

Virolojik kaçıışı olan hastalarda derin dizi analizinin antiretroviral ilaç yönetimine etkisi

SS-47

Uluhan Sili¹, Rabia Can Sarınoğlu², Serap Gencer³, Dilek Yağcı
Çağlayık¹, Aysun Tekin¹, Burak Aksu², Elif Tükenmez Tigen¹, Seval
Albaş², Ufuk Hasdemir², Güner Söyletir², Volkan Korten¹

¹ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul

² Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İstanbul

³ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul



KLİMİK 2018
29 MART 2018

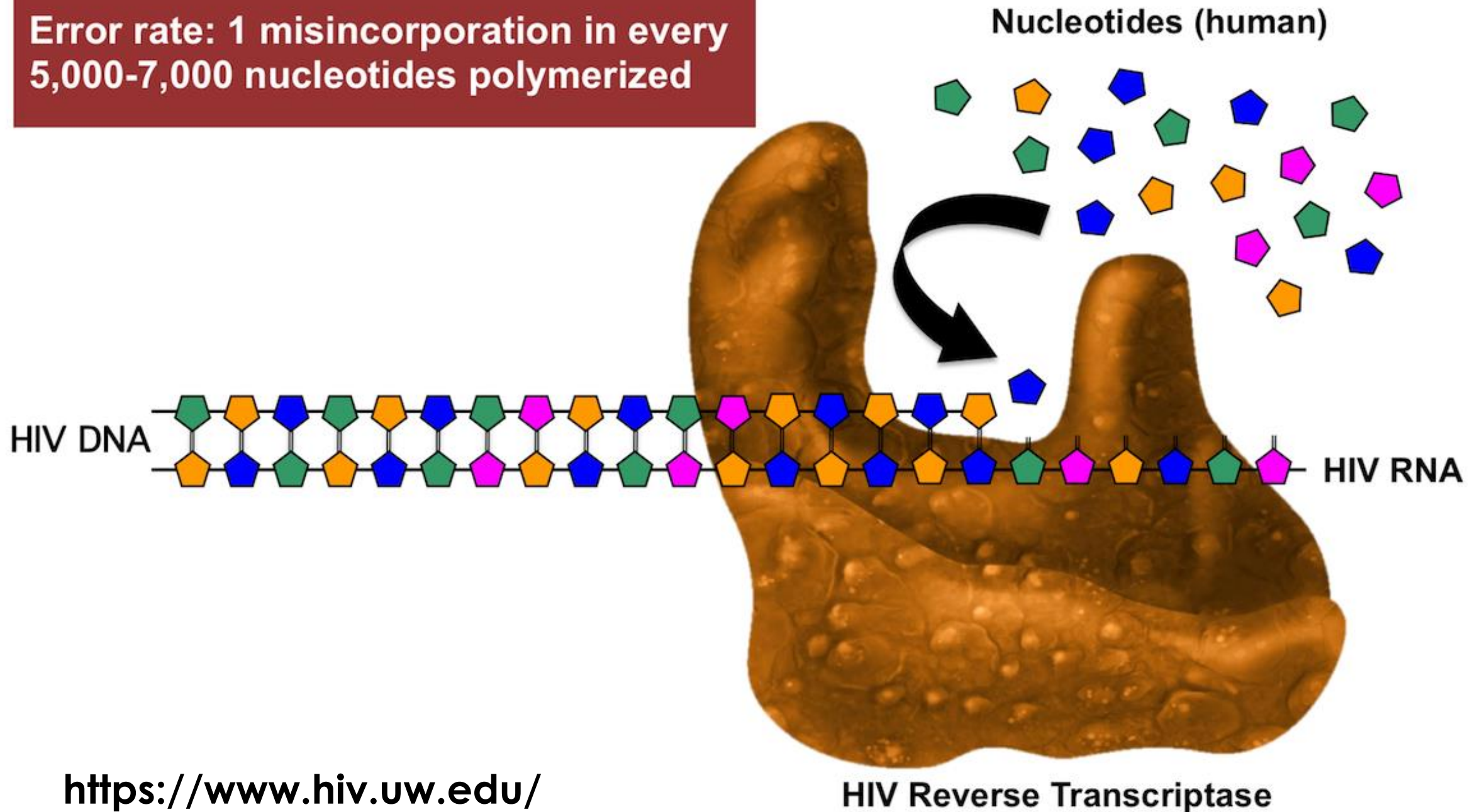


Tıp Fakültesi

HIV/ART/Direnç/Dizi Analizi

- ▶ HIV tedavisinin ana hedefi **virolojik baskılamayı** başarıp immünolojik derlenmeyi sağlamak
- ▶ Anti Retroviral Tedavi (**ART**)
 - ▶ en az 2, tercihen 3 **tam aktif** ilaçla yapılmalı
- ▶ Tedavi başarısızlığını etkileyen en önemli faktörlerden biri **ilaç direnci**
- ▶ İlaçların aktivitesi **direnç ile ilişkili mutasyonların dizi analizi** ile saptanması sonucu belirleniyor
- ▶ ART başlarken veya kırılma sonrası yeni ART düzenlerken **direnç analizi sonuçlarına göre** ilaç seçilmesi öneriliyor

