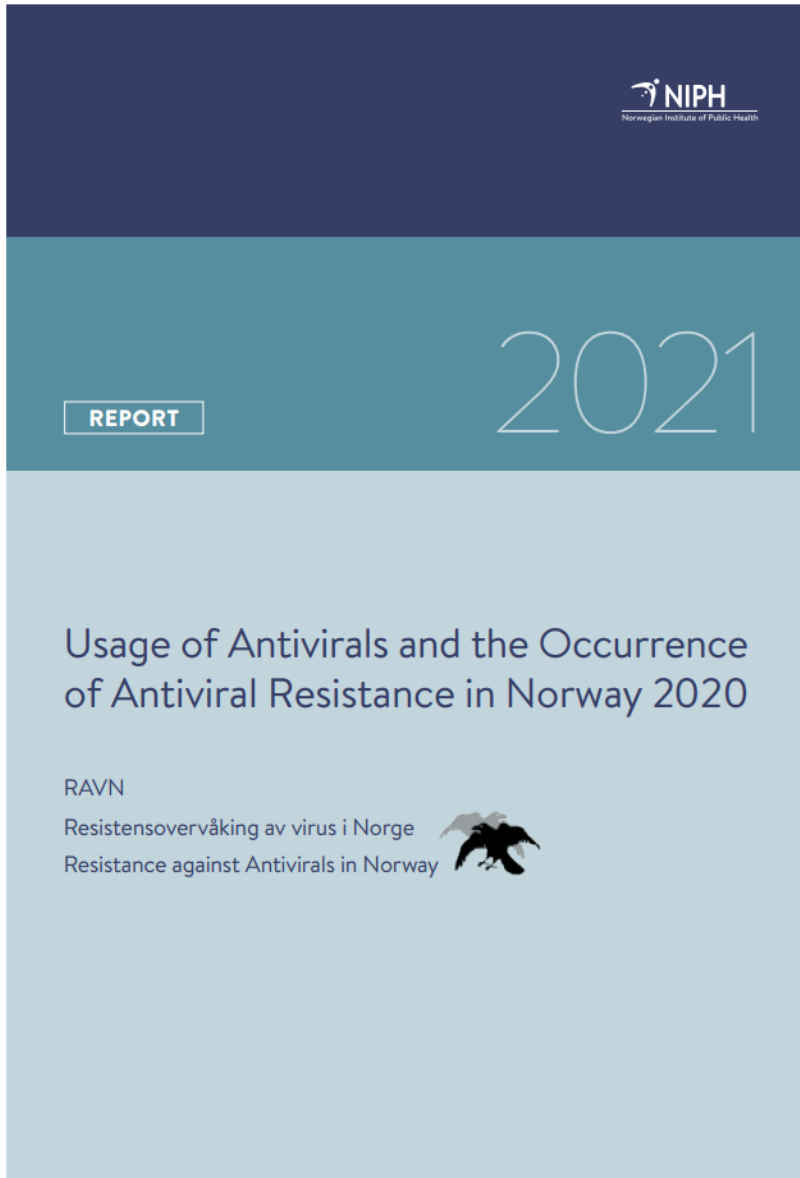


Temakapittel RAVN-rapporten 2021



Perspectives on future surveillance of drug resistance against integrase inhibitors

Anne-Marte Bakken Kran (Overlege FHI)

Vidar Ormaasen (Overlege Infeksjonsmedisinsk avd, OUS Ullevål)

De fleste behandlingsregimene mot hiv-infeksjon som brukes i førstelinjebehandling inneholder en integrasehemmer. Allikevel er ikke denne medikamentklassen inkludert i dagens resistensovervåking av hiv. Hvor lurt er det?

