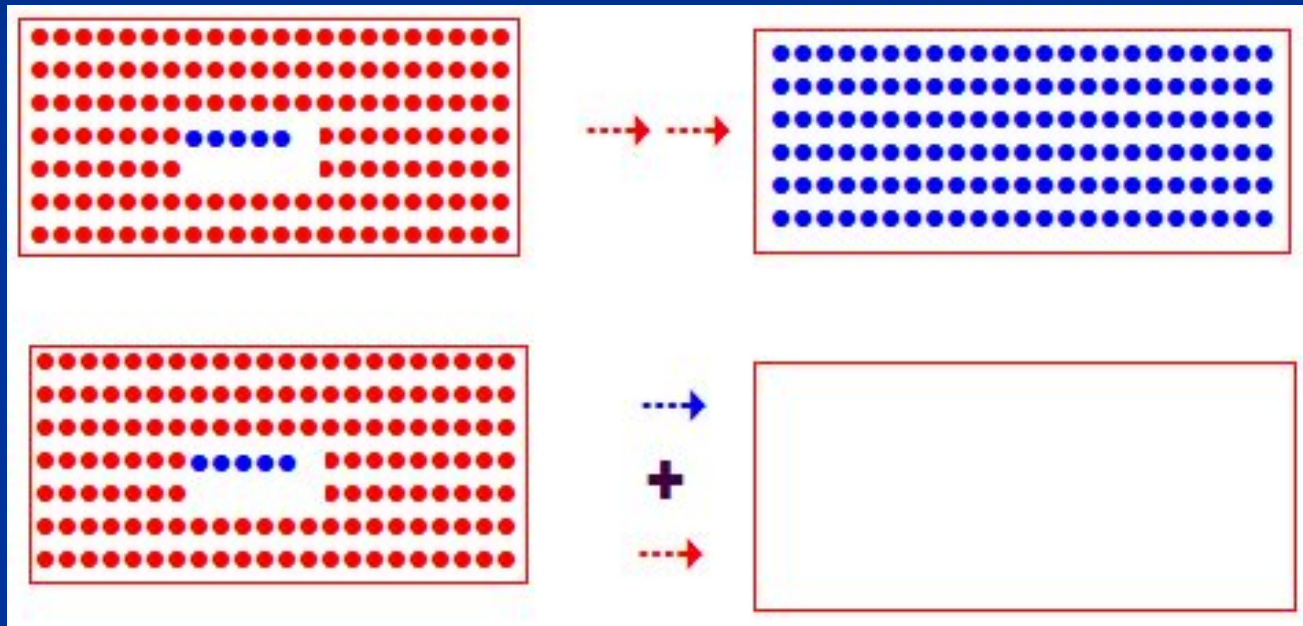


# Резистентность к АРВ

- Антивирусные агенты оказывают избирательное влияние на микроорганизмы, что позволяет мутировавшим формам выживать в присутствии лекарств.
- Благоприятные условия для развития резистентности включают высокую концентрацию микроорганизмов, высокий уровень репликации и мутации.
- Препараты, которые теряют антимикробную активность при появлении одной или двух мутаций имеют низкую толерантность к резистентности.
- Комбинация из 2 или 3 лекарств помогает преодолеть риск развития резистентности и обеспечить эффективное лечение без (ТВ – прекрасный пример)

