UNIVERSITY OF AMSTERDAM

UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Drug-resistant HIV-1 in sub-Saharan Africa: clinical and public health studies

Hamers, R.L.

Publication date
2013

Link to publication

Citation for published version (APA):
Hamers, R. L. (2013). *Drug-resistant HIV-1 in sub-Saharan Africa: clinical and public health studies*. [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

Samenvatting (Summary in Dutch)

HIV/AIDSBEHANDELING IN AFRIKA

Afrika ten zuiden van de Sahara wordt wereldwijd het hardst getroffen door het humane immunodeficiëntievirus (hiv), de veroorzaker van aids (*acquired immunodeficiency syndrome*). Wereldwijd zijn er naar schatting 34 miljoen mensen met hiv geïnfecteerd, van wie bijna 23 miljoen in Afrika. Aids is het gevolg van een sterk verzwakt afweersysteem doordat het virus een belangrijke groep witte bloedcellen, de *CD4+ lymfocyten*, infecteert en uitschakelt. Hiv-behandeling met een combinatie van tenminste drie hivremmers, de zogenaamde antiretrovirale combinatietherapie (ART), zorgt ervoor dat de virusvermenigvuldiging wordt onderdrukt waardoor het immuunsysteem zich kan herstellen. Sinds 1996 heeft ART het welzijn en de levensverwachting van mensen met hiv/aids spectaculair verbeterd. Sociale mobilisatie, sterke politieke wil en aanzienlijke internationale donorsteun hebben ertoe geleid dat in het voorbije decennium hiv-behandeling op grote schaal beschikbaar is gekomen in Afrika. Dit is één van de grootste successen in de geschiedenis van de moderne geneeskunde. Naar schatting hebben nu vijf miljoen hiv-geïnfecteerde Afrikanen toegang tot levensreddende behandeling. Dit is nog steeds pas de helft van alle mensen die de behandeling urgent nodig hebben.

Bij gebrek aan financiële middelen, mankracht en infrastructuur, vindt hiv-behandeling in ontwikkelingslanden plaats volgens vereenvoudigde richtlijnen, met gestandaardiseerde eerstelijns en tweedelijns medicijncombinaties en slechts beperkte monitoring van de therapie. Dit is in tegenstelling tot de situatie in ontwikkelde landen, waar regelmatige controle van de *virale lading* in het bloed wordt gebruikt om te beoordelen of de behandeling nog effectief is, en waar de keuze van de optimale medicijncombinatie wordt bepaald op geleide van een hiv-resistentietest. De standaard combinatietherapie in ontwikkelingslanden bestaat uit een eerstelijn van twee zogeheten *nucleoside reversetranscriptaseremmers* (NRTI) en een *non-NRTI* (NNRTI), en –als de eerstelijn faalt– een tweedelijn van twee NRTIs en een *ritonavir-boosted proteaseremmer* (bPI).

THERAPIERESISTENTIE

Gezien de snelle toename van het aantal hiv-patiënten in Afrika op behandeling, zullen er naar verwachting ook steeds meer mensen op een zeker moment *therapiefalen*

ontwikkelen. Therapiefalen kan leiden tot het ontstaan van mutaties in het virus die de gevoeligheid voor het medicijn verminderen. Dit fenomeen wordt *resistentie* genoemd. De kans op het ontstaan van resistente hiv-varianten is bij nauwkeurig en consequent gebruik van de combinatietherapie sterk verminderd, maar omdat hiv een virus is dat snel deelt en muteert blijft het risico van resistentieontwikkeling (*verworven* of *secundaire* resistentie) bestaan. Andere personen kunnen op hun beurt worden geïnfecteerd met een dergelijk resistent virus, wat *overgedragen* of *primaire* resistentie wordt genoemd. Hiv-resistentie kan snel de kop opsteken als gezondheidszorgsystemen slecht functioneren, voornamelijk als gevolg van therapieonderbrekingen door bevoorradingsproblemen, het niet consequent innemen van alle pillen, en het te laat op het spoor komen van therapiefalen, omdat de test om de viruslading in het bloed te meten veelal niet voorhanden is. De mogelijke opkomst en verspreiding van hiv-resistentie in Afrika heeft vooralsnog weinig aandacht gekregen.

