

Tedavi başarısızlığı ve direnç yaklaşım

Prof. Dr. Volkan Korten

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hast. ve Klin. Mikrobiyoloji AD

Virolojik Yanıt Tanımları

- Virolojik baskılanma (suppression)
 - saptama eşiğinin altında teyit edilmiş HIV-RNA düzeyi (< 50, < 20 gibi)
- Virolojik başarısızlık (failure)
 - HIV-RNA düzeyini **200 k/mL**'nin altına indiremememe veya bu düzeyin altında tutamama (DHHS)
 - 6. ayda < **50 k/mL** altına indirilememesi (EACS)

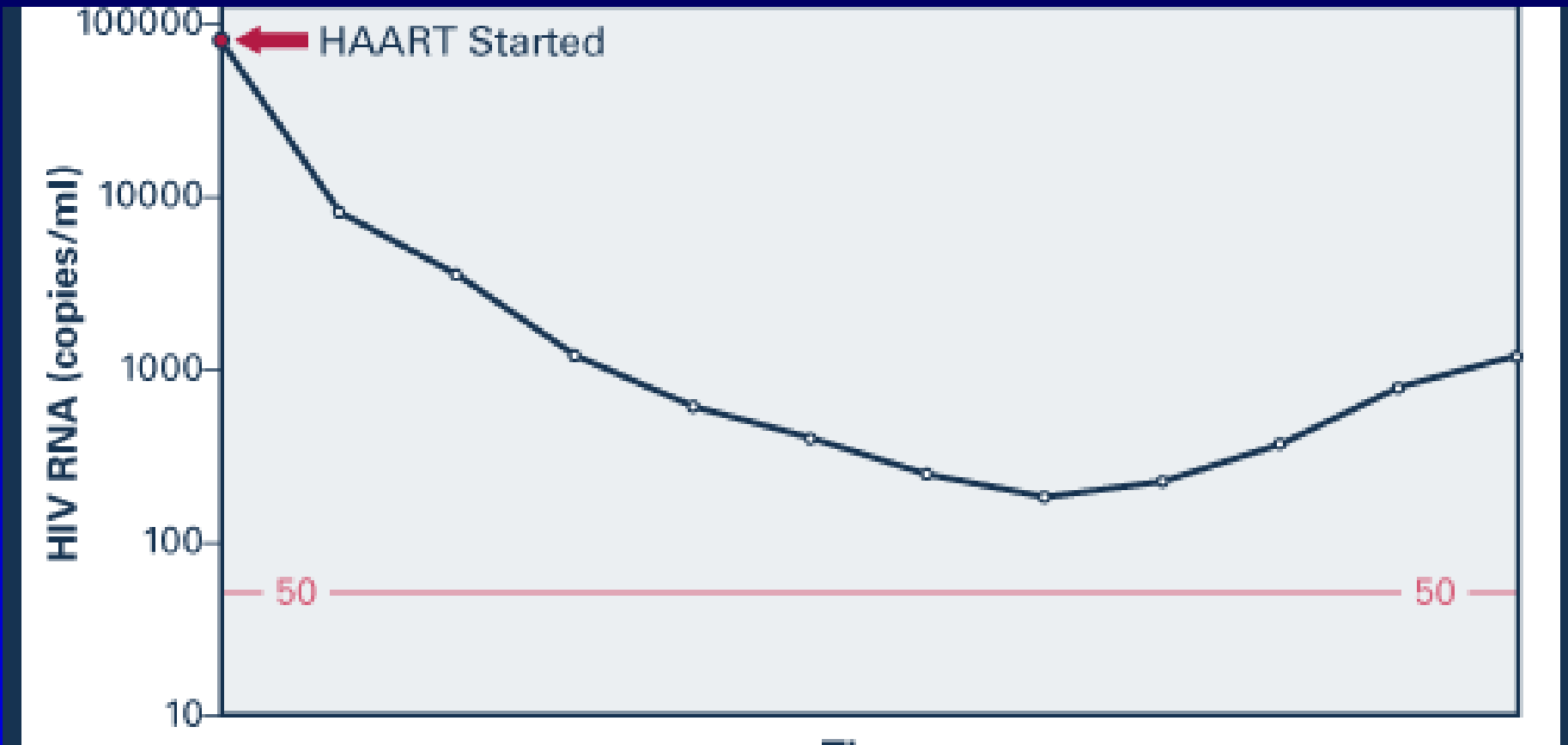
Virolojik Yanıt Tanımları

- Gecikmiş (incomplete) virolojik yanıt
 - virolojik baskılanmanın gösterilemediği bir hastada 24. haftadan sonra bakılan ardışık 2 plazma HIV-RNA düzeyinin ≥ 200 kopya/mL olması
 - başlangıç viral yüke ve ART kombinasyonuna bağlı olarak virolojik baskılamaya ulaşma daha uzun sürebilir
- Virolojik sıçrama (rebound)
 - virolojik baskılanma sonrasında, teyit edilmiş ≥ 200 k/mL HIV-RNA düzeyi
- Geçici virolojik sıçrama (blip)
 - virolojik baskılama başarıldıktan sonra, tek seferlik saptanabilir HIV-RNA düzeyi

