UNIVERSITY OF AMSTERDAM

UvA-DARE (Digital Academic Repository)

HIV drug resistance among adults and children in sub-Saharan Africa

Sigaloff, K.C.E.

Publication date
2013

Link to publication

Citation for published version (APA):
Sigaloff, K. C. E. (2013). *HIV drug resistance among adults and children in sub-Saharan Africa*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights
It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations
If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: https://uba.uva.nl/en/contact, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, P.O. Box 19185, 1000 GD Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

UvA-DARE is a service provided by the library of the University of Amsterdam (https://dare.uva.nl)

Download date:13 Nov 2026

NEDERLANDSE SAMENVATTING

deel van deze tekst is gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie; 19: nr 4.

Eén van de grootste medische succesverhalen van het begin van deze eeuw is het massaal beschikbaar maken van antiretrovirale medicijnen voor de bestrijding van HIV in sub-Sahara Afrika. Afrika ten zuiden van de Sahara is de regio die het hardst wordt getroffen door de wereldwijde HIV epidemie; 68% van alle HIV-geïnfecteerden in de wereld (23 van in totaal 34 miljoen mensen) leeft in dat gebied. Onder grote druk van verschillende actiegroepen en na onderhandelingen met de farmaceutische industrie werden er vanaf 2002 in Afrika grootschalige behandelprogramma's gestart met financiering van internationale fondsen, zoals het 'Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria' en het 'President's Emergency Plan for AIDS Relief'. Naar schatting hebben 5 miljoen Afrikanen nu toegang tot levensreddende HIV medicatie. Dit is circa de helft van alle mensen die de behandeling nodig zouden hebben. Eén van de sleutels tot dit succes is het feit dat behandelprogramma's - op advies van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) - goedkope, standaard eerstelijns medicatie voorschrijven en minimale laboratorium tests gebruiken.

HIV behandeling

HIV (het Humaan Immunodeficiëntie Virus) veroorzaakt AIDS (het 'Acquired Immune Deficiency Syndrome'). Virus deeltjes infecteren een belangrijke groep bloedcellen - de CD4 cellen - die de menselijke immuniteit regelen. Hierdoor wordt een HIV-positief persoon vatbaar voor allerlei infecties en aandoeningen die op den duur - gemiddeld binnen 10 jaar na infectie - tot AIDS zullen leiden. Het doel van de HIV behandeling is het onderdrukken van het virus (de HIV 'viral load') waardoor het immuunsysteem de kans krijgt om te herstellen en er geen AIDS-gerelateerde aandoeningen meer kunnen optreden. HIV medicatie, ofwel antiretrovirale medicatie, remt op verschillende niveaus de vermenigvuldiging van het virus en wordt op basis hiervan ingedeeld in klassen. De eerste klasse, de nucleoside reverse transcription inhibitors (NRTIs), is al beschikbaar sinds 1987. Echter, bij de bestrijding van HIV met slechts één middel werd al snel duidelijk dat er mutaties in het virus ontstonden die de gevoeligheid voor het middel verminderden. Dit fenomeen wordt HIV resistentie of antiretrovirale resistentie genoemd. In 1996 werden de klassen van non-nucleoside reverse transcription inhibitors (NNRTIs) en protease remmers aan het arsenaal van middelen toegevoegd. Dit resulteerde in een grote doorbraak: patiënten konden worden behandeld met een sterke combinatie van minstens drie middelen waarmee het virus langdurig onderdrukt kon worden. De kans op het ontstaan van HIV resistentie is bij trouw gebruik van triple-therapie sterk

verminderd, maar niet volledig uitgebannen. HIV is een snel delend en snel muterend virus en op de lange termijn blijft het risico op resistentie ontwikkeling bestaan.

Antiretrovirale resistentie in Afrika

Een potentiële keerzijde van het grote succes van HIV behandeling in Sub-Sahara Afrika is de opmars van antiretrovirale resistentie. Het gebrekkige gezondheidszorgsysteem in veel Afrikaanse landen verhoogt dat risico, onder andere vanwege onbetrouwbare medicijnvoorraden en het gebrek aan medisch personeel en ondersteunende diensten, zoals laboratoria. Door deze beperkte laboratorium infrastructuur is het vaak niet mogelijk is om de HIV viral load in het bloed van de patiënt te bepalen. Dit is in tegenstelling tot de situatie in Europa, waar regelmatig gecontroleerd wordt of de viral load onderdrukt blijft. In Westerse landen wordt ook gebruik gemaakt van een HIV resistentie test voor aanvang van behandeling of bij verdenking van therapiefalen, om de gevoeligheid van het virus voor verschillende medicijnen te bepalen. Door de hoge kosten en technische vereisten van deze laboratoriumtests, worden de viral load en HIV resistentie testen niet standaard toegepast in Afrika. Bovendien zijn er, in geval van toxiciteit of therapiefalen, weinig alternatieve medicatieopties (ofwel tweedelijns therapie) beschikbaar.

