

Resistensutfordringer ved antiviral behandling

Vidar Ormaasen

Infeksjonsmedisinsk avdeling

OUS, Ullevål

Disposisjon

1. Noen betraktninger om LIS anbudsordning anvendt for medikamentvalg ved HIV
2. Resistens ved antiviral behandling av HIV
 - Prinsipper for resistensutvikling
 - Resistens ved bruk av integrasehemmere

Fra OUS-direktørens juletale 2018:

«Et godt samarbeid med pasientene innebærer blant annet en tydelig satsing på samvalg, det å ta gode valg sammen med godt informerte pasienter, og det å høre på og bruke pasientenes erfaringer i det kontinuerlige forbedringsarbeidet vårt.

Pasientene er vår viktigste kilde til gode forbedringsforslag.»

Hva er faglig klokt vedr valg av behandling

- Fra 2019-utgaven av European AIDS Clinical Society guidelines:
 - “Tailoring antiretroviral regimens for each individual is essential”
 - “An increasing number of generic HIV drugs are now available, and their use can lead to large cost savings. The use of generic forms of drugs included in recommended regimens should therefore be encouraged”

Fra samme retningslinje

- Indikasjoner for å skifte behandling:
 - 1. Dokumentert toksisitet
 - 2. Forhindre lang-tids toksisitet
 - 3. Forhindre interaksjoner
 - 4. Graviditetsønske
 - 5. Aldring og/eller ko-morbiditet
 - 6. Forenkling, f eks færre piller
 - 7. Beskytte mot hepatitt B reaktivering
 - 8. Forsterkning av behandlingsregimet
 - 9. **Kostnadsreduksjon: Skifte til generika**

Skifte slik LIS anbudsordning forventer er ikke **faglig begrunnet**

- På tvers av moderne prinsipper om pasientmedvirkning
- Store forskjeller bivirkningsmessig, farmakokinetisk og farmakodynamisk mellom antivirale midler, derfor:
 - Skifte av behandling som pålegg er en intervensjonsstudie og vil kreve:
 - **Godkjenning REK/Legemiddelverket**
 - **Protokoll for systematisk oppfølging**
 - **Skriftlig samtykke**

- **Oppsummert:**
 - **Valg av antiviralt regime må skreddersys til hver pasient**
 - **Kostnadsreduksjon oppnås ved skifte til billigere generika**
 - **For øvrig er skifte kun indisert ved indikasjoner som anført, ikke anbudsbasert hvert annet år – i så fall klinisk studie**