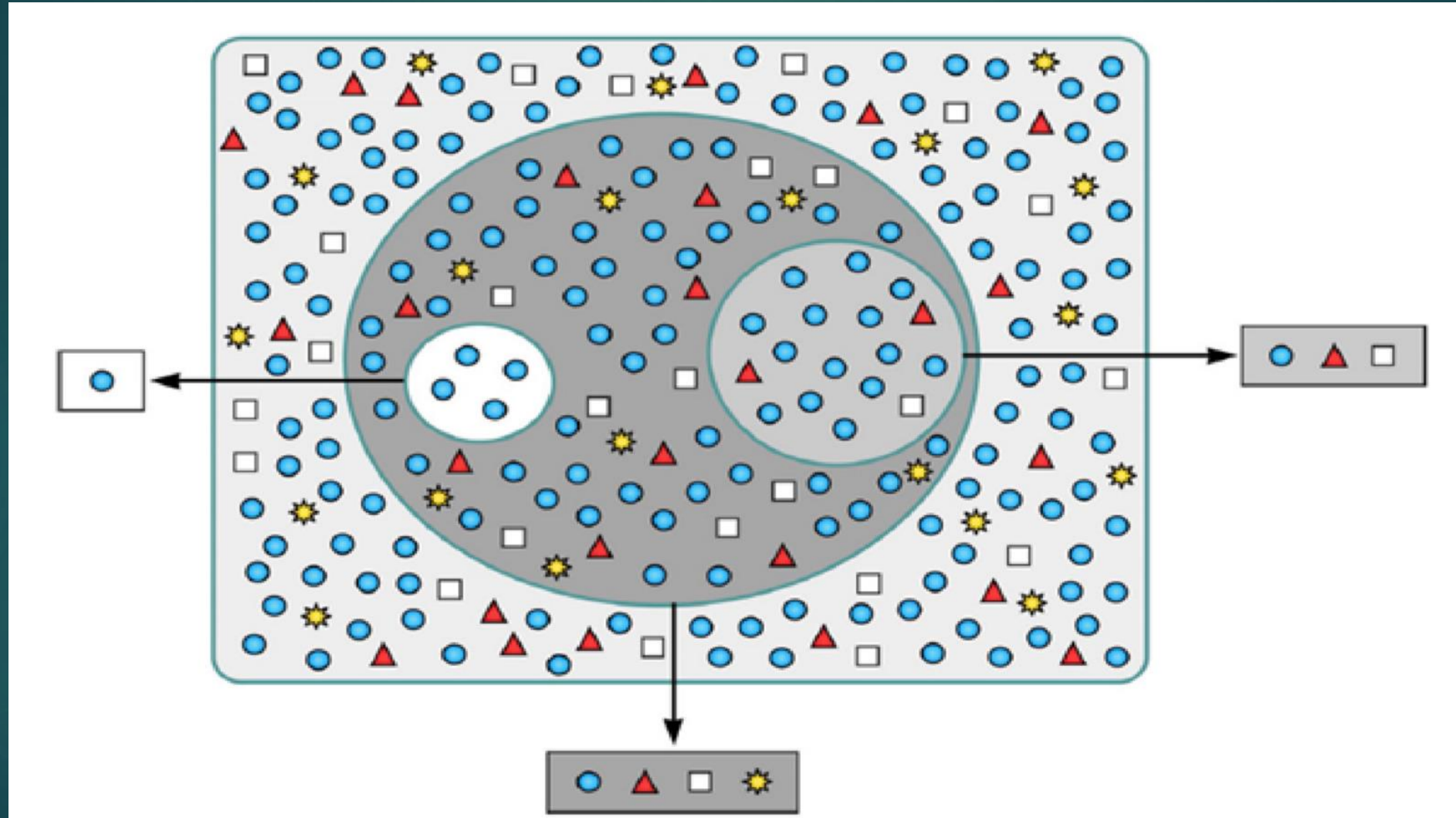
**Error rate: 1 misincorporation in every
5,000-7,000 nucleotides polymerized**



