

Rezistența la terapia antiretrovirală la bolnavi cu infecție HIV

Resistance to antiretroviral therapy in HIV infected patients

Mărta Andrea Fodor^{1*}, Minodora Dobreanu¹, Rodica Pascu², Monica Sabău³

1. U.M.F. Tg. Mureș, Disc. Laborator-Biochimie Clinică

2. U.M.F. Tg. Mureș, Disc. Boli infecțioase

3. U.M.F. Tg. Mureș, Disc. Epidemiologie

Rezumat

Scop: determinarea modificărilor de rezistență evidențiate la bolnavii tratați în Centrul Regional de Monitorizare a Infecției HIV/SIDA Mureș.

Material și metodă: am inclus în acest studiu 24 bolnavi HIV- pozitivi. Determinarea rezistenței la anti-retrovirale s-a efectuat în Laboratorul de Diagnostic Molecular al Institutului de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș" prin genotipare virală. Am urmărit și alți parametri: vârsta, sexul, mediul de proveniență (urban/rural), modificarea numărului limfocitelor CD4, CD8, raportul CD4/CD8 și a încărcăturii virale înainte și după testarea rezistenței virale.

Rezultate: am observat o creștere a numărului de limfocite CD4, CD8, a raportului CD4/CD8 și o scădere a încărcăturii virale în urma modificării terapiei, bazată pe testele de rezistență. Au prezentat frecvență relativ crescută următoarele mutații implicate în apariția rezistenței/sensibilității intermediare la antiretrovirale la nivelul genei RT: M148V, M41L, T215Y, D67N, K70R, Y181C, K103N, iar la nivelul genei PR: L10I, I54V, L10V, K20R, M36I, V82A. Rezistența/sensibilitatea scăzută la antiretrovirale apare cel mai frecvent la următoarele droguri: IDV (indinavir), RTV (ritonavir), DLV (delavirdină), EFV (efavirenz), NVP (nevirapină), AZT (zidovudină), ABC (abacavir), NFV (nelfinavir), ddC (zalcitabină), SQV (saquinvir).

Concluzii: se impune testarea periodică a rezistenței la antiretrovirale la toți bolnavii cu terapie antiretrovirală în vederea optimizării tratamentului antiretroviral.

Abstract

Purpose: to determine the frequency of resistance mutations in patients treated in Mures Regional Center of Monitoring of HIV Infection.

Material and methods: We included in our study 24 patients with HIV infection. The resistance testing was performed by viral genotyping in the Laboratory of Molecular Diagnosis of Infectious Diseases Institute

*Adresa pentru corespondență: Fodor Márta Andrea, Str. 22. dec. 1989, nr. 33/17, Tg. Mureș.

Tel. 0747641221, E-mail: fodora@rdslink.ro.

U.M.F. Tg. Mureș, Disc. Laborator Biochimie Clinică, Str. Gh. Marinescu Nr. 38, Tg. Mureș

“Prof. Matei Balș”, Bucharest. We also followed the age, the gender, the provenience of patients and the number modifications in CD4 and CD8 lymphocytes and viral load before and after testing.

Results: we observed an increase in number of CD4, CD8 lymphocytes, in the CD4/CD8 ratio and a decrease in viral load. The most frequent mutations of resistance were: in the RT gene: M148V, M41L, T215Y, D67N, K70R, Y181C, K103N, and in the PR gene: L10I, I54V, L10V, K20R, M36I, V82A. We observed a great number of resistance/ intermediate sensibility for the following drugs: IDV, RTV, DLV, EFV, NVP, AZT, ABC, NFV, ddC, SQV.

Conclusions: repeated, periodical testing of antiretroviral resistance in the ARV treated patients is necessary for optimal treatment of these patients.

Introducere

Terapia antiretrovirală favorizează dezvoltarea variantelor virale rezistente la terapia antiretrovirală în decurs de câteva zile sau săptămâni din momentul suprimării incomplete a replicării virale⁵, dezvoltarea acestor mutante virale rezistente fiind considerată astăzi cel mai important factor care conduce la eșecul terapeutic¹⁰.

Replicarea virală susținută și variabilitatea virală asociată cu aceasta conduc la dezvoltarea unor tulpini distincte de HIV înrudite genetic, numite „cvasispecii”¹⁰.