# Селекция резистентных штаммов



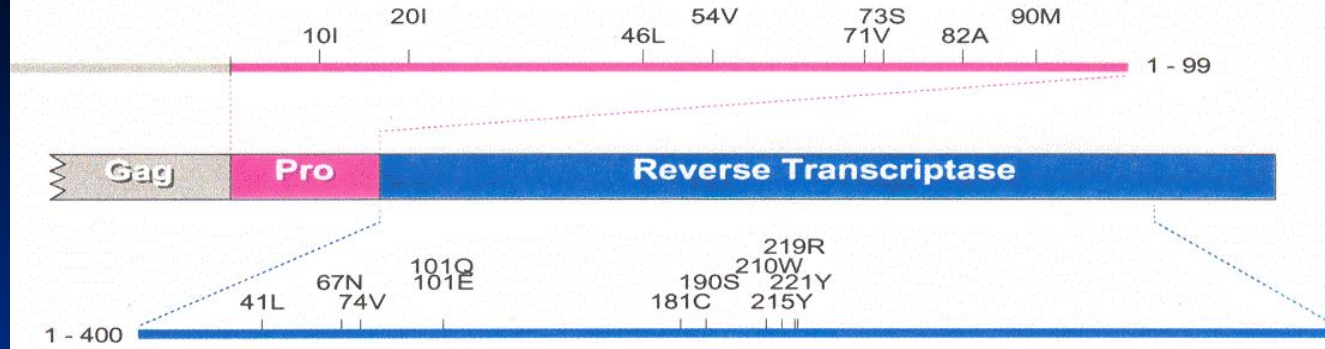
# Идентификация мутаций

Препарат	Мутация	Кросс резистентность
<b>Nevirapine</b>	<b>RT 181</b>	<b>Efavirenz</b>
<b>Efavirenz</b>	<b>RT 103</b>	<b>Nevirapine</b>
<b>Lamivudine</b>	<b>RT 184</b>	<b>None</b>
<b>AZT</b>	<b>RT 41, 210,215</b>	<b>D4t, TDF</b>
<b>Nelfinavir</b>	<b>PR 30</b>	<b>None</b>
<b>Nelfinavir, Saquinavir</b>	<b>PR 90</b>	<b>Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir</b>

Drug	Mutation
<b>Nucleosides and Nucleotides</b>	
3TC and FTC	44, 118, 184
ABC	65, 74, 115, 184
AZT	41, 44, 67, 70, 118, 210, 215, 219
d4T	41, 44, 67, 70, 118, 210, 215, 219
ddC	65, 69, 74, 184
ddI	65, 74
TDF	65, $\geq 3$ TAMs including 41 or 210
Multi NRTI Assoc. Mutations (NAMs)	41, 44, 67, 70, 118, 210, 215, 219
Multinucleoside Resistance – 151 complex	62, 75, 77, 116, 151
Multinucleoside Resistance – 69 insertion complex	41, 62, 67, 69 (insertion), 70, 210, 215, 219
<b>Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</b>	
DLV	103, 106, 181, 188, 236, 318
EFV	100, 103, 106, 108, 181, 188, 190, 225
NVP	100, 103, 106, 108, 181, 188CLH, 190
Multiple NNRTI Resistance A	103, 106, 188
Multiple NNRTI Resistance B	100, 106, 181, 190, 230 (Accumulation of 2 reduces all NNRTI utility)

