Cyprus

Nüfus; 79 814 871
HIV (+) olgu sayısı; 13 646
 $R_0 > 1$



[Quality & Quantity](#)

pp 1–13 | [Cite as](#)

Role of awareness in controlling HIV/AIDS: a mathematical model

[Authors](#)

[Authors and affiliations](#)

Bilgen Kaymakamzade, Tamer Şanlıdağ, Evren Hınçal , Murat Sayan, Farouk Tijjani Sa'ad, Isa Abdullahi Baba

Article

First Online: 02 November 2017

HIV algısı normalleşmelidir.

Hastalar tanılarını hiç açıklamaz ya da sınırlı sayıda kişiye açıklar.

Hastaların hastalığı nasıl ve neden gizlediklerini anlamak ve olası çözümleri bulmak, HIV'i önlemede stratejik hedefler arasındadır

(Miller ve Rubin2007; Anderson ve ark. 2009; Wolf ve ark. 2004).

HIV/ AIDS; tanı ve tedavide küresel durum

UNAIDS, 2015 yılı

- 2.1 milyon yeni olgu
- 36,7 milyon HIV'le yaşayan
- 1.8 milyonu çocuk (<15 yaş)
- 1.5 milyon AIDS ilişkili hastalıklardan ölüm
- HIV statüsünü bilenler; %60
- HIV testi gereken; 14 milyon

UNAIDS, Haziran 2016

People living with HIV on antiretroviral therapy

<1 **18.2** **30**
million million million

2000

June
2016

2020
target

Türkiye’de yetişkin ve çocuk hastalarda omurga ART dağılımı
(Mart 2017)*

IMS Türkiye ilaç verisi			
Omurga ilaç (tb)	Yetişkin hasta, n	İlaç (şurup)	Çocuk hasta, n
Stribild	3276	Epivir (lamivudin)	286
Truvada	3255	Retrovir (zidovudin)	157
Hivent	1163	Ziagen (abacavir)	32
Triumeq	225	Kaletra (lopinavir)	-
Combivir	220	Videx (didanozin)	-
Toplam	8139		?

*<http://imsturkey.com/>

HIV ilaç direncinin temelleri: **Samanlıktaki iğne**



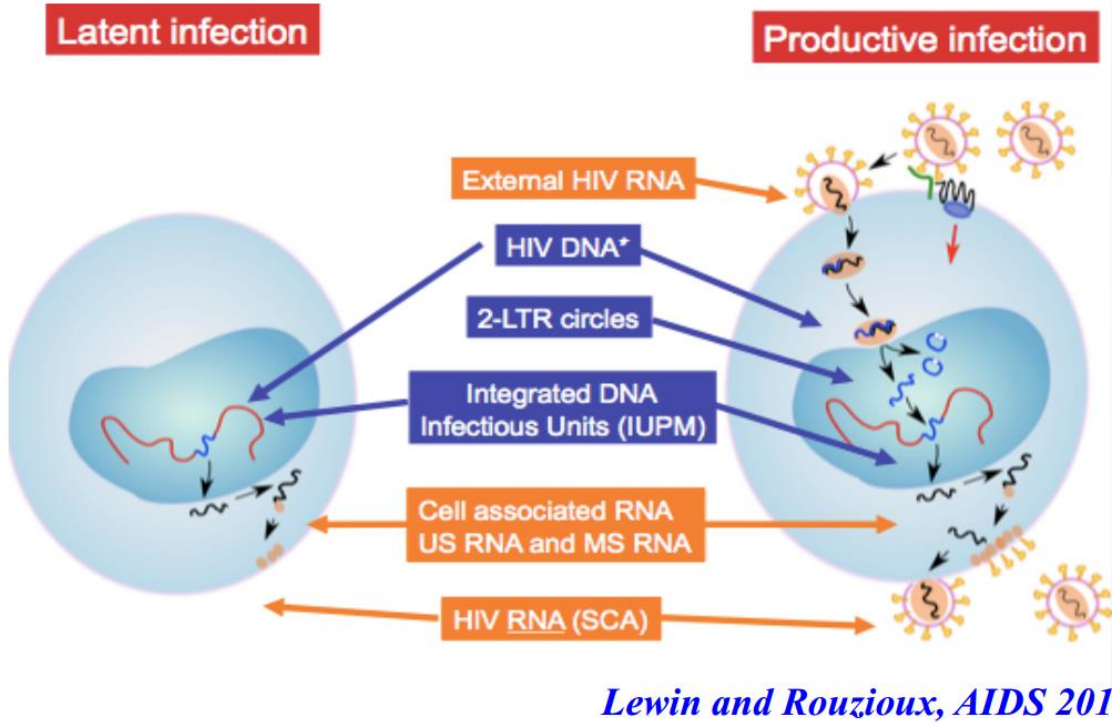
PALAIS DE TOKYO GALLERY, NEW YORK

<http://theflyingtortoise.blogspot.com.tr/2014/12/for-my-next-trick-says-artist-sven.html>

HIV'in rezervuarları



Markers of HIV reservoirs



HIV'in bir çok farklı formu dolaşıma ve hücreye yerleşir:

- HIV RNA
- HIV DNA
- 2 sirküler LTR
- İntegre HIV DNA'sı (IUPM)
- İşlenmemiş RNA (US-RNA, MS-RNA)

Ek olarak;

- Sıçrayan HIV genleri (transpozonlar)
- Hücreler arası kargo vezikülleri (eksozomlar) bulunuyor.

HIV'in rezervuar potansiyeli

Latent HIV enfekte hücreler: CD4 + T hücreleri	Durum
Sıklığı	HIV taşıyan tüm hastalarda bulunur.
Sayısı	1/100 000 – 1/1 000 000
Ömür	T $\frac{1}{2}$ = 44 ay
Dayanıklılık	T hücre onarım ve çoğalma mekanizmalarına rağmen hayatta kalırlar
Klirensi için ART tedavi sürekliliği	Tahminen 60 yıldan fazla

HIV ilaç direncinin temelleri: **HIV'in kinetiği**



- HIV, kendini çok yüksek miktarda ve çok hızlı üretir (T1/2 - gün).
- Kendini çoğaltırken kullandığı rt enzimi, hatalarını düzeltemez (3×10^{-5} mutasyon/baz/replikasyon siklusu).
- Her gün yaklaşık 100 milyon yeni HIV ortaya çıkar.
- HIV, her 2 günde bir CD4 hücresi içinde kendini yeniden üretir.
- HIV'in kinetiği, mutasyonları doğal olarak üretir.
- Tedavi altında olmayan birinde HIV popülasyonu homojen değildir ve çok sayıda varyantı içeren bir çorba gibidir.

Evolutionary Dynamics	HIV
Population size	large
Mutation rate	0.33/generation
Generation time	2 days, $R_0 = 20$
Special mechanisms	evolution of a new enzymatic activity (excision of AZT)

HIV-1 ilaç direnci analizi: ne zaman? " Eğer bir toplumda HIV-1 ilaç direnci mutasyonları >%5 ise HAART tedavisi öncesi ilaç direnci analizi yapılması %96 oranında kuvvetle önerilir".