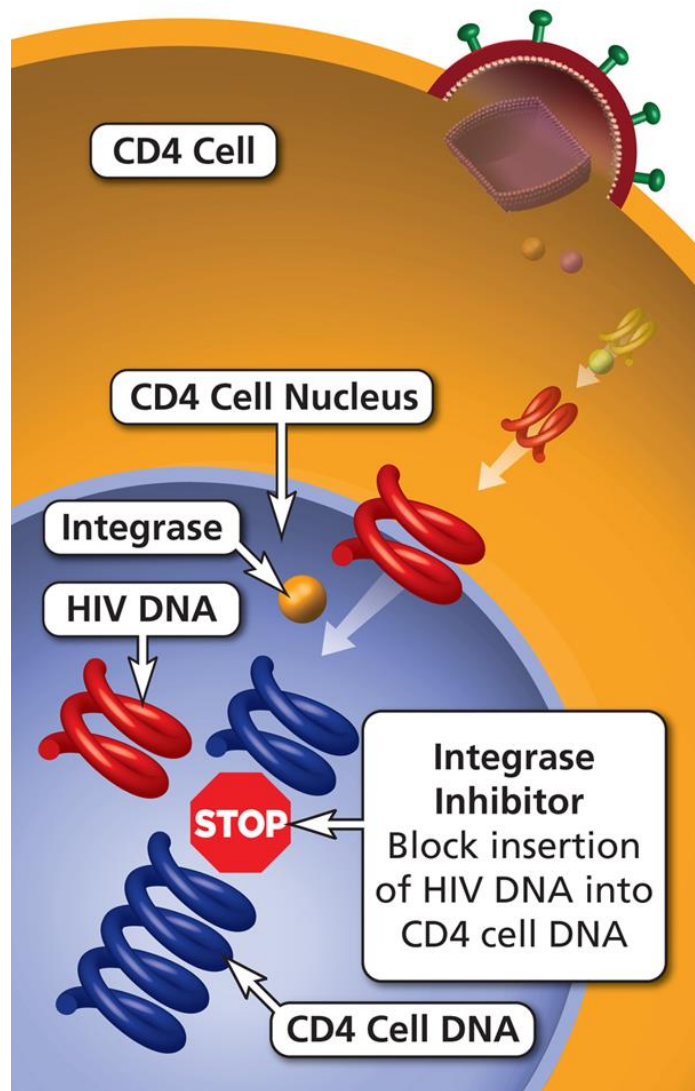
Overvåkning av resistens mot integrasehemmere – to do or not to do?

Anne-Marte Bakken Kran

Overlege MD PhD

RAVN, Avd. for smittevernregistre FHI

Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTI)



- Fem integrasehemmere
 - Raltegravir, elvitegravir, dolutegravir, bictegravir, kabotegravir

- Velegnet for klinisk bruk:
 - Lite bivirkninger
 - God virologisk effekt
 - Gunstig lipidprofil
 - Få interaksjoner

- Resistens: Variabel genetisk barriere
 - Lav: 1. generasjon (raltegravir, elvitegravir)
 - Høy: 2. generasjon (dolutegravir, bictegravir, cabotegravir)