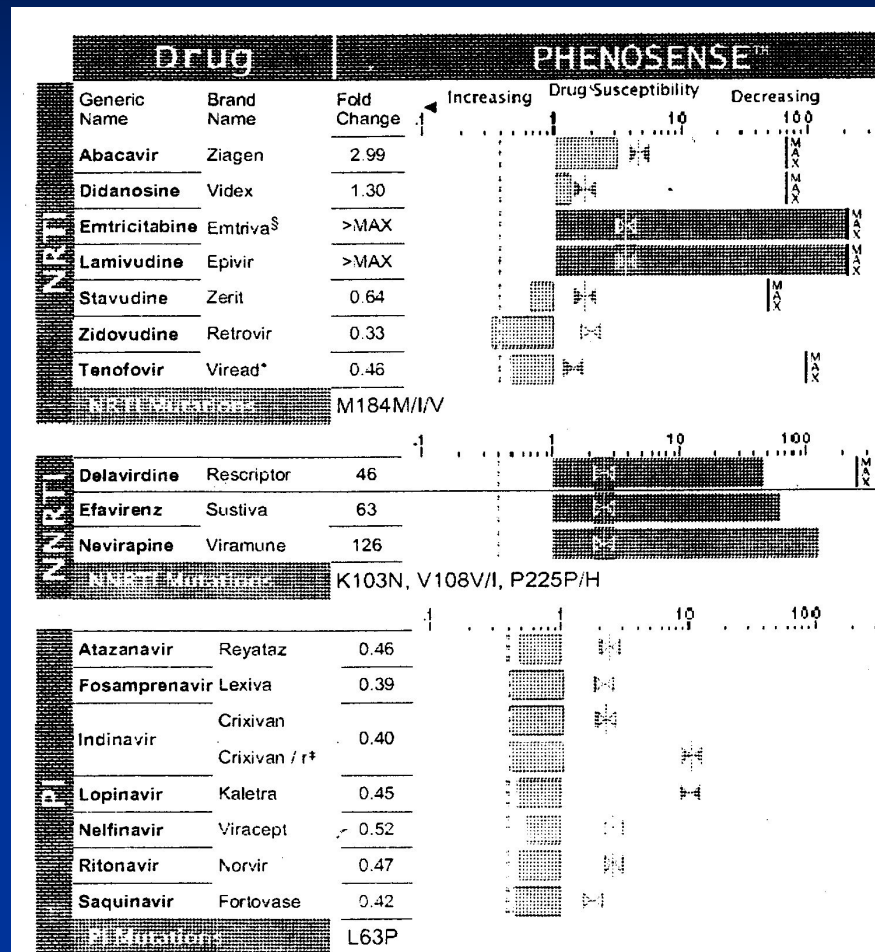
Drug	Major †	Minor †
<b>Protease Inhibitors</b>		
APV	50V, 84	10, 32, 46, 47, 54, 73, 90
ATV	50L	32, 46, 54, 71, 82, 84, 88, 90
IDV	46, 82, 84	10, 20, 24, 32, 36, 54, 71, 73, 77, 90
LPV/r (Accumulation of 4-6)	10, 20, 24, 32, 33, 46, 47, 50V, 53, 54, 63, 71, 73, 82, 84, 90	
NFV	30, 90	10, 36, 46, 71, 77, 82, 84, 88
RTV	82, 84	10, 20, 32, 33, 36, 46, 54, 71, 77, 90
SQV	48, 90	10, 54, 71, 73, 77, 82, 84
Multiple PI Resistance (Accumulation of >4 will likely cause multi PI resistance)	10, 46, 54, 82, 84, 90	10, 54

### Resistance-associated mutations identified:



Drug		Matches in database	Proportion of matched samples:			Fold change in IC <sub>50</sub> (Cut-off for normal susceptible range)	Ref.
Trade name	Generic name		within normal susceptible range <sup>2</sup>	above normal susceptible range <sup>2</sup>	above normal susceptible range but below clinical cut-off <sup>2,3</sup>		
			25	50	75 (%)		
<b>NRTI</b>							
Retrovir®	Zidovudine	440				25.2 (4.0)	
Epivir®	Lamivudine	253				3.3 (4.5)	
Videx®	Didanosine	37				2.1 (2.0)	
Hivid®	Zalcitabine	38				1.2 (2.0)	
Zerit®	Stavudine	196				1.7 (1.8)	
Ziagen®	Abacavir	36				2.8 (3.0)	
<b>NNRTI</b>							
Viramune®	Nevirapine	220				58.2 (8.0)	
Rescriptor®	Delavirdine	86				70.4 (10.0)	
Sustiva®, Stocrin®	Efavirenz	210				202.5 (6.0)	
<b>PI</b>							
Crixivan®	Indinavir	249				18.9 (3.0)	
Norvir®	Ritonavir	251				89.1 (3.5)	
Viracept®	Nelfinavir	249				31.1 (4.0)	
Invirase®, Fortovase®	Saquinavir	250				6.7 (2.5)	
Agenerase®	Amprenavir	211				4.1 (2.0)	
A component of Kaletra®	Lopinavir	37				37.8 (2.5)	3

# Наиболее частая резистентность к Combivir/Еfavirenz: M184V+ K103N





# Переключение на другие АРВ после неэффективности лечения

- Используйте хотя бы 1 в лучшем случае 2 новых нуклеозидных ингибитора
- Если первый режим включал NNRTI – используйте ПИ.
- Если первый режим включал ПИ – используйте NNRTI.