Factorii care favorizează dezvoltarea mutantelor virale rezistente la antiretrovirale^{8,4}:

- Rata mare a erorilor revers-transcriptazei (RT): (se consideră aproximativ $1:10^4$)⁸;
- Turnoverul crescut al virusului HIV: timpul de înjumătățire al virusului este mai puțin de 2 ore⁸;
- Producția zilnică de noi particule virale este mare, aproximativ 10^{10} de particule virale pe zi, pe perioadă îndelungată⁸;
- Supresie virală incompletă (terapii suboptimale, complianță scăzută, malabsorbție, etc.)⁸;
- Barieră genetică diferită pentru diferiți agenți antiretrovirali⁸;
- Grade de rezistență diferite, conferite de mutațiile survenite⁸.

Se definesc termenii de rezistență primară- rezistența apărută la pacienți naivi și re-

zistența secundară, adică apariția rezistenței la bolnavi pretratați⁸.

Rezistența la antiretrovirale apare în urma unor mutații, care pot fi mutații punctiforme- modificarea unui singur nucleotid, sau inserția, respectiv deleția unor nucleotide². Modificările genomului viral, apărute în urma acestor mutații pot fi:

- Neutre- fără modificarea fitnessului viral⁸;
- Nefavorabile virusului: reduc capacitatea de replicare virală⁸;
- Favorabile virusului, conferind rezistență virală și un avantaj replicativ⁸.

În urma acestor mutații se pot dezvolta cvasispecii care pot prezenta:

- Modificări ale fitnessului viral^{10,8};
- Modificări ale tropismului viral¹⁰;
- Interacțiuni în ceea ce privește susceptibilitatea altor droguri (de exemplu hipersensibilitate la abacavir sau variante rezistente la lamivudină, etc.)⁸

Noțiunea de fitness reprezintă capacitatea unui organism de a-și adapta replicabilitatea în funcție de mediul său înconjurător. În cazul virusurilor- în mod particular în cazul virusului HIV- reprezintă abilitatea acestuia de genera descendenți cu capacitate infecțioasă stabilă în mediul în care se găsește (de exemplu, în culturi celulare, sânge, etc.)⁹

Testarea rezistenței virale ajută clinicianul în:

- prevenirea modificărilor nefondate ale schemelor terapeutice⁵;

- excluderea problemelor legate de neaderență⁵;
- modificarea ținută a schemelor terapeutice⁵;
- utilizarea drogurilor active pe perioadă cât mai îndelungată⁵;
- prevenirea efectelor adverse (toxicitate)⁵;
- reutilizarea drogurilor deja prescrise¹;

Ghidurile terapeutice (^{10,5}) recomandă testarea rezistenței la antiretrovirale în următoarele situații:

- pacienți naivi;
- pacienți cu infecție HIV primară (seroconversie recentă -mai puțin de 6 luni de la seroconversie);
- pacienți naivi cu infecție HIV cronică stabilizată (peste 6 luni de la seroconversie);
- profilaxie postexpunere;
- femei însărcinate,
- pacienți pretratați, cu eșecuri terapeutice repetate⁵;
- pacienți la care nu se reușește reducerea Î.V. sub 50 copii/ml după 3-6 luni de tratament⁵;
- femei însărcinate cu terapie antiretrovirală, cu Î.V. peste 50 copii/ml⁵;
- primul, al doilea și următoarele eșecuri terapeutice⁵;
- întrerupere structurată a terapiei la pacienții cu eșec terapeutic⁵.

Este de menționat că ghidul terapeutic citat consideră eșecul terapeutic la orice valori detectabile ale Î.V.

Scop

Scopul acestei lucrări a fost:

- Determinarea modificărilor de rezistență existente la bolnavii tratați în centrul Regional de Monitorizare a Infecției HIV/SIDA Mureș în vederea stabilirii deciziilor terapeutice;
- Urmărirea evoluției bolnavilor după schimbarea schemelor terapeutice;

- Evidențierea unor posibile relații între terapiile anterioare și apariția rezistenței la unele antiretrovirale;

- Descrierea și stabilirea frecvenței apariției diferitelor mutații punctiforme la bolnavii studiați.

Material și metodă

Am prelucrat rezultatele testelor de rezistență virală a 24 bolnavi HIV- pozitivi, aflați în evidența Centrului Regional de Monitorizare a Infecției HIV/SIDA Mureș. Testarea rezistenței la antiretrovirale a avut loc în perioada 20 decembrie 2004- 27 decembrie 2006.