AIDS Rev. 2011;13:77-108

European Recommendations for the Clinical Use of HIV Drug Resistance Testing: 2011 Update

Anne-Mieke Vandamme^{1,2}, Ricardo J. Camacho^{2,3}, Francesca Ceccherini-Silberstein⁴, Andrea de Luca⁵, Lucia Palmisano⁶, Dimitrios Paraskevis⁷, Roger Paredes⁸, Mario Poljak⁹, Jean-Claude Schmit¹⁰, Vincent Soriano¹¹, Hauke Walter¹², Anders Sönnerborg¹³ and the European HIV Drug Resistance Guidelines Panel

1. Yeni tanıda; ilaç direnci bulaşmış mı?
2. Tedaviye başlarken; ilaç seçiminin planlanmasında
3. Tedavi değişikliğinde; yan etki geliştiğinde
4. Düzensiz tedavilerde
5. Tedavi altında; viral rebound geliştiğinde
6. Tedavide blipler saptandığında
7. Gebelikte
8. CCR5 inhibitörü (örn; maraviroc) kullanımı öncesinde
9. PrEP (temas sonrası profilaksi) uygulamasında kaynağın değerlendirilmesinde



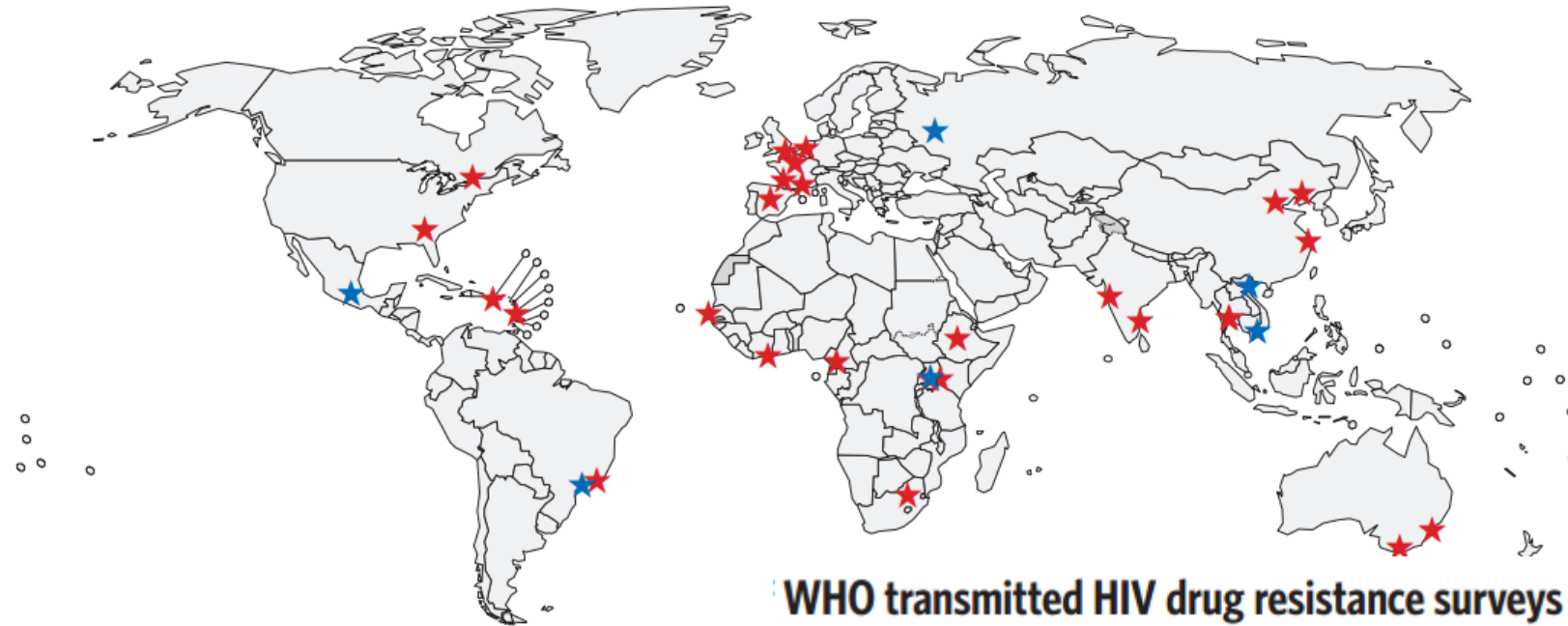
Başarılı antiretrovirallere rağmen başarısız tedaviler mümkündür.

Compliance; tedaviye bağlılık

WHO, HIV-1 ilaç direnci surveyans ağına sahiptir (HIV ResNet)



Figure 1.1 HIV drug resistance testing laboratories designated for public health surveillance by the WHO, 2011



- ★ Laboratories designated by WHO for HIV drug resistance surveillance
- ★ Laboratories undergoing assessment
- Not applicable

WHO transmitted HIV drug resistance surveys

Category of transmitted HIV drug resistance

Low prevalence (<5%)

Moderate prevalence (5%-15%)

High prevalence (>15%)

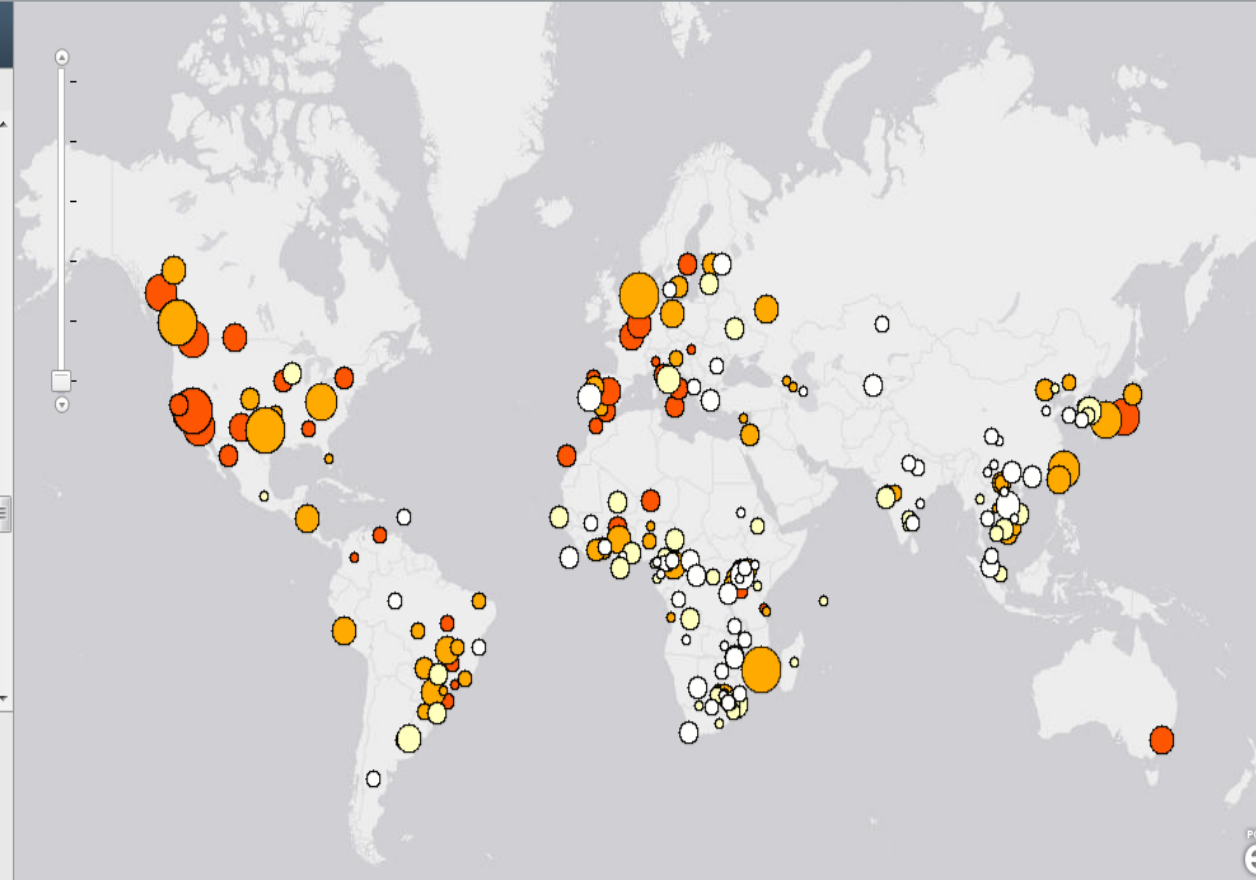
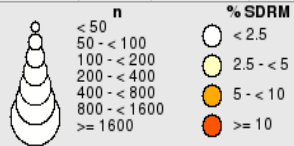
WHO surveyans verilerine göre;