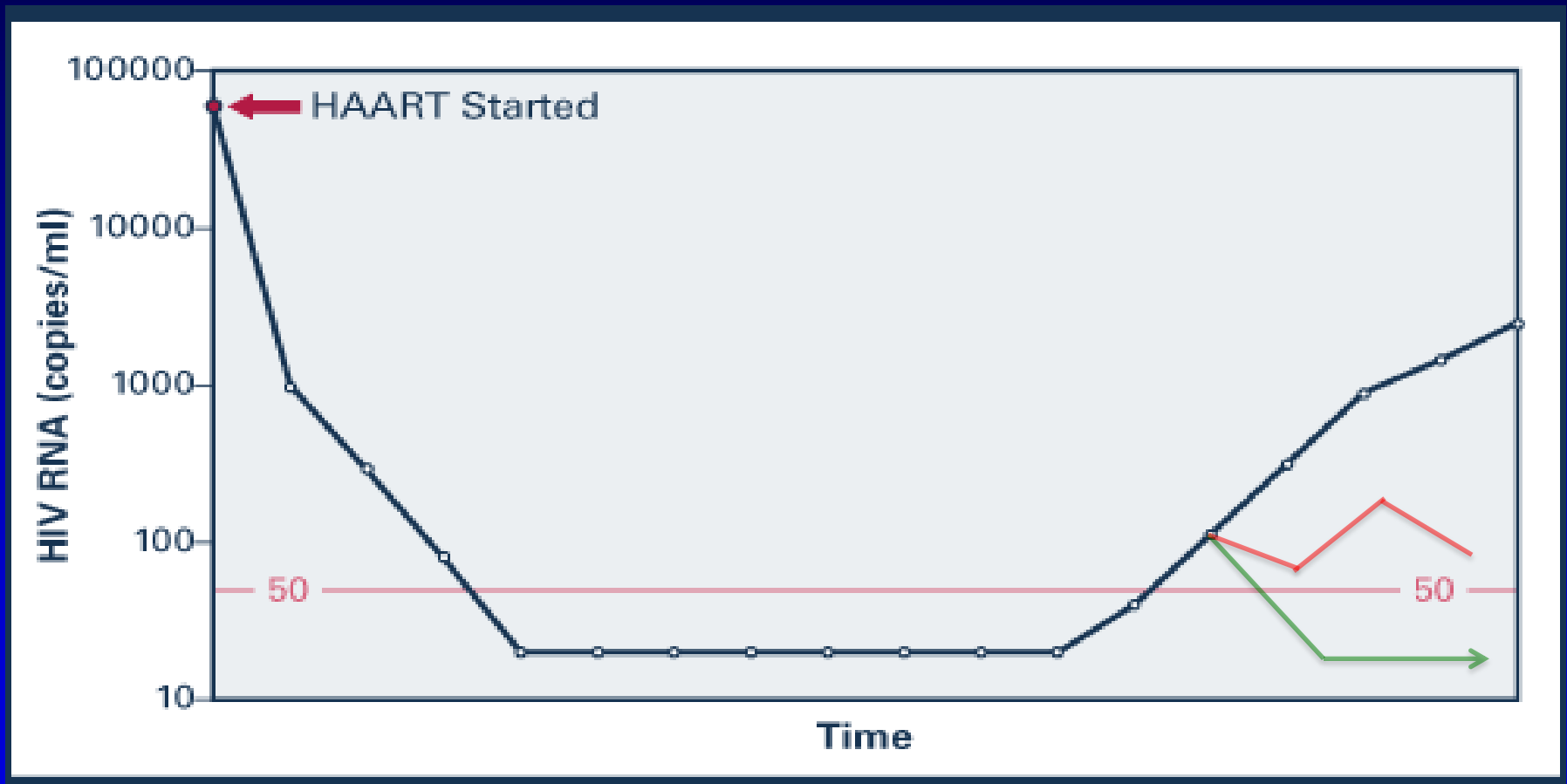
“Blip”

- Viral yükte geçici yükselme
 - genelde <400 k/mL (DHHS)
 - <1000 k/mL (HIV Medicine 2012/2013)
 - <200 k/mL (BHIVA Eylül, 2015)
- “Blip” diyebilmek için öncesi ve sonrasında <50 k/mL olduğunu göstermek lazım
- Genelde virolojik başarısızlık takip etmez
- Düşük düzey viremi (BHIVA Eylül 2015)
 - 50-400 kopya/mL