Infecția HIV/SIDA a fost evidențiată prin 2 teste ELISA și confirmată prin testul Western blot.

Toți pacienții incluși în studiu au primit deja cel puțin o schemă de terapie antiretrovirală cu excepția unui singur bolnav.

Până la momentul finalizării studiului în cazul a 5 pacienți s-a sistat terapia ARV din diferite motive (eșec terapeutic, reacții adverse, aderență scăzută etc.).

Dintre cei 24 de bolnavi cărora li s-au determinat profilele de rezistență la antiretrovirale, până la momentul finalizării studiului au decedat 4 bolnavi (16,66%).

Înrolarea bolnavilor în studiu s-a făcut

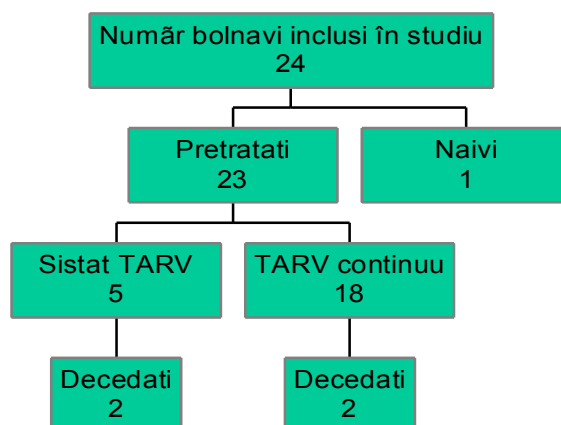


Figura 1. Structura lotului de bolnavi.

Evidence of Resistance Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

None	EpiVir® (lamivudine, 3TC)		
High	HIVID® (zalcitabine, ddC)	T69D	
High*	Retrovir® (zidovudine, AZT)	K70R D67N	K219Q T215F
Poss**	Videx® (didanosine, ddI)	T69D	
High***	Zerit® (stavudine, d4T)	K70R D67N	K219Q T215F
Poss***	Ziagen® (abacavir, ABC)	K70R D67N	K219Q T215F
None	Multi-NRTI(a)		
None	Multi-NRTI(b) ⁴	K70R D67N	K219Q T215F

* Pentru cel puțin una dintre mutațiile arătate pentru acest drog, detecția prin acest test nu a fost verificată.

** Pentru cel puțin una dintre mutațiile arătate pentru acest drog, utilitatea în interpretarea rezistenței nu a fost verificată.

*** Se aplică ambele observații de mai sus.

Figura 2a. Exemplu de raport de rezistență la antiretrovirale a HIV detectat la un pacient.

pe baza evoluției clinice și imuno-virusologice.

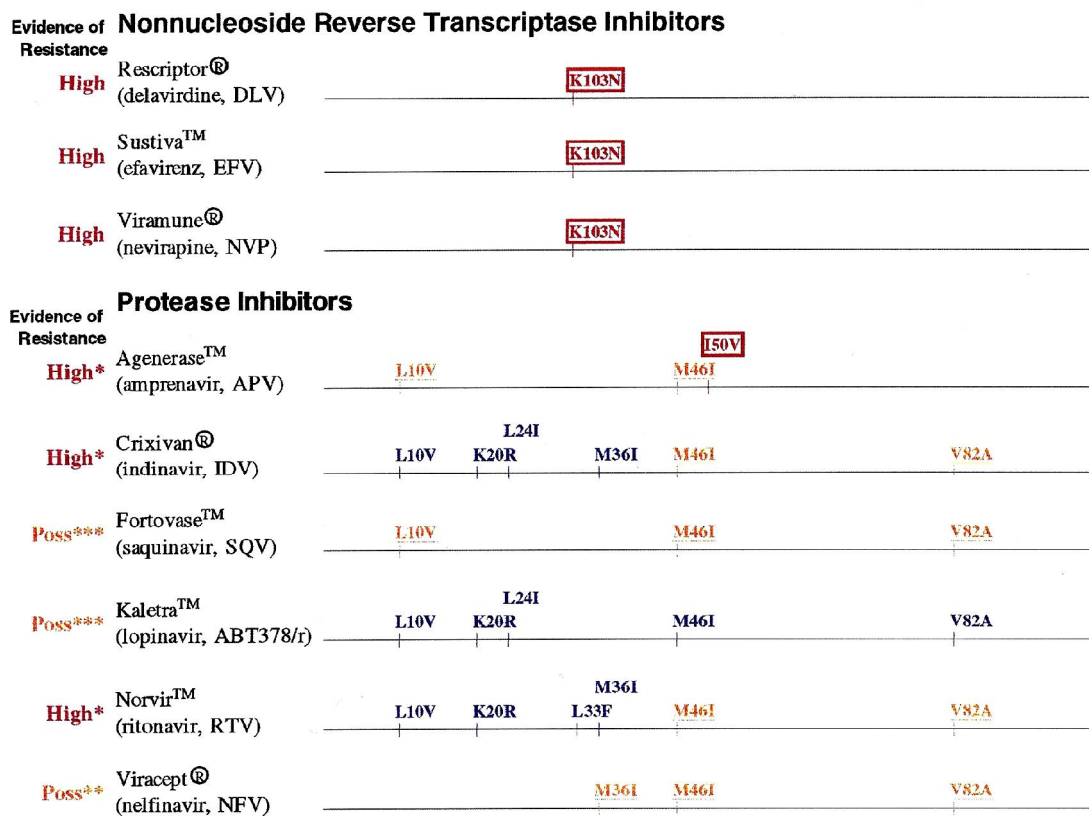
Alături de determinarea rezistenței virale am urmărit și alți parametri:

- vârsta;
- sexul;
- mediul de proveniență (urban/rural);
- numărul limfocitelor CD4, CD8 și raportul CD4/CD8 înaintea testării rezistenței virale;
 - valoarea numărului de limfocite CD4, CD8 și raportul CD4/CD8 după testarea rezistenței virale (ultima valoare disponibilă);
- încărcătura virală înainte și după testare;
- schemele antiretrovirale administrate în antecedente.

Determinarea rezistenței la antiretrovirale s-a efectuat în Laboratorul de Diagnostic Molecular al Institutului de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș" prin genotipare virală, utilizând tehnica ViroSeq HIV-1 Genotyping System (Celera Diagnostics).

Conform recomandărilor firmei producătoare³, s-a trimis spre analiză plasmă recoltată în tuburi cu EDTA, tuburile au fost stocate la temperatura de -80°C. Au fost incluși pacienți cu Î.V. de minim 500-1000 copii virale/ml³.

Inițial s-a procedat la determinarea încărcăturii virale prin tehnica LCx HIV RNA Quantitative assay (Abbott Laboratories). Extracția ARN-ului viral s-a efectuat prin tehnica automatizată Abbott m1000TM. ARN-ul extras a fost revers-transcris și amplificat prin tehnica PCR. Ciclizarea termică s-a efectuat în termo-cyclerul GeneAmp System 9700 (Applied Biosystems). Secvențele de RT-PCR de mărimea de 1.8 kb s-au purificat prin concentratoarele (coloane) MicroCon YM-100. Puritatea produsului obținut și conținutul în ADN al produsului de amplificare a fost evaluat prin trecerea probelor printr-un gel de electroforeză 1%. Ampliconul a fost diluat la standardul de 20-40



*, **, *** *idem* cu Fig. 2.

Figura 2b. Exemplu de raport de rezistență la antiretrovirale (continuare).

ng/reacție de secvențiere.

Electroforeza capilară a probelor s-a realizat prin sistemul ABI Prism 3100-Avant Genetic Analyzer (Applied Biosystems) după resuspendarea produsului purificat în formamidă, denaturat la 95°C timp de 2 minute și răcit la gheață.

Analiza secvențelor s-a realizat utilizând softul Sequencing Analysis Software Version 3.7 asamblat cu ViroSeq 2.5 HIV-1 Genotyping System Software. Corectitudinea fiecărei interpretări electroforegrafice a fost validată de către operator. Raportul de rezistență generat de ViroSeq indică lista mutațiilor detectate la nivelul nucleotidelor genelor PR (codonii 1-99) și RT (codonii 1.335), cunoscuți fiind în determinarea rezistenței la antiretrovirale (Figura 2 a, b, c). Această listă se utilizează ulterior în vede-

rea interpretării rezultatelor obținute, folosind programul HIV Seq Program (HIV-1 RT and Protease Search Engine of Queries)².