HIV-1 Drug Resistance in ARV-naive Populations

Compendium of published virus sequences from 32,290 persons, 213 studies according to region, year and subtype

Publications

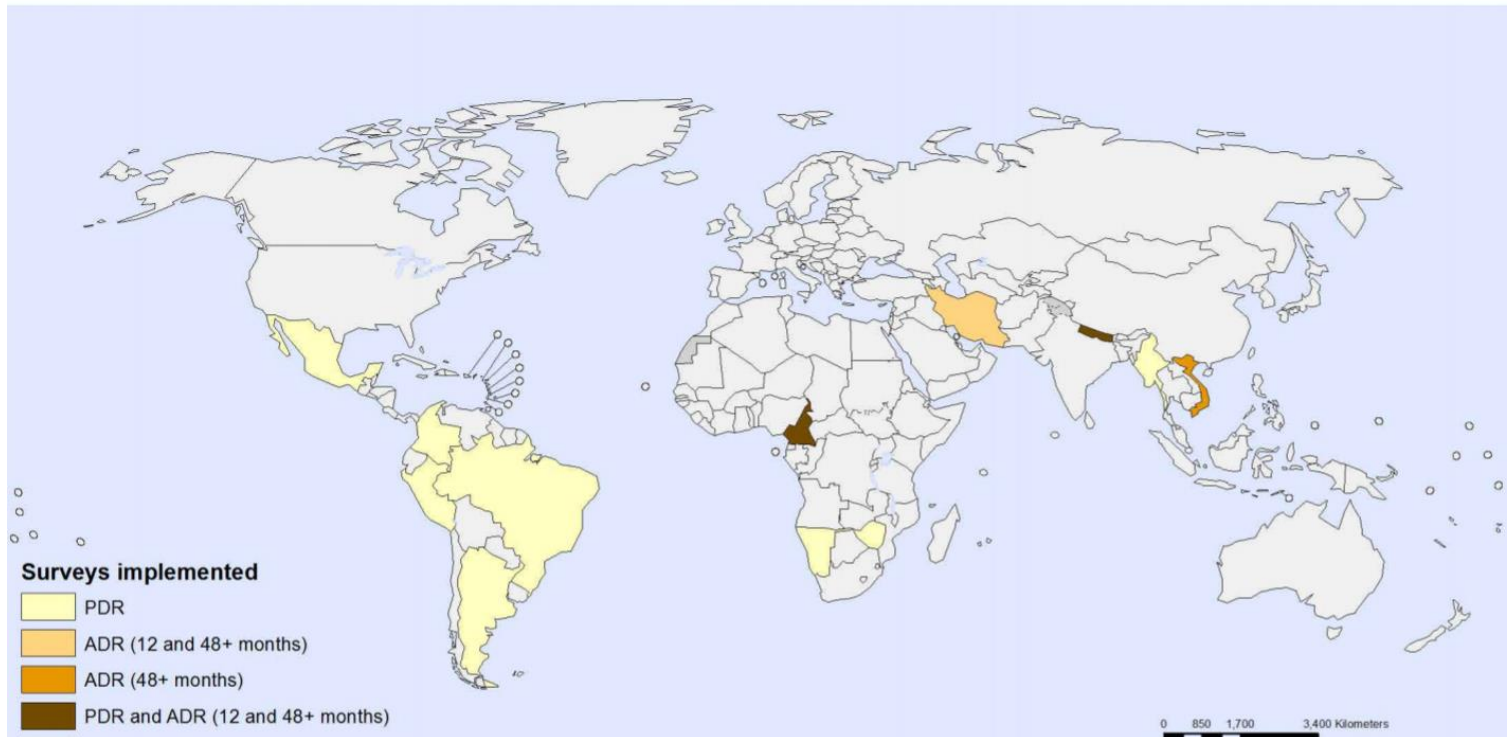
Continent	Country	Publication	% SDRM	n
	AND THE GRENADINES			
Europe	ALBANIA	Ciccozzi05	1.5	66
Europe	AZERBAIJAN	Saad06	0	41
Europe	BELGIUM	Vercouteren08	10.1	298
Europe	BYELORUS SSR, RUSSIA FEDERATION	Vazquez de Parga05	9.8	246
Europe	CYPRUS	Kousiappa09	5.4	37
Europe	DENMARK	Jorgensen03	2.1	97
Europe	ESTONIA	Avi09	0	134
Europe	ESTONIA	Avi10	5.5	145
Europe	FRANCE	Chaix03	13.3	233
Europe	GERMANY	Oette06	7.1	340
Europe	GREECE	Paraskevis05	1	100
Europe	HUNGARY	Mezei11	18.7	30
Europe	ITALY	Perno01	3.4	203
Europe	ITALY	Vicenti07	12.5	168
Europe	ITALY	Romano00	17.2	116
Europe	ITALY	Bonura10	18.3	109
Europe	ITALY	Balotta00	23.7	38
Europe	LATVIA	Balode10	3.4	117



POWERED BY
esri

Kaç tür HIV ilaç direnci gelişir?

