

Klinikte ARV direnç yönetimi

Prof. Dr. Volkan Korten



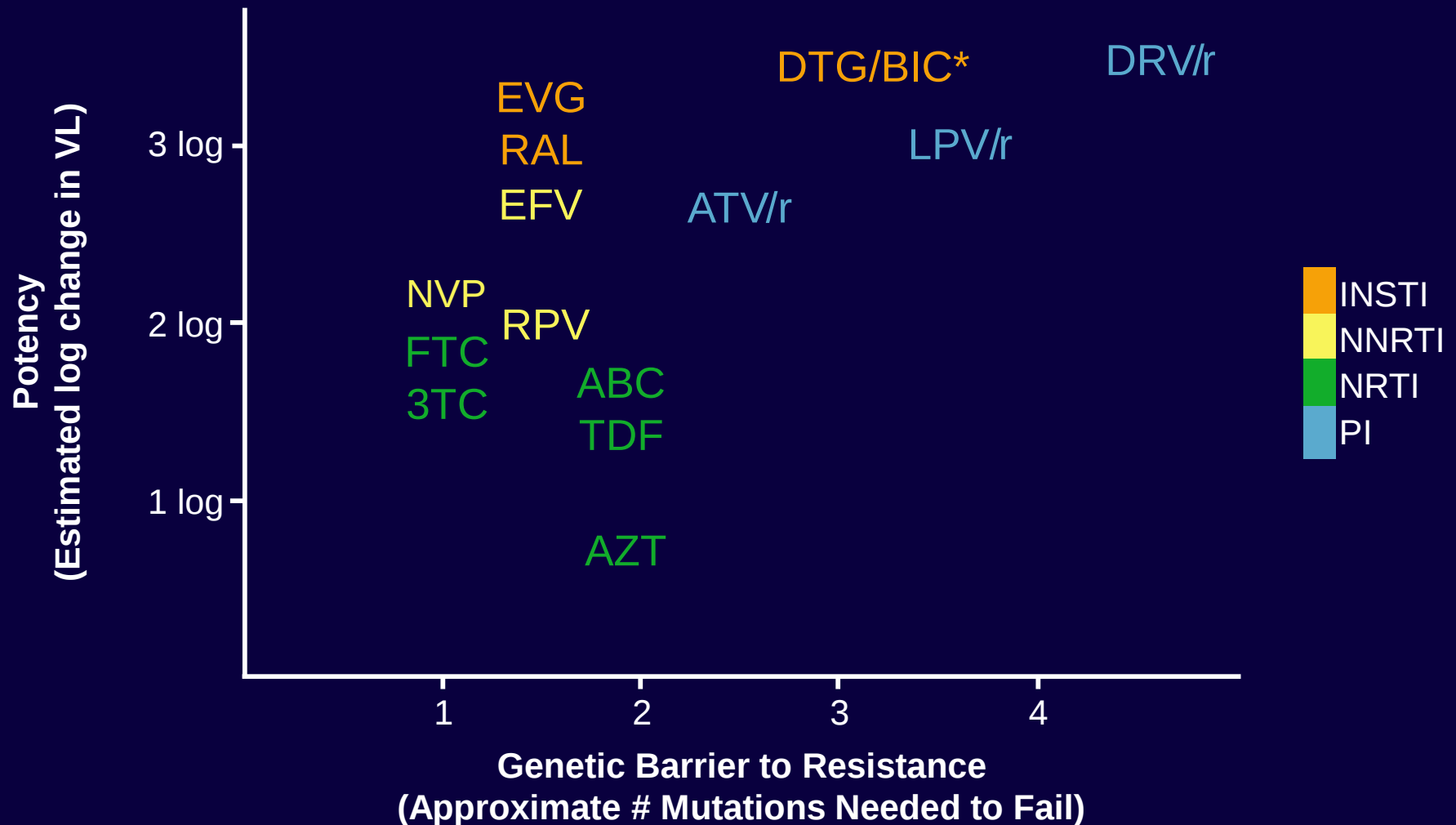
İlk tedavi başarısızlığı ?