2. Resistens

Grunnlaget for resistens - mutasjoner

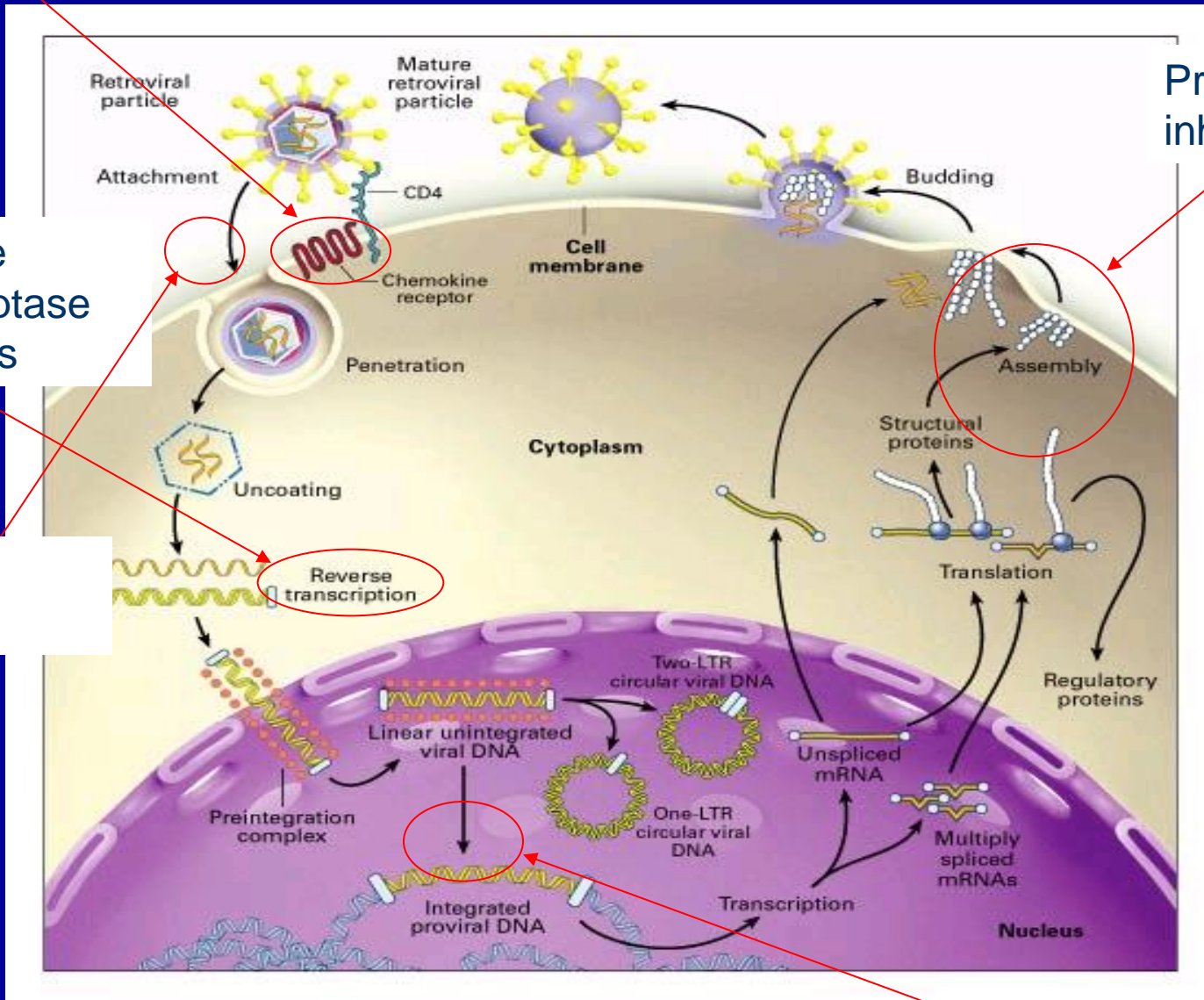
- HIV er “enkelt” virus, med dårlige mekanismer for reparering av sitt RNA
- Enzymet revers transkriptase har svært høy frekvens av feil ved transkribering av RNA til DNA.
- Svært høy replikasjonsrate
- Disse forholdene tilsammen medfører en stor genetisk variabilitet i virus-populasjonen
- Det oppstår en svært heterogen viruspopulasjon. Imidlertid vil ofte en variant dominere som uttrykk for bedre replikasjonsdyktighet.

VIRUSDYNAMIKK

- Antall replikasjonsrunder per dag $\approx 10^7$
- Viruspartikler produsert per infisert celle $\approx 10^2$
- Feilrate hos revers transkriptase per nukleotid $\approx 10^{-5}$
- Antall nukleotider i HIV genomet $\approx 10^4$
- Sannsynlighet for en spesifikk punktmutasjon i et bestemt kodon per replikasjonsrunde $\approx 0,3 \times 10^{-5}$
- Antall virus produsert hver dag som inneholder en bestemt punktmutasjon ≈ 3300