1. **Acquired HIV drug resistance (ADR)** develops when HIV mutations emerge due to viral replication in individuals receiving ARV drugs.
 2. **Transmitted HIV drug resistance (TDR)** is detected in ARV drug-naïve people with no history of ARV drug exposure. TDR occurs when previously uninfected individuals are infected with virus that has drug resistance mutations.
 3. **Pretreatment HIV drug resistance (PDR)** is detected in ARV drug-naïve people initiating ART or people with prior ARV drug exposure initiating or reinitiating first-line ART. PDR is either transmitted or acquired drug resistance, or both. PDR may have been transmitted at the time of infection (i.e. TDR), or it may be acquired by virtue of prior ARV drug exposure (e.g. in women exposed to ARV drugs for the prevention of mother-to-child transmission of HIV in people who have received pre-exposure prophylaxis, or in failure).
- Countries implementing WHO surveys of pretreatment (PDR) and acquired HIV drug resistance (ADR) 2014–May 2016**



Farklı antiretroviral ilaç sınıflarında direnç gelişir

Genetik bariyer.

Table 1. Simplified overview of the genetic barrier to resistance offered by different antiretroviral drugs		
Class	ARVs	Genetic barrier
NRTIs	ZDV/3TC, d4T/3TC	++
	ABC/3TC, TDF/3TC	+
	TDF/FTC	++
NNRTIs	Efavirenz, nevirapine, rilpivirine	+
	Etravirine	+ / ++
PIs	Boosted by ritonavir	+++ / ++++
Fusion inhibitors	T20 (enfuvirtide)	+
CCR5 antagonists	Maraviroc	++ (for R5 virus)
Integrase inhibitors	Raltegravir, elvitegravir	+

3TC, lamivudine; ABC, abacavir; ART, antiretroviral; d4T, stavudine; FTC, emtricitabine; NRTIs, nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors; NNRTIs, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; PIs, protease inhibitors; TDF, tenofovir; ZDV, zidovudine.

Düşük genetik bariyer (tek bir mutasyon yeterli)

- M184V: LAM, Emtricitabin
- K103N: Efavirenz
- D30N: Nelfinavir

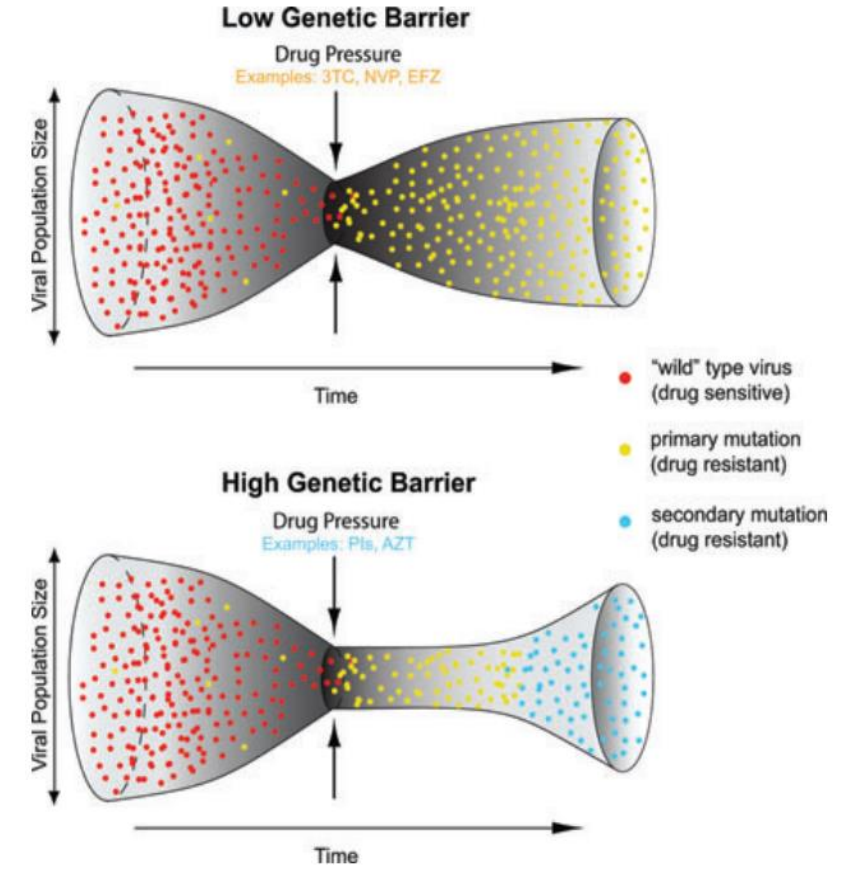
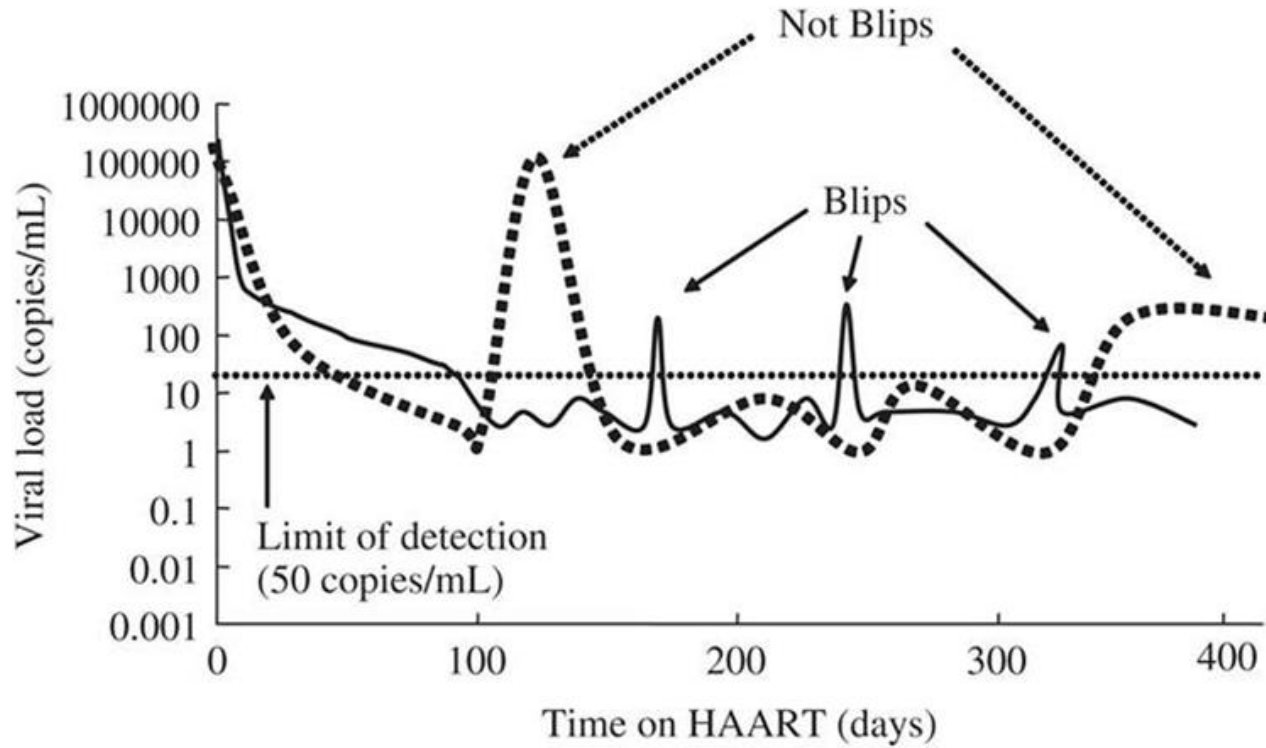


Figure 3. Figure showing the development of resistance focusing on low and high genetic barrier drugs. Low genetic barrier: selection of previously existing variants. High genetic barrier: selection as well as *de novo* mutations and evolution. Red: “wild” type virus. Yellow: primary mutations—strong effect on resistance combined with low or moderate fitness cost for low genetic barrier drugs and high genetic cost for high genetic barrier drugs. Blue: secondary, compensatory mutations—little or no effect on resistance, but restored fitness.