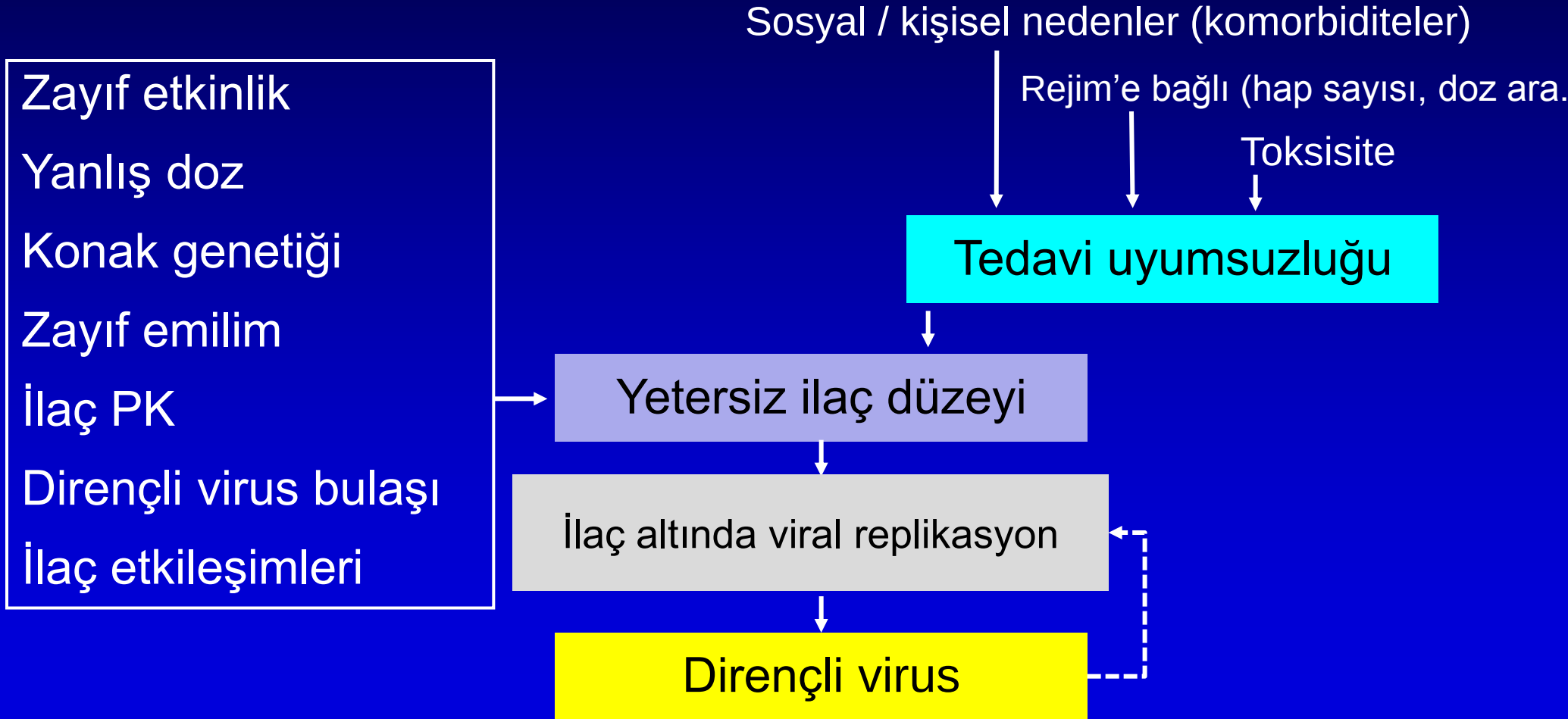
Virolojik Başarısızlık



Sıçrama, geçici sıçrama (blip), düşük düzey viremi



ART başarısızlık nedenleri



Virolojik Başarısızlığa Genel Yaklaşım

- ART etkinliğini gözden geçir
- Değerlendir:
 - tedavi **uyumu** (adherence/compliance) – uygun sorular
 - tedavi **katlanılabilirliği** (tolerability)
 - **ilaç-ilac** etkileşimlerini
 - **ilaç-besin** etkileşimlerini
 - **psikososyal** problemler
- Direnç testi yap
 - HIV yükü >350-500 k/mL ise
(başarısız ART'yi almaktayken veya kesilmişse 4 hafta içinde yapılmalı)
 - önceki ART ve direnç testlerin sonuçlarını göz önüne al
(arşiv mutasyonları)
- İlaç düzeyi tayini düşünülebilir

Nakledilen İlaç Direnci

	Korten V et al. 2014 Glasgow (poster)	Sayan M et al. 2015 AIDS Res Hum Retroviruses	Kuşkucu MA et al. 2015 ESCV (poster)	
n	273	1306	590	
	2011	2010-2015	2004-2010	2011-2015
NRTI	6.9%	8.1%	5.92%	5.23%
NNRTI	0%	3.3%	3.55%	4.04%
PI	1.7%	2.3%	0.6%	1.6%
toplam	8.6%	10.1%	10%	

Devam eden viremi – direnç testine göre değiştirme

- Direnç testi, hasta ilaçları alırken veya kestikten sonra 4 hf içinde
- Rejimi devam ettirmek, düşük genetik bariyeri olan ilaçlara direnci artırır (NNRTIs, 3-TC, emtricitabine, enfuvirtide, RAL, EVG).
- M184V varlığında TAM yavaş gelişir, virus replikasyon kapasitesi de azalır
- NNRTI mutasyonları (K103N, Y181C) viral replikasyonu yavaşlatmaz, ilacı devam etmenin anlamı yok. İleride etravirine cevabını da bozar.
- Tedaviyi kesme veya kısa süreli durdurma önerilmez
- Direnç testi hemen çıkmayacak ise yüksek genetik bariyerli ilaçlara geçmek önerilir

50 - <200 k/mL ise

- Teyit et
- Uyum, ilaç-ilaç etkileşimi, ilaç-besin etkileşimi
- 50 - < 200 arası sebat edenlerde ne yapılacağı belirsiz
- Direnç geliştirme olasılığı düşük görülüyor
- En azından 3 ayda bir HIV-RNA takibi yapılmalı

