

Ajankohtaista HIV- lääkeresistenssistä



Inka Aho

11.02.2015

HIV:n resistenssin tutkiminen

Genotyyppinen resistenssi

- Lääkkeiden kohteena olevan proteiinin sekvenssin selvittäminen
- M184V
- Mutaatioiden merkitys tunnettava etukäteen
- Tulkinta-algoritmien vaihtelu
 - THL
 - Stanford
 - ANRS
 - Rega

Fenotyyppinen resistenssi

- Resistenssin lisääntymisen kerrannainen lääkeherkkään virukseen verrattuna (WT, wild type)
- Kliinisen resistenssin kerrannaisluku vaihtelee (2-10x)
- Suora resistenssin mittaus = ei tarvitse tietää etukäteen
- Hidas, kallis, ei Suomessa

Genotyyppinen resistenssitestaus

- populaatiosekvenssi (*pol* geeni)
- Resistentin variantin edustettava vähintään 15-20% viruksista
 - Ultraherkät menetelmät toteavat jopa 0,5-0,01 % viruspopulaatioita.

Tarvittava virusmäärä ja hinta

- Tavallinen resistenssinäyte
 - Raja 1000 kop/ml
 - Hinta 667,59€
- Integraasi pyydettävä erikseen
 - Raja 200 kop / ml
 - Tullee osaksi maksullista palvelua tänä vuonna

Tropismin testaus

- CCR5 vs CXCR4 trooppinen virus
- Trofile (ESTA) tai gp 120 geenin V3 alueen populaatiosekvenointi
- Veren VL oltava > 100 kop/ml
- Myöhäisin mahdollinen näyte paras
- THL tekee: hinta 262,39€
- Voidaan tehdä myös DNA:sta, ei Suomessa

Tropismivastaus

HIV-1 tropismi

TULOPVM 11.8.2011

V3-alueen genotyyppitykseen perustuva HIV-1 -viruksen trooppisuuden määrittäminen käyttäen G2P-tulkintaohjelmaa.

Tutkittu virus on määrittämisen perusteella	FPR (%)
CCR5-trooppinen	63 %

Helsingissä 31.08.2011


Kirsi Liitsola, FT Erikoistutkija

Tuloksen tulkinta:

FPR (false positive rate) kuvaa todennäisyyttä sille, käyttääkö virus CCR5-reseptoria.

Mitä suurempi FPR on sitä todennäköisemmin viruksen reseptorina toimii CCR5.

Määrittämisessä on käytetty raja-arvona FPR 10 % :

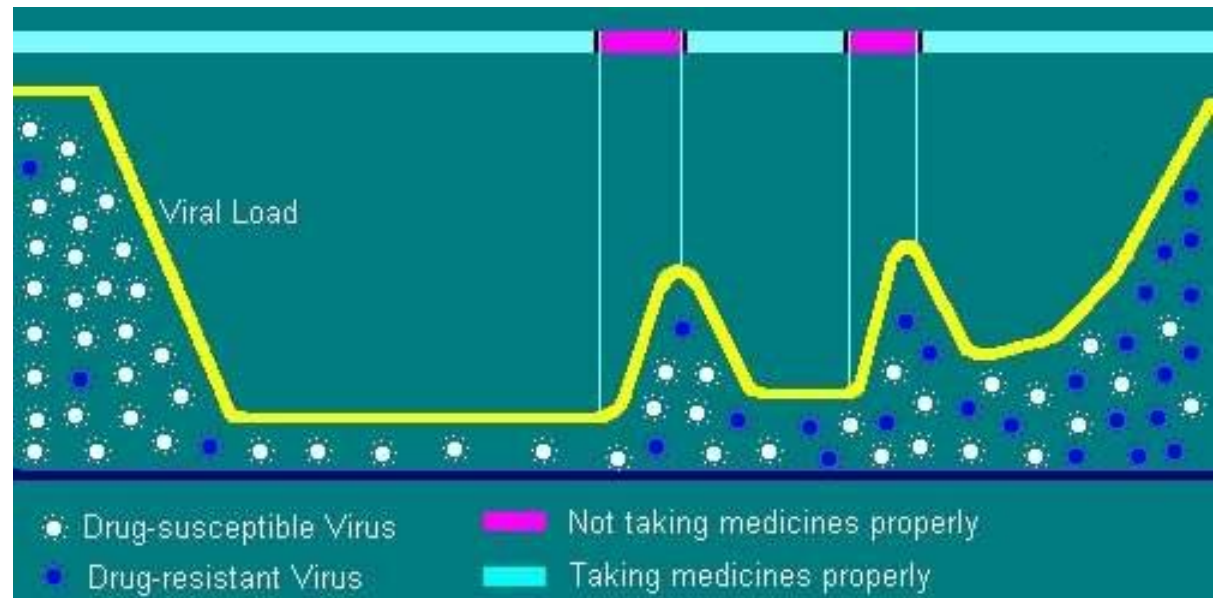
raja-arvon ylittävät luokitellaan CCR5-trooppisiksi

raja-arvon alittavat luokitellaan CXCR4-trooppisiksi

CCR5-trooppinen CCR5 antagonistit kuten Maraviroc ja Vicriviroc todennäköisesti toimivat.