Direnç testleri

Birey

- ilacı alırken veya kesildikten sonra 1 ay içinde yapılmalı.
- tüm eski testler göz önünde bulundurulmalı

Antiretroviral ilaçların etkinliği ve direnç gelişimi için genetik bariyer

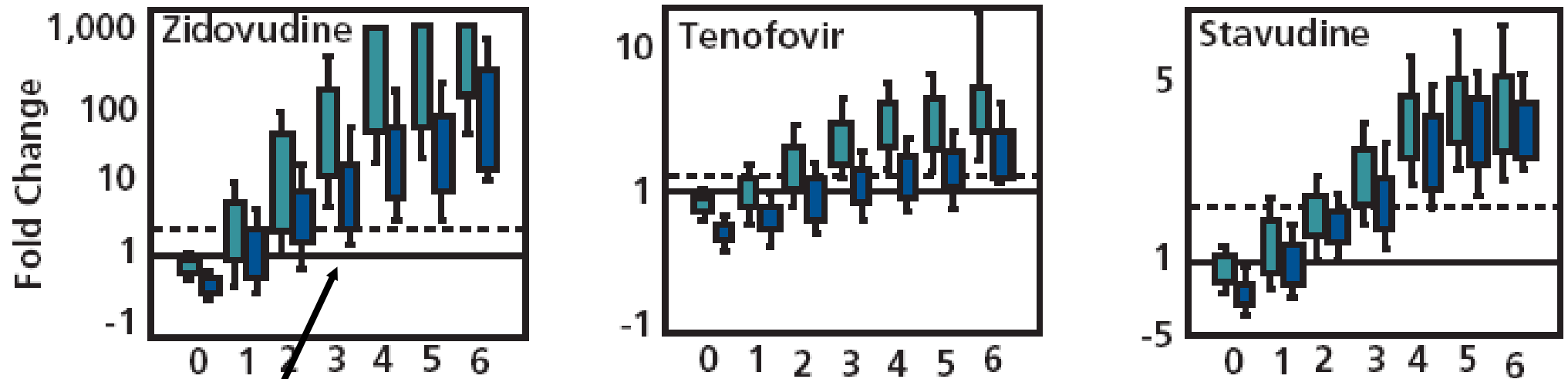


Zidovudine/lamivudine $\Rightarrow$ M184V $\longrightarrow$ TAMs
Stavudine/lamivudine $\Rightarrow$ M184V $\longrightarrow$ TAMs
Zidovudine/lamivudine/
abacavir $\Rightarrow$ M184V $\longrightarrow$ TAMs
Tenofovir/emtricitabine $\Rightarrow$ M184V $\longrightarrow$ K65R
Abacavir/lamivudine $\Rightarrow$ M184V $\longrightarrow$ L74V or K65R

TAM
mutasyonları:
pirofosforoliz
ile nükleotid
eksizyonu

M184V $\nearrow$ M41L, L210W, T215Y
(daha sık, ZDV-R $\uparrow$, çapraz direnç $\uparrow$,
M184V ile direnç azalması daha az)
 $\searrow$ D67N, K70R, K219Q/E/N/R

TAM mutasyonları sayısı



M184V

- in vitro ZDV ve tenofovir etkisini arttırır. Klinikte geçici.
- TAM etkisini azaltır

TDF direnç mutasyonları



S68G/N/D (20%), Y115F (12%), A62V (10%), L74I (6%), K70N/T/G (3.2%), K65N (0.7%), T69del (0.3%)

NRTI

69 Insertion Complex² (affects all nRTIs currently approved by the US Food and Drug Administration)

	M	A	▼	K	L	T	K
Multi-nRTI Resistance	41	62	69	70	210	215	219
	L	V	Insert	R	W	Y	Q
						F	E

151 Complex³ (affects all nRTIs currently approved by the US FDA except tenofovir)

	A	V	F	F	Q
Multi-nRTI Resistance	62	75	77	116	151
	V	I	L	Y	M

Thymidine Analogue-Associated Mutations^{4,5} (TAMs) affect all nRTIs currently approved by the US FDA other than emtricitabine and lamivudine)

	M	K	L	T	K
Multi-nRTI Resistance	41	70	210	215	219
	L	R	W	Y	Q
				F	E

	K	L	Y	M
Abacavir ^{1,6}	65	74	115	184
	R	V	F	V
	E			
	N			

	K	M
Emtricitabine/ Lamivudine	65	184
	R	V
	E	I
	N	

	K R E N	K E
Tenofovir ^{1,7}	65	70

	M	D	K	L	T	K
Zidovudine ^{4,5,8,9}	41	67	70	210	215	219
	L	N	R	W	Y	Q
					F	E

NNRTI

Doravirine ¹²		A 98 G		V 106 A I M T				Y 188 L	G 190 E		P 225 H	F 227 C	M 230 L	L 234 I	Y 318 F
Efavirenz			L 100 I	K 101 P	K 103 N	V 106 M	V 108 I		Y 181 C I	Y 188 L	G 190 S A		P 225 H	M 230 L	
Etravirine ¹³	V 90 I	A 98 G	L 100 I	K 101 E H P	V 106 I		E 138 A G K Q	V 179 D F T	Y 181 C I V	G 190 S A			M 230 L		
Nevirapine			L 100 I	K 101 P	K 103 N S	V 106 A M	V 108 I		Y 181 C I	Y 188 C L H	G 190 A		M 230 L		
Rilpivirine ¹⁴			L 100 I	K 101 E P			E 138 A G K Q R	V 179 L	Y 181 C I V	Y 188 L		H 221 Y	F 227 C	M 230 I L	