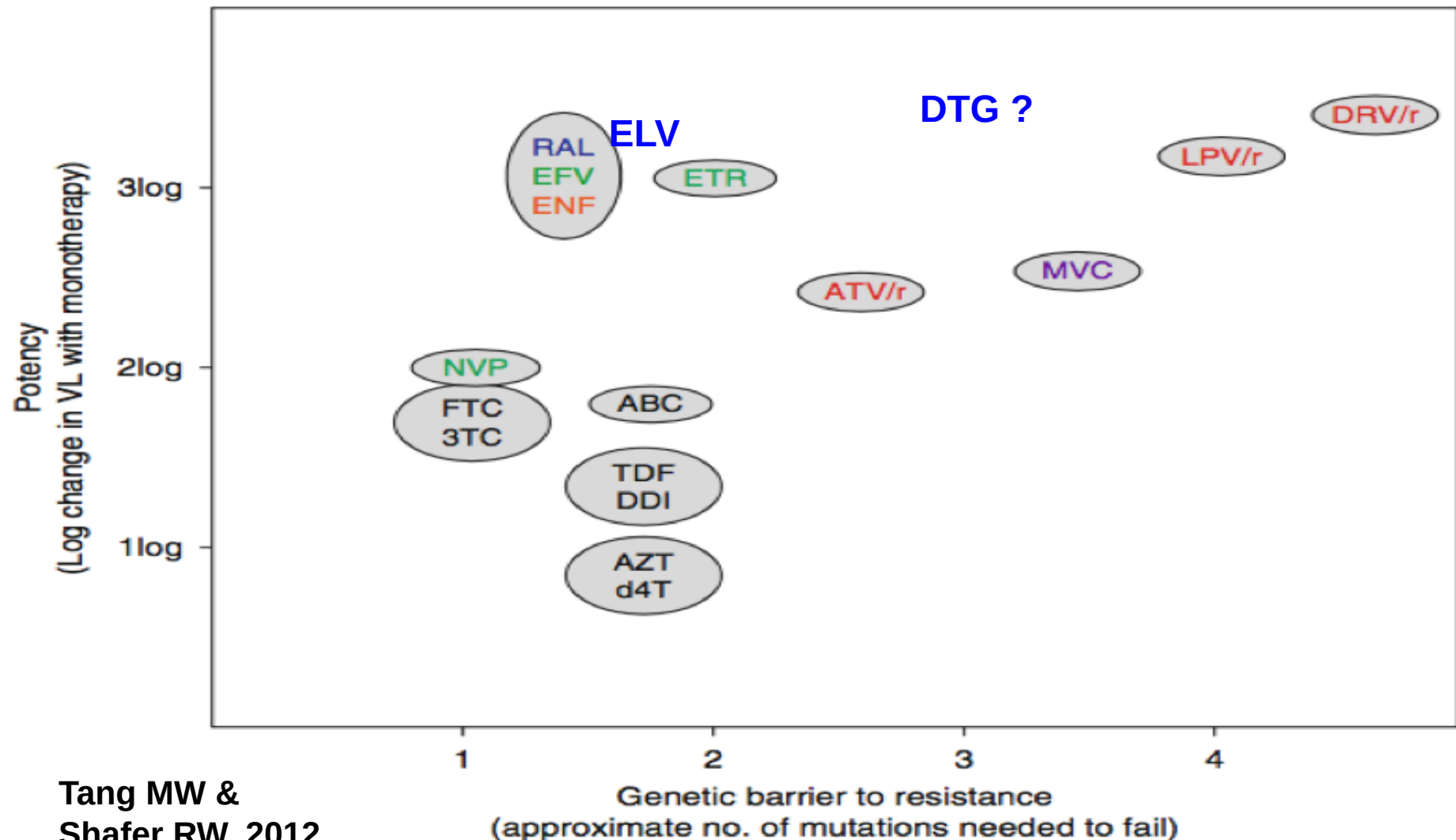
≥ 200 - < 1000 k/mL ise

- Teyit et
- Uyum, ilaç-ilaç etkileşimi, ilaç-besin etkileşimi
- Sebat ederse virolojik başarısızlık olarak kabul edilip direnç testi (özellikle de > 500 ise) istenmelidir
 - direnç testi sonucuna göre davranılmalı
- Düşük virüs yükü nedeniyle direnç testi çalışmazsa empirik ART değiştirme kararı olgu bazında değerlendirerek yapılmalıdır (eski tedavi ve direnç öyküsü)
- Teyit edilmiş HIV yükü > 500 k/mL ise ART en kısa sürede değiştirilmelidir (EACS v8.0)

≥ 1000 k/mL ve direnç saptanmadı

- Bu hemen her zaman uyum sorunuyla ilgili
- Uyum, ilaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşimleri
- Direnç testinin ART alırken veya bırakılmışsa ilk 4 hafta içinde yapılmış olması gerekir
- Eğer katlanabilirlik sorunu yok, ilaç-ilaç veya ilaç-besin etkileşimleri yoksa aynı ART ile devam edilebilir
 - bu tip problemler varsa ART değişikliği düşünülmelidir
- ART başladıktan 2 – 4 hafta sonra viral yükü kontrol edilmeli
 - >500 k/mL ise direnç testi yenilenmelidir

Antiretroviral ilaçların etkinliği ve direnç gelişimi için genetik bariyer



Tang MW &
Shafer RW, 2012

NNRTI-temelli başlangıç tedavisi başarızlığında direncin sonuçları

■ (> 30%)

■ (10% - 30%)

■ Nadir (< 10%) veya yok

DHHS Preferred Regimens	HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Wk 48, %	Detectable Resistance at VF*		
		NRTI		NNRTI
		M184V/I	Other	
EFV, TDF, FTC	80 (n = 244) ^[1]	■	■	■
	82 (n = 230) ^[2]	■	■	■
	90 [†] (n = 464) ^[3]	■	■	■
EFV, TDF, 3TC	76 (n = 299) ^[4]	■	■	■

*For patients with available baseline and postfailure genotypes.

[†]96 wks.

1. Gallant JE, et al. N Engl J Med. 2006;354:251-260.
2. Lennox J, et al. Lancet. 2009; 5;374:796-806.
3. Daar E, et al. CROI 2010. Abstract 59LB.
4. Gallant JE, et al. JAMA. 2004;292:191-201.

NRTI + NNRTI başarısızlığında

- Sıklıkla NNRTI direnci olur $\pm$ 3TC ve FTC direnci
- **PI/r + NRTI** veya **PI/r + RAL** sıklıkla etkili
- Aynı NRTI omurgasıyla devam edilebilir mi?
 - NRTI direnci olsa bile PI/r + NRTI başarılı
- PI/r +
 - 2° jenerasyon NNRTI (ETR) veya
 - diğer INSTI (EVG, DTG)
 - ile veri kısıtlı olsa da seçenek dahilinde

NNRTI'larla seçilen mutasyonlar

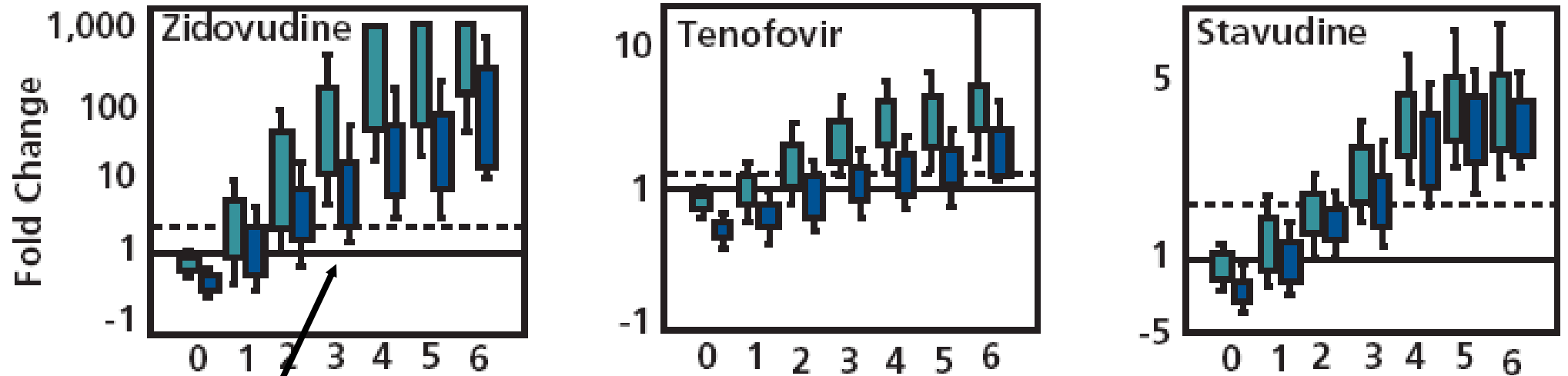
<i>Cons</i>	100 L	101 K	103 K	106 V	138 E	181 Y	188 Y	190 G	230 M
NVP	I	<u>EP</u>	<u>NS</u>	<u>AM</u>		<u>CIV</u>	<u>LHC</u>	<u>ASE</u>	<u>L</u>
EFV	I	<u>EP</u>	<u>NS</u>	<u>AM</u>		C	<u>LHC</u>	<u>ASE</u>	<u>L</u>
ETR	I	<u>EP</u>			K	<u>CIV</u>	L	ASE	<u>L</u>
RPV	I	<u>EP</u>			<u>K</u>	<u>CIV</u>	<u>L</u>	ASE	<u>L</u>

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

TAM etkisini azaltır.