Genotiparea generează în ultimă instanță secvența nucleotidică a genomului viral, rezultatele obținute înșiruind modificările secvenței aminoacizilor sau mutațiile apărute față de varianta "sălbatică". Mutațiile se descriu cu ajutorul unui cod format dintr-o literă, urmată de o cifră și de încă o literă. Prima literă desemnează aminoacidul din varianta "sălbatică", cifra reprezintă numărul de ordine al codonului la nivelul căreia a survenit mutația, iar cea de-a doua literă desemnează aminoacidul din proteina mutantă, conform următoarelor liste:

A Alanină	M Metionină
C Cisteină	N Asparagină
D Aspartat	P Prolină
E Glutamat	Q Glutamină
F Fenilalanină	R Arginiă
G Glicină	S Serină
H Histidină	T Treonină
I Izoleucină	V Valină
K Lizină	W Tirozină
L Leucină	

Astfel, prescurtarea L90M înseamnă înlocuirea leucinei din codonul nr. 90 al genei proteazei cu metionină⁸.

Rezultate

Vârsta bolnavilor a fost cuprinsă între 15 și 44 ani, cu o medie de 18,36 ani, și o deviație standard de 5,844.

Repartiția bolnavilor după sexe: 16 bolnavi de sex masculin, 8 bolnavi de sex feminin.

Repartiția bolnavilor în funcție de mediul de proveniență a fost relativ echilibrată 56% urban, 44% rural.

Am observat o creștere a numărului de limfocite CD4 (*Figura 3*).

Numărul limfocitelor CD8 a prezentat de asemenea o creștere numerică (*Figura 4*).

Raportul limfocitelor CD4/CD8 a prezentat o creștere ușoară (*Figura 5*).

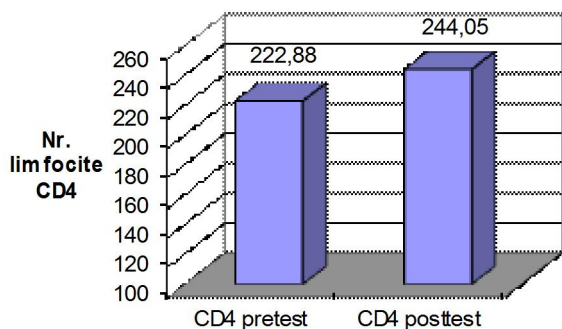


Figura 3. Evoluția numărului de limfocite CD4.

Am observat o scădere moderată a încărcăturii virale (*Figura 6*).

Am urmărit apariția rezistenței la anti-retrovirale în funcție de statusul de pretratat/naiv al fiecărui bolnav pentru fiecare drog în parte, adică am urmărit faptul dacă a apărut rezistență la un anumit drog antiretroviral fără ca acel drog să fi fost administrat prealabil. Rezultatele obținute sunt prezentate în *Anexa nr. 1*.

Concluzii

În urma analizării și prelucrării datelor prezentate am formulat următoarele concluzii:

1. în lotul studiat există o ușoară predominanță a sexului masculin;

2. repartiția bolnavilor în funcție de proveniență (urban/rural) a fost echilibrată;

3. nu am obținut diferențe semnificative statistic între numărul limfocitelor CD4, CD8, raportul CD4/CD8 și încărcătura virală pre- și posttest, dar

4. se conturează o tendință crescătoare atât la numărul limfocitelor CD4, cât și la numărul limfocitelor CD8 și raportul CD4/CD8. Încărcătura virală prezintă o tendință descrescătoare, fără a atinge însă pragul de semnificație statistică.

În urma interpretării și prelucrării rezultatelor testelor de rezistență virală, am formulat

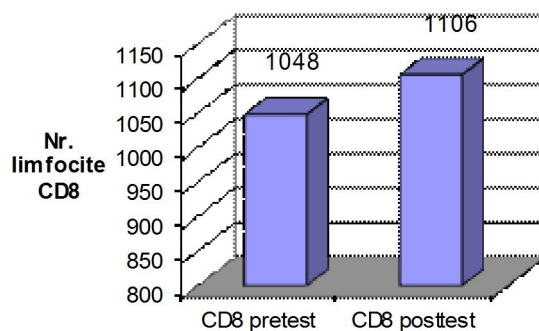


Figura 4. Evoluția numărului de limfocite CD8.

următoarele concluzii:

1. La cei 24 de bolnavi la care s-a determinat profilul de rezistență la antiretrovirale am găsit rezistență sau sensibilitate scăzută/intermediară la 137 de droguri în total, adică la 38,05% din numărul total de droguri studiate.