CXCR4-trooppinen CCR5 antagonistit kuten Maraviroc ja Vicriviroc eivät todennäköisesti toimi.

RESISTENSSIN KEHITTYMISESTÄ



Hankittu lääkeresistenssi

- Syntyy lääkkeen käytön yhteydessä
- Otollisin VL 1000-10000 (Prosperi 2011)
- Liian matala lääkepitoisuus
 - väärä annos
 - puutteellinen adherenssi
 - huono imeytyminen
 - lääkkeiden yhteisvaikutukset
 - monoterapiassa aina (pre-HAART)

Tulkinta-algoritmi ja tuloskaavake

- Algoritmi tarkastetaan säännöllisesti noin vuosittain
- Kannattaa pyytää uusi tulkinta vanhasta näytteestä (koko sekvenssi on tallessa)

Tulkinta-algoritmin lisäksi huomioitavaa

- Onko näyte otettu virologisesti pettävän hoidon aikana?
 - Tarkista tarkat päivämäärät!
 - Missä ajassa WT virus peittää alleen R-viruksen?
 - Jos VL samaa luokkaa kuin ennen hoitoa...?
 - Primaari R säilyy yleensä kauemmin
- Onko muita pettäneitä hoitoja, jolloin ei saatu R-näytettä tutkittua
 - Näistä "arvataan" mutaatiot: esim. PI + 3TC -> lähes aina M184V
- Kaikki R-mutaatiot arkistoituvat pysyvästi

R-testi klinikassa

- Tärkeä saada pakkaseen ajoissa säilyvyyden takia
 - Ei perjantaisin?
- Primaariresistenssi
 - Suositukset EACS, IAS-USA, DHHS
 - Pyydä mahdollisimman pian dg:n jälkeen
 - Nykyään maksullinen
- Genotyyppinen resistenssi kustannusvaikuttavaa sekä naiveilla että hoidon pettäessä

Hoidon pettämisen yhteydessä

- Aina hoidon pettämisen yhteydessä, jos VL luokkaa > (600-)800
- Jos VL <1000, mielellään yhteys THL:ään
- Ongelma, jos VL mitattava, mutta alle ~600
 - THL:ään säilöön tulevaisuutta varten?

Matalan R-kynnyksen lääkkeet

- Matalan R-kynnyksen lääkkeet
 - lamivudiini ja emtrisitabiini
 - nevirapiini ja efvirentsi
 - raltegraviiri ja elvitegraviiri
- Yksi mutaatio voi kaataa koko lääkkeen

Korkean R-kynnyksen lääkkeet

- Nykyään käytössä olevat PI:t
- Dolutegraviiri
- Etraviriini

- Tarvitsevat useamman mutaation kaatuakseen

Resistenssimutaatioiden säilyvyys

- Huonontavat viruksen replikaatiokapasiteettia
- Korvautuvat villillä viruksella lääkepaineen hellittäessä
- Pitkän lääketauon jälkeen tuskin näkyvät
- Resistenssinäyte on kallis tapa selvittää adherenssia