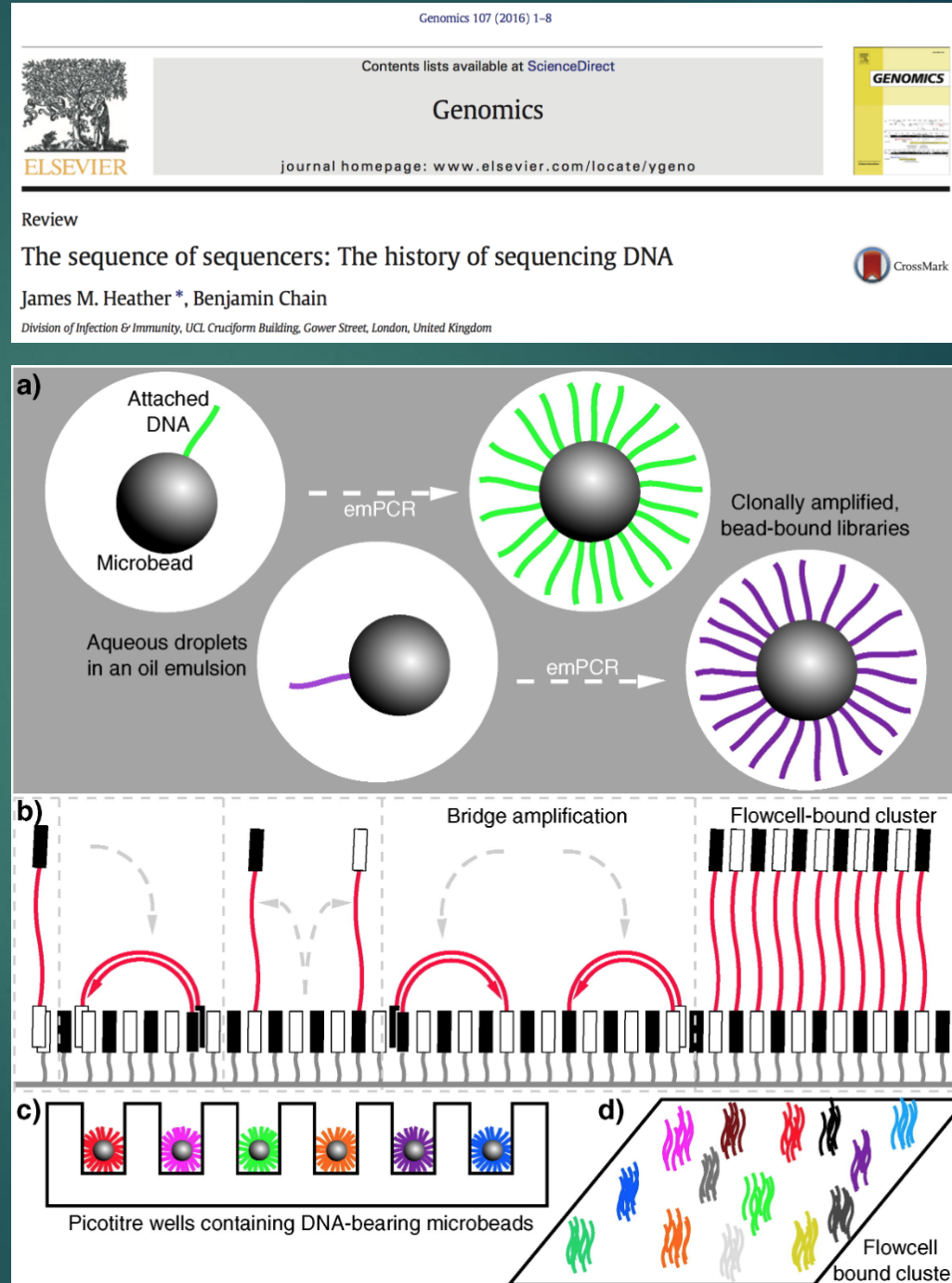
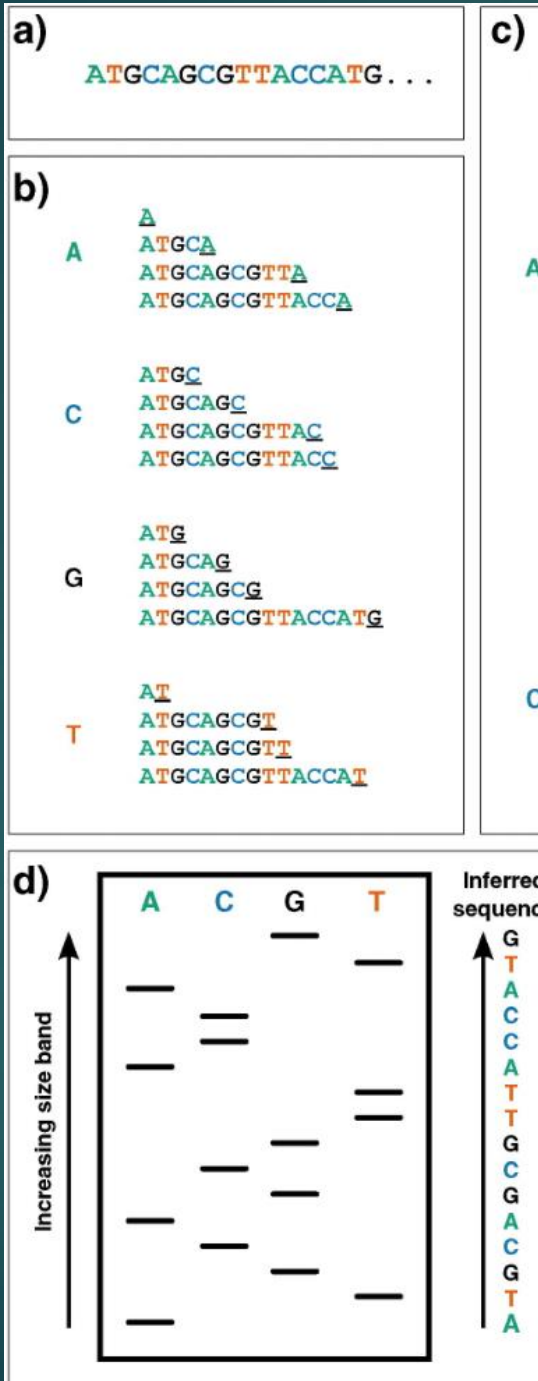
<https://www.hiv.uw.edu/>