PIs

MUTATIONS IN THE PROTEASE GENE ASSOCIATED WITH RESISTANCE TO PROTEASE INHIBITORS (PIs)^{15,16,17}



- High genetic barrier to resistance.
- Most patients with VF on an initial PI-containing regimen do not develop PI-DRMs

DRUG			PHENOSENSE™ SUSCEPTIBILITY			ASSESSMENT	
Generic Name	Brand Name	Cutoffs (Lower - Upper)	Fold Change	Increasing Drug Susceptibility	Decreasing	Drug	
Atazanavir	Reyataz / r†	(5.2)	0.66			ATV/r	Sensitive
Darunavir	Prezista / r†	(10 - 90)	0.56			DRV/r	Sensitive
Lopinavir	Kaletra†	(9 - 55)	0.78			LPV/r	Sensitive

Monogram BioSciences report showing clinical cutoffs estimated from clinical trials

Kempf DJ. Analysis of the virological response with respect to baseline viral phenotype and genotype in protease inhibitor-experienced HIV-1-infected patients receiving lopinavir/ritonavir therapy. *Antivir Ther* 2002

Johnson M. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS* 2005

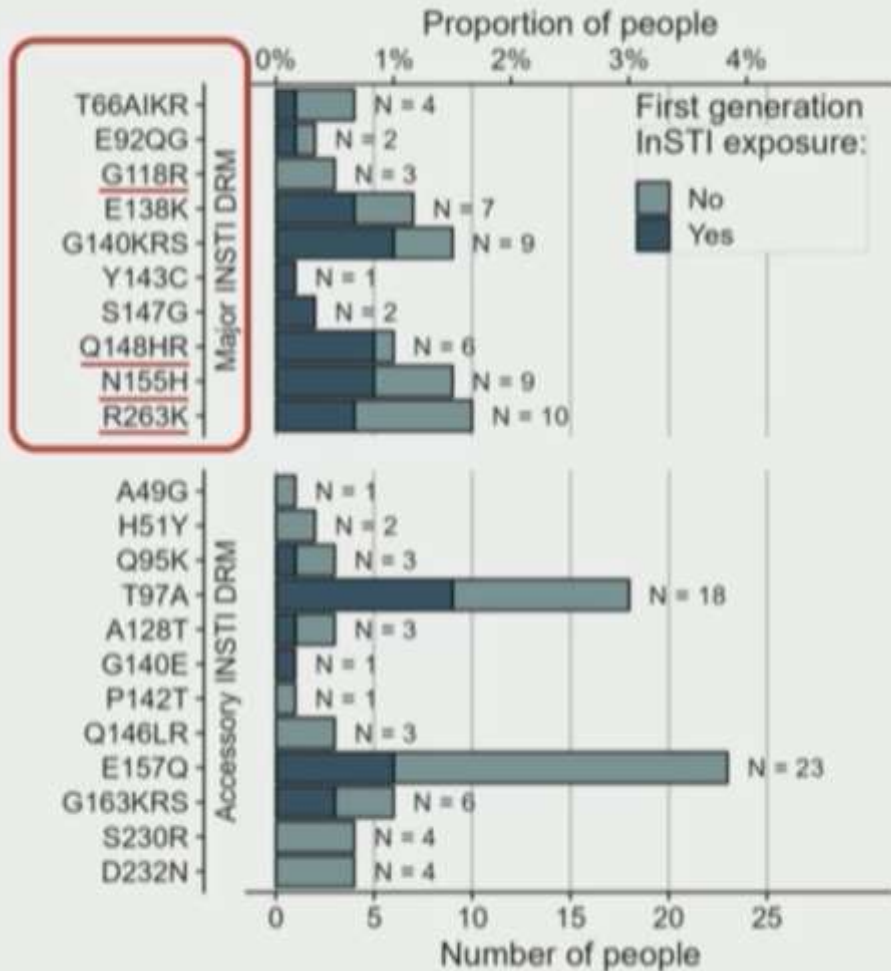
De Meyer S. Resistance profile of darunavir: combined 24-week results from the POWER trials. *ARHR* 2008



