

**THE STUDY OF SEVEN RULE-BASED ALGORITHMS FOR THE  
INTERPRETATION OF HIV GENOTYPIC RESISTANCE DATA  
IN THAILAND**



**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT  
OF THE REQUIREMENTS FOR  
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY  
(CLINICAL PATHOLOGY)  
FACULTY OF GRADUATE STUDIES  
MAHIDOL UNIVERSITY**

**2008**

**COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

การศึกษาความสัมพันธ์ของการทำนายผลการดื้อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวี ที่ระดับในประเทศ  
ไทยด้วยกฎการทำนาย 7 รูปแบบที่แตกต่างกัน (THE STUDY OF SEVEN RULE-BASED  
ALGORITHMS FOR THE INTERPRETATION OF HIV GENOTYPIC  
RESISTANCE DATA IN THAILAND)

วงศกร พูนพิริยะ 4637484 RACP/D

ปร.ด. (พยาธิวิทยาคลินิก)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : วสันต์ จันทราทิตย์, Ph.D., สมนึก สังฆานุกภาพ, M.D., ปรานี  
ลีชนะชัย, Ph.D.

บทคัดย่อ

เนื่องด้วยปัญหาจากเชื้อดื้อยา ที่ตามมาจกนโยบายการให้บริการสุขภาพกับผู้ป่วยเอดส์โดยไม่มีค่าใช้จ่ายของรัฐบาลไทย ทำให้ การเฝ้าระวังและติดตามการเปลี่ยนแปลงของเชื้อไวรัสด้วยวิธีจีโนไทป์ และการเลือกรูปแบบการทำนายผลวิเคราะห์ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัส มีความสำคัญอย่างยิ่งในการพิจารณาแนวทางการรักษาที่เหมาะสมให้ผู้ป่วย ในการศึกษาครั้งนี้ได้นำลำดับเบสของเชื้อไวรัส จากผู้ป่วยเอดส์ที่มีประวัติเคยรับยาต้านไวรัสและดื้อยาจำนวนทั้งสิ้น 721 ตัวอย่าง มาวิเคราะห์ข้อมูลในทางระบาดวิทยาซึ่งพบว่า เชื้อไวรัสส่วนใหญ่ประมาณ 89% เป็นสายพันธุ์ CRF01\_AE นอกจากนี้ยังแสดงข้อมูลตำแหน่งการกลายพันธุ์ Thymidine analogue mutations หรือ TAMs พบว่าแบ่งออกเป็น 2 รูปแบบโดยในกลุ่มประชากรที่นำมาศึกษา จะพบอุบัติการณ์เกิดรูปแบบที่ 1 (M41L, L210W และ T215Y) มากกว่าเกือบเป็นสองเท่าเมื่อเทียบกับรูปแบบที่ 2 (D67N, K70R, T215F และ K219Q/E/N) และในรูปแบบที่ 1 ยังมักพบการรูปแบบการกลายพันธุ์อื่น ได้แก่ E44D, V118I และ M184I รวมด้วย ยกเว้น K65R ซึ่งจะถูกละเลยปฏิบัติยังทำให้ไม่พบใน TAMs ทั้งสองรูปแบบ

นอกจากนี้ยังได้ทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ในการทำนายผลการดื้อยาด้วยรูปแบบ หรือ อัลกอริทึมที่นิยมใช้และต่างกันถึง 7 รูปแบบ ผลที่ได้แสดงให้เห็นว่ายาในกลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors และ protease inhibitors ให้ผลสอดคล้องกันมากที่สุดถึง 67% และต่ำสุดเท่ากับ 52% ในยา กลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors เมื่อวิเคราะห์ผลทางสถิติ คะแนนทางสถิติ บ่งชี้ความสอดคล้องกันในระดับสูงระหว่างรูปแบบการทำนายผลของ TRUGENE ที่ใช้เป็นมาตรฐานกับ อัลกอริทึมอื่นๆ ยกเว้นเฉพาะยา didanosine, abacavir และ lopinavir เมื่อแปลผลด้วยระบบ ANRS ยา indinavir และ amprenavir ในระบบ GAV และ ritonavir เมื่อทำนายด้วยระบบ DMC ข้อมูลวิเคราะห์ดังกล่าวจะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการพิจารณาเลือกรูปแบบการทำนายผลจีโนไทป์ทดแทน ที่มีประสิทธิภาพ ทัดเทียมกับระบบการทำนายที่ได้รับการอนุมัติและยอมรับจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาอย่าง TRUGENE เนื่องจากเป็นระบบที่มีค่าใช้จ่ายสูง

60 หน้า.

**THE STUDY OF SEVEN RULE-BASED ALGORITHMS FOR THE INTERPRETATION OF HIV GENOTYPIC RESISTANCE DATA IN THAILAND**

VONGSAKORN POONPIRIYA 4637484 RACP/D

Ph.D. (CLINICAL PATHOLOGY)

THESIS ADVISORS: WASUN CHANTRATITA, Ph.D., SOMNUEK SUNGKANUPARPH, M.D., PRANEE LEECHANACHAI, Ph.D.

**ABSTRACT**

Since the free therapy program was started by the Thai government, the number of HIV-1 infected patients with access to antiretroviral drugs has increased. The selection of effective interpretation algorithms for antiretroviral drug resistance has become even more important for clinical management. In this retrospective study, the level of agreement in 721 antiretroviral-therapy failing HIV-1 subjects was validated. Regarding genetic diversity, about 89% were recognized as non-B variants (CRF01\_AE). Two pathways of the thymidine analogue mutations (TAMs) could be identified, and the selective frequency of profile #1 (M41L, L210W and T215Y) was almost two times higher than that of profile #2 (D67N, K70R, T215F and K219Q/E/N). The additional E44D, V118I and M184I were significantly associated to profile #1, while K65R seemed to be counter-selected by both pathways.

The level of complete concordant interpretation score in all seven algorithms was highly recognized in non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) and protease inhibitors (PIs) (67%), but not in nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) (52%). A good to excellent agreement range of kappa scores was detected for most antiretroviral drugs. However, poor agreement with the TRUGENE system ( $k < 0.40$ ) was seen in the ANRS system in didanosine, abacavir and lopinavir; GAV system in indinavir and amprenavir; and DMC system in ritonavir. These might be an option for resource limited countries when selecting the use of a low cost or free algorithm interpretation, which has excellent agreement as an U.S. Food and Drug Administration-approved TRUGENE commercial system.

**KEY WORDS: HIV-1 / RESISTANCE/ SUBTYPES / INTERPRETATION  
ALGORITHMS / LOW COST / THYMIDINE ANALOGUE  
MUTATIONS**

60 pp.