CCR5 blocker

HIV Replication cycle



Reverse transcriptase inhibitors

Fusion inhibitor

Protease inhibitors

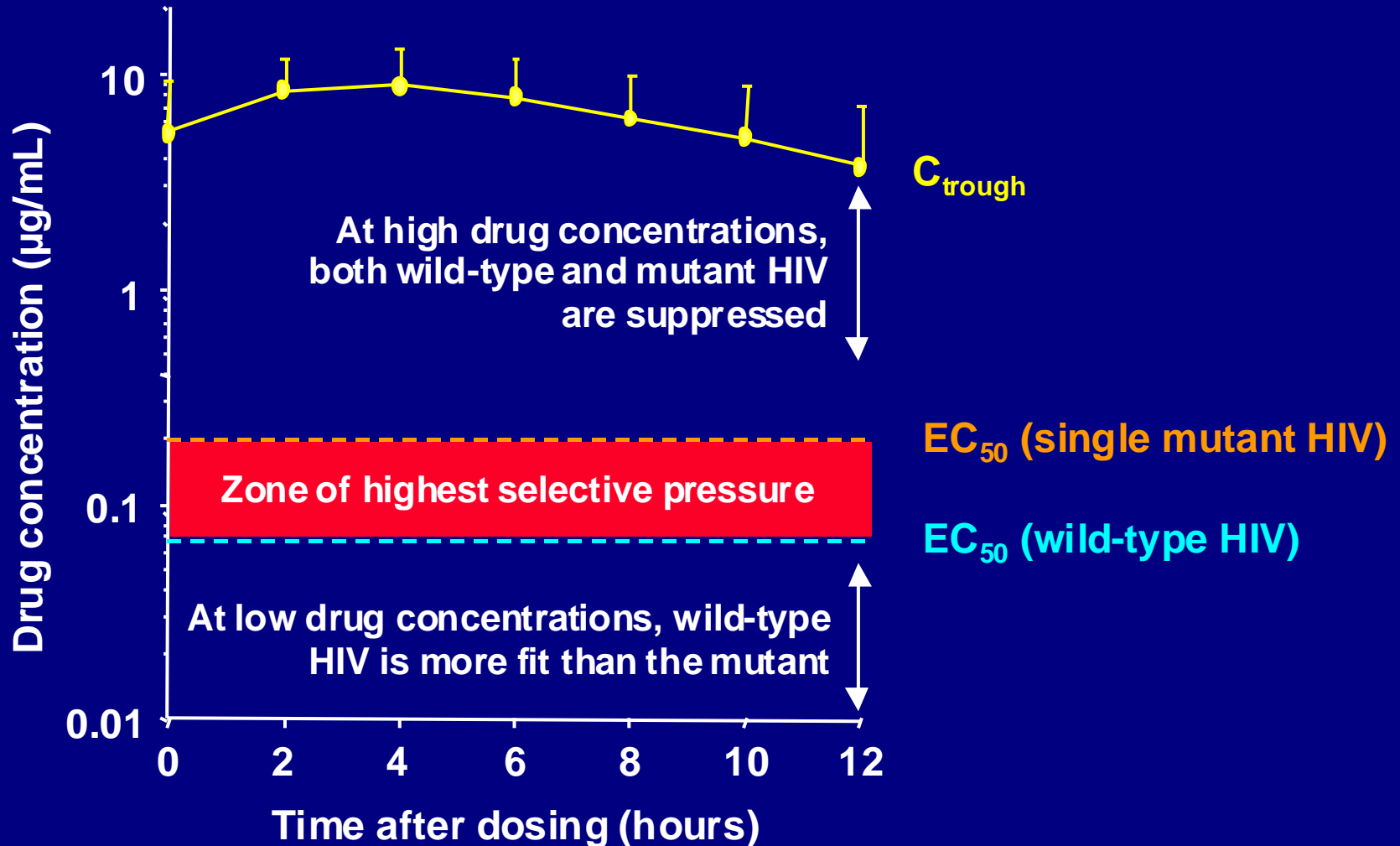
Integrase inhibitor

From: Furtado M et al. *N Engl J Med.* 1999;340:1614-1622.

Grunnlaget for resistensutvikling

- Tilstedeværelse av medikament i subterapeutiske doser
(= pågående virusreplikasjon) gir seleksjon av resistente mutanter

Selection of resistance is dependent on drug concentrations that allow selective growth advantage for mutants