Viral fitness restorasyonu

HAART tedavisinde blipler



Kaynak; <http://jac.oxfordjournals.org/content/57/5/803/F1.expansion.html>

Blip

- Viral yükte **bir defalık** 1000 _{kopya/ml}'nin altında tespit edilen yükselme,
- **Blipler (blips)**; düşük, tekrar eden, ölçülebilir plazma düzeylerinden ayırdedilmelidir.

DHHS, 2012

HIV-2

HIV-2; patojenitesi daha düşük olmasına rağmen ilaç direnci HIV-1'e göre daha hızlı gelişir. HIV-2'de NNRTI (Nevirapine, Efavirenz, Etravirin) ve Enfuvirtid doğal direnci yüksektir. TDR HIV-2 mutasyonu çok nadir rapor edilmiş. Ticari HIV-2 ilaç direnci analiz kiti bulunmuyor.

Table 1. Recommendations for drug resistance testing in the European setting

Clinical indication	Recommendation to clinicians	Recommendation and evidence level Academic consensus
HIV-2	Consider resistance testing when treatment change is needed after therapy failure.	CII Consensus: 96%

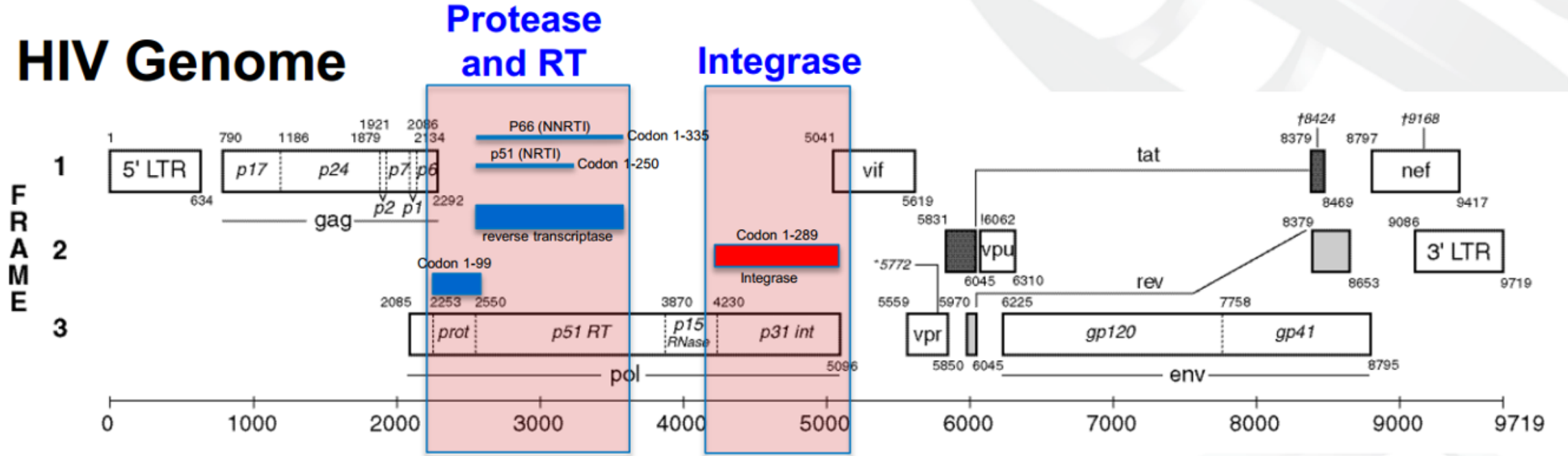
AIDS Rev. 2011;13:77-108

European Recommendations for the Clinical Use of HIV Drug Resistance Testing: 2011 Update

Anne-Mieke Vandamme^{1,2}, Ricardo J. Camacho^{2,3}, Francesca Ceccherini-Silberstein⁴, Andrea de Luca⁵, Lucia Palmisano⁶, Dimitrios Paraskevis⁷, Roger Paredes⁸, Mario Poljak⁹, Jean-Claude Schmit¹⁰, Vincent Soriano¹¹, Hauke Walter¹², Anders Sönnernborg¹³ and the European HIV Drug Resistance Guidelines Panel

HIV-1 ilaç direnci mutasyonlarının ortaya çıkarılması için *pol* geninin analiz edilmesi gerekir.

HIV Genome



- Standart HIV-1 ilaç direncinde analizinde; RT (NRTI ve NNRTI) ve Proteaz inhibitörleri (PI) analiz edilmektedir.
- Integraz inhibitörleri (INI) kullanıma girdiği için bu bölgeyi de analize eklemiş durumdayız.
- Plazma ve BOS için bu işlemler ayrı ayrı yapılmalıdır.

The World Health Organization 2009 List of Mutations for Surveillance of Transmitted Drug Resistant HIV Strains

*Integraz inhibitörleri
WHO HIV TDRM
surveyansında yer
almamaktadır.

NRTI

M41	L
K65	R
D67	N, G, E
T69	D, Ins
K70	R, E
L74	V, I
V75	M, T, A, S
F77	L
Y115	F
F116	Y
Q151	M
M184	V, I
L210	W
T215	Y, F, I, S, C, D, V, E
K219	Q, E, N, R

NNRTI

L100	I
K101	E, P
K103	N, S
V106	M, A
V179	F
Y181	C, I, V
Y188	L, H, C
G190	A, S, E
P225	H
M230	L

PI

L23	I
L24	I
D30	N
V32	I
M46	I, L
I47	V, A
G48	V, M
I50	V, L
F53	L, Y
I54	V, L, M, A, T, S
G73	S, T, C, A
L76	V
V82	A, T, F, S, C, M, L
N83	D
I84	V, A, C
85	V
N88	D, S
L90	M

OPEN ACCESS Freely available online



Drug Resistance Mutations for Surveillance of Transmitted HIV-1 Drug-Resistance: 2009 Update

Diane E. Bennett¹, Ricardo J. Camacho², Dan Otelea³, Daniel R. Kuritzkes⁴, Hervé Fleury⁵, Mark Kiuchi⁶, Walid Heneine⁷, Rami Kantor⁸, Michael R. Jordan⁹, Jonathan M. Schapiro⁶, Anne-Mieke Vandamme¹⁰, Paul Sandstrom¹¹, Charles A. B. Boucher^{12,13}, David van de Vijver¹², Soo-Yon Rhee⁶, Tommy F. Liu⁶, Deenan Pillay¹⁴, Robert W. Shafer^{6*}