INSTI DRM - 2025

Bictegravir ²⁹				G 118 R	E 138 A K T	G 140 A C R S	Q 148 H K R	S 153 F Y		R 263 K
Cabotegravir ³⁰	T 66 K	L 74 I*	T 97 A	G 118 R	E 138 A K T	G 140 A C R S	Q 148 H K R	S 153 F Y	N 155 H	R 263 K
								</		

Dolutegravir direncinde ortaya çıkan başlıca mutasyonlar



- DTG 4 farklı yoldan direnç mutasyonlarını seçer
 - R263K > G118R > N155H > Q148HRK
 - % 83 bağımsız, % 9 kombine

Table 4. HIV drug resistance to DTG among adults receiving DTG-based ART in PEPFAR-supported surveys, 2020–2022

Country	Method	Sample size genotyped	Inclusion criteria	Year of sample collection	Prevalence of DTG resistance
Uganda	Laboratory-based	457 (255 amplified)	• At least nine months on a DTG-based regimen • Dried blood spots or plasma test with viral load ≥ 1000 copies/mL • ≥ 15 years of age	2021–2022	3.9% ^a
Ukraine	Laboratory-based	366 (315 amplified)	• At least nine months on a DTG-based regimen • Plasma viral load ≥ 1000 copies/mL • > 18 years of age	2020–2021	6.6% ^a
Mozambique	Clinic-based	193 (183 amplified)	• Treatment-experienced people transitioned to TLD experienced persistent failure to suppress viral load (viral load > 1000 copies/mL) • > 18 years of age	2021–2022	19.6%
Malawi	Clinic-based	213 (212 amplified)	• At least nine months on a DTG-based regimen • Viral load ≥ 1000 copies/mL • ≥ 15 years of age	2020–2021	8.6% ^a

WHO HIV Drug Resistance Report 2024

Genotipik direnç yorumları

- Fransa (ANRS)
- Belçika (REGA)
- Almanya (geno2pheno ve HIV-GRADE)
- ABD (Stanford)
- Ticari algoritmalar

TDF/FTC + EFV altında başarısızlık

Drug Resistance Interpretation: RT

NRTI Resistance Mutations: K65R, M184I
NNRTI Resistance Mutations: K103N, M230L
Other Mutations: T69S

Nucleoside RTI

lamivudine (3TC) High-level resistance
 abacavir (ABC) High-level resistance
 zidovudine (AZT) Susceptible
 stavudine (D4T) Intermediate resistance
 didanosine (DDI) High-level resistance
 emtricitabine (FTC) High-level resistance
 tenofovir (TDF) High-level resistance

Non-Nucleoside RTI

efavirenz (EFV) High-level resistance
 etravirine (ETR) Intermediate resistance
 nevirapine (NVP) High-level resistance
 rilpivirine (RPV) Intermediate resistance

Drug Resistance Interpretation: PR

PI Major Resistance Mutations: None
PI Minor Resistance Mutations: None
Other Mutations: I13V, L63Q

Protease Inhibitors

atazanavir/r (ATV/r) Susceptible
 darunavir/r (DRV/r) Susceptible
 fosamprenavir/r (FPV/r) Susceptible
 indinavir/r (IDV/r) Susceptible
 lopinavir/r (LPV/r) Susceptible
 nelfinavir (NFV) Susceptible
 saquinavir/r (SQV/r) Susceptible
 tipranavir/r (TPV/r) Susceptible

Mutation Scoring

PR	ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	NFV	SQV/r	TPV/r
Total:	0	0	0	0	0	0	0	0

RT	3TC	ABC	AZT	D4T	DDI	FTC	TDF	EFV	ETR	NVP	RPV
K65R	30	60	-15	45	60	30	60	-	-	-	-
M184I	60	15	-10	-10	10	60	-10	-	-	-	-
K103N	-	-	-	-	-	-	-	60	0	60	0
M230L	-	-	-	-	-	-	-	30	30	60	30
K65R+M184I	-	-	-	10	-	-	10	-	-	-	-
Total:	90	75	-25	45	70	90	60	90	30	120	30