DOELSTELLINGEN PROEFSCHRIFT

Dit proefschrift betreft onderzoek naar klinische, epidemiologische en volksgezondheidsaspecten van hiv-resistentie in Afrika. De doelstellingen zijn het beschrijven van de epidemiologie van primaire resistentie na de snelle uitbreiding van hiv-behandeling, het bestuderen van de effecten van pre-therapie resistentie op de effectiviteit van eerstelijns- en tweedelijnsbehandeling, en het bestuderen van de resistentiepatronen in patiënten met therapiefalen van de eerstelijn of tweedelijn. De studies beschreven in dit proefschrift zijn uitgevoerd in een nieuw surveillancenetwerk in Afrika (*PharmAccess African Studies to Evaluate Resistance*, PASER), dat zich ten doel stelt om de regionale kennis- en capaciteitsinfrastructuur te verbeteren op het gebied van hiv-resistentie, samen met haar zusternetwerk in Azië. PASER bestaat uit hiv-behandelklinieken, medische laboratoria en onderzoeksgroepen in Kenia, Nigeria, Oeganda, Zambia, Zimbabwe en Zuid-Afrika.

Als inleiding geven we een overzicht van de hiv-resistentiegegevens in Afrika die voorhanden waren voor de start van het promotieonderzoek (voor 2008) (**Hoofdstuk 2**), inclusief een illustratieve patiëntcasus (**Hoofdstuk 3**). In **Hoofdstuk 4** introduceren we het PASER-Monitoring (PASER-M) cohort, bestaande uit 2985 hiv-geïnfecteerde volwassenen die met eerstelijns of tweedelijns behandeling startten tussen maart 2007 en september 2009 in 13 klinieken in de bovengenoemde zes landen.

RESULTATEN BESCHREVEN IN DIT PROEFSCHRIFT

Deel I: Primaire HIV resistentie

In **Hoofdstuk 5** beschrijven we dat bij hiv-geïnfecteerde mensen in Lusaka, Zambia, vóór het starten van eerstelijns ART, hiv-resistentie aanwezig was bij slechts 5% van hen die nog nooit een hiv-remmer hadden gebruikt. Echter, van de mensen die al eerder hiv-remmers ter behandeling of profylaxe hadden gebruikt, had al 16% een resistent virus.

In **Hoofdstuk 6** beschrijven we dat primaire resistentie, en dan vooral NNRTI-resistentie, werd gevonden bij 5.6% van 2436 onbehandelde hiv-geïnfecteerde personen afkomstig uit 11 gebieden in Kenia, Nigeria, Zuid-Afrika, Oeganda, Zambia en Zimbabwe. De prevalentie van primaire resistentie bleek aanzienlijk hoger in Oeganda (12%), waar hiv-remmers tenminste vijf jaar eerder dan in omliggende landen beschikbaar kwamen, dan in de andere vijf landen (<5%). Onze schatting is dat primaire resistentie gemiddeld per jaar met 38% (35% specifiek voor NNRTI-resistentie) toeneemt in deze groep patiënten na het lokaal beschikbaar komen van hiv-behandeling.

In **Hoofdstuk 7** rapporteren we dat, tien jaar na het beschikbaar komen van hiv-behandeling in Kampala, Oeganda, er één van iedere elf mensen die een nieuwe hiv-infectie oplopen geïnfecteerd wordt met een resistent virus. Deze studie was een van de eerste die een toename van primaire resistentie liet zien tussen herhaalde prevalentiemetingen (0% in 2006-2007) binnen eenzelfde gebied in Afrika.