# Вторая линия терапия

<u>Первый режим</u>	<u>Второй режим</u>
AZT+3TC+Nevirapine	D4t+DDI+Kaletra
D4t+3TC+Kaletra	AZT+DDI+Efavirenz

## Использование комбинации из трех нуклеозидов- клинический случай

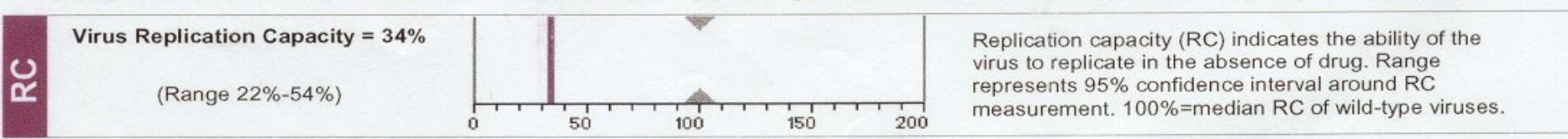
- СР - 32 года, представитель MSM, диагностированный в 2001 году.
- CD4 321 (22%), HIV RNA 48,284. Начал Trizivir (5/01).
- ВН снизилась в короткие сроки до 92 к 11/01.
- Стабильная ВН VL <400 но >50 в течение 9/02
- Добавлен Tenofovir 9/02
- ВН оставалась определяемой (102, 95, 260) в течение 1/03.
- Прекратил лечение 5/03. Тест на резистентность GT-PT.
- ВН стабилизировалась на 35-40,000; CD4 340-420.(2/04)

Drug		PHENOSENSE™				Evidence of Drug Sensitivity ?			Comments
Generic Name	Brand Name	Fold Change	Drug Susceptibility		Drug	Pheno Sense	Gene Seq		
			Increasing	Decreasing					
NRTI	Abacavir	Ziagen	5.68			ABC	N	N	
	Didanosine	Videx	1.85			ddl	N	Y	Cross-resistance(19)
	Lamivudine	Epivir	>MAX			3TC	N	N	
	Stavudine	Zerit	1.70			d4T	Y	N	IC50↓(3)
	Zidovudine	Retrovir	18			ZDV	N	N	IC50↓(3)
	Tenofovir*	Virad	1.44			TFV	N	N	Mixture(1), IC50↓(3)
	NRTI Mutations		M41M/L, D67N, M184V, T215F/Y						

Drug		PHENOSENSE™				Evidence of Drug Sensitivity ?			Comments
Generic Name	Brand Name	Fold Change	Drug Susceptibility		Drug	Pheno Sense	Gene Seq		
			Increasing	Decreasing					
NNRTI	Delavirdine	Rescriptor	0.75			DLV	Y	Y	
	Efavirenz	Sustiva	0.58			EFV	Y	Y	
	Nevirapine	Viramune	1.02			NVP	Y	Y	
	NNRTI Mutations		none						

Drug		PHENOSENSE™				Evidence of Drug Sensitivity ?			Comments
Generic Name	Brand Name	Fold Change	Drug Susceptibility		Drug	Pheno Sense	Gene Seq		
			Increasing	Decreasing					
PI	Amprenavir	Agenerase	0.45			AMP	Y	Y	
	Atazanavir	-	0.53			ATV	Y	Y	
	Indinavir	Crixivan	0.60			IDV	Y	Y	
	Lopinavir	Kaletra	0.42			LPV	Y	Y	
	Nelfinavir	Viracept	0.79			NFV	Y	Y	
	Ritonavir	Norvir	0.53			RTV	Y	Y	
	Saquinavir	Fortovase	0.56			SQV	Y	Y	
PI Mutations		L10L/I, L63P, V77I							

Clinical Cutoff    
 Maximum Measurable Drug Resistance    
 Hypersusceptibility Cutoff    
 Sensitive    
 Evidence of Drug Sensitivity  
 Biological/Assay Cutoff    
 Drug Resistance    
 Evidence of Decreased Drug Susceptibility