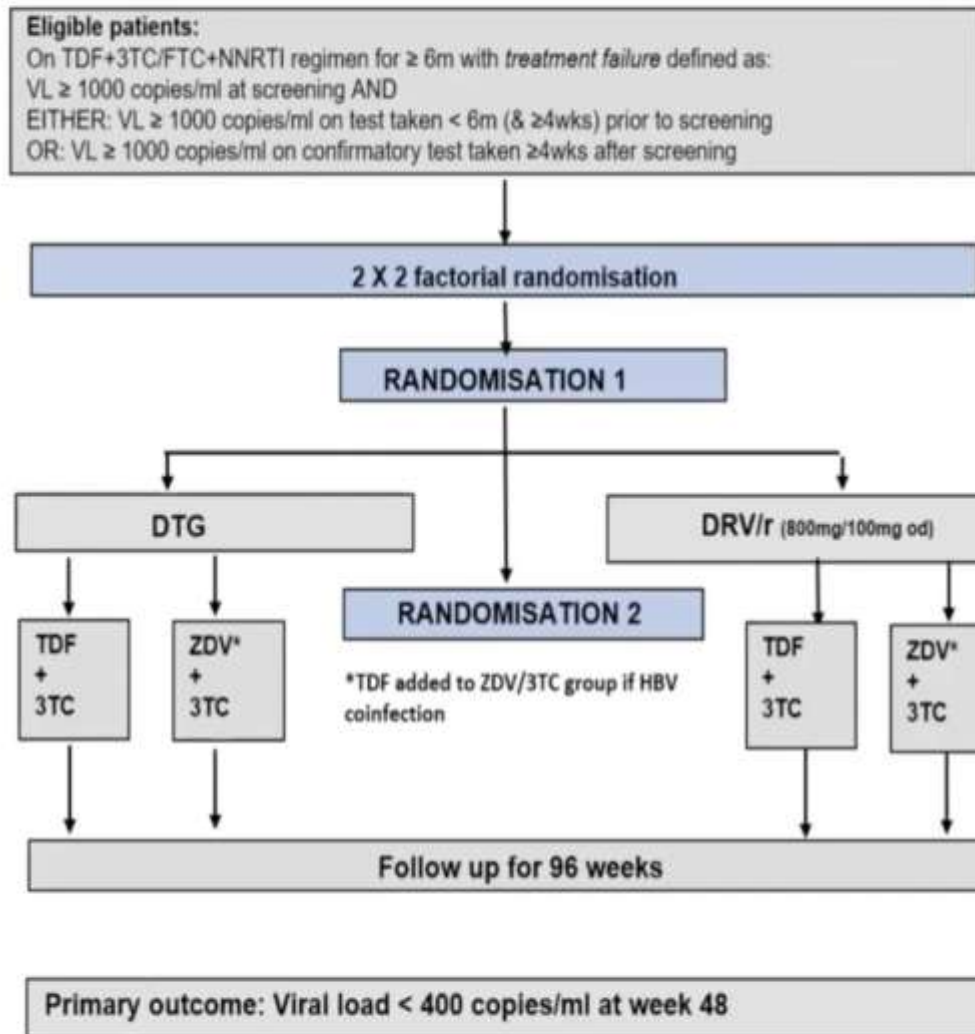
HIVdb skorları

		GDS
0-9	Duyarlı	1
10-14	Potansiyel düşük - düzey direnç	0.75
15-29	Düşük - düzey direnç	0.5
30-59	Orta direnç	0.25
> 60	Yüksek - düzey direnç	

Proviral DNA – arşivlenmiş ilaç direnci

- Aktarılan dirençte pek sorun yok
- Bazı arşiv mutasyonları zamanla kaybolabiliyor – daha önce saptanan HIV-RNA plasma mutasyonları tespit edilemeyebilir.
- Geçmişteki RNA sonuçları daha önemli
- Testin sınırlamaları ve tüm tedavi öyküsü göz önüne alınarak değerlendirilmeli
- Düşük genetik bariyerli rejimlere geçişte bir rolü olabilir – yüksek genetik bariyerde genelde sorun yok

DTG vs DRV and TDF vs AZT for 2nd-Line Therapy (NADIA Trial)



n=464 participants

Retrospective GRT

M184V - 87%; K65R - 50%

DTG vs. DRV

<400 : DTG (88%), DRV (90%)

<50 : DTG (81%), DRV (80%)

TDF vs. AZT

<400 : TDF (88%), AZT (85%)

<50 : TDF (81%), AZT (80%)

4 patients on DTG developed INSTI DRMs at W48

9 patients on DTG developed INSTI DRMs at W96



D2EFT

(Dolutegravir and Darunavir Evaluation in adults Failing Therapy)

- A prospective, multicenter, open-label international RCT
- Evaluation of 3 second-line regimens

Standard of care DRV/r + 2NRTI

- NRTI selection by genotyping or WHO algorithm
- Drug class but not drug recycled
- No coformulation possible