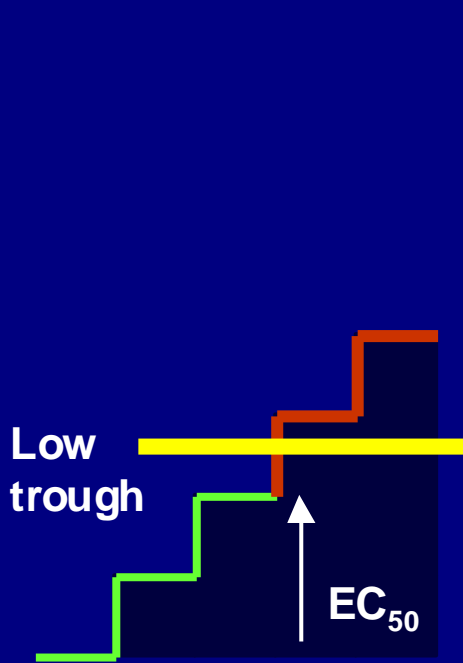


Pharmacokinetic and genetic barriers to resistance

Small change per mutation

BUT

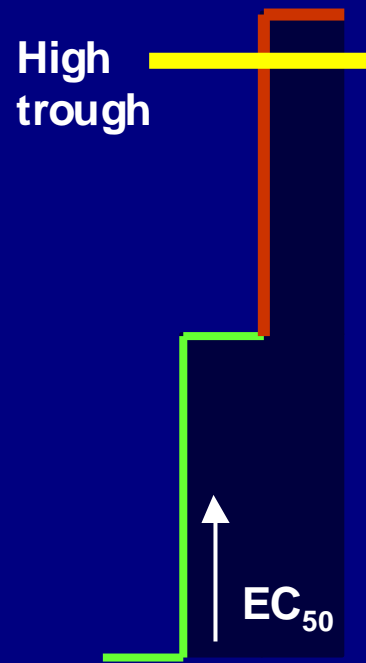
Low drug levels



High drug levels

BUT

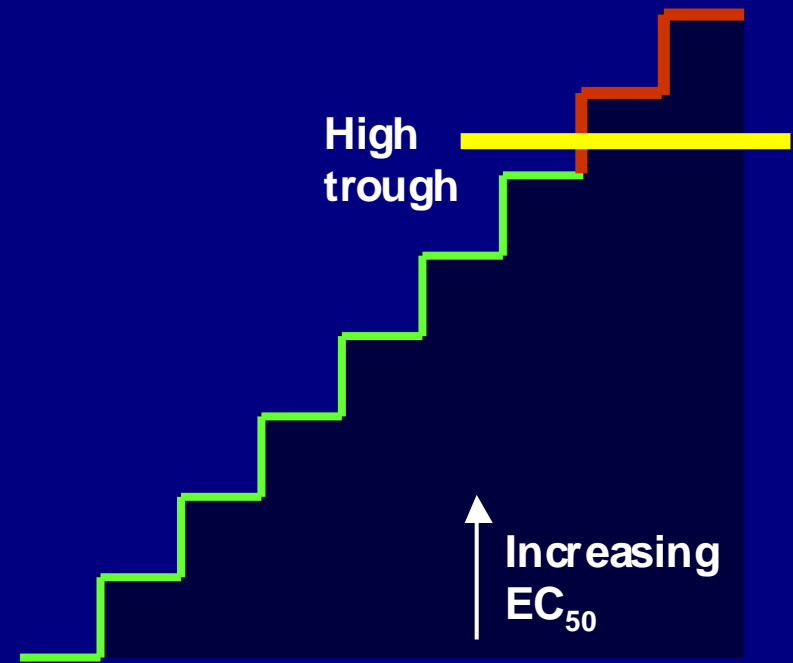
Large change per mutation



Small change per mutation

AND

High drug levels



Increasing number of mutations

Virologisk svikt

Alle bytter av medisiner er forbundet med risiko

- **Manglende etterlevelse**
- Bivirkninger
- (Absorpsjon og metabolisme)

Subterapeutiske
medikament
konsentrasjoner

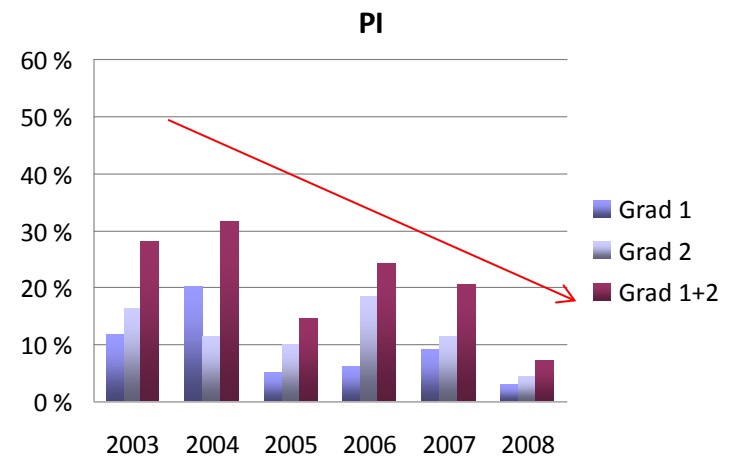
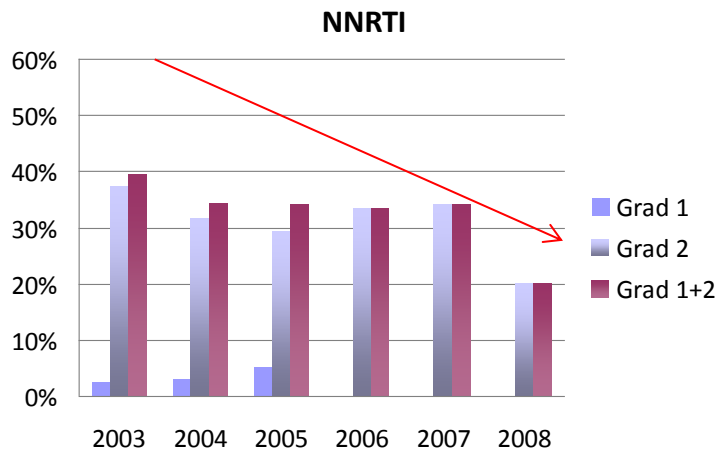
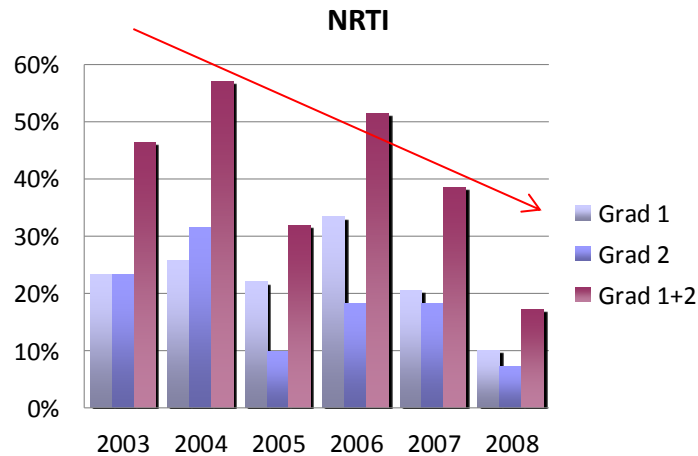
- Feil dosering, interaksjoner