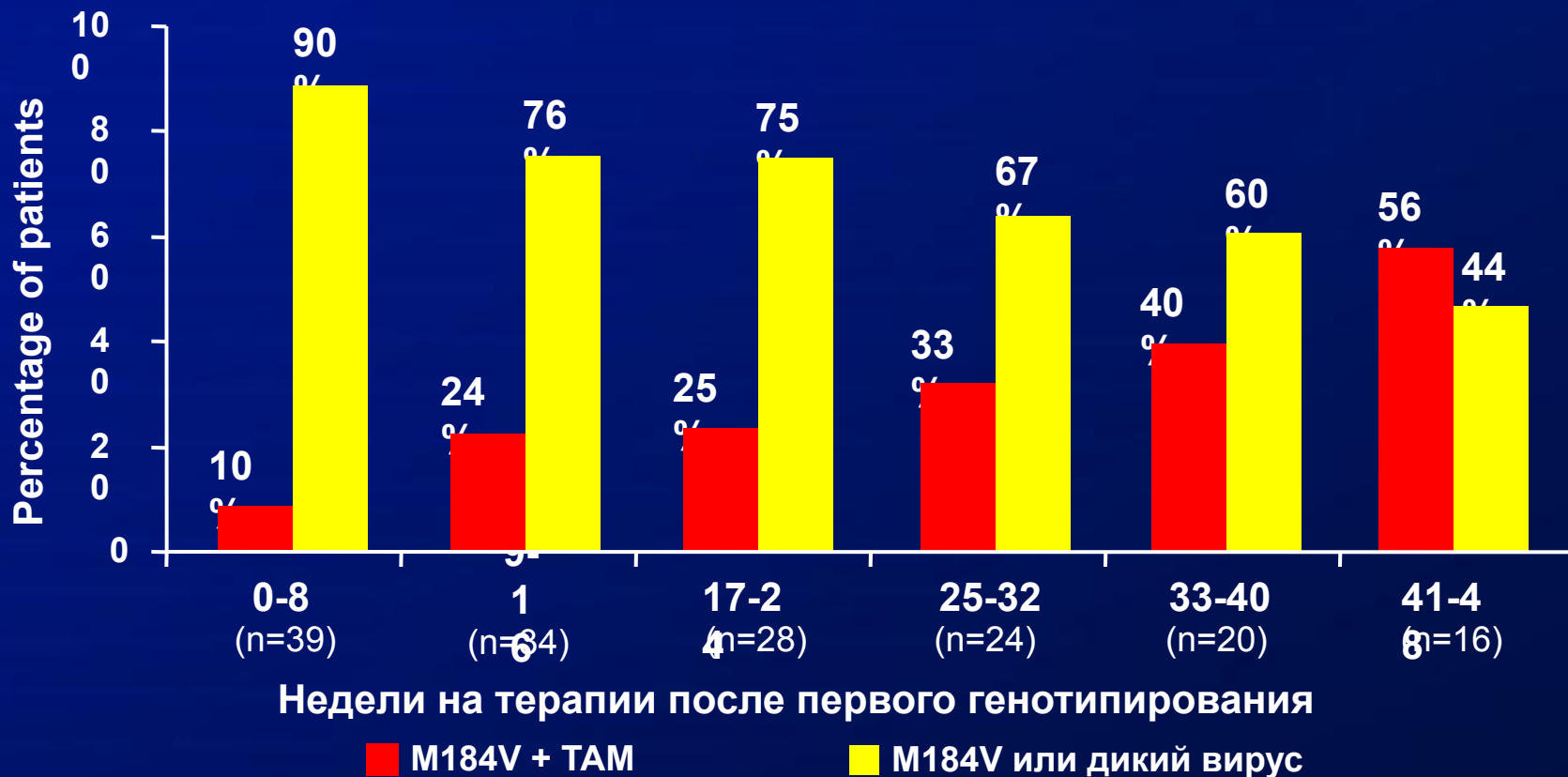


# Резистентность после AZT/ЗТС/АВС

## Неудача терапии: CNA 3005



Возрастающая кросс-резистентность к NRTI



# Прогнозируемые возможности для NRTI на основе генотипов\*

# Мутации	генотип	ZDV	d4T	ddl	3TC	ABC	TDF
1	184V/I	чувствительность	чувствительность	чувствительность	резистентность	чувствительность	чувствительность
	65R	чувствительность	чувствительность	резистентность	резистентность	чувствительность	резистентность
2	65R + 184V/I	чувствительность	чувствительность	резистентность	резистентность	резистентность	резистентность
	74V/I + 184V/I	чувствительность	чувствительность	резистентность	резистентность	резистентность	чувствительность
	41L + 184V/I	чувствительность	чувствительность	чувствительность	резистентность	чувствительность	чувствительность
3	67N + 70R + 184V/I	чувствительность	чувствительность	чувствительность	резистентность	чувствительность	чувствительность
	215Y/F* + 184V/I	чувствительность	чувствительность	чувствительность	резистентность	чувствительность	чувствительность
4	67N + 70R + 219E/Q + 184V/I	резистентность	чувствительность	чувствительность	резистентность	чувствительность	чувствительность