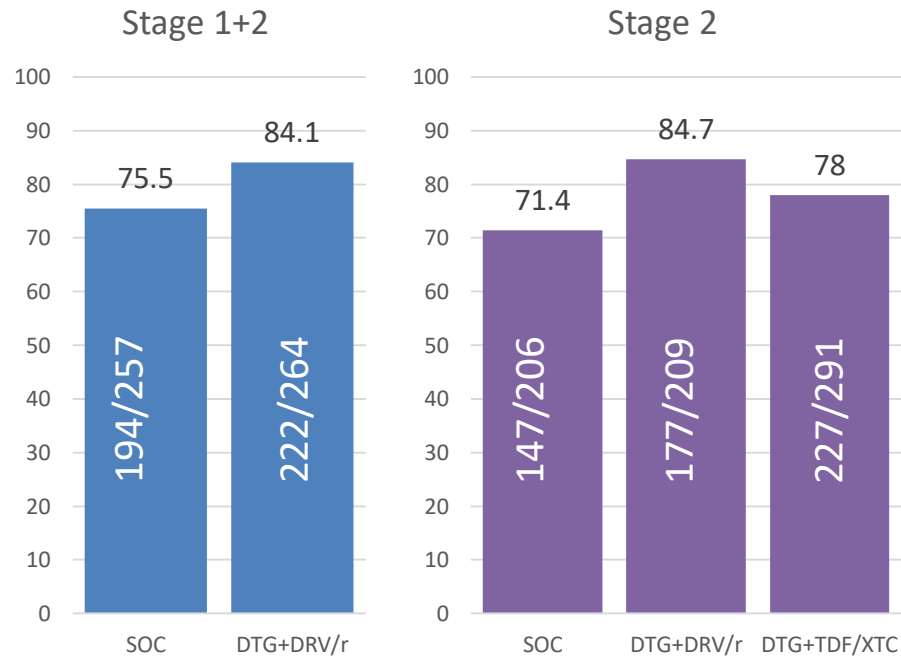
Intervention Arm DTG + DRV/r

- No NRTI
- No genotyping required
- No drug class or drug recycled
- Potential coformulation

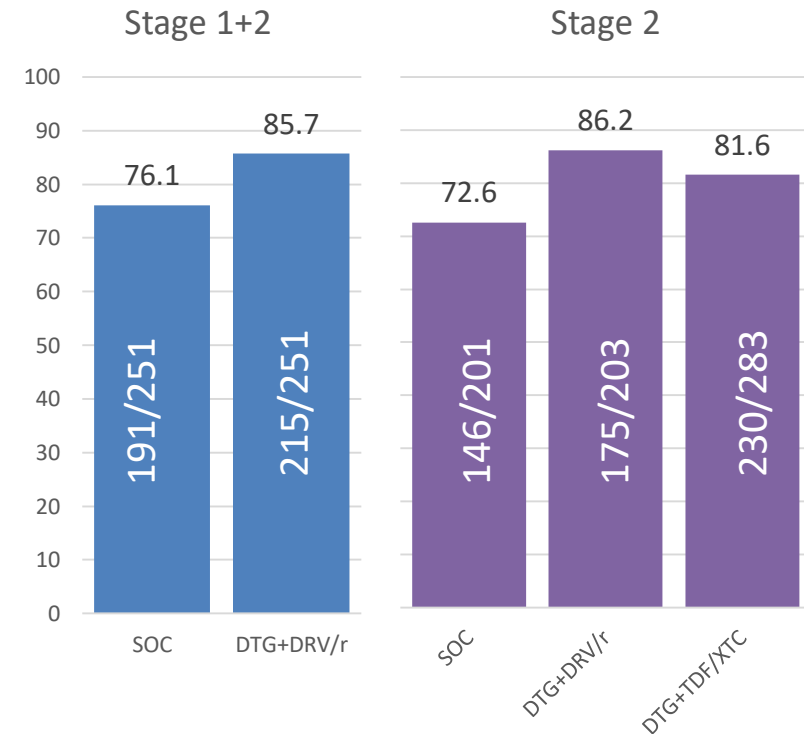
Intervention Arm DTG + TDF/XTC

- Recycled NRTI (TDF/XTC)
- No genotyping required
- Co-formulated

Virological efficacy at week-48 and 96



Percentage with HIV RNA <50 copies/ml at week 48



Percentage with HIV RNA <50 copies/ml at week 96

Yeni ART rejimi

- ~~En az 2, tercihan 3 tam aktif ajan~~

(DHHS 2022: Yeni rejim en az biri yüksek direnç bariyerli (DTG veya DRV/b) olmak üzere 2 tam aktif ilaç içerebilir) / IAS-USA 2022: K65R + M184V varlığında Tenofovir/3TC veya FTC + DRV/r veya BIC/DTG kullanılabilir

- Tedavi öyküsü
- Direnç testleri (yeni ve eski)
- Mekanizma (yeni sınıf)
- Başarısız rejime tek bir aktif ajan eklemek önerilmez