Resistentieonderzoek

In het geval van virologisch therapiefalen, waarbij het virus blijft delen terwijl de patiënt de medicijnen (al dan niet volledig) heeft ingenomen, kunnen HIV mutaties accumuleren en zal het virus steeds resistenter worden. Dit wordt verworven resistentie genoemd. Behalve het feit dat een patiënt met HIV resistentie minder goed reageert op (eerstelijns) therapie en zo opnieuw AIDS kan krijgen, kan het resistente virus ook overgedragen worden op nieuw-geïnfecteerden. Dit laatste wordt overgedragen resistentie genoemd. Om zicht te krijgen op de mate van HIV resistentie in Afrika, werd in 2006 een grootschalig resistentieonderzoek gestart met de naam PASER, afkorting voor 'PharmAccess African Studies to Evaluate Resistance'. PASER wordt gecoördineerd door de stichting PharmAccess en het Amsterdam Institute for Global Health and Development (AIGHD). Het maakt deel uit van een Nederlands initiatief, het 'Linking African and Asian Societies for an Enhanced Response to HIV/AIDS' ofwel het LAASER programma. De doelstelling van LAASER is om door de opbouw van een netwerk van klinieken en laboratoria bij te dragen aan de ontwikkeling van een kennis- en capaciteitsinfrastructuur op het gebied van HIV resistentie in Afrika en Azië. In de aangesloten klinische centra wordt observationeel onderzoek verricht en de laboratoria richten zich op kwaliteitsgecontroleerde resistentiediagnostiek. Betrokken medici, verpleegkundigen en laboranten krijgen onderwijs over HIV behandeling, resistentiepreventie en de klinische implicaties van resistentie.

Als onderdeel van PASER werden in 13 klinieken in 6 Afrikaanse landen - Zambia, Zuid-Afrika, Oeganda, Kenia, Zimbabwe en Nigeria - circa 3,000 patiënten voor 2 jaar gevolgd na het starten van antiretrovirale behandeling. In deze studie is resistentie voor aanvang en tijdens HIV behandeling gemeten. Tevens werden er 2 studies verricht onder nieuw-geïnfecteerden die nog nooit in aanraking met HIV medicatie waren gekomen om de mate van overgedragen resistentie te bepalen. Naast volwassenen, richtte het onderzoek zich ook op kinderen, een groep patiënten voor wie de HIV behandeling in Afrika veel langzamer op gang is gekomen dan voor volwassenen. De MARCH studie (Monitoring Antiretroviral Resistance in Children) vond plaats in Uganda. De onderzoeken die beschreven worden in dit proefschrift zijn uitgevoerd als deel van de PASER en MARCH studies.

Deel 1: Epidemiologie van overgedragen HIV resistentie

Na de introductie (**hoofdstuk 1**) wordt in deel 1 de epidemiologie van overgedragen HIV resistentie in Kampala, Oeganda en Mombasa, Kenia beschreven. Als onderdeel van PASER zijn in 2009-2010 twee studies verricht onder circa 70 nieuw-geïnfecteerden in deze twee steden (**hoofdstuk 2 en 3**). Terwijl uit eerdere soortgelijke studies gebleken was dat overgedragen resistentie in Afrika minder dan 5% was, laten deze twee onderzoeken zien dat dit percentage is gestegen tot respectievelijk 9% en 13% onder de stedelijke bevolking van Oeganda en Kenia. Deze stijging heeft plaatsgevonden sinds de uitbreiding van de nationale behandelprogramma's in 2000-2003. In **hoofdstuk 4**, hebben we met behulp van een wiskundig model een voorspelling gedaan over hoe de overgedragen resistentie in deze twee steden zich in de toekomst zou kunnen ontwikkelen. Afhankelijk van de hoeveelheid mensen die toegang zullen hebben tot behandeling, zal de prevalentie van overgedragen resistentie naar schatting stijgen tot 12-19% in Oost Afrika. Aangezien de introductie van HIV medicatie in Oost Afrika relatief vroeg heeft plaats gevonden, is de situatie in deze regio een boodschap en waarschuwing voor de toekomst van andere Afrikaanse landen.