Resistenssi vähenemässä

De Luca et al JID 2013

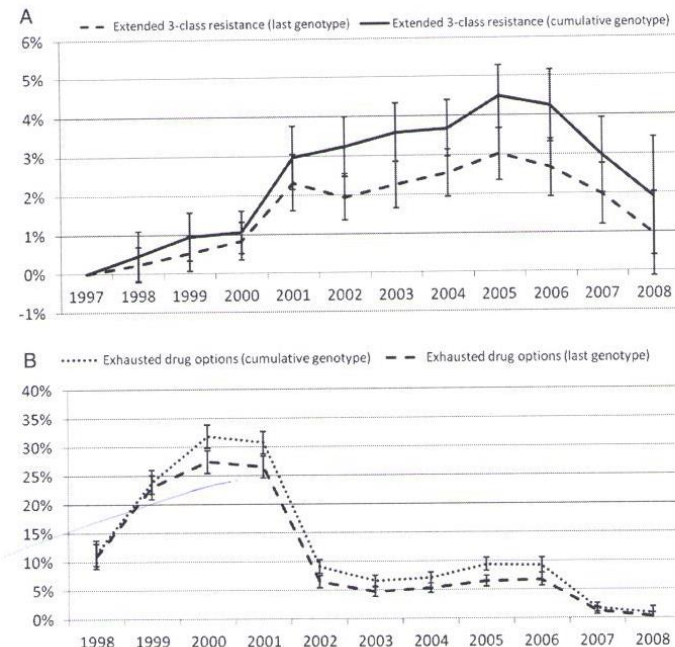
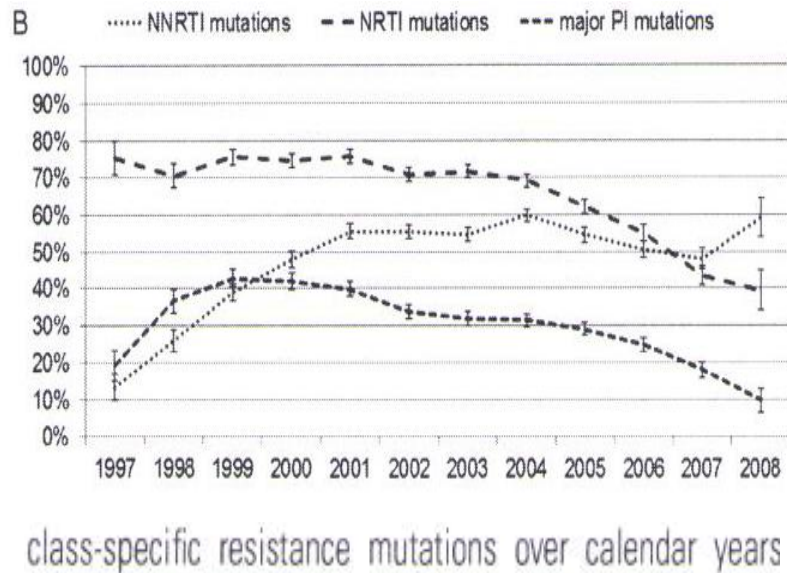


Figure 2. Proportions with extensive 3-class resistance over calendar years by the last and the cumulative genotype (A) and proportion of cases with an exhaustion of drug options by the last and the cumulative genotype (B) (vertical bars represent 95% confidence intervals). The following drugs were considered available during calendar years: from 1997 zidovudine, stavudine, didanosine, zalcitabine, nevirapine, lamivudine, indinavir, ritonavir, and saquinavir; from 1998, nelfinavir; 1999 efavirenz; 2000 abacavir, amprenavir/r, indinavir/r, and saquinavir/r; 2001 lopinavir/r; 2003 enfuvirtide, tenofovir, tipranavir/r, and atazanavir/r; 2005 emtricitabine; 2007 darunavir/r; 2008 etravirine, raltegravir, and maraviroc.

Primaariresistenssi (TDR)

- ”Tarttunut resistenssi” ei omaa lääkkeiden käyttöä
- Prevalenssi vaihtelee alueittain (San Diego >20%) ja kohorteittain
- Säilyy yleensä näkyvissä pidempään kuin hankittu resistenssi (ei villin viruksen varastoa)
- Luotettavin kuitenkin mahd pian tartunnan jälkeen otettu näyte

SPREAD

- 2006-2007 Eurooppalainen tutkimus primaariresistenssistä
- 9,7%:lla joku mutaatio
- NRTI 5,7%, NNRTI 3,9%, PI 1,7%
- Kahden luokan resistenssi alle 1%:lla
- Toisaalta Swiss cohortissa ultradeepilla jopa 18%:lla M184V tai K103N vaikka populaatiossa herkkä.

Primaariresistenssin häviäminen

- Vaikuttaa myös esitettyihin resistenssilukuihin
- Häviää hitaammin kuin hankittu resistenssi
- M184V häiritsee viruksen fitnessiä paljon, häviää nopeasti
- TAMit hyvin säilyviä
- Valtaosa peräisin hoitamattomilta