HIV Reverse Transcriptase

Quasispecies (Türümsü)



Konvansiyonel
dizi analizi
(Sanger et al.
1977)
türümsülerin
≥%20'sinde var
olan
mutasyonları
görebiliyor



Derin dizi analizi
ile türümsülerin
≥%1'indeki
mutasyonlar
(**minör**
varyantlar)
görülebilir

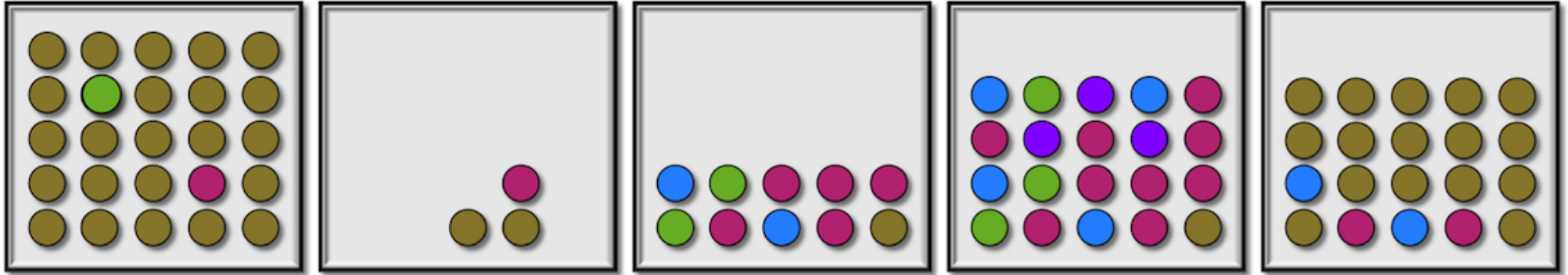
Antiretroviral Therapy

OFF
Antiretroviral Therapy

Pre-Treatment

Initial Response

Adherence Problems



Minör varyantlar düşük genetik bariyerli rejimlerle, uyum sorunu da varsa, virolojik başarısızlığa neden olabilirler

● ● ● ● Wild Type HIV

● ● ● ● Resistant HIV

<https://www.hiv.uw.edu/>

Stanford University- HIV Drug Resistance Database

Genotypic Sensitivity Score (GSS)