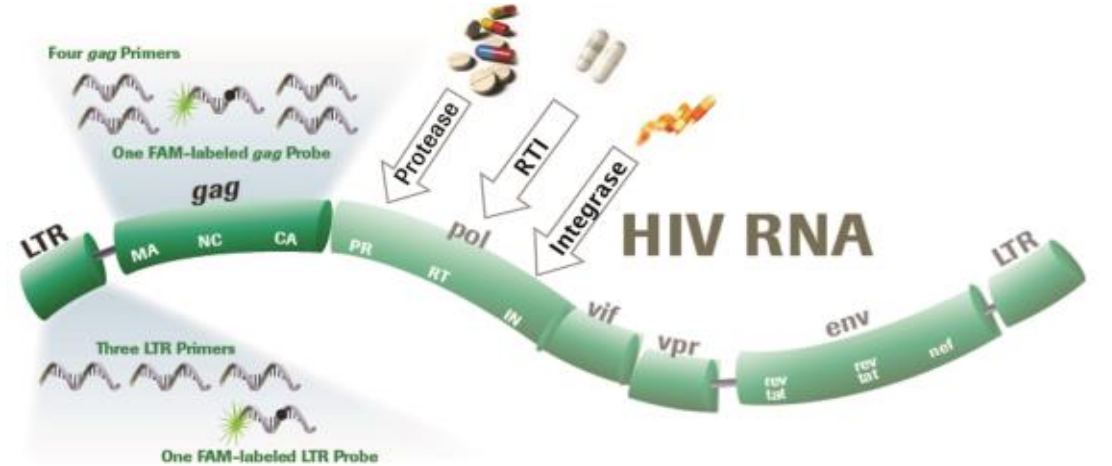
¹ World Health Organization, Geneva, Switzerland, ² Molecular Biology Laboratory, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisbon, Portugal, ³ Molecular Diagnostics, "Prof. Dr. Matei Bals" Institute for Infectious Diseases, Bucharest, Romania, ⁴ Brigham and Women's Hospital Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, United States of America, ⁵ Laboratoire de Virologie EA 2968, Université de Bordeaux, Bordeaux, France, ⁶ Division of Infectious Diseases, Stanford University, Stanford, California, United States of America, ⁷ Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, United States of America, ⁸ Division of Infectious Diseases, Brown University, Providence, Rhode Island, United States of America, ⁹ Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, United States of America, ¹⁰ Rega Institute for Medical Research, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium, ¹¹ Centre for Infectious Disease Prevention and Control, Public Health Agency of Canada, Ottawa, Ontario, Canada, ¹² Department of Virology, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, the Netherlands, ¹³ Department of Medical Microbiology, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands, ¹⁴ Centre for Virology, Division of Infection and Immunity, University College London and Centre for Infections, Health Protection Agency, London, United Kingdom

Analiz yöntemleri

1. Genotipik testler; Stanford Drug Resistance Database ([en sık kullanılan](#))

- *** Populasyon sekanslama tekniği (Applied Biosystem...)**
 - Integraz analizi mümkün
 - Uygun maliyet
 - Yoğun işçilik
 - Esnek rutin çalışma dizaynı
 - 500 kopya/ml üzerindeki viral yükte başarılı
- **Hazır ticari sistemler; Trugene, ViroSeq (Bayer/Siemens, Celera/Abbott)**
 - Integraz analizi bulunmuyor
 - Çok yüksek maliyetli
 - Numune biriktirmek gerekiyor
 - 500 kopya/ml üzerindeki viral yükte başarılı

2. Fenotipik testler



* Fransız ANRS algoritmasını kullanıyoruz.

Analiz yöntemleri

1. Genotipik testler; Stanford Drug Resistance Database (en sık kullanılan)

• * Populasyon sekanslama tekniği (Applied Biosystem...)

- Integraz analizi mümkün
- Uygun maliyet
- Yoğun işçilik
- Esnek rutin çalışma dizaynı
- 500 kopya/ml üzerindeki viral yükte başarılı

• Hazır ticari sistemler; Trugene, ViroSeq (Bayer/Siemens, Celera/Abbott)

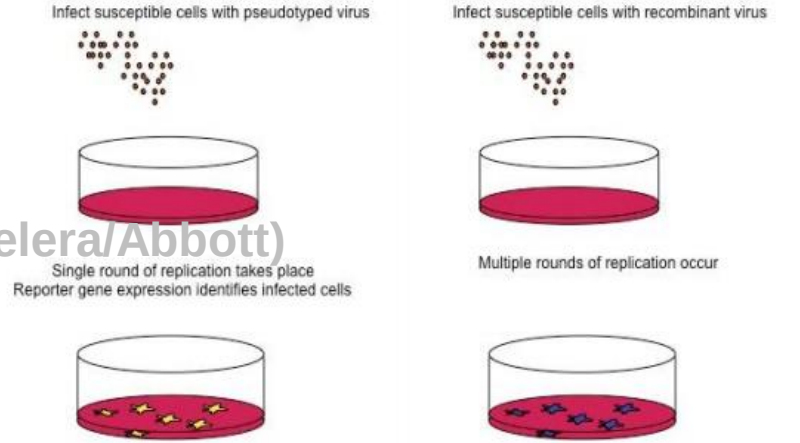
- Integraz analizi bulunmuyor
- Çok yüksek maliyetli
- Numune biriktirmek gerekiyor
- 500 kopya/ml üzerindeki viral yükte başarılı

2. Fenotipik testler

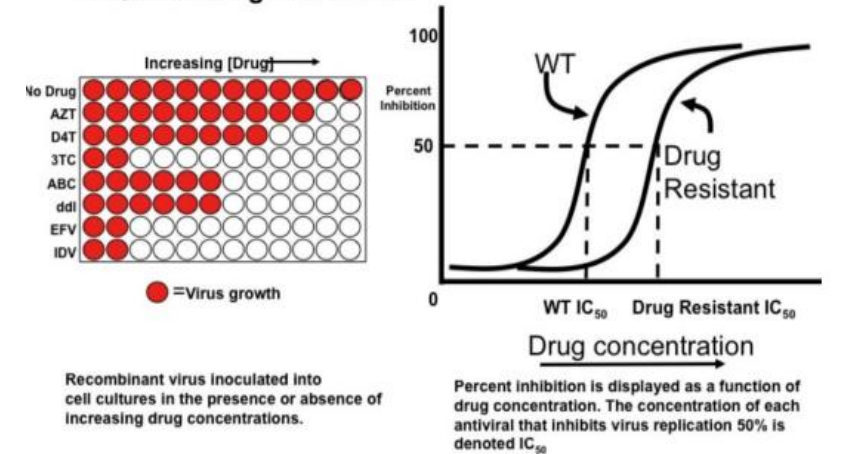
- Hücre kültürü ortamında virus ve ilaç bir araya getirilir.
- Rutin kullanıma uygun değiller
- Çok pahalı tekniklerdir*
- Zaman alıcıdır
- Değerlendirmesi zordur

*Maliyet: 350 - 500 Euro / numune

Virus Inoculation



C. Quantitating Resistance



<http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en> (accessed Nov 23, 2017)

NNRTI pretreatment HIV drug resistance in 11 countries reporting national survey data to WHO, 2014-2016

HIV DRUG RESISTANCE REPORT
2017

Başarısız tedavilerde timidin analoğu mutasyonları (TAM) oluşur. Bu nedenle TA backbone tedavileri terkedildi.