Viral başarısızlığın yönetimi, Klinik Senaryolar:

1. ART Rejim başarısızlığı - NNRTI + 2 NRTIs

Direnç değerlendirmeleri	ART seçenekleri
Büyük olasılıkla: NNRTI +/- 3TC/FTC (M184V/I) direnci var Ek NRTI mutasyonları da var olabilir	▪ 2.jen INSTI (BIC veya DTG) + 2 NRTIs (en az 1'i tam aktif) ▪ Güçlendirilmiş PI + 2 NRTIs (en az 1'i tam aktif) ▪ Güçlendirilmiş PI + INSTI (HBV ko-enfeksiyonunu unutma) (K65R + M184V varlığında Tenofovir/3TC veya FTC + DRV/r veya BIC/DTG kullanılabilir – yakın takiple - BII)

Viral başarısızlığın yönetimi, Klinik Senaryolar:

1. ART Rejim başarısızlığı - Güçlendirilmiş PI + 2 NRTIs

Direnç değerlendirmeleri	ART seçenekleri
Büyük olasılıkla: Direnç yok veya sadece 3TC/FTC (M184V/I) direnci var	▪ 2.jen INSTI (BIC veya DTG)* + 2 NRTIs (en az 1'i tam aktif) ▪ Aynı rejime devam et ▪ Farklı güçlendirilmiş PI + 2 NRTIs (en az 1'i tam aktif) ▪ Farklı güçlendirilmiş PI + INSTI

*Tek aktif NRTI var ve uyum sorunsal - DTG tercih et.
Kısmi aktif NRTIs: Tenofovir + XTC + DTG - **CIII**

Viral başarısızlığın yönetimi, Klinik Senaryolar:

1. ART Rejim başarısızlığı - INSTI + 2 NRTIs

Direnç değerlendirmeleri	ART seçenekleri
Hiç direnç mutasyonu yok veya 3TC/FTC'e direnç var ama INSTI direnci yok	▪ Güçlendirilmiş PI + 2 NRTIs (en az 1'i tam aktif) ▪ DTG/BIC + 2 NRTIs (en az 1'i tam aktif) ▪ Güçlendirilmiş PI + DTG
EVG veya RAL direnci var ama DTG'e duyarlı +/- 3TC/FTC direnci	▪ Güçlendirilmiş PI + 2 NRTIs (en az 1'i tam aktif) ▪ DTG günde 2 doz (eğer DTG duyarlı ise) + 2 NRTIs (en az 1'i tam aktif) ▪ DTG günde 2 doz + güçlendirilmiş PI

İkinci basamak tedavi
başarısızlığı

Viral başarısızlığın yönetimi, Klinik Senaryolar:
2. ART (veya daha sonraki) rejim başarısızlığı –
ARV direnci var, fakat aktif ARV seçenekleri mevcut

Direnç değerlendirmeleri	ART seçenekleri
Yeni rejimi tasarlamak için eski ve güncel direnç test sonuçlarını ile ART öyküsünü dikkate al	▪ En az 2 tam aktif ARV (eğer biri yüksek genetik bariyerli değilse 3) ▪ Başka seçenek yoksa kısmi aktif ARV'ler kullanılabilir ▪ Farklı etki mekanizmaları olan ARV'leri değerlendir

Yoğun tedavi görmüş hastalarda HEDEF

Daha önceki tedavilere bakmaksızın

- HIV-1 RNA

6 ay içinde < 50 kopya/mL
(resupresyon)

Viral başarısızlığın yönetimi, Klinik Senaryolar:

2. ART (veya daha sonraki) rejim başarısızlığı – Çok sayıda veya aşırı direnç var ve az ARV seçeneği mevcut

Direnç değerlendirmeleri	ART seçenekleri
▪ Yeni rejimi tasarlamak için eski ve güncel direnç test sonuçlarını ile ART öyküsünü dikkate al ▪ Tropism testini düşün (eğer MVC verilecekse) ▪ Uzmanlara danış	▪ Tüm aktif ve kısmi aktif ARV'leri belirle (En az 2, tercihan 3 tam aktif ajan – yeni mekanizmalı olanlar dahil IBA, FTR, LEN) ▪ Deneysel ARV'leri değerlendir: klinik çalışma veya sınırlı erişim programlarına dahil et ▪ ART kesilmesi önerilmez

Viral başarısızlığın yönetimi, Klinik Senaryolar: ARV direnci şüphesi var, fakat bilinmeyen veya tam alınamayan ilaç kullanım ve direnç öyküsü