Anbefalte behandlingsregimer



Aspekter å ta hensyn til ved oppstart

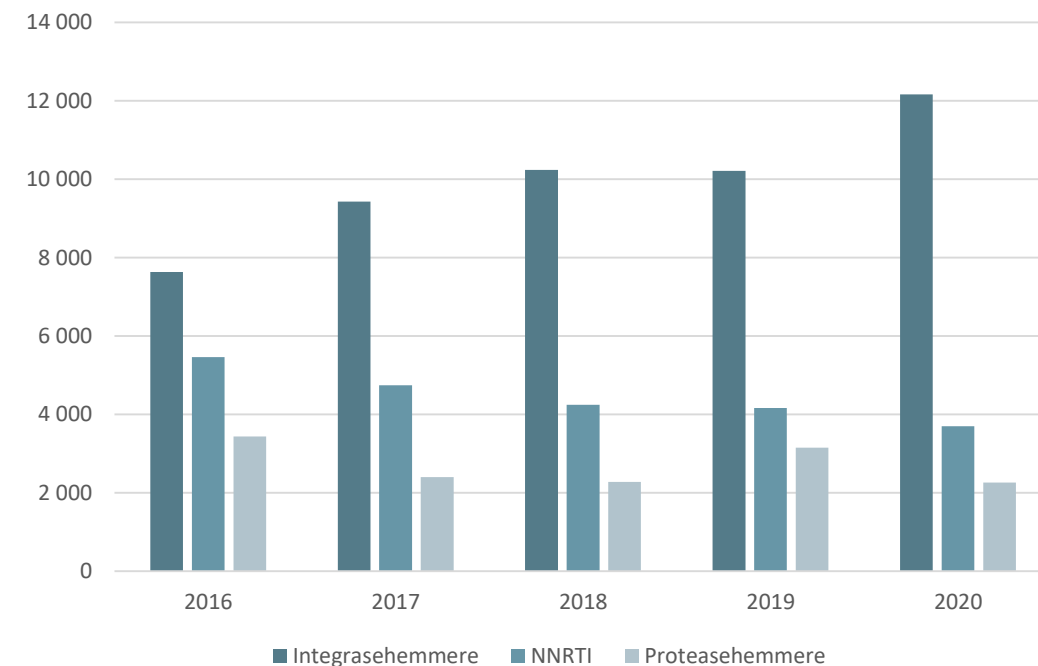
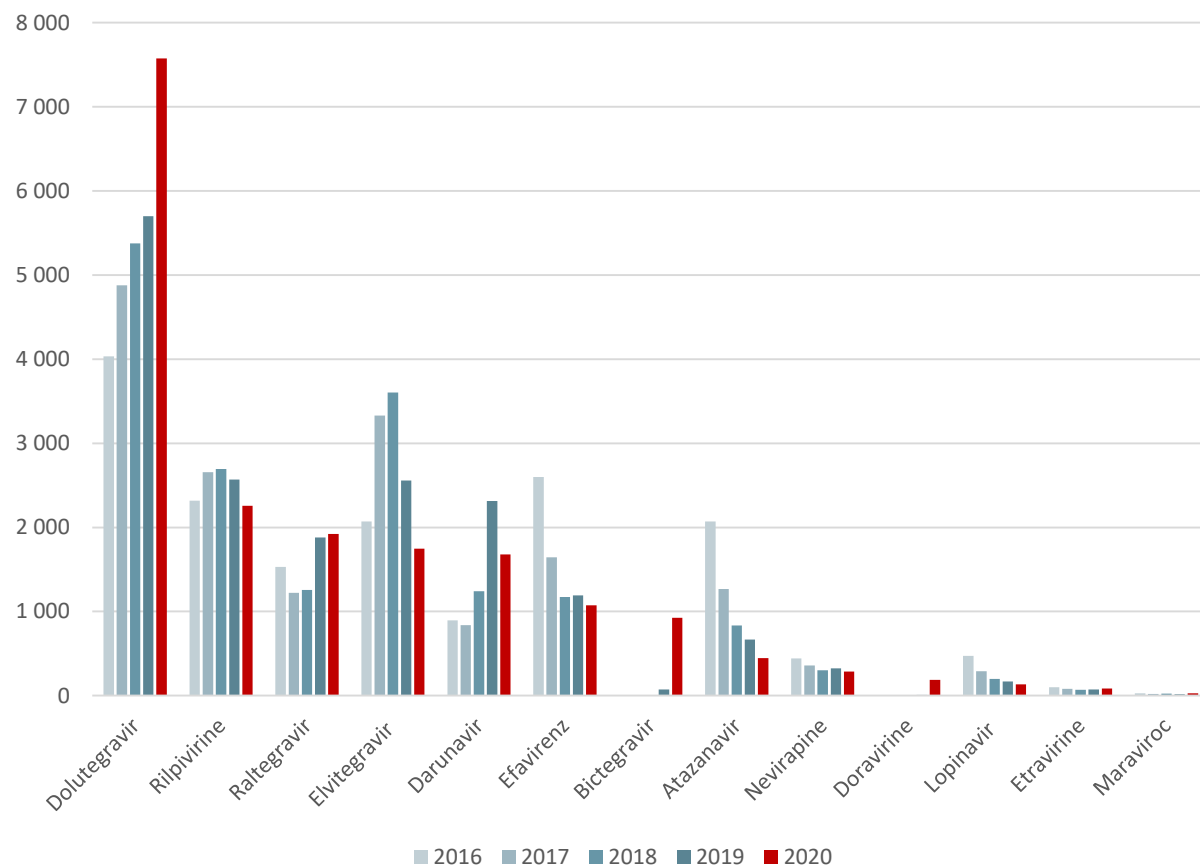
Førstevalg oppstart behandling hos naive

Behandling av hivinfeksjon består av kombinasjonsterapi med flere typer medikamenter. Ved initialterapi velges enten en uboostret integrasehemmer i kombinasjon med 2 NRTI eller en integrasehemmer med høy barriere mot resistens (DTG) kombinert med 1 NRTI (zTC), gitt visse forutsetninger som er nevnt under. Integrasehemmere med høy barriere mot resistens (dolutegravir eller biktegravir) foretrekkes som førstevalg hos de fleste pasienter, med mindre andre forhold som planlagt graviditet tilsier bruk av raltegravir.