Multi-nRTI Resistance: Thymidine Analogue-Associated Mutations^{d,e} (TAMs; affect all nRTIs currently approved by the US FDA)

M	D	K	L	T	K
41	67	70	210	215	219
L	N	R	W	Y F	Q E

TAM geriye dönebilir (revertant mutasyonlar).

Poor and non-recommended backbones

Almost all guidelines now explicitly recommend avoiding the previously popular d4T+ddI combination. Mitochondrial toxicity is too high, and it is inferior to AZT+3TC (Robbins 2003). In cases of treatment failure, thymidine analog mutations (TAMs) are usually present, which can limit future options. In view of the wide selection of NRTIs available today, ddI+d4T is no longer justified at least for first-line therapy.

Örneğin; T215D/N/S/Y mutasyonu ile AZT'ye direnç gelişir. Eğer bu mutasyon bir başkasına bulaşırsa ve bu kişi AZT kullanmıyorsa mutasyon bir süre sonra doğal tipe geri döner.

TABLE 1. DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS INFECTED WITH HIV-1

<i>Characteristic</i>	<i>Study group</i>
Patient, <i>n</i>	1,306
Gender, M/F (%)	1151/155 (88/12)
Age, median years (range)	36 (3–4)
CD4 ⁺ T-cell count, median mm ³ (range)	361 (4–1,351)
HIV-RNA load, median IU/ml (range)	2.59 + E6 (6.8 + E2–3.29 + E6)

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

Murat Sayan,^{1,2} Fatma Sargin,³ Dilara Inan,⁴ Dilek Y. Sevgi,⁵ Aysel K. Celikbas,⁶
Kadriye Yasar,⁷ Figen Kaptan,⁸ Selda Kutlu,⁹ Nuriye T. Fisgin,¹⁰ Ayse Inci,¹¹ Nurgul Ceran,¹²
Ilkay Karaoglan,¹³ Atahan Cagatay,¹⁴ Mustafa K. Celen,¹⁵ Suda T. Koruk,¹⁶ Bahadir Ceylan,¹⁷
Taner Yildirmak,¹⁸ Halis Akalin,¹⁹ Volkan Korten,²⁰ and Ayse Willke²¹

TABLE 1. DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS INFECTED WITH HIV-1

<i>Characteristic</i>	<i>Study group</i>			
HIV-1 subtype, <i>n</i> (%)	Subtype B	885 (68)	—	—
	Non-subtype B	136 (10)	A1	48 (3.6)
			C	21 (1.6)
			D	3 (0.2)
			F	2 (0.1)
			F1	24 (1.8)
			F2	1 (0.07)
			G	36 (2.7)
			K	1 (0.07)
	Circulating recombinant form (CRF)	285 (22)	CRF01_AE	132 (10.1)
			CRF 02_AG	85 (6.5)
			CRF 03_AB	13 (1)
			CRF 06_cpx	3 (0.2)
			CRF 07_BC	1 (0.07)
			CRF 08_BC	1 (0.07)
			CRF 11_cpx	3 (0.2)
			CRF 12_BF	33 (2.5)
			CRF 13_cpx	3 (0.2)
			CRF 14_BG	11 (0.8)

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

Acquisition route, <i>n</i> (%)	Heterosexual contact	674 (52)
	MSM	563 (43)
	Bisexual contact	47 (3.6)
	Blood transfusion	8 (0.6)
	Injection drug use	4 (0.3)
	Tattoo	4 (0.3)
	Dental/medical surgery	2 (0.1)
	Breast-feeding	2 (0.1)
	Vertical route	2 (0.1)
	Total	1,306 (100)

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

Murat Sayan,^{1,2} Fatma Sargin,³ Dilara Inan,⁴ Dilek Y. Sevgi,⁵ Ayse K. Celikbas,⁶
Kadriye Yasar,⁷ Figen Kaptan,⁸ Selda Kutlu,⁹ Nuriye T. Fisgin,¹⁰ Ayse Inci,¹¹ Nurgul Ceran,¹²
Ilkay Karaoglan,¹³ Atahan Cagatay,¹⁴ Mustafa K. Celen,¹⁵ Suda T. Koruk,¹⁶ Bahadir Ceylan,¹⁷
Taner Yildirmak,¹⁸ Halis Akalin,¹⁹ Volkan Korten,²⁰ and Ayse Willke²¹

TABLE 2. PRIMARY DRUG RESISTANCE MUTATIONS IN NEWLY DIAGNOSED HIV-1-INFECTED PATIENTS IN TURKEY (BETWEEN 2010 AND 2015, N = 1,306)

<i>Drug class</i>	<i>Drug resistance mutation^a</i>	<i>n^b</i>	<i>%</i>
NRTI	K65R, M184V	8	0.6
TAM1	M41L, L210W, T215Y	97	7.4
TAM2	D67N, K70R, K219E/Q/N/R, T215F, T215C/D/S	52	3.9
TAM1 + TAM2	M41L + K219N, M41L + T215C/D/S	10	0.7
		107	8.1
NNRTI	L100I, K101E/P, K103N/S, V179F, Y188H/L/M, Y181I/C, G190A/E/S	44	3.3
PI	M46L, I50V, I54V, Q58E, L76V, V82A/C/L/T, N83D, I84V, L90M	30	2.3
Total		133	10.1

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

Murat Sayan,^{1,2} Fatma Sargin,³ Dilara Inan,⁴ Dilek Y. Sevgi,⁵ Aysel K. Celikbas,⁶
Kadriye Yasar,⁷ Figen Kaptan,⁸ Selda Kutlu,⁹ Nuriye T. Fisgin,¹⁰ Ayse Inci,¹¹ Nurgul Ceran,¹²
Ilkay Karaoglan,¹³ Atahan Cagatay,¹⁴ Mustafa K. Celen,¹⁵ Suda T. Koruk,¹⁶ Bahadir Ceylan,¹⁷
Taner Yildirmak,¹⁸ Halis Akalin,¹⁹ Volkan Korten,²⁰ and Ayse Willke²¹

HIV ilaç direnci mutasyonlarının değerlendirilmesi dinamik bir süreçtir.

Table 3. Comparison of the HIVDB version 7.0, expert panel median, and eventual HIVDB version 8.1 levels for the 20 DRM pattern / ARV combinations with a difference between HIVDB version 7.0 and the expert panel median.