ZDV, d4T, Tenofovir etkisini arttırır.

NRTI mutasyonları

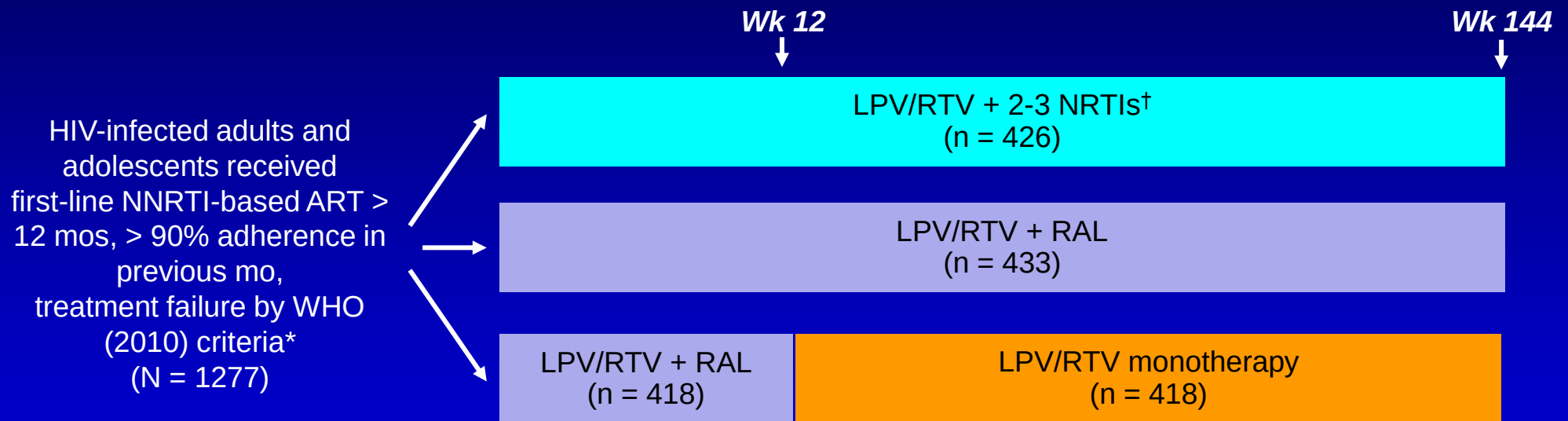
	Discriminatory mutations				Thymidine analogue mutations (TAMs)						MDR mutations	
<i>Cons</i>	184 M	65 K	74 L	115 Y	41 M	67 D	70 K	210 L	215 T	219 K	69 T	151 Q
3TC	<u>VI</u>	R									Ins	M
FTC	<u>VI</u>	R									Ins	M
ABC	VI	<u>R</u>	<u>V</u>	<u>E</u>	L			W	YF		<u>Ins</u>	<u>M</u>
ddI	VI	<u>R</u>	<u>V</u>		L			W	YF		<u>Ins</u>	<u>M</u>
TDF	***	<u>R</u>	*	F	L		R	W	YF		<u>Ins</u>	M
d4T	***	R			L	N	R	W	<u>YF</u>	QE	<u>Ins</u>	<u>M</u>
ZDV	***	***	*		L	N	R	W	<u>YF</u>	QE	<u>Ins</u>	<u>M</u>

Yeni ART rejimi

- En az 2, tercihan 3 tam aktif ajan
 - Tedavi öyküsü
 - Direnç testleri (yeni ve eski)
 - Mekanizma (yeni sınıf)
- Başarısız rejime tek bir aktif ajan eklemek önerilmez