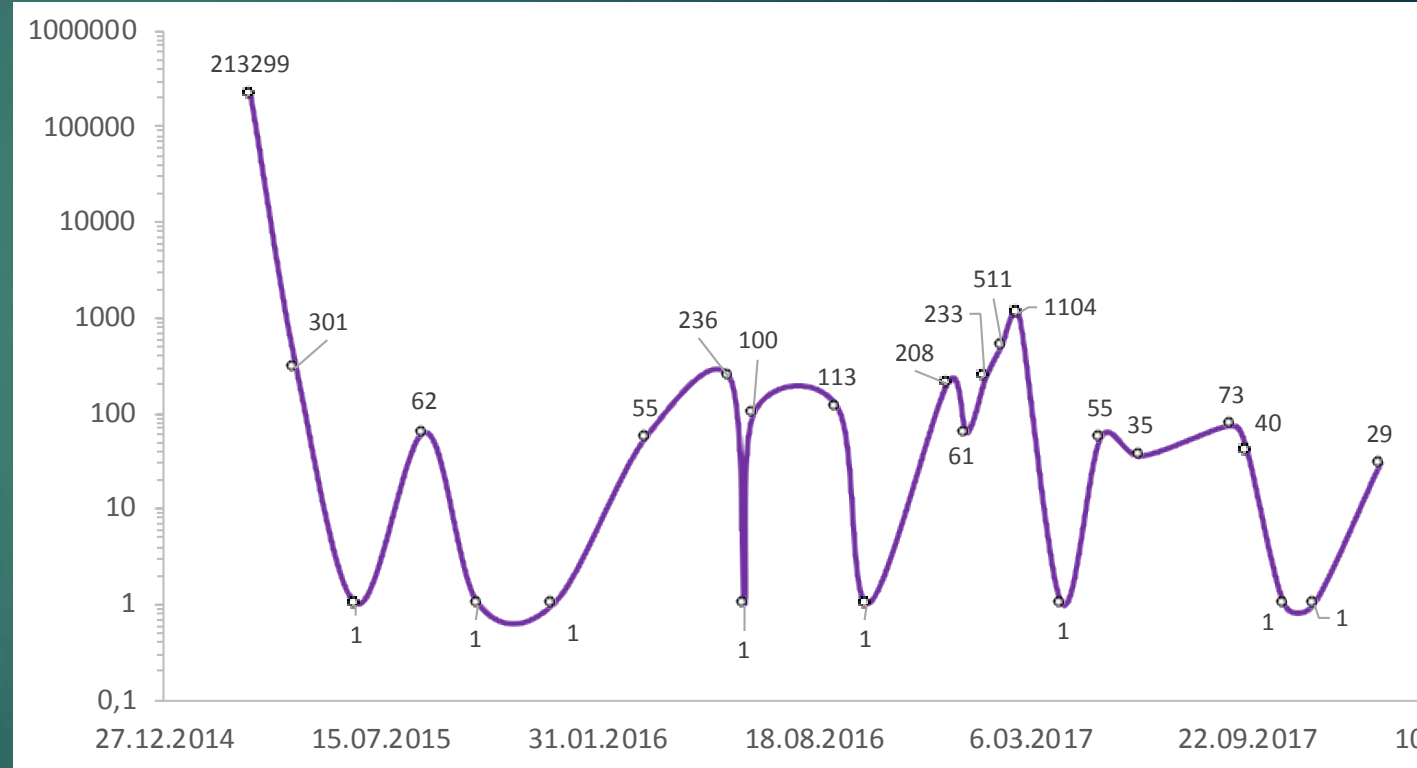
Toplam Puan	Direnç Yorumu	Klinik Anlamı	GSS
0 - 9	Duyarlı (susceptible)	Yabaniı tiple karşılaştırıldığında ilaç duyarlılığı aynı	1
10 - 14	Olası düşük düzey direnç (potential low-level resistance)	Büyük olasılıkla duyarlı ancak önceden ilaç maruziyeti var	0.75
15 - 29	Düşük düzey direnç (low-level resistance)	Azalmış in vitro ilaç duyarlılığı ve/veya olası suboptimal virolojik yanıt	0.50
30 - 59	Orta düzey direnç (intermediate resistance)	Sadece yüksek genetik bariyerliyse (PI/r) veya az seçenek varsa bu ilacı kullan	0.25
≥60	Yüksek düzey direnç (high-level resistance)	En yüksek in vitro direnç ve/veya bu ilaca hastalarda virolojik yanıt yok	0



Bu sunumda 3 olguda
derin dizi analizinin konvansiyonele göre
virolojik başarısızlık **yönetimi** üzerine
etkilerini tartıştık

Olgu 1

- ▶ 36 yaş, erkek
- ▶ zona, uzamış ishal, kandida özefajiti
- ▶ HIV-RNA 213299 kopya/mL, CD4 28 hc/ μ L
- ▶ **Tenofovir/ emtrisitabin + efavirenz**
- ▶ Virolojik başarı
- ▶ İlaç uyum sorunu
- ▶ 2. senede HIV-RNA 511 k/mL → 1104 k/mL
➔ Virolojik kırılma
- ▶ Direnç analizi isteyip, **tenofovir/ emtrisitabin + darunavir + ritonovir** rejimine geçilmiş