Utvikling av resistens
(Avhenger av genetisk barriere =
hvor mange mutasjoner må til)

Klinisk implikasjon av resistens

- Virologisk behandlingssvikt - smitterisiko
- Begrensning av senere behandlingmuligheter
 - Utvikling av kryssresistens
- Økt risiko for sykdomsprogresjon

Resistensutvikling blant behandlede -på 2000 tallet fallende- stabilt lav siden 2008



Årsaker til stabilt lav forekomst av resistens (og høy grad av behandlingssuksess) i ressursrike land

- Tett oppfølging av pasienter med relevante blodprøver
- Tilstrebing av stabile behandlingsregimer – ikke bytte hvis ikke indikasjon
- Tilgang på medikamenter med høy effektivitet kombinert med lav bivirkningsprofil og høy genetisk barriere

Konsekvenser av utbredt anvendelse av regimer med lav
genetisk barriere
(Grunnen til at WHO nå anbefaler dolutegravir)

- Pre-treatment resistance to NNRTIs had reached 15.5% in East Africa, 15% in Latin America, 11% in Southern Africa and 7.2% in West and Central Africa in 2016.
- Estimated incremental annual increase of NNRTI resistance is 29% in eastern Africa, 23% in Southern Africa, 17% in West and Central Africa, 15% in Latin America and 11% in Asia.

Kilde: WHO, 2017

Integrasehemmere

- Retningslinjene anbefaler nå **ved oppstart** et behandlingsregime basert integrasehemmere
- De vi har brukt hittil: Er det forskjell på dem?
 - Raltegravir: Få interaksjoner, anbefalt i graviditet, **lav genetisk barriere**
 - Dolutegravir: Noen fler interaksjoner (likevel få), ikke anbefalt første 8 uker av graviditet, vektøkning?, **høy genetisk barriere**
 - (Elvitegravir: Finnes kun som kombinasjonstablett, mange interaksjoner, **lav genetisk barriere**)

Kasuistikk

- Mann, 30 år
- Påvist HIV, ingen primærresistens
- Et års behandling med tenofovir + lamivudin + raltegravir
- Virologisk behandlingssvikt med HIV RNA 9800 kopier/ml