EARNEST: Second-line LPV/RTV-Based ART After Initial NNRTI Failure

- Randomized, controlled, open-label, phase III trial

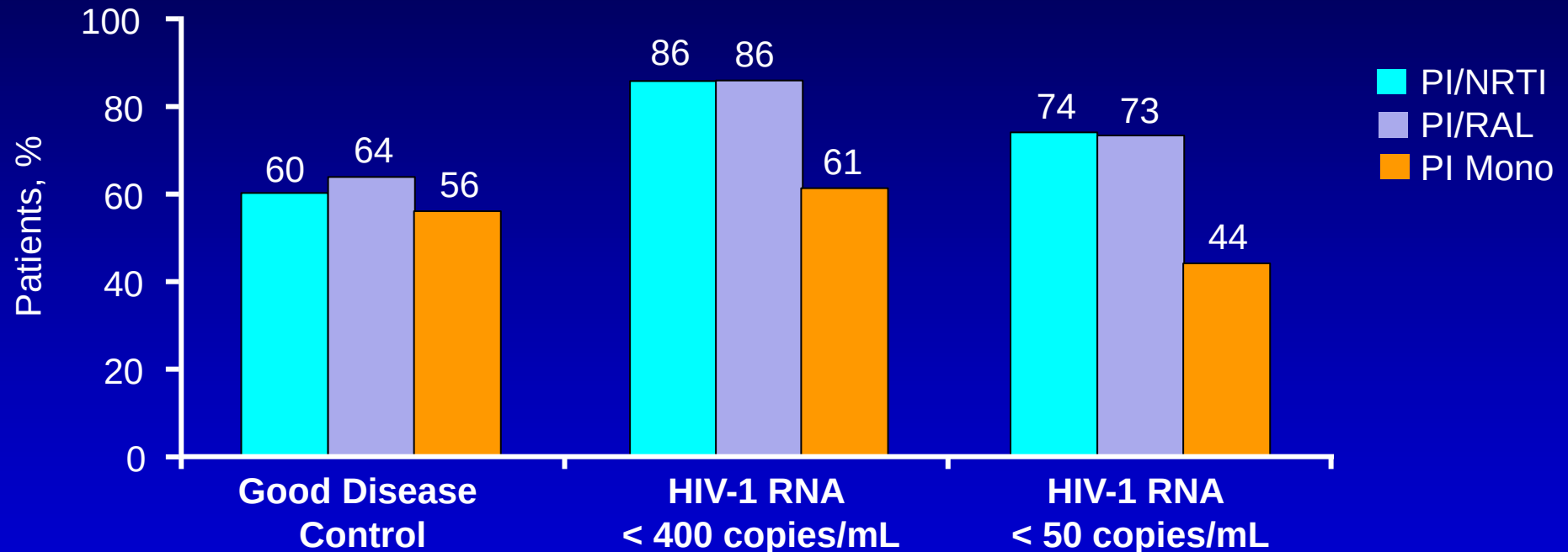


- Baseline demographics (medians): HIV-1 RNA 69,782 copies/mL; CD4+ 71 cells/mm³; time on ART 4 yrs

*Including clinical, CD4+ cell count (HIV-1 RNA confirmed), or virologic criteria.

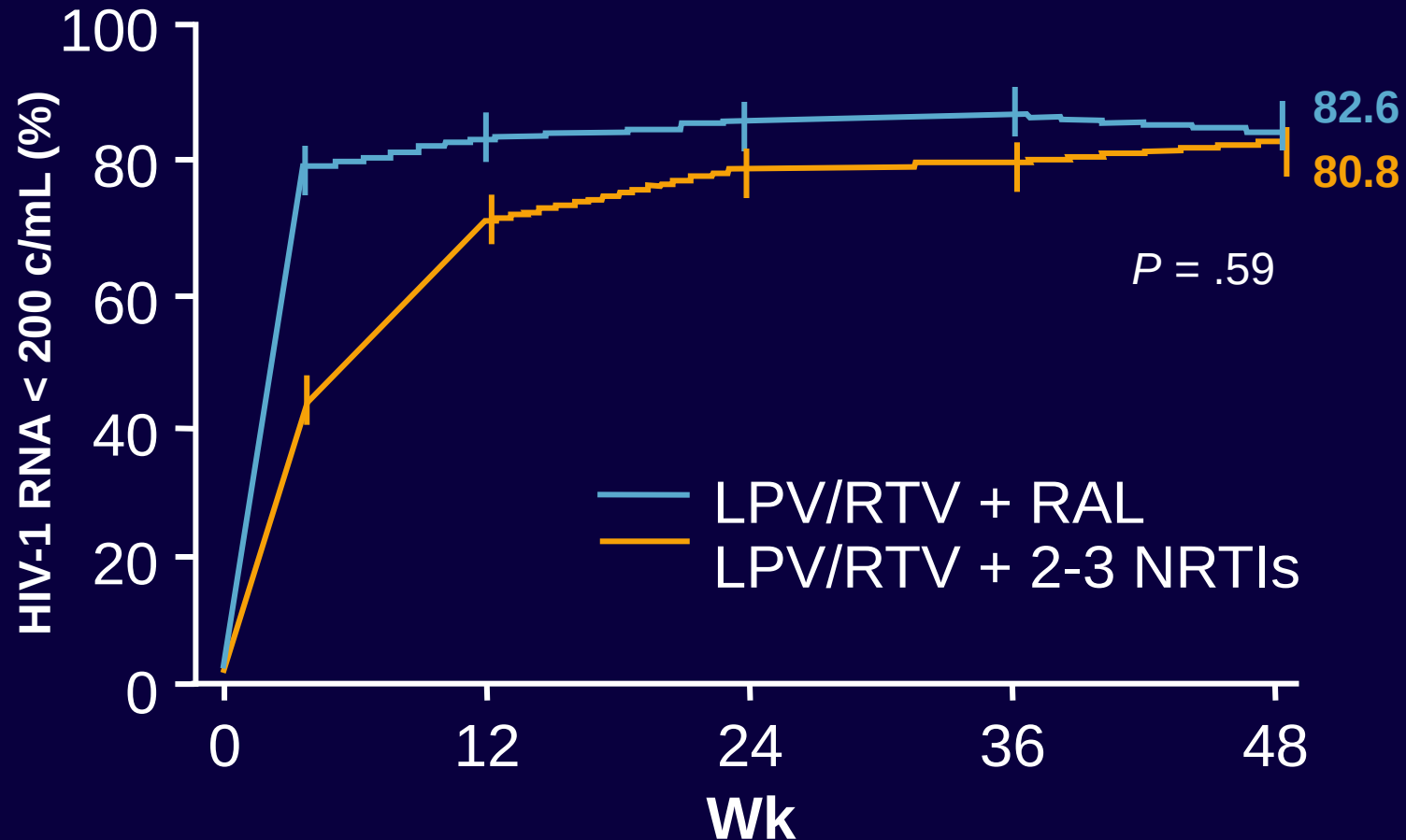
†Selected by physician according to local standard of care.

EARNEST: Clinical Outcomes at Wk 96



- “Good disease control” at Wk 96 defined as pt alive, no new WHO 4 events from Wks 0-96, and CD4+ cell count > 250 cells/mm³, and HIV-1 RNA < 10,000 copies/mL or > 10,000 copies/mL without PI resistance mutations