Alternative oppstartsregimer er en tre-medikamentskombinasjon med enten NNRTI (DOR el RPV) eller boostet PI (DRV), begge i kombinasjon med 2 NRTI.

Bruk av integrasehemmere 2020

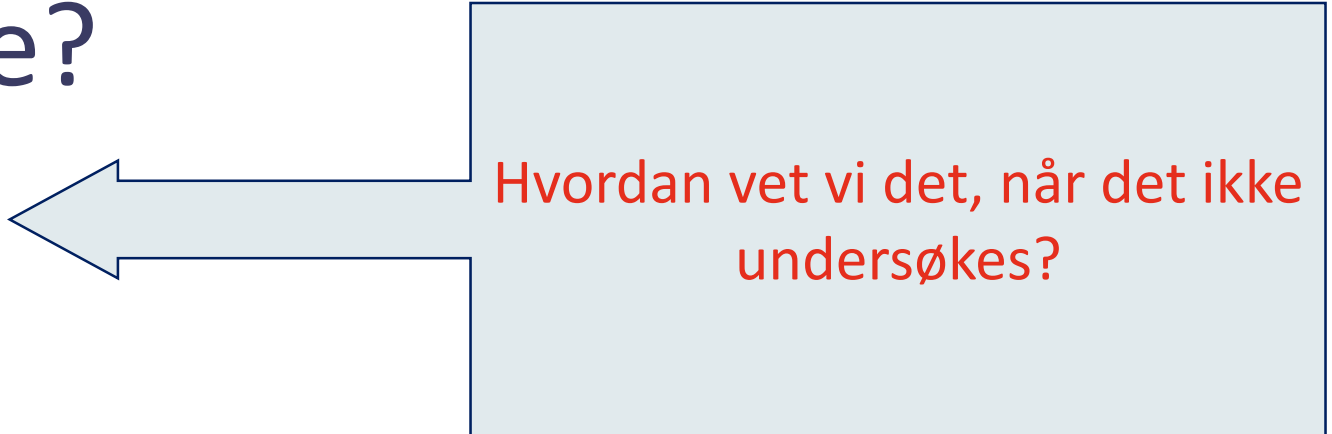
Antall resepter (aktive ingredienser: INSTI, PI og NNRTI)



RAVN rapport 2021, modifisert fig 2.5

Hvorfor overvåkes ikke resistens mot integrasehemmere?

- Fordi det er så lite resistens
- Fordi det er ressurskrevende



Hvordan vet vi det, når det ikke undersøkes?

Resistens mot integrasehemmere

Hva vet vi om....

- ...resistens hos pasienter behandlet med INSTI?
- ...resistens hos ubehandlede?
- ...smitte med resistente varianter?

Resistens hos pasienter behandlet med INSTI

- Sjelden resistens mot dolutegravir som del av ART (*Anstett et al., Retrovirology, 2017*)
- Kun beskrevet noen få enkeltkasuistikker (*Mahomed K, South Afr J HIV Med 2020; Cevik M et al, Open Forum Inf Dis 2020*)
 - Ofte dårlig compliance, immunsvekkede, kompleks behandlingshistorikk
- Mer resistens mot raltegravir og elvitegravir ved behandlingssvikt
- Lite kryssresistens til 2. generasjon (*Anstett 2017, Eron JJ 2013*)
 - Sporadiske tilfeller av DTG behandlingssvikt etter tidligere RAL

Resistens hos ubehandlede

- Lite baseline resistens mot INSTI (*Doyle 2015, Stekler 2015, Patterson 2018, Tostevin 2017, Jeong 2019, Varghese 2016*)
- Kun noen få enkelttilfeller (raltegravir og elvitegravir)
- Totalt 5 tilfeller beskrevet av resistens mot dolutegravir hos behandlingsnaive (*Cevik M et al, Open Forum Inf Dis 2020*)
- R263K vanligst, gir redusert fitness