2. Rezistența sau sensibilitatea intermediară a apărut la pacienți cărora nu li s-a administrat drogul respectiv în antecedente (pacienți naiv pentru drogul respectiv) în 59 de cazuri, adică în 16,38% din cazuri.

3. A apărut rezistența sau sensibilitatea intermediară la pacienți cărora li s-a mai administrat drogul respectiv în antecedente (pacienți pretratați cu drogul respectiv) în 78 de cazuri (21,66%).

4. În acest studiu a fost inclus un pacient ARV naiv (fără nici o schemă terapeutică în antecedente), la care am observat sensibilitate intermediară la 2 inhibitori de protează: IDV și RTV.

5. Rezistența /sensibilitatea intermediară a apărut doar la pacienți pretratați cu drogul respectiv în cazul următoarelor antiretrovirale:

- 3TC;
- AZT;
- EFV.

6. Rezistența/sensibilitatea intermediară a apărut doar la bolnavi naivi pentru drogul respectiv în cazul următoarelor antiretrovirale:

- ddC;
- DLV.

7. Rezistența/sensibilitatea intermediară a apărut atât la pacienți naivi, cât și la pacienți pretratați cu antiretroviralul respectiv în cazul următoarelor droguri:

- INRT: ddC, ddI;
- NNRTI: NVP;
- toți IP: SQV, Lpv, NFV; în cazul

APV, IDV, RTV predominând cazurile cu pacienții pretratați cu aceste droguri.

8. În lotul studiat următoarele mutații implicate în apariția rezistenței/sensibilității intermediare la antiretrovirale au prezentat frecvență relativ crescută:

- la INRT:
 - 3TC: M148V;
 - ddC: M148V;
 - AZT: M41L, T215Y, D67N, K70R, M184V;
 - ddI: M148V;
 - d4T: D67N, T215Y;
 - ABC: M148V, M41L, D67N, K70R, T215Y.
- La NNRTI:
 - DLV: Y181C, K103N;
 - EFV: Y181C, K103N;
 - NVP: Y181C, K103N.
- La IP:
 - APV: L10I, I54V;

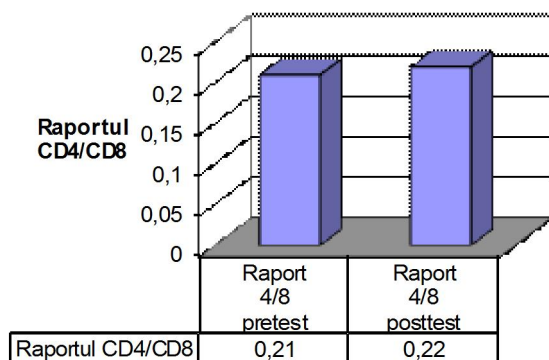


Figura 5. Evoluția raportului CD4/CD8.

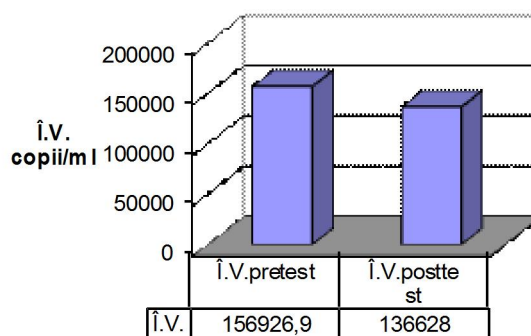


Figura 6. Evoluția încărcăturii virale.

- IDV: L10V, K20R, M36I, V82A;
- SQV: I54V, L10I;
- Lpv: K20R, M36I, V82A, L24I;
- RTV: L10V, K20R, M36I, L10I, V82A;
- NFV: M36I, I54V, V82A.

Discuții

Tehnicile de determinare a rezistenței virale prin testare genotipică prezintă o serie de avantaje și dezavantaje, care trebuie luate în considerare.

Printre avantajele tehnicii se numără⁸:

- este un test relativ simplu de efectuat,
- relativ accesibil;
- poate detecta mutații de tip "sentinelă", înaintea apariției modificărilor fenotipice;
- este o metodă rapidă.