Direnç analizi sonucu

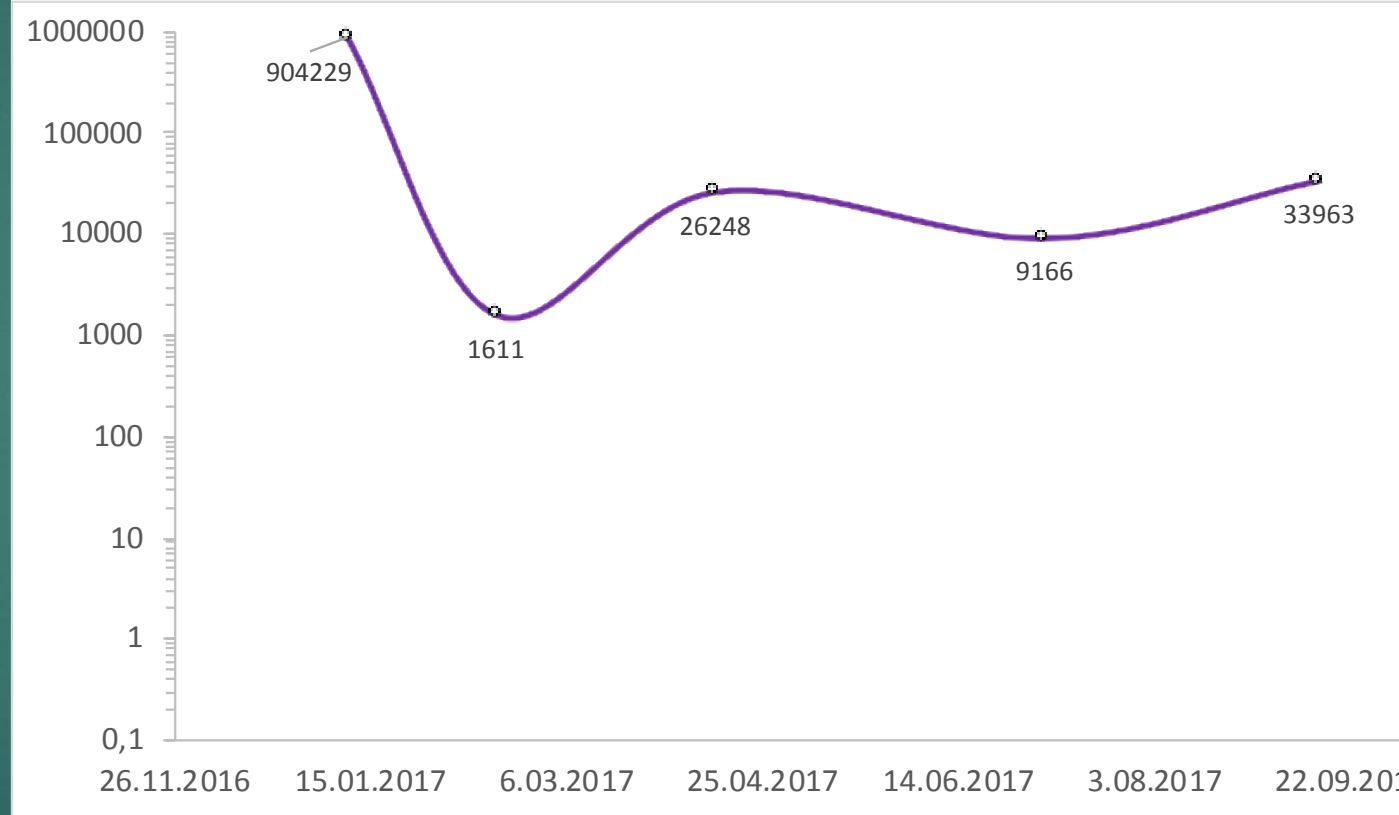
1. hasta TDF/FTC + EFV başarısızlığı	Konvansiyonel dizi analizi (Viroseq®)	Derin dizi analizi (Illumina®)
NRTI	M184V A62V K65R	M184V (%98.40) A62V (%98.32) K65R (%97.41)
NNRTI	V179D L100I	V179D (%98.28) L100I (%97.47)
PI	yok	yok
		Minör varyantlarda ek mutasyon YOK

1. hasta-GSS TDF/FTC+EFV	Viroseq	Illumina ≥1%
NRTI		
Abakavir	0	0
Zidovudin	1	1
Emtrisitabin	0	0
Lamivudin	0	0
Tenofovir	0.25	0.25
NNRTI		
Efavirenz	0	0
Etravirin	0.25	0.25
Nevirapin	0	0
Rilpivirin	0	0