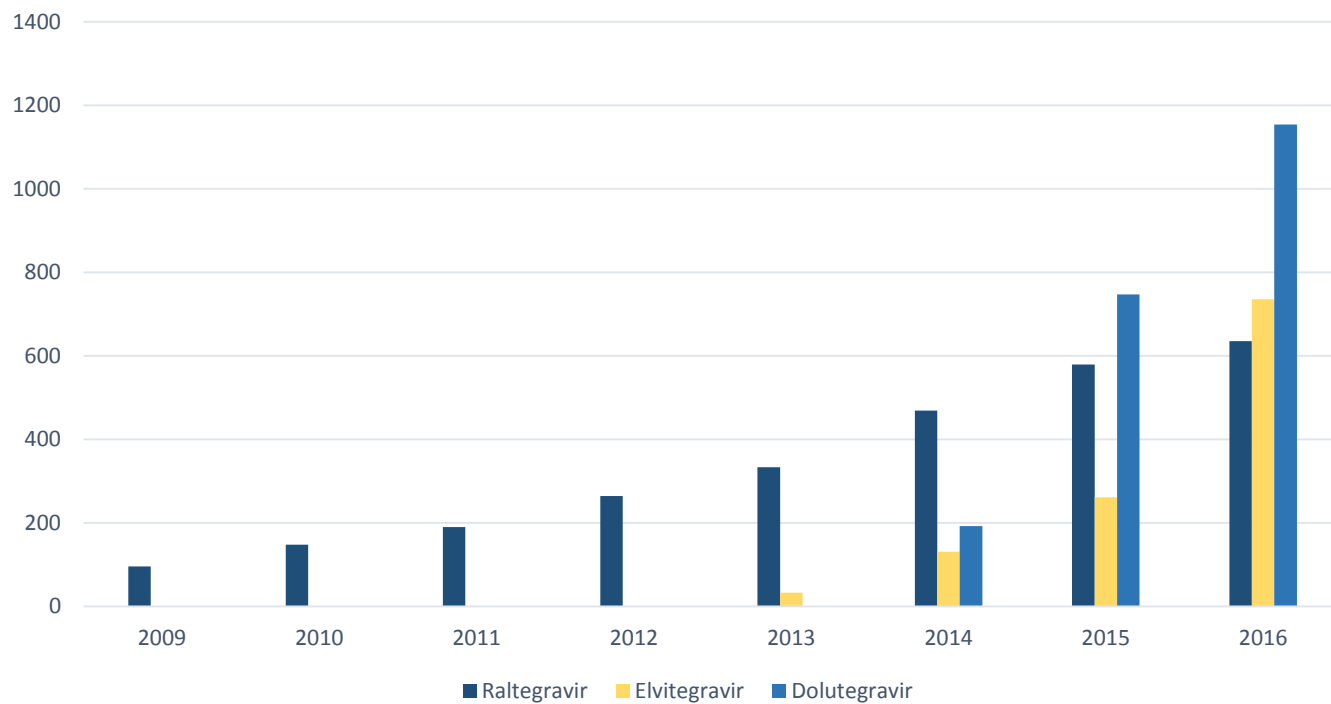
- Genotypisk resistenstest i 2019 viser:
 - Protease resistensmutasjoner:
 - Sekundærmutasjoner eller naturlige polymorfismer.
 - Revers transkriptase resistensmutasjoner:
 - **Høygradig resistens påvist mot lamivudin og emtricitabin. Lavgradig resistens påvist mot abacavir.**
 - Integrase resistensmutasjoner:
 - **Høygradig resistens påvist mot raltegravir. Lavgradig resistens påvist mot elvitegravir. Mulig noe nedsatt følsomhet for dolutegravir og bictegravir.**
 - Konklusjon basert på oppgitt medikamentanamnese og genotyping:
 - Resistens mot nukleosidanaloger og integrasehemmere påvist som angitt over. Regime basert på boostet proteasehemmer anbefales.