Printre dezavantaje se numără⁸:

- este insensibil la variantele minore;
- oferă o măsurare indirectă a sensibilității la droguri;
- interpretarea testelor presupune cunoașterea prealabilă a determinanților genetici ai rezistenței;
- interacțiunile dintre diferite mutații este greu predictibilă;
- necesită standardizare și validare clinică.

Senzitivitatea testelor de rezistență este limitată de:

- sensibilitatea materialului genetic amplificat din probele biologice care conțin cantitate scăzută de copii de ARN viral. În general testarea rezistenței la antiretrovirale se poate efectua la bolnavi care prezintă o încărcătură virală peste 1000 copii HIV-RNA/ml⁸.
- dificultatea detecției mutantelor virale minore rezistente care pot fi prezente în populațiile virale sălbatice. În asemenea situații, tehnicile de detecție a mutațiilor punctiforme oferă rezultate superioare secvențierii automate sau fenotipării virale.

- abilitatea testelor de a detecta subtipurile HIV-1 non-B este puțin cunoscută atât pentru secvențierea automată, cât și pentru testele de fenotipare. Există studii care au raportat rezultate bune în ceea ce privește amplificarea și testarea rezistenței la toate subtipurile (A-H) ale grupului M⁸.

Există studii care pun problema determinării rezistenței la antiretrovirale pe baza unei singure testări a rezistenței. Unii autori consideră că sunt necesare mai multe testări repetate și compararea rezultatelor mai multor teste de rezistență din antecedente^{3,6,7,1}. Se consideră că oprirea administrării unor antiretrovirale poate cauza dispariția aparentă a mutațiilor de rezistență, care pot persista însă la nivel de ADN proviral, caz în care revenirea sensibilității este doar un fenomen tranzitoriu¹.

Trebuie avut în vedere că eșecul virusologic poate fi determinat și de factori non-virologici, cum ar fi:

- aderența⁵
- toxicitatea drogurilor⁵
- interacțiunile medicamentoase⁵,
- sensibilitatea la un anumit drog nu garantează eficacitatea clinică⁵.

Nu există date suficiente care să susțină testarea rezistenței la antiretrovirale în cazurile cu eșec terapeutic⁵, dar studiile prospective arată utilitatea clinică a genotipării combinate cu interpretarea testelor de către un expert în virologie⁵. În cazul pacienților cu multiple eșecuri terapeutice, beneficiile excluderii drogurilor care poartă risc de instalare a rezistenței sunt mult mai mari⁵. La acești pacienți însă scade din ce în ce mai mult numărul opțiunilor terapeutice disponibile, iar pe de altă parte, interacțiunea diferitelor mutații poate restabili parțial sensibilitatea la unele droguri. Astfel devine practic foarte greu posibilă eliminarea unor droguri doar pe baza prezenței rezistenței genotipice sau fenotipice⁵.

Anexa 1. Apariția rezistenței/ sensibilității scăzute la antiretrovirale în funcție de statusul de pretratat/naiv al bolnavilor.

DROGUL	Pretratați cu drogul studiat		Naivi pentru drogul studiat	
	Nr. bolnavi	%	Nr. bolnavi	%
NRTI				
3TC	5	20,83	-	-
ddC	-	-	7	29,16
AZT	8	33,33	-	-
ddI	1	4,16	4	16,66
d4T	3	12,25	2	8,33
ABC	5	20,83	3	12,25
NNRTI				
DLV	-	-	9	37,5
EFV	9	37,5	-	-
NVP	4	16,66	5	20,83
PI				
APV	6	25	1	4,16
IDV	13	54,16	10	41,66
SQV	3	12,25	4	16,66
Lpv	3	12,25	1	4,16
RTV	13	54,16	10	41,66
NFV	5	20,83	3	12,25

Studiile NARVAL și Havana⁵ consideră că utilizarea testării genotipice conferă rezultate superioare la pacienții tratați cu multiple scheme terapeutice.

În cazul pacienților tratați cu multiple scheme terapeutice prezența unui număr mare de mutații virale rezistente reprezintă un fapt comun. Cu cât se dezvoltă mai multe variante mutante, cu atât este mai greu de a defini interacțiunile dintre diferite mutante. De asemenea, este greu de precizat susceptibilitatea la unele antivirale, în special la IP, cunoscut fiind faptul că numărul mutațiilor în gena proteazei este asociat cu rezistență încrucișată la diferiți IP (RR 2.09 pentru fiecare mutație adițională). Aparent, testele fenotipice ar putea stabili mult mai ușor susceptibilitatea la diferite droguri, dar în practică nu s-a demonstrat furnizarea unor rezultate superioare față de testările genotipice.