	41L + 215Y/F* + 184V/I	резистентность	чувствительность	чувствительность	резистентность	резистентность	чувствительность
*215Y and 215F both require 2 mutations from wild type	both require 2 mutations from wild type	резистентность	резистентность	резистентность	резистентность	резистентность	резистентность

 чувствительность  
 резистентность



# Терапия спасения для пациента с мультирезистентными штаммами: случай LC

- «Провал» нескольких комбинаций, включая все 3 класса
- Резистентный к Ацикловиру, флюконазолу, диссеминированный МАС и тд.
- CD4<50 в течение 3 лет  
Kaletra/Tenofovir/Trizivir.

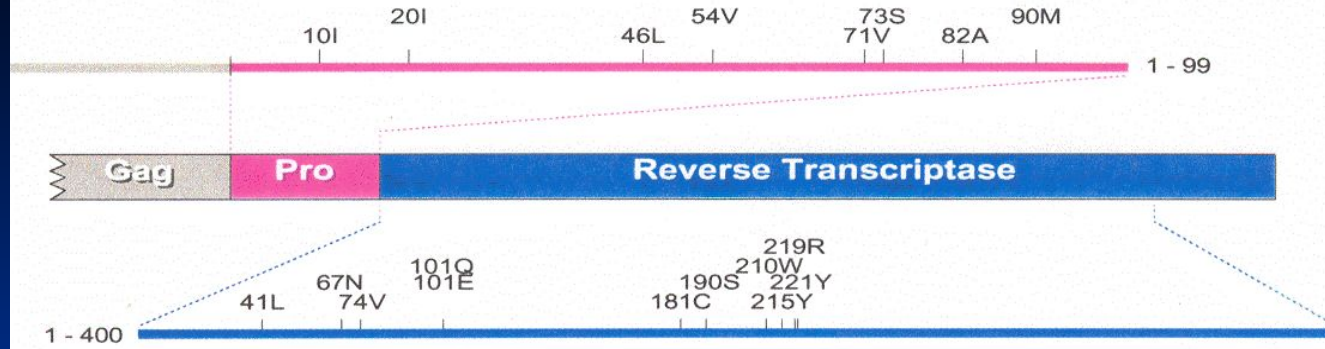
Drug		PHENOSENSE™				Evidence of Drug Sensitivity ?			Comments	
Generic Name	Brand Name	Fold Change	Increasing Drug Susceptibility		Decreasing	Drug	Pheno Sense	Gene Seq		
NRTI	Abacavir	Ziagen	9.65	[Bar from 1 to 9.65]		MAX	ABC	N	N	
	Didanosine	Videx	2.29	[Bar from 1 to 2.29]		MAX	ddl	N	N	
	Lamivudine	Epivir	>MAX	[Bar from 1 to MAX]		MAX	3TC	N	N	
	Stavudine	Zerit	3.43	[Bar from 1 to 3.43]		MAX	d4T	N	N	IC50↓(3)
	Zidovudine	Retrovir	131	[Bar from 1 to 131]		MAX	ZDV	N	N	IC50↓(2,3)
	Tenofovir*	Viread	1.40	[Bar from 1 to 1.40]		MAX	TFV	Y	N	IC50↓(2,3)
	NRTI Mutations		M41L, D67N, L74I/V, M184V, L210W, T215Y, K219R							