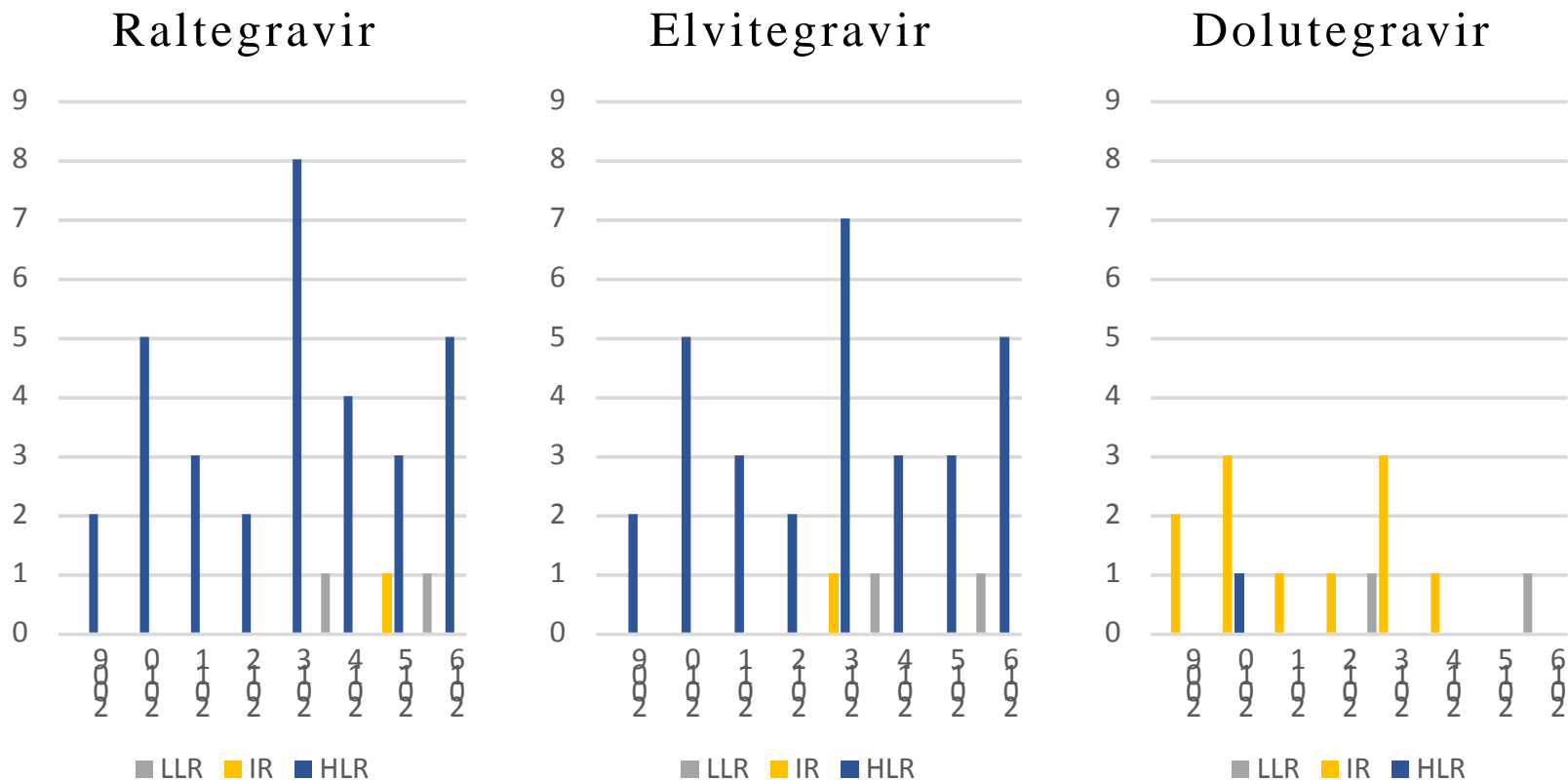
- Kasuistikken viser:
 1. Fare for resistens ved behandlingssvikt ved bruk av medikamenter med lav genetisk barriere
 2. Resistens utvikles ikke bare mot medikamentet med lav genetisk barriere, men også mot andre medikamenter i behandlingsregimet
 3. Kryssresistens kan utvikles, slik at andre medikamenter i samme klasse(i dette tilfellet andre integrasehemmere) ikke anses som fullt aktive

Integrasehemmere: Norske data

- Alle resistensundersøkelser utført i Norge fom 2007 tom 2016
- Alle prøver er fra pasienter med behandlingssvikt, med tidligere eller aktuell behandling med integrasehemmer
- Tall fra en studentoppgave ved UiO, stud.med Arnhild Binde og Kim Jonas Vesterås

Antall pasienter behandlet med integrasehememmere i perioden 2009-2016





Figur 1. Antall resistenstester som er assosiert med henholdsvis genotypisk lavgradig resistens (LLR), genotypisk intermediær resistens (IR) og genotypisk høygradig resistens (HLR). Prøver assosiert med HLR dominerte for RAL og EVG mens prøver assosiert med IR dominerte for DTG.