- ▶ TDF/FTC+EFV başarısızlığında TDF/FTC + DRV + ritonavire geçilmiş
- ▶ Minör varyant saptanmamış
- ▶ Derin dizi analizinin katkısı:
 - ▶ **Mevcut rejimin aktivitesini minör varyantlar etkilemiyor**
 - ▶ NRTI omurganın daha güvenli oluşturulmasını sağlamak
 - ▶ **zidovudinin tam aktifliği güvenilir**
 - ▶ Gerekğinde etravirini kullanmak
 - ▶ Elvitegravir ve dolutegravirli tek tablet rejimleri zaten uygun değil
 - ▶ TDF/FTC + DTG zaten riskli

Olgu 2

- ▶ 49 yaş, kadın
- ▶ eşi HIV pozitif, PCP
- ▶ HIV-RNA 904229 kopya/mL, CD4 56 hc/ μ L
- ▶ Tenofovir/ emtrisitabin /elvitegravir/ kobistat
- ▶ ciddi uyum sorunu
- ▶ 1. ayda 1611 k/mL, 3. ayda 26249 k/mL, 8. ayda 33963 k/mL
- ▶ Direnç analizi isteyip zidovudine/ lamivudine + lopinavir/ ritonavir'e geçilmiş



Direnç analizi sonucu

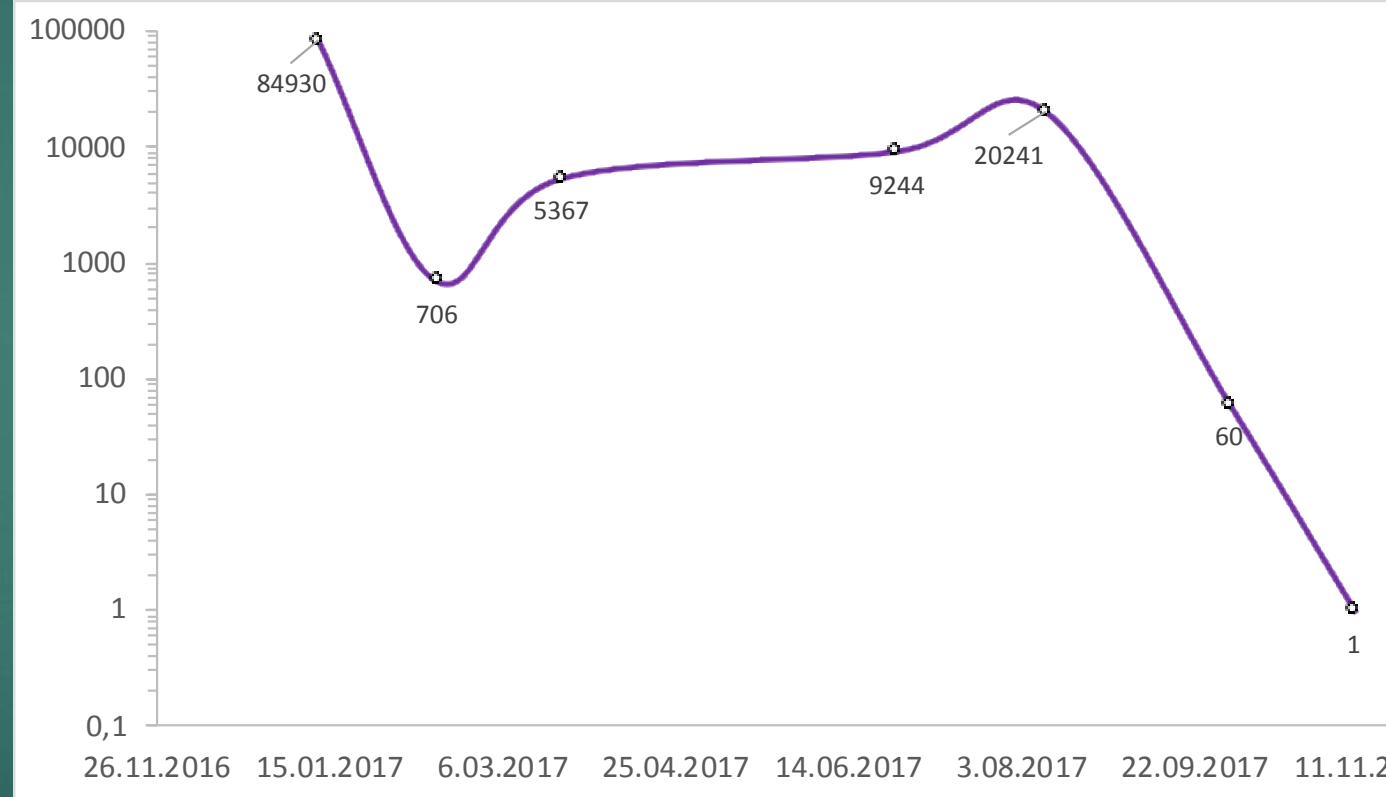
2. hasta TDF/FTC/EVG/k başarısızlığı	Konvansiyonel dizi analizi (Viroseq®)	Derin dizi analizi (Illumina®)
NRTI	M184V	M184V/I (%99.54) D67E (%1.45) K70R (%1.42)
NNRTI	yok	yok
PI	yok	yok
		Minör varyantlarda ek mutasyon VAR