Deel 2: Verworven resistentie onder patiënten met therapiefalen

Deel 2 beschrijft de aandachtspunten bij het vervangen van eerstelijns therapie door tweedelijns therapie. In **hoofdstuk 5** blijkt dat artsen, wanneer ze geen HIV viral load kunnen meten, vaker patiënten onterecht tweedelijns therapie voorschrijven dan wanneer ze wel over deze test beschikken. In onze studie had 50% van de patiënten klinische symptomen passend bij therapiefalen, terwijl er geen verhoogde viral load aanwezig was. In deze groep was het mogelijk geweest om patiënten met eerstelijns medicatie te blijven behandelen. Het onnodig wisselen van medicatie brengt extra kosten met zich mee en waarschijnlijk is het dus kostenbesparend om wel een viral load test te doen alvorens tweedelijns therapie te starten. In hoofdstuk 5 zijn ook resistentiepatronen

bestudeerd onder 183 patiënten met virologisch falen en terechte medicatie wissel. De twee eerstelijns medicatie klassen (de NRTIs en NNRTIs) waren grotendeels of geheel uitgeschakeld. Dit betekent dat van de tweedelijns therapie alleen nog de effectiviteit van de derde klasse (de protease remmer) te verwachten is. In **hoofdstuk 6** wordt nader ingegaan op de HIV mutatie patronen van 142 patiënten die na 12 maanden eerstelijns therapie een standaard viral load test kregen. Het blijkt dat als HIV resistentie wordt ontdekt tijdens een jaarlijkse routine controle, er minder complexe mutaties optreden dan wanneer er wordt gewacht tot de patiënt klinische symptomen van therapiefalen vertoont zoals in hoofdstuk 5. Doordat bij de onderzochte groep in hoofdstuk 6 therapiefalen "vroeg" gedetecteerd werd, vond er minder accumulatie van HIV mutaties plaats en bleef de gevoeligheid voor tweedelijns medicatie beter bewaard. De snelheid waarmee resistentie accumulatie plaatsvindt, is onderzocht in **hoofdstuk 7**. In een relatief kleine studie onder 43 patiënten met virologisch falen zijn herhaaldelijke resistentie tests gedaan. Patiënten die bij de laatste test één of meer HIV mutaties hadden voor de NRTI medicijn klasse, hadden deze mutaties in 6.5 maanden verworven. Toekomstige studies zullen moeten uitwijzen met welke frequentie de viral load het beste gemeten kan worden om HIV resistentie accumulatie te voorkomen en klinische uitkomsten te verbeteren.

Deel 3: Uitkomsten van eerste- en tweedelijns therapie

In deel 3 is onderzocht hoe effectief antiretrovirale behandeling is, enerzijds om HIV resistentie te voorkomen en anderzijds om al bestaande HIV resistentie te behandelen. De zogeheten 'Early Warning Indicators', opgesteld door de WHO, zijn bedoeld om HIV resistentie ontwikkeling te voorkomen dan wel vroegtijdig op te sporen **(hoofdstuk 8).** Deze indicatoren worden gebruikt om eigenschappen van HIV klinieken in kaart te brengen, zoals de medicijnvoorraad en de regelmaat waarmee patiënten op afspraken komen. Binnen het PASER netwerk zijn de Early Warning Indicators gemeten en daarmee zijn de kwetsbare onderdelen van de zorg aangetoond. Negen van de dertien klinieken voldeed niet aan de doelstelling voor tenminste één van de indicatoren. In **hoofdstuk 9** is de response op eerstelijns HIV behandeling onderzocht in patiënten met al bestaande of wel pre-existente HIV resistentie. Binnen de PASER studie zijn circa 2600 personsen met eerstelijns medicatie gestart, waaronder 5% met pre-existente resistentie. In deze groep was het risico op therapiefalen en vervolgens verdere resistentieontwikkeling tweemaal zo hoog in vergelijking tot patiënten zonder pre-existente resistentie. Deze bevindingen bevestigen dat het van essentieel belang is om HIV met drie actieve middelen (2 NRTIs en 1 NNRTI) te onderdrukken. **Hoofdstuk 10** laat zien dat de situatie anders is bij het wisselen naar tweedelijns therapie nadat de eerstelijns therapie gefaald heeft. In dit hoofdstuk hebben we aangetoond dat bij 243 patiënten met uitgebreide NRTI resistentie, de protease remmer in het tweedelijns regime in staat is om het virus

opnieuw te onderdrukken). Het is de vraag of de protease remmer ook als monotherapie ingezet zou kunnen worden bij dergelijke patiënten, met als voordeel minder pillen en bijwerkingen en lagere kosten. In de komende jaren zal het antwoord op deze vraag hopelijk gegeven kunnen worden door klinische studies die op dit moment uitgevoerd worden.