SECOND-LINE: Noninferiority of LPV/RTV + RAL vs LPV/RTV + NRTIs



NEAT: RAL + DRV/RTV Noninferior to TDF/FTC + DRV/RTV at 96 Weeks

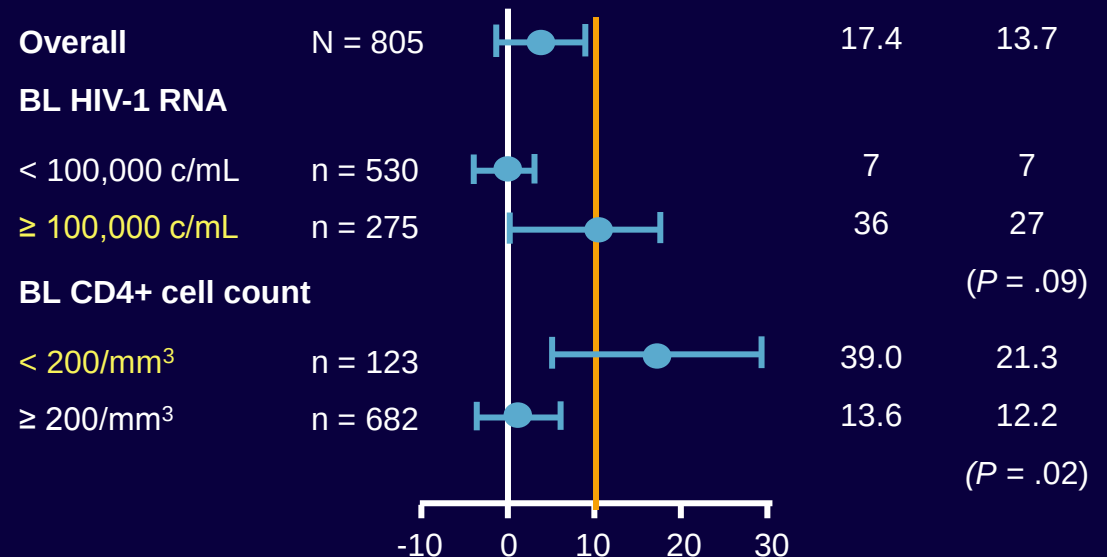
- Overall, regimens noninferior by % reaching composite primary endpoint of 6 virologic and clinical endpoints at Wk 96

- RAL: 17.4%; TDF/FTC: 13.7%
 - Inferior response in pts with BL CD4 < 200 and a trend toward more primary endpoints in pts with BL VL ≥ 100K

- Similar numbers of pts with PDVF (RAL: n = 66; TDF/FTC: n = 52)

- No pts with resistance in TDF/FTC arm vs 5 with integrase mutations and 1 with K65R in RAL arm

Primary Endpoint at Wk 96:
Adjusted Difference Estimate (95% CI)
RAL - TDF/FTC



- Significantly greater mean increases in fasting lipids in RAL arm

PI-temelli başlangıç rejimi başarısızlığında – direnç sonuçları

■ Likely (> 30%)

■ Less likely (10% to 30%)

■ Rare (< 10%) or none

DHHS “Preferred” and/or IAS-USA “Recommended” Regimens	HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Wk 48, %	Detectable Resistance at VF*		
		NRTI		PI
		M184V/I	Other	
ATV/RTV, TDF/FTC	78 (n = 440) ^[1]	■	■	■
	89 (n = 465) ^{[2]†}	■	■	■
DRV/RTV, TDF/FTC	84 (n = 340) ^[3]	■	■	■
LPV/RTV, TDF/FTC	76 (n = 443) ^[1]	■	■	■
	78 (n = 346) ^[3]	■	■	■
	67 (n = 345) ^[4]	■	■	■
	64 (n = 170) ^[5]	■	■	■
	77 (n = 664) ^[6]	■	■	■
SQV/RTV, TDF/FTC	65 (n = 167) ^[5]	■	■	■

*For patients with available baseline and postfailure genotypes. †96 weeks

1. Molina JM, et al. Lancet. 2008;372:646-655 2. Daar E, et al. CROI 2010 59 LB. 3. Ortiz R, et al. AIDS. 2008;22:1389-1397. 4. Smith K, et al. AIDS. 2009;23:1547-1556. 5. Walmsley SL, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;50:367-374. 6. Gathe J, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;50:474-481.

Major PI mutasyonları

	23	24	30	32	33	46	47	48	50 [†]	53	54	73	76 [†]	82	84	88 [†]	90
	L	L	D	V	L	M	I	G	I	F	I	G	L	V	I	N	L
ATVr		I			F	IL	V	VM	<u>L</u>	L	VTALM	ST		ATFS	<u>VAC</u>	<u>DS</u>	M
DRVr [‡]				I	F		VA		V		LM	ST	V		VAC		M
FPVr				<u>I</u>	F	<u>IL</u>	<u>VA</u>		<u>V</u>		VTAL <u>M</u>	ST	V	ATFS	<u>VAC</u>		M
IDVr		I		V		<u>IL</u>	V			L	VTALM	ST	V	<u>AFTS</u>	<u>VAC</u>	S	M
LPVr		I		I	F	IL	<u>VA</u>	VM	V		VTALM		V	AFTS	VAC		M
NFV	<u>I</u>	I	<u>N</u>		F	<u>IL</u>	V	<u>VM</u>		L	VTALM	ST		AFTS	<u>VAC</u>	<u>DS</u>	<u>M</u>
SQVr		I						<u>VM</u>		L	VTALM	ST		AT	<u>VAC</u>	S	<u>M</u>
TPVr [§]				I	F	IL	V				VAM			<u>ATFSL</u>	VAC		M

PI/r + NRTI başarısızlığında

- Ya direnç yok, ya da sadece 3TC ve FTC'ye
- Uyum, ilaç-ilaç etkileşimi, ilaç-besin etkileşimi
- Sorunları (özellikle uyum) çözüp aynı kombinasyonla devam edilebilir
 - viral yük takibi önemli
- Tolerabilite veya etkileşim ile ilgili sorunlar varsa: değiştir
 - farklı bir PI/r ile devam edilebilir
 - PI'sız olacaksa > 2 tam aktif ilaç olmalı

RAL - temelli başlangıç rejimi başarısızlığında – direnç sonuçları

■ Likely (> 30%)

■ Less likely (10% to 30%)

■ Rare (< 10%) or none

DHHS “Preferred” Regimens	HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Wk 48, %	Detectable Resistance at VF*		
		NRTI		IN
		M184V/I	Other	
RAL, TDF/FTC*	78 (n = 440) ^[1]	■	■	■

*For patients with available baseline and postfailure genotypes.