În studiul nostru au fost incluși 5 bolna-

vi fără terapie antiretrovirală. Dintre aceștia, 2 au întrerupt terapia din cauza reacțiilor adverse, iar 3 au refuzat terapia antiretrovirală.

În literatura de specialitate există studii⁸ care recomandă întreruperea structurată a terapiei la bolnavii cu încărcătură virală persistent detectabilă pe baza considerentului că astfel s-ar putea favoriza creșterea și dezvoltarea variantelor "sălbatic" de virus, ceea ce ar putea cauza un răspuns mai bun după reintroducerea terapiei. Studiile clinice demonstrează din nefericire, că la acești bolnavi nu s-au înregistrat beneficii clinice, virusologice sau imunologice, din contră, scăderea numărului limfocitelor CD4, creșterea Î.V. și îmbunătățirea fitnessului viral au fost observate. La persoanele care au continuat terapia chiar suboptimală (fără să fi obținut o supresie virală totală) parametrii urmăriți (CD4, Î.V.) nu s-au modificat pe perioada urmărită, ceea ce demonstrează faptul că,

chiar în cazul unei susceptibilități virale scăzute la terapia antiretrovirală, se pot obține beneficii imunologice, virale și clinice, conferite de activitatea antiretrovirală reziduală a drogurilor utilizate și de menținerea populațiilor virale la un nivel redus de capacitate replicativă⁸.

Întreruperile chiar structurate ale terapiei nu sunt recomandate de către literatura de specialitate.

Bibliografie

1. Brun-Vezinet F, Descamps D: Resistance aux antiretroviraux In: Girard PM, Katlama C, Pialoux G et als: VIH, doin Editeurs- Groupe Liasions S.A. CEDEX, 2004.
2. Clotet B, Molto J, Tural C et als: Implications of HIV-1 resistance testing for patient management: role when selecting an initial regimen and usefulness of resistance testing when changing therapy: In Clotet B, Mendendez-Arias L, Schapiro J eds. Guide to management of HIV drug resistance, Antiretrovirals pharmacokinetics and viral hepatitis in HIV infected subjects, Badalona, Fundacio de Lluita contra la SIDA, 4th Edition, 2004.
3. Harrigan BP, Wynhoven B, Zabrina L. et als: HIV-1 drug resistance: degree of underestimation by a cross-sectional versus a longitudinal testing approach in J Infect Dis 2005;191: 1325–13.
4. Mendenez-Arias L, Martinez-Picado J, Domingo E: Drug resistance-associated mutations and their effects on viral fitness In: Clotet B, Mendendez-Arias L, Schapiro J eds. Guide to management of HIV drug resistance, Antiretrovirals pharmacokinetics and viral hepatitis in HIV infected subjects, Badalona, Fundacio de Lluita contra la SIDA, 4th Edition, 2004.
5. Miralles D, Falcon R, Thommes J et als: Limited positive predictive value of resistance testing in treatment experienced patients in AIDS 2005; 19(18), p2178-2179.
6. Panidou EE, Thomas A, Trikalinos JPA, Ioannidis J. Limited benefit of antiretroviral resistance testing in treatment-experienced patients: a meta analysis. AIDS 2004; 18:2153-2161.
7. Raffi, F. Hoen B: Initiation d'un traitement antiretroviral et surveillance In: Girard PM, Katlama C, Pialoux G et als: VIH, doin Editeurs- Groupe Liasions S.A. CEDEX, 2004.
8. Ruiz L, Fuster D, Martinez-Picado J et als: Drug resistance: definitions and concepts: In Clotet B, Mendendez-Arias L, Schapiro J eds. Guide to management of HIV drug resistance, Antiretrovirals pharmacokinetics and viral hepatitis in HIV infected subjects, Badalona, Fundacio de Lluita contra la SIDA, 4th Edition, 2004.
9. Wolf E: HIV Resistance terting In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS: HIVMedicine 2005, www.HIVMedicine.com, Flying Publishers.
10. ***Ministerul Sănătății, Comisia Națională de Luptă AntiSIDA: Rezistența la antiretrovirale și implicațiile ei clinice in: Ghid terapeutic în infecția HIV/SIDA – adolescenți și adulți, 2006 p69-84