Deel 4: Kinderstudies

In deel 4 worden de resultaten van studies onder kinderen gerapporteerd. HIV behandeling bij (jonge) kinderen is complex en een onderbelicht onderzoeksgebied. Een literatuur studie laat zien dat bij kinderen met therapiefalen, uitgebreide resistentie patronen aanwezig zijn (**hoofdstuk 11**). In Afrika betreft dit voornamelijk resistentie voor de NRTI en NNRTI medicatieklassen. In het kader van de MARCH studie in Oeganda, zijn de resistentie patronen in 50 kinderen met eerstelijns therapiefalen beschreven (**hoofdstuk 12**). Bij alle kinderen was er sprake van HIV resistentie, waardoor de gevoeligheid voor de NRTI medicijn klasse ernstig verminderd was. Aangezien er maar een beperkt aantal middelen is geregistreerd voor kinderen, is het heel lastig om actieve medicijnen te vinden voor tweedelijns therapie. De resultaten van zowel het literatuur onderzoek en de MARCH studie maken duidelijk dat nieuwe medicijnen, zonder kruisresistentie, voor kinderen dringend nodig zijn. In **hoofdstuk 13** hebben we onderzocht waarom kinderen in een laat stadium, dat wil zeggen op latere leeftijd en met vergevorderde ziekteverschijnselen, naar de kliniek kwamen. De sterfte onder HIV-geïnfecteerden kinderen is hoog en het is dan ook essentieel dat diagnose en behandeling op jonge leeftijd plaatsvinden. De belangrijkste factoren die voor vertraging zorgen zijn een slechte doorverwijzing van prenatale zorg naar gespecialiseerde kinderklinieken, hoge transportkosten en angst en onwetendheid van de verzorger van het kind. In hoofdstuk 13 is geen HIV resistentie gemeten, maar we kunnen wel aannemen dat de factoren die belemmerend werken bij de toegang tot zorg ook invloed hebben op therapietrouw na het starten van behandeling.

Hoofdstuk 14, de discussie, onderstreept het feit dat aandacht voor HIV resistentie een lange termijn visie vergt. In de wereldwijde strijd tegen HIV hebben de preventie van nieuwe infecties onder volwassenen en het elimineren van de transmissie van moeder naar kind de grootste prioriteit. Daarnaast is levensreddende behandeling nodig voor degenen die al HIV-geïnfecteerd zijn. Studies in dit proefschrift tonen aan dat er toename is van HIV resistentie in sub-Sahara Afrika. Gezien het feit dat deze toename een negatieve invloed heeft op de standaard eerstelijns medicatie, doen we een vijftal aanbevelingen om de effectiviteit van HIV behandeling te waarborgen voor volwassenen en kinderen. Ten eerste moeten Afrikaanse gezondheidszorg systemen verbeterd worden om aan een toenemend aantal mensen zorg te kunnen leveren. De 'Early Warning

Indicators' kunnen gebruikt worden om er voor te zorgen dat de voorzieningen van een HIV-kliniek, zoals de medicijnvoorraad en patiënten administratie, aan minimum eisen voldoen. Ten tweede zou een goedkope viral load test geïntroduceerd kunnen worden voor het regelmatig controleren van patiënten tijdens de behandeling. Gezien recente technologische ontwikkelingen is het mogelijk geworden om een bloedmonster op kamertemperatuur te bewaren en te verzenden. Op deze manier kunnen de testkosten verminderd worden. Ten derde zou HIV resistentie onderzoek geïntegreerd moeten worden in de nationale HIV zorg. Het bepalen van HIV resistentie voor individuele patiënten is op dit moment nog te kostbaar en daarom zouden deze onderzoeken gedaan moeten worden onder representatieve populaties voor aanvang van de HIV behandeling. Een vierde manier om te reageren op HIV resistentie is het aanpassen van de behandelrichtlijnen op basis van de uitkomst van lokale of regionale HIV resistentie studies. Zo kan het nodig zijn om in bepaalde populaties of regio's met hoge HIV resistentie, de eerstelijns medicatie te veranderen. Tenslotte is het van groot belang dat de beschikbaarheid van protease remmers en andere tweedelijns medicatie toeneemt. De lokale productie van generieke medicijnen zal moeten worden versterkt en er zal opnieuw met de farmaceutische industrie moeten worden onderhandeld om forse prijs reducties te realiseren.

HIV medicatie is nog steeds niet voor iedereen beschikbaar in Afrika. Duurzame investeringen zullen nodig zijn om een toenemend aantal mensen te blijven behandelen in de komende jaren. Om de effectiviteit op de lange duur te waarborgen is het nodig om de kwaliteit van behandelprogramma's in Afrika te verbeteren en strategieën te ontwikkelen om HIV resistentie te meten, te voorkomen en te behandelen.