NNRTI	Delavirdine	Rescriptor	0.51	[Bar from 1 to 0.51]		MAX	DLV	Y	Y	
	Efavirenz	Sustiva	1.01	[Bar from 1 to 1.01]		MAX	EFV	Y	Y	
	Nevirapine	Viramune	1.19	[Bar from 1 to 1.19]		MAX	NVP	Y	Y	
	NNRTI Mutations		none							

PI	Amprenavir	Agenerase	16	[Bar from 1 to 16]		MAX	AMP	N	Y	Cross-resistance(19)
	Atazanavir	-	119	[Bar from 1 to 119]		MAX	ATV	N	N	
	Indinavir	Crixivan	125	[Bar from 1 to 125]		MAX	IDV	N	N	
	Lopinavir	Kaletra	257	[Bar from 1 to 257]		MAX	LPV	N	N	
	Nelfinavir	Viracept	196	[Bar from 1 to 196]		MAX	NFV	N	N	
	Ritonavir	Norvir	>MAX	[Bar from 1 to MAX]		MAX	RTV	N	N	
	Saquinavir	Fortovase	281	[Bar from 1 to 281]		MAX	SQV	N	N	
PI Mutations		L10I/V, K20I, M36I, M46L, F53F/L, I54V, L63P, A71V, G73S, V82A, L90M								



### Resistance-associated mutations identified:



Drug		Matches in database	Proportion of matched samples:			Fold change in IC <sub>50</sub> (Cut-off for normal susceptible range)	Ref.
Trade name	Generic name		within normal susceptible range <sup>2</sup>	above normal susceptible range <sup>2</sup>	above normal susceptible range but below clinical cut-off <sup>2,3</sup>		
			25	50	75 (%)		
<b>NRTI</b>							
Retrovir®	Zidovudine	440				25.2 (4.0)	
Epivir®	Lamivudine	253				3.3 (4.5)	
Videx®	Didanosine	37				2.1 (2.0)	
Hivid®	Zalcitabine	38				1.2 (2.0)	
Zerit®	Stavudine	196				1.7 (1.8)	
Ziagen®	Abacavir	36				2.8 (3.0)	
<b>NNRTI</b>							
Viramune®	Nevirapine	220				58.2 (8.0)	
Rescriptor®	Delavirdine	86				70.4 (10.0)	
Sustiva®, Stocrin®	Efavirenz	210				202.5 (6.0)	
<b>PI</b>							
Crixivan®	Indinavir	249				18.9 (3.0)	
Norvir®	Ritonavir	251				89.1 (3.5)	
Viracept®	Nelfinavir	249				31.1 (4.0)	
Invirase®, Fortovase®	Saquinavir	250				6.7 (2.5)	
Agenerase®	Amprenavir	211				4.1 (2.0)	
A component of Kaletra®	Lopinavir	37				37.8 (2.5)	3

# LC: Опции

- T20 (Fuzeon): новый ингибитор слияния (отсутствие кросс-резистентности).
- Tipranavir: экспериментальный ПИ; очень высокий генетический барьер
- RESIST исследование:
  - Критерии включения: по крайней мере одна мутация ПИ:  
30N, 46I/L, 48V, 50V, 82AFLT, 84V or 90M
  - Критерии исключения: не более чем 2 URAM (Универсальная Протеаз-ассоциированная мутация) кодоны 33, 82, 84, 90.

# LC: продолжение

- Включен в RESIST исследование (2 UPAMs: 82, 90); получил Fuzeon.
- 2/1/04:  
Начал Tipranavir, Fuzeon (T20). Продолжает получать ЗТС, Tenofovir.

дата	ВН	CD4
1/20/04	280,000	44
6/24/04	1,105	165
9/08/04	<50	275