Een meta-analyse van alle tot nu toe beschikbare gegevens over primaire resistentie (totaal 26102 onbehandelde personen uit 42 landen), inclusief die van PASER (9% van het totaal en 17% van alle Afrikanen), laat zien dat primaire resistentie een groeiend probleem is in Oost- en Zuidelijk Afrika. De toename van NNRTI-resistentie is van bijzonder belang, omdat deze groep medicijnen de hoeksteen is van de huidige eerstelijns therapie.

Deel II: Antiretrovirale therapie en secundaire HIV resistentie

In **Hoofdstuk 8** laten we zien dat de aanwezigheid van pre-therapie resistentie tegen (een of meer medicijnen van) de standaard eerstelijn de kans op therapiefalen meer dan verdubbelt en leidt tot meer resistentiemutaties. Dientengevolge kreeg 70% van de studiedeelnemers bij wie pre-therapie resistentie was vastgesteld (dat wil zeggen 5% van de gehele studiepopulatie) een suboptimale eerstelijns therapie. Deze bevindingen benadrukken dat het van groot belang is dat de eerstelijn tenminste drie werkzame medicijnen bevat.

We rapporteren hoge frequenties van accumulatie van NRTI- en NNRTI-resistentiemutaties bij patiënten met langdurig therapiefalen (**Hoofdstuk 10**), terwijl we bij patiënten met kortdurend therapiefalen beduidend minder complexe resistentiepatronen waarnamen (**Hoofdstuk 9**). Onze observationele studies laten zien dat frequente monitoring van de viruslading de accumulatie van resistentiemutaties kan beperken en daarmee de gevoeligheid van hiv voor de standaardtherapieën behoudt. We gaan in **Hoofdstuk 10** verder in op de gevolgen van de wijze waarop de effectiviteit van de behandeling wordt geëvalueerd. Bij patiënten van wie de behandelcombinatie werd gewijzigd (*geswitcht*) van eerstelijn naar tweedelijn vanwege het vermoeden van therapiefalen op basis van alleen de klinische symptomen en het CD4-getal (en niet de viruslading in bloed) bleek deze switch bij ongeveer de helft onnodig te zijn (want de virusreplicatie was onderdrukt). Dit leidt tot kostenstijging, meer bijwerkingen en minder behandelopties (zie ook **Hoofdstuk 14**).

In **Hoofdstuk 11** laten we zien dat *empirische* tweedelijns therapie bestaande uit een bPI en twee NRTIs effectief de virusreplicatie kan onderdrukken, zelfs in aanwezigheid van uitgebreide NRTI-resistentie.

Deel III: Volksgezondheid

Hoofdstuk 12 beschrijft relevante praktijkervaringen in de ontwikkelingsfase van het PASER-netwerk. De duurzaamheid van het PASER-netwerk staat onder druk door beperkte financiële middelen, de noodzaak tot voortdurende educatie, kwetsbare zorgsystemen en een dringende behoefte aan vereenvoudigde en goedkopere diagnostische testen.

In **Hoofdstuk 13** rapporteren we de evaluatie van de zogeheten *Early Warning Indicators (EWI)* voor hiv-resistentie, ontwikkeld door de Wereldgezondheidsorganisatie, in het PASER netwerk (2007-2010). Bij de EWIs wordt gebruik gemaakt van routinematig verzamelde patiëntgegevens per kliniek die zijn geassocieerd met hiv-resistentie. Bijvoorbeeld, 11 van de 13 klinieken schreven correcte eerstelijnscombinaties voor aan alle patiënten; 12 van de 13 klinieken haalden de doelstelling wat betreft patiëntretentie (meer dan 80% van de patiënten) en virusonderdrukking (meer dan 70% van de patienten) in het eerste behandeljaar. Negen van de dertien klinieken voldeden niet aan de doelstelling voor één or meer van de indicatoren. Door kwetsbaarheden bloot te leggen in het functioneren van behandelprogramma's, kan de kwaliteit van zorg worden verbeterd.