İntegraz inhibitörü (raltegravir) direnci

- Düşük direnç bariyeri var – mutlaka etkin başka bir ilaçla kullanılmalı

- 3 direnç yolu

- N155H
- Q148K/R/H
- Y143C/R

<i>Cons</i>	66 T	92 E	143 Y	147 S	148 Q	155 N
RAL	A	Q	<u>R</u> CH	G	<u>HRK</u>	<u>H</u>
EVG	<u>I</u> AK	Q		<u>G</u>	<u>HRK</u>	<u>H</u>
DTG		Q			HRK	

- Eğer integras direnci nedeni ile başarısızlık olursa, gelecekteki seçenekleri etkiler
 - Geniş çapraz direnç: RAL ve EVG/r
 - Dolutegravir, bazı RAL- ve EVG-dirençli suşlara etkin

Major Primary INSTI Resistance Mutations

MUTATIONS IN THE INTEGRASE GENE ASSOCIATED WITH RESISTANCE TO INTEGRASE STRAND TRANSFER INHIBITORS²

Dolutegravir ^{aa}				F	E	G		Q	N	R	
				121	138	140		148	155	263	
				Y	A K	A S		H R	H	K	
Elvitegravir ^{bb}	T	E	T	F				S Q	N	R	
	66	92	97	121				147 148	155	263	
	I	Q	A	Y				G H	H	K	
	A K	G						K R			
Raltegravir ^{cc}		L	E	T	F	E	G	Y	Q	N	R
		74	92	97	121	138	140	143	148	155	263
		M	Q	A	Y	A K	A S	R H C	H K R	H	K

IAS, USA 2015

Fixed dose TDF/FTC/EVG-cobi

Virology Patient	Genotype											
	NRTI			INSTI								
				Primary					Secondary			
1	A62A/V	K65R	M184V			Q148R				G140C		
2	A62A/V	K65R	M184V		E92Q			H51H/Y	L68V			
3		K65R	M184V		E92Q						S153A	
4	ND			T66T/I	E92E/Q		N155N/H					E157E/Q
5			M184V		E92E/Q	Q148Q/R	N155H/N					
6			M184V		E92Q							
7			M184V		E92Q							
8			M184V				N155H					
9			M184I		E92Q							
10			M184V			Q148R						
11			M184V	T66T/I	E92E/Q							
12		K65K/R	M184M/I									
13			M184V									

SINGLE: Week 144 treatment-emergent resistance

		DTG + ABC/3TC QD (n=414)	EFV/TDF/FTC QD (n=419)
Subjects with PDVF		39 (9%)	33 (8%)
Primary INI-r		0	0
Primary NRTI	K65R	0	1
Primary NNRTI	Any	0	6
	K101E	0	1
	K103N	0	2
	K103K/N	0	2
	G190G/A	0	2

PDVF definition

- Confirmed HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL at or after week 24
- PDVF-triggered resistance testing for all subjects
- PDVF before Week 48 required withdrawal from study
- After Week 48, subjects with HIV RNA 50–200 c/mL could remain on study

FLAMINGO: PDVF and treatment-emergent resistance at Week 48

	DTG 50 mg QD (N=242)	DRV/r 800/100 mg QD (N=242)
PDVF, n (%) ¹	2 (<1)	2 (<1)
Treatment-emergent primary mutations (INI, NRTI, PI)	0*	0

PDVF was defined as two consecutive HIV-1 RNA values >200 c/mL, on or after Week 24

*One subject in the DTG treatment group had phenotypic resistance to nelfinavir. This subject had secondary PI resistance mutations L10V, I13V, K20R, E35D, M36I, I62I/V, L63T and L89M at baseline and at PDVF²

Adapted from

1. Clotet B, et al. Lancet 2014;383:2222–31

2. Feinberg J, et al. ICAAC 2013. Abstract H-1464a

INSTI + NRTI başarısızlığında

- RAL + 2NRTI veya EVG/cobistat/TDF/FTC başarısızlığında 3TC/FTC $\pm$ INSTI direnci olabilir
 - INSTI direnci gelişenler genelde DTG'ye duyarlıdır
- DTG + 2NRTI başarısızlığında henüz fenotipik DTG direnci gösterilemedi
- İlk basamak INSTI başarısızlığında ne yapılacağı ile ilgili yeterli klinik çalışma yok
 - PI/r + NRTI
 - PI/r + INSTI (INSTI direnci yoksa)
 - PI/r + DTG (RAL ve EVG direnci var ancak DTG'e duyarlı ise)

Yoğun tedavi görmüş hastalarda HEDEF

Daha önceki tedavilere bakmaksızın

- HIV-1 RNA

3 ay içinde < 400 ,

6 ay içinde < 50 kopya/mL

İkinci basamak tedavi
başarısızlığı

Tedavi seçeneklerinin olduğu ilaç direnci

- Tam aktif PI/r varsa kullanılmalı
 - + aktif NRTI
 - + aktif INSTI
- Tam aktif PI/r yoksa
 - mümkünse en az 2 tercihen 3 tam aktif ilaçlı bir kombinasyon seçilmeli
 - seçerken mevcut ve geçmişteki direnç sonuçları, geçmişte kullanılan ilaçlar ve CCR5 antagonisti kullanılacaksa tropizm test sonucu dikkate alınmalıdır

Tedavi seçeneklerinin kısıtlı olduğu ilaç direnci

- Tam virolojik baskılama başırlamayacaksa
 - klinik çalışma/ araştırmaya dahil et
- HIV-RNA düzeyini bazale göre >0.5 log bile düşürmenin klinik yararı var
 - ART'ın tamamen kesilmesi (interruption) önerilmez
- NNRTI, T20, EVG veya RAL'e direnç olduğunda bu ilaçlara devam etmenin anlamı yok
 - ileride kullanılacak potansiyel ilaçları da (ör. INSTI) etkisizleştirebilir
- M184V/I olanlarda 3TC veya FTC'ye devam edilmesi düşünülebilir
- Başarısız bir kombinasyona tek ilaç eklenmemelidir

Yoğun tedavi görmüş hasta

Kurtarma tedavisi

- 2. başarısızlık sonrasındaki ilaç seçiminde fenotipik testler yararlı olabilir, ancak direnç testleri sıklıkla yeterli değil
- İlaç hikayesi ve önceki direnç testleri göz önüne alınmalı
- CD4 sayısı iyi ise en az 2 tam etkin ilaç olana kadar bekle

Kurtarma tedavisinde hiyerarşi

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

Genotipik direnç yorumları

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

TDF/ETC + 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

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	