Smitte med resistente varianter

Open Forum Infectious Diseases

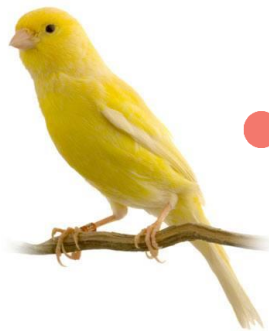
BRIEF REPORT

Canary in the Coal Mine? Transmitted Mutations Conferring Resistance to All Integrase Strand Transfer Inhibitors in a Treatment-Naive Patient

Kara S. McGee,¹ Nwora Lance Okeke,¹ Christopher B. Hurt,² and Mehri S. McKellar¹

¹Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina; ²Institute for Global Health and Infectious Diseases, University of North Carolina at Chapel Hill

Transmitted drug resistance to the integrase strand transfer inhibitor (INSTI) class of antiretrovirals is very rare. We present a case of a treatment-naive female patient with human immunodeficiency virus harboring resistance to all INSTIs, including bicitegravir and dolutegravir.



- Første dokumenterte case i 2018:
 - 42 år gammel kvinne,
 - Hiv negativ test 2016, diagnostisert i 2018
 - Baseline INSTI mutasjoner: E138A, G140S, Q148H
 - Tidligere partner med eksakt samme mutasjoner
- Har reist spørsmål om behov for baseline overvåkning



Er det lurt med baseline overvåkning?

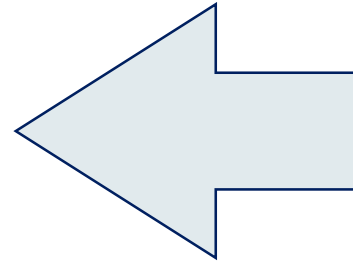
- Modelleringsdata har vist at det ikke er kostnadseffektivt (*Clin Infect Dis* 2017; 65:1274)
- Dårligere resultat ved 2.gen INSTI startregime

Hvorfor overvåkes ikke resistens mot integrasehemmere?

- **Fordi det er så lite resistens**
- Fordi det er ressurskrevende

For INSTI med høy genetisk barriere:

- Lav risiko for resistensutvikling under effektiv behandling
- Svært lite resistens hos ubehandlede
- Resistensmutasjoner overføres i liten grad
- Ikke kostnadseffektivt

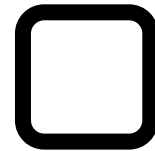


Hvorfor overvåkes ikke resistens mot integrasehemmere?

● **Fordi det er så lite resistens**



● **Fordi det er ressurskrevende**



Resistensanalyser hiv

Referanselaboratoriet for hiv, OUS Ullevål

- Metode: Sanger-sekvensering
- Sekvensering: RT/protease og Integrase to separate analyser
 - Felles ekstraksjon, deretter separat nested PCR, sekvensering, lesing av sekvens
- Preanalytisk vurdering:
 - Tidligere eller aktuell behandling med INSTI?
 - Nydiagnostisert? (kodes for rapportering til RAVN)

Resistensanalyser hiv

Referanselaboratoriet for hiv, OUS Ullevål

Analyse	2018	2019	2020
HIV-1 Resistensundersøkelser (Revers transkriptase- og proteasehemmere)	276	277	256
- Behandlingssvikt	276	170	181
- Prøver fra nydiagnostiserte (til RAVN)	119	107	75
HIV-1 Resistensundersøkelser (Integrasehemmere)	44 (28%)*	28 (16%)*	52 (29%)*
HIV-1 co-reseptor tropisme	1	1	3

* %-andel av prøver med behandlingssvikt som undersøkes for resistens mot INSTI





Resistensanalyser hiv

Referanselaboratoriet for hiv, OUS Ullevål

- Er det praktisk mulig å innføre integrase-sekvensering av alle nydiagnostiserte?
- Ikke med dagens bemanning og metodologi
- Gjennomførbart ved omlegging av metode til NGS
 - RT/protease og integrase kan sekvenseres i samme oppsett
 - Arbeid for å forberede dette er påbegynt

Hvorfor overvåkes ikke resistens mot integrasehemmere?

- **Fordi det er så lite resistens** 
- **Fordi det er ressurskrevende** 

Oppsummering

- Lite resistens mot 2. generasjons integrasehemmere (i ART)
- Svært lite resistens mot INSTI hos behandlingsnaive
- Ikke praktisk gjennomførbart å innføre overvåkning nå
- Ikke et akutt klinisk behov for overvåking nå
- Det kan bli aktuelt med overvåkning ved overgang til NGS