Hoofdstuk 14 is een kosteneffectiviteitsanalyse van verschillende strategieën van therapiemonitoring. We tonen aan dat monitoring op basis van alleen de viruslading

(zonder het CD4-getal) belangrijke (15-30%) kostenbesparingen kan opleveren, ten opzichte van monitoring op basis van klinische beoordeling en het CD4-getal, omdat op deze wijze onnodige, dure *switches* kunnen worden voorkomen.

Hoofdstuk 15 is een literatuurstudie naar de bruikbaarheid van *dried blood spots* op filterpapier voor het meten van de viruslading en resistentiemutaties. Op basis van de in 2009 beschikbare gegevens, concludeerden we dat het meten van viruslading en resistentiemutaties van filterpapier mogelijk is, maar dat het beperkte testvolume ten koste gaat van de analytische gevoeligheid en dat opslag en transport bij hoge temperatuur en luchtvochtigheid de betrouwbaarheid van de testen negatief beïnvloedt.

Hoofdstuk 16 is een kritische beschouwing van de wijze waarop de toename van hiv-resistentie in Afrika een potentiële bedreiging vormt voor de wereldwijde aidsbestrijding. Het streven naar universele toegang tot hiv-behandeling is nog steeds de hoogste prioriteit. Daarnaast is het noodzakelijk om het functioneren van nationale hiv-behandelprogramma's te verbeteren met betrouwbare aanvoersystemen, beschikbaarheid van tests voor de viruslading en tweedelijnstherapie en degelijke surveillancesystemen voor hiv-resistentie. Deze extra investeringen nu zullen op de langere termijn lonend blijken.

TOEKOMSTPERSPECTIEF

In de eerste plaats zal internationale steun essentieel blijven om het doel te bereiken van universele toegang tot hiv-behandeling en verbetering van de kwaliteit van zorg in Afrika. PASER heeft, samen met andere initiatieven, aangetoond dat hiv-therapieresistentie in opkomst is na de grootschalige uitbreiding van behandelprogramma's. Dit nieuwe probleem kan leiden tot afname van de behandelmogelijkheden, toename van de kosten en hogere sterfte, en vormt daardoor een potentiële bedreiging voor de wereldwijde aidsbestrijding. Toekomstige hiv-behandelrichtlijnen voor ontwikkelingslanden moet rekening gaan houden met de meest recente, lokale gegevens over therapieresistentie.

Routinematige monitoring van de viruslading in het bloed verdient aanbeveling, omdat de accurate en vroegtijdige identificatie van patiënten met virologisch therapiefalen resistentieaccumulatie en onnodig switchen voorkomt, en hierdoor kostenbesparingen kan opleveren. Het verdient overweging om aangepaste eerstelijns behandeling met een bPI te introduceren in populaties met een hoge prevalentie van primaire NNRTI-resistentie, maar het is op dit moment onduidelijk bij welke grens een dergelijke

interventie kosteneffectief is. Meer studies in andere gebieden en subpopulaties zijn nodig om de evolutie van primaire resistentie in de tijd te bestuderen. Periodieke resistentiestudies, op basis van EWIs en resistentietesten, dienen te worden geïntegreerd in de routinematige kwaliteitsevaluatie van behandelprogramma's. De capaciteit voor resistentiediagnostiek in de regio moet worden uitgebreid om deze resistentiestudies mogelijk te maken. Kosteneffectiviteitsstudies zijn nuttig om te bepalen hoe we diagnostische tests en medicijnen zo optimaal mogelijk kunnen gebruiken.

CONCLUSIE

Grootschalige hiv-behandeling in Afrika heeft in het voorbije decennium miljoenen levens gered. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat hiv-resistentie in opkomst is na de uitbreiding van hiv-behandeling. Om duurzame hiv-behandeling in ontwikkelingslanden te waarborgen, is er een dringende behoefte aan meer financiële middelen en verbetering van de infrastructuur. Internationale organisaties, nationale overheden, behandelprogramma's en donoren moeten zich gezamenlijk inspannen om het functioneren van HIV behandelprogramma's te verbeteren en daarmee op de lange termijn de effectiviteit van de huidige beschikbare behandelcombinaties te behouden.