2. hasta-GSS TDF/FTC/EVG/k	Viroseq	Illumina ≥1%
NRTI		
Abakavir	0.5	0.5
Zidovudin	1	0.25
Emtrisitabin	0	0
Lamivudin	0	0
Tenofovir	1	1

- ▶ TDF/FTC/elvitegravir/k başarısızlığında zidovudin/lamivudin + lopinavir/r rejimine geçilmiş
- ▶ Minör varyant var ve duyarlılığı etkiliyor
- ▶ Derin dizi analizinin katkısı:
 - ▶ **Mevcut rejimin aktivitesini minör varyantlar etkiliyor**
 - ▶ 2 aktif ajandan 1.25 aktif ajana iniyor
 - ▶ **zidovudin tam aktif değil**
 - ▶ NRTI omurganın daha güvenli oluşturulmasını sağlamak
 - ▶ **tenofovirin tam aktifliği güvenilir**
 - ▶ **Elvitegravirli tek tablet rejimine dönüldü**

Olgu 3

- ▶ 57 yaş, erkek
- ▶ pre-op testte
- ▶ HIV-RNA 84930 kopya/mL, CD4 15 hc/ μ L
- ▶ Tenofovir/ emtrisitabin + efavirenz
- ▶ 1. ayda 706 k/mL, 5. ayda 9244 k/mL, 10. ayda 20241 k/mL
- ▶ Konvansiyonel direnç analiz sonucuna göre zidovudine/ lamivudine + darunavir + ritonavir



Direnç analizi sonucu

3. hasta TDF/FTC + EFV başarısızlığı	Konvansiyonel dizi analizi (Viroseq®)	Derin dizi analizi (Illumina®)
NRTI	M184V K65R	M184V (%99.22) K65R (%99.03) A62V (%4.17)
NNRTI	yok	V108I (%1.68)
PI	yok	yok
		Minör varyantlarda ek mutasyon VAR

3. hasta-GSS TDF/FTC+EFV	Viroseq	Illumina ≥1%
NRTI		
Abakavir	0	0
Zidovudin	1	1
Emtrisitabin	0	0
Lamivudin	0	0
Tenofovir	0.25	0.25
NNRTI		
Efavirenz	1	0.75
Etravirin	1	1
Nevirapin	1	0.5
Rilpivirin	1	1

- ▶ TDF/FTC + efaviranz başarısızlığında konvansiyonel direnç analiz sonucuna göre AZT/3TC + LPV/r rejimine geçilmiş
- ▶ Minör varyant var ve duyarlılığı etkiliyor
- ▶ Derin dizi analizinin katkısı:
 - ▶ **Mevcut rejimin aktivitesini minör varyantlar etkilemiyor**
 - ▶ NNRTI aktifliğinin etkilendiğini gösteriyor
 - ▶ NRTI omurganın daha güvenli oluşturulmasını sağlamak
 - ▶ **zidovudinin tam aktifliği güvenilir**
 - ▶ Elvitegravir veya dolutegravirli tek tablet rejimi zaten güvenilir değil

Sonuç

- ▶ Derin dizi analizinin konvansiyonel analizle farkı **minör varyantlar** arasındaki ilaca dirençli mutantları gösterebilmesidir
- ▶ Bu mutantlar düşük genetik bariyerli ilaçlar kullanıldığında **virolojik başarısızlığa** neden olabilir
- ▶ Dolayısıyla derin dizi analizi kullanılarak **virolojik başarı şansı daha yüksek** ve/veya **yan etki profili daha olumlu** kombinasyon rejimleri güvenle seçilebilir

Virolojik kaçıışı olan hastalarda derin dizi analizinin antiretroviral ilaç yönetimine etkisi

SS-47

Uluhan Sili¹, Rabia Can Sarınoğlu², Serap Gencer³, Dilek Yağcı
Çağlayık¹, Aysun Tekin¹, Burak Aksu², Elif Tükenmez Tigen¹, Seval
Albaş², Ufuk Hasdemir², Güner Söyletir², Volkan Korten¹

¹ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul

² Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İstanbul

³ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul



İLGİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER!

KLİMİK 2018
29 MART 2018



Tıp Fakültesi