Direnç değerlendirmeleri	ART seçenekleri
▪ Mümkünse kayıtları elde et ▪ Direnç testi: mutasyonları tespit edebilir (eğer hasta ART almıyorsa tespit edilemeyebilir)	▪ Bir önceki rejimi yeniden başlamayı, 2-4 hafta sonra VY ve direnç testi yapmayı düşün ▪ Yüksek genetik bariyerli ilaçlarla (örn, DTG, BIC ve/veya DRV/b) başla, yakından VY takibi ve yetersiz baskılanma varsa direnç testi iste

Kurtarma tedavisinde hiyerarşi

- Daha önce kullanılmamış olan ilaç sınıfı
- Kullanılmış olanlardan önemli düzeyde antiviral aktivitesi kalmış olanlar
- NRTI kombinasyonları (in-vitro dirençe rağmen, in-vivo aktivite kalabilmekte)
- Daha önce dirençli olup – sokak tipine geri dönmüş gözükkenler

2013 yılında tanı alan (8 yaş)
HIV RNA:4.378.407 kopya,
CD4 %1

15 y, Mart 2021 HIV RNA: 489.625
CD4: 181 hücre , CCR5 % 0
HLA B57: negatif

NRTI Resistance Mutations: **M41L, D67N, K70R, L74I, M184V, T215F, K219Q**
NNRTI Resistance Mutations: **K103N, L234I**
Other Mutations: V90I

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

abacavir (ABC)	High-Level Resistance
zidovudine (AZT)	High-Level Resistance
emtricitabine (FTC)	High-Level Resistance
lamivudine (3TC)	High-Level Resistance
tenofovir (TDF)	High-Level Resistance

Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

doravirine (DOR)	Intermediate Resistance
efavirenz (EFV)	High-Level Resistance
etravirine (ETR)	Susceptible
nevirapine (NVP)	High-Level Resistance
rilpivirine (RPV)	Susceptible

PI Major Resistance Mutations: **M46I, I47A**
PI Accessory Resistance Mutations: **F53L, Q58E**
Other Mutations: L10V, V11I, I13V, K20I, M36I, L89M

Protease Inhibitors

atazanavir/r (ATV/r)	Low-Level Resistance
darunavir/r (DRV/r)	Potential Low-Level Resistance
lopinavir/r (LPV/r)	High-Level Resistance

IN Major Resistance Mutations: **G140A, Q148R**
IN Accessory Resistance Mutations: None
Other Mutations: L74I

Integrase Strand Transfer Inhibitors

bictegravir (BIC)	High-Level Resistance
cabotegravir (CAB)	High-Level Resistance
dolutegravir (DTG)	High-Level Resistance
elvitegravir (EVG)	High-Level Resistance
raltegravir (RAL)	High-Level Resistance

Rule	BIC ↕	CAB ↕	DTG ↕	EVG ↕	RAL ↕
<u>L74I + Q148R</u>	15	15	15	15	15
<u>G140A</u>	10	10	10	30	30
<u>G140A + Q148R</u>	10	20	10	0	0
<u>Q148R</u>	25	40	25	60	60
Total	60	85	60	105	105

Rule	ABC ↕	AZT ↕	FTC ↕	3TC ↕	TDF ↕
<u>M41L</u>	5	15	0	0	5
<u>M41L + D67N + T215F</u>	5	5	0	0	5
<u>M41L + M184V + T215F</u>	10	0	0	0	0
<u>M41L + T215F</u>	10	10	5	5	10
<u>D67N</u>	5	15	0	0	5
<u>D67N + K70R + M184V + K219Q</u>	10	0	0	0	0
<u>D67N + K70R + K219Q</u>	10	15	10	10	10
<u>D67N + T215F + K219Q</u>	5	5	0	0	5
<u>K70R</u>	5	30	0	0	5
<u>L74I</u>	15	0	0	0	5
<u>M184V</u>	15	-10	60	60	-10
<u>T215F</u>	10	60	0	0	10
<u>K219Q</u>	5	10	0	0	5
<u>K70R + T215F</u>	0	0	0	0	0
Total	110	155	75	75	55

Rule	ATV/r ↕	DRV/r ↕	LPV/r ↕
<u>M46I</u>	10	0	10
<u>F53L</u>	10	0	0
<u>I47A</u>	0	10	60
<u>Q58E</u>	0	0	0
Total	20	10	70

Rule	DOR ↕	EFV ↕	ETR ↕	NVP ↕	RPV ↕
<u>L234I</u>	45	0	0	0	0
<u>K103N</u>	0	60	0	60	0
Total	45	60	0	60	0

Yüksek doz DRV/r + Etravirine
ile suprese