Class	ARV	Pattern	Version 7.0	Panel Median	Version 8.1
NRTI	TDF	65R+184V	High	Intermediate	Intermediate
		65N	Low	Intermediate	Intermediate
		77L+116Y+151M	Low	Intermediate	Intermediate
		215FY	Low	Potential	Potential
		41L+215FY	Intermediate	Low	Low
	ABC	41L+210W+215FY	High	Intermediate	Intermediate
		65N	Low	Intermediate	Intermediate
		215FY	Low	Potential	Potential
		41L+184V+215FY	High	Intermediate	Intermediate
		67N+70R+184V+219QE	Intermediate	High	High
NNRTI	3FTC	41L+215FY	Potential	Susceptible	Susceptible
	AZT	41L+184V+215Y	High	Intermediate	Intermediate
INSTI	EFV	98G	Potential	Low	Low
	ETR	138A	Susceptible	Potential	Potential
INSTI	RAL	97A	Low	Potential	Potential
		157Q	Low	Potential	Potential
		118R	Intermediate	Low	No change
	EVG	157Q	Low	Potential	Potential
		118R	Intermediate	Low	No change
	DTG	118R	Potential	Low	Low

1. Nesil Integraz Inhibitörleri ; RAL ve EVG

- Tüm integras inhibitörleri küçük moleküllerdir. HIV integrasın aktif bölgesine tutunurlar.
 - Etkinlik miktarları nanomolar seviyesindedir.
 - RAL ve EVG geniş ölçekte aynı direnç profiline sahiptir.
 - RAL ve EVG direnci çok hızlı gelişir (*In vivo*, *In vitro*).
 - İlaça duyarlılık 10 - 100 kat azalıyor.
 - Major RAL direnç mutasyonları; **Y143C/H/R**, **Q148H/K/R**, **N155H/S**
 - Major EVG direnç mutasyonları; **T66I**, **E92G/Q**, **Q148H/K/R**, **N155H/S**
- RAL ve EVG arasında çapraz (overlapping) direnç mümkündür.**

Y143H (RAL), Q148H (EVG + RAL) paternleri hastalar arasında aktarılabilir.

White KL, *Viruses* 2014;6: 2858-2879
Geretti AM, *Antiviral Therapy* 2010; 15 (Suppl 2): A62
Ceccherini SF, XVII Int HIV Drug Res Workshop 2008 Waters J, XVII Int HIV Drug Res Workshop 2008
Dimonte S, *Infection* 2013; 41:1097-1102
Rhee SY, *Retrovirology* 2008;5:74

2. Nesil Integraz Inhibitörleri ; DTG

- DTG genetik bariyeri RAL ve EVG'ye göre çok yüksektir.
- Henüz DTG ilişkili spesifik direnç mutasyonları tanımlanmış değil.
- DTG ile ilişkili olan ve ilaca duyarlılığı etkilemeyen non-polimorfik varyasyonlar var.

DTG direnci; **Q148X** +

*en az 2 ya da 3 polimorfik- sekonder-mutasyon; **L74I, E138A/K/T, G140S/A/C** eşlik ederse DTG duyarlılığı azalabilir

**RAL ve EVG mutasyonları
DTG'de çapraz direnç yol
açmıyor.**

Table 10. Patterns of relative INSTI susceptibility for 1,536 viruses in HIVDB with 209 distinct INSTI-Resistance patterns*.

RAL	EVG	DTG	% of Total Relative INSTI Susceptibility Profiles [†]	Example DRM Patterns [§]	DRM Pattern % with Profile	DRM Pattern % of Total
Susc	Susc	Susc	34.9	E157Q	65.7	22.9
				T97A	32.3	11.3
				Q95K	2.1	0.7
High	High	Int	18.4	G140S,Q148H	66.7	12.3
				G140S,Q148R	3.5	0.6
				E138K,Q148R	3.2	0.6
High	High	Susc	17.1	N155H	55.5	9.5
				N155H,G163R	12.5	2.1
				N155H,E157Q	12.2	2.1
Low	Low	Susc	6.5	G163R	30	2.0
				E138K	21	1.4
				G163K	17	1.1
High	High	High	5.3	E138A,G140S,Q148H	23.2	1.2
				E138K,G140S,Q148H	18.3	1.0
				E138T,G140S,Q148H	6.1	0.3
High	High	Low	4.5	E92Q,N155H	23.2	1.0
				Q148R	14.5	0.7

İntegraz inhibitörleri
Genotipik analiz: Direnç mutasyonları

Table 11. In vitro susceptibilities associated with the 14 INSTI drug resistance mutation patterns.

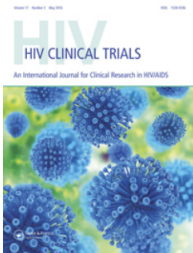
			Overall Pattern *	Specific Patterns *	%Exact [†]	%Include [†]	RAL [§]	EVG [§]	DTG [§]
High	Ir		E138KAT, G140SAC, Q148HRK	E138K, G140A, Q148R	0.00%	0.13%	>150 ₂	>150 ₂	-
High	Lc			E138K, G140S, Q148H	0.98%	0.98%	>150 ₃	>150 ₁	8.4 ₃
				E138K, G140S, Q148R	0.07%	0.20%	>150 ₁	-	8.3 ₁
Int	High	Susc	1.8	E92Q	55.6	1.0			
				E92Q,T97A	14.8	0.3			
				T66A,G163R	7.4	0.1			
High	Susc	Susc	1.4	Y143R	71.4	1.0			
				Y143C	9.5	0.1			
				Y143S	9.5	0.1			
Low	Int	Low	1.2	R263K	94.4	1.1			
				E157Q,R263K	5.6	0.1			
High	Int	Low	1	L74M,T97A,Y143C,S230R	25	0.3			
				L74I,T97A,Y143C,S230R	12.5	0.1			

Fenotipik analiz: In vitro ilaç duyarlılığı

Table 2 Integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) resistance analysis in Turkish patients infected with HIV-1

Drug class	Resistance mutation pattern					
	Antiretroviral naïve, (<i>n</i> = 78)	<i>n</i>	%	Antiretroviral experienced, (<i>n</i> = 91)	<i>n</i>	%
INI	–	–	–	INSTI – naïve, (<i>n</i> = 89)		
				F121Y, Q148R, E157Q	4	4.4
				INSTI – experienced, (<i>n</i> = 2)		
				Y143R, E157Q	2	2.2
				Total	6	6.6

Türkiye’de ART naif hastalarda integras inh. direnç mutasyonları bulunmuyor.
ART deneyimli hastalarda doğal ya da aktarılmış DTG direnci bulunmuyor.



HIV Clinical Trials



ISSN: 1528-4336 (Print) 1945-5771 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/yhct20>

Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTIs) Resistance Mutations in HIV-1 Infected Turkish Patients

M. Sayan, A. Gündüz, G. Ersöz, A. İnan, A. Deveci, G. Özgür, F. Sargin, G. Karagöz, A. İnci, D. İnan, A. Ülçay, İ. Karaoğlu, S. Kaya, S.S. Kutlu, K. Süer, A. Çağatay & H. Akalın