Castro JID 2013

Table 2. Rate of Loss of IDR Mutations

Mutation	No. of mutations at first resistance test	No. (%) of mutations which became undetectable	Rate of loss (95% CI) (per 100 PYFU)	Median time to loss (years) (95% CI)
All	717	171 (24)	18 (14–23)	3.9 (3.0–5.0)
Any NRTI	401	90 (22)	15 (11–21)	4.6 (3.3–6.4)
M41L	77	11 (14)	8 (4–15)	8.6 (4.6–16.0)
D67N	27	4 (15)	12 (4–33)	6.0 (2.1–16.9)
K70R	14	7 (50)	38 (17–83)	1.8 (0.8–4.0)
M184V	34	16 (47)	71 (34–149)	1.0 (0.5–2.0)
L210W	25	6 (24)	14 (6–33)	4.8 (2.1–11.2)
T215Y	25	13 (52)	41 (20–84)	1.7 (0.8–3.4)
T215F	9	4 (44)	58 (15–224)	1.2 (0.3–4.6)
T215 revertants	106	9 (8)	5 (3–11)	13.0 (6.6–25.7)
K219Q	25	2 (8)	4 (1–19)	15.8 (3.6–70.0)
K219N	12	2 (17)	15 (3–72)	4.6 (1.0–22.4)
All other NRTI ^a	47	16 (34)	22 (12–38)	3.2 (1.8–5.6)
Any NNRTI	154	37 (24)	25 (17–38)	2.7 (1.8–4.1)
K103N	73	12 (16)	18 (10–34)	3.7 (2.0–6.8)
Y181C	20	10 (50)	54 (26–113)	1.3 (0.6–2.7)
G190A	17	4 (24)	19 (6–56)	3.6 (1.2–15.5)
All other NNRTI ^b	44	11 (25)	27 (13–54)	2.6 (1.3–5.3)
Any PI	162	44 (27)	21 (14–31)	3.3 (2.2–4.9)
M46L	16	5 (31)	22 (8–59)	3.1 (1.2–8.4)
I54V	16	5 (31)	21 (8–50)	3.3 (1.4–7.8)
V82A	16	3 (19)	13 (5–39)	5.1 (1.8–14.8)
I84V	10	3 (30)	20 (5–76)	3.4 (0.9–12.9)
L90M	32	5 (16)	12 (5–31)	5.8 (2.2–15.3)
All other PI ^c	72	23 (32)	28 (17–46)	2.5 (1.5–4.1)

Suomen primaariresistenssiluvut

vuosi	prim.res. määritykset	näytteet, joissa prim.res. mutaatioita	lääkeluokat, joissa havaittu mutaatioita		
			NRTI	NNRTI	PI
2014	101	7 (7%)	4	3	2
2013	104	4 (4%)	3	1	1
2012	115	5 (4%)	3	3	0
2011	121	5 (4%)	3	1	1
2010	156	5 (3%)	3	3	1
	597	26 (4%)	16	11	5

HIV hoitotulokset 2014

ART aloitettu \geq 4 kk aiemmin

<i>Tartuntatapa</i>	<i>Potilaita</i>	<i>Lääkityksellä</i>	<i>HIV-Nh <50*</i>
Hetero	619	549 (89%)	95.7%
MSM	563	520 (92%)	97.6%
IDU	176	165 (94%)**	93.2%
Muu tai ei tiedossa	49	38 (78%)	93.9%
<i>Kaikki</i>	<i>1407</i>	<i>1272</i> <i>(90%)</i>	96.1%

* Osuus HIV_lääkityksellä olevista

** sisältää 2 lääkkeen hoidot (jarrulääkitys)

HUS, Infektiosairauksien klinikka, tilanne 31.12.2014

- Potentit lähteet R-viruksille vähissä... mutta potentiaali säilyy koko ajan
- Kaikki optiot käytetty hyvin harvoilla

PREP:n vaikutus R-tilanteeseen?

- Riski vaikuttaa pieneltä
- Tenofoviirigeeli (CAPRISA 004) ei resistenssiä myöskään ultra-deepillä serokonverttereilla
- Truvada (iPrEx) 48 infektiota, ei resistenssiä populaatiosekvenoinnilla
- Kahdella M184I 0,53% ja 0.75%

Lisää oppia....



13th Advanced HIV Course

25-27 August 2015

2015 APPLICATIONS ARE NOW OPEN !

The course runs over three days and focuses on antiretroviral therapy and comprehensive care for people living with HIV/AIDS. The course is comprised of plenary sessions and interactive workshops, taught by a highly-experienced faculty.

Applicants should be fully-qualified medical doctors with a special interest in HIV and AIDS with at least two years' experience in the field.

Venue: La Baume, Aix-en-Provence, France

Fees: 150 euros per course to cover registration, accommodation and meals.

Some scholarships are available.

Deadline for submission: March 15, 2015

Submit your application to the EACS Secretariat –

info@eacsociety.org

Please see [here](#) for more details and for the [application form](#).