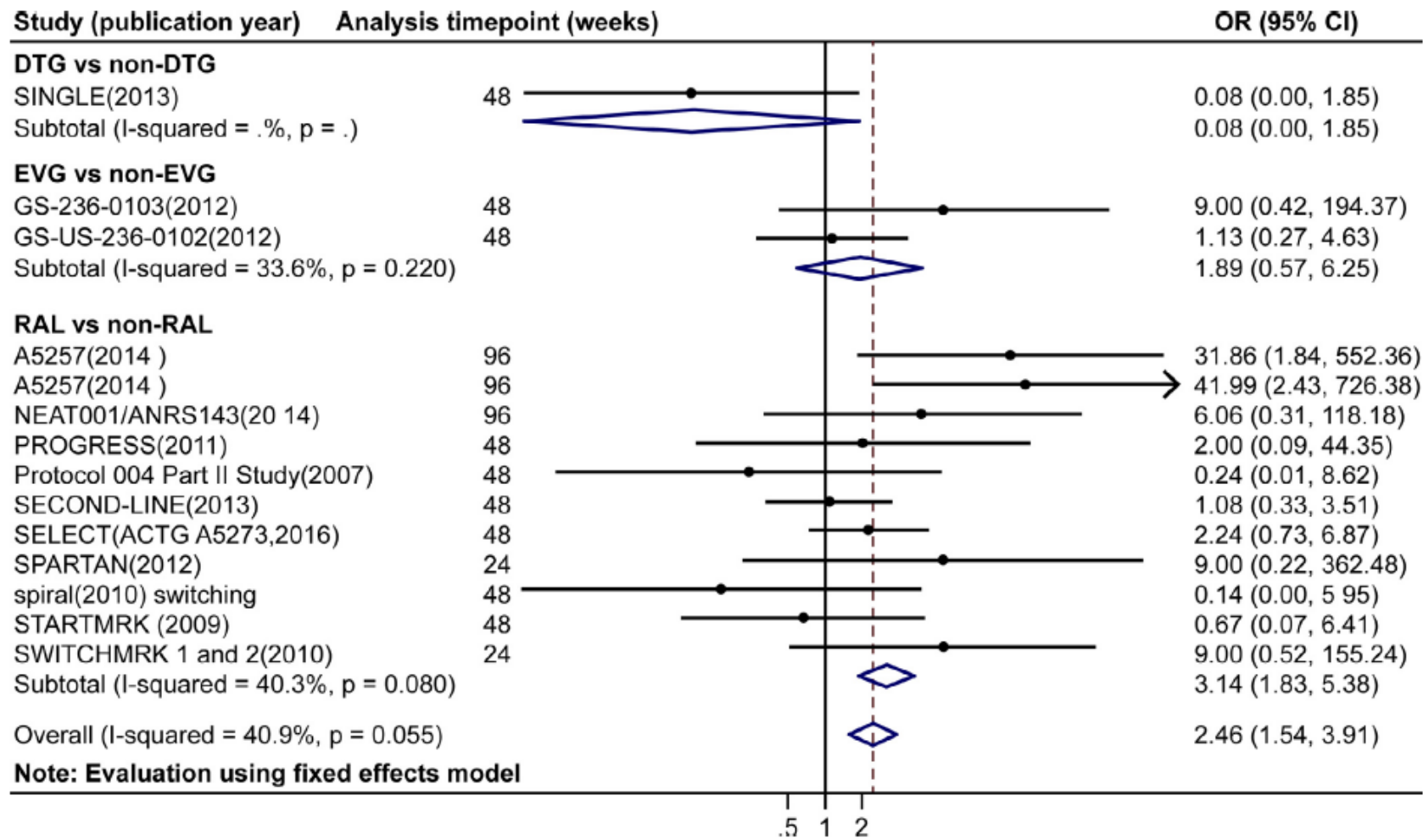


Fig. 4. Forest plot of odds ratios (ORs) of resistance data at virological failure between integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) and non-INSTIs. The ORs are organised based on the INSTI drug class used in the study. The solid line indicates OR=1 and the dotted line indicates overall OR. The blue diamond indicates the pooled OR and 95% confidence interval (CI) for each of the three subgroups based on the INSTI drug class and all studies. Relative to the vertical solid line of OR=1, an OR on the right signifies a more prevalent drug resistance of the INSTI than of the non-INSTI. If the 95% CI of the OR does not include the value 1, then the difference was considered significant. The right column depicts ORs and 95% CIs from individual studies. DTG, dolutegravir; EVG, elvitegravir; RAL, raltegravir.

Konklusjoner resistens

- Stabilitet viktig for å forhindre behandlingssvikt – alle bytter krever intensivt oppfølging
- Stor forskjell mellom medikamenter mot HIV med tanke på risiko for resistens ved virologisk behandlingssvikt – for integrasehemmere:
 - Betydelig større risiko ved bruk av raltegravir versus dolutegravir
- Ved bruk av medikamenter med lav genetisk barriere kan selv kun én virologisk behandlingssvikt medføre betydelig reduserte muligheter for medikamentvalg for fremtiden for den enkelte pasient, og:
- Fare for spredning av resistente virus

Konklusjon ved behov for livslang behandling

- Individualisert valg tilpasset den enkelte pasient den eneste bærekraftige metode
 - Andre forhold enn genetisk barriere vil hos noen pasienter være viktigst
- Bruk av godkjente generika for å redusere kostnader, ikke anbudsbasert skifte hvert annet år