

Behandeling van kinderen met hiv in sub-Sahara Afrika: virologische suppressie en resistentie

Prevention, suppression and resistance: antiretroviral treatment for children with HIV in Sub-Saharan Africa

Dr. R.S. Boerma

SAMENVATTING

Op 24 maart 2017 promoveerde mw. dr. R.S. Boerma aan de Universiteit van Amsterdam op het proefschrift 'Prevention, Suppression and Resistance: Antiretroviral Treatment for Children with HIV in Sub-Saharan Africa'. Het onderzoek werd verricht onder leiding van promotores prof. dr. T. Rinke de Wit (Amsterdam Insti-

tute for Global Health and Development) en prof. dr. M. Boele van Hensbroek (Global Child Health Group, AMC) en copromotores dr. J. Calis (Global Child Health Group, AMC) en mw. dr. K. Sigaloff (Amsterdam Institute for Global Health and Development). In dit artikel worden de belangrijkste bevindingen besproken. (TIJDSCHR INFECT 2017;12(3):93-4)

INLEIDING

Steeds meer kinderen met hiv in Afrika hebben toegang tot antiretrovirale therapie (ART). Hiermee is echter ook de kans op het ontstaan van resistentie tegen ART ('HIV drug resistance') de afgelopen jaren toegenomen. Vergeleken met volwassenen hebben kinderen een verhoogd risico op het ontwikkelen van resistentie, onder andere door de beperkte beschikbaarheid van kindvriendelijke medicijnen, de vaak moeizame therapietrouw en door perinatale blootstelling aan ART. In dit proefschrift hebben we de klinische en virologische uitkomsten van kinderen op ART in Afrika en het voorkomen van HIV drug resistance onder deze kinderen geëvalueerd.

COHORTSTUDIES

In twee cohortstudies in Oeganda en Nigeria hebben we zo'n 500 hiv-geïnfecteerde kinderen die startten met ART gevolgd voor een periode van twee jaar. Bij alle kinderen werd bij de start van ART en elke zes



maanden gedurende follow-up de viral load bepaald en resistentietesten gedaan als de viral load boven de 1000 copies/ml was.

Zowel in Nigeria als in Oeganda toonden we bij één op de zes kinderen virus aan met resistentie tegen eerstelijns-ART, nog vóódat zij gestart waren met ART ('pretreatment HIV drug resistance', PDR). De eerste lijn in deze landen bestond bij de start van deze studie (2010) uit twee nucleoside reverse transcriptase remmers

Correspondentie richten aan: mw. dr. R.S. Boerma, Amsterdam Institute for Global Health and Development & Global Child Health Group, AMC, postbus 22700, 1100 DE, Amsterdam, e-mailadres: r.boerma@aighd.org.

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: hiv, kinderen, sub-Sahara Afrika.

Keywords: children, HIV, Sub Saharan Africa.

(‘nucleoside reverse transcriptase inhibitors’, NRTI’s) en één non-NRTI. Voor jonge kinderen van wie bekend was dat zij eerder blootgesteld waren aan ART voor de preventie van moeder-kind-transmissie (PMTCT) bestond de eerste lijn uit twee NRTI’s en een proteasemremmer (PI). Sinds 2013 schrijven de WHO-richtlijnen voor dat alle kinderen onder de drie jaar een regime met een PI in plaats van een NNRTI moeten krijgen, onafhankelijk van eventuele PMTCT-blootstelling. Door de hoge kosten van PI’s is dit in veel Afrikaanse landen echter nog altijd niet geïmplementeerd.

Na twee jaar follow-up voldeed 33% van de kinderen in ons cohort in Oeganda en Nigeria aan de definitie voor therapiefalen (tweemaal een viral load >1000 copies/ml of overlijden). De aanwezigheid van PDR was de belangrijkste voorspeller voor therapiefalen en vergrootte de kans hierop met 7 tot 15 maal.²

In Oeganda startten 64 kinderen met tweedelijns therapie, bestaande uit een PI en twee NRTI’s. Na twee jaar had 20% van de kinderen therapiefalen. Geen van deze kinderen droeg echter een virus bij zich met resistentie tegen PI’s. Dit betekent dat de reden voor therapiefalen waarschijnlijk een gebrek aan therapietrouw was en niet de ontwikkeling van resistentie tegen tweedelijns-middelen. Aangezien er in Afrika nauwelijks derdelijns-medicatie beschikbaar is, is dit een gunstige uitkomst. Langdurige therapieontrouw zal echter uiteindelijk toch leiden tot de ontwikkeling van resistentie tegen PI’s en maatregelen om therapietrouw te verbeteren zijn dan ook hard nodig.³

LITERATUURONDERZOEK

In een meta-analyse over PDR bij kinderen in sub-Sahara Afrika vonden we dat de prevalentie van PDR hoog is en toeneemt. Bij kinderen met eerdere PMTCT-blootstelling had 43% PDR. Van de kinderen zonder PMTCT-blootstelling was dit 13% en in deze groep kinderen nam bovendien de prevalentie van PDR significant toe, van 0% in het jaar 2004 tot 27% in 2013.⁴

In een tweede meta-analyse hebben we gekeken naar het aantal kinderen dat virologische suppressie bereikt op eerstelijns ART in ontwikkelingslanden. De zogeheten 90-90-90 targets van UNAIDS stellen onder andere dat in het jaar 2020 90% van alle mensen op ART virologische suppressie moet bereiken.¹ In onze meta-analyse vonden wij dat na twaalf maanden op eerstelijns ART slechts 65-73% van de kinderen een onderdrukte viral load onder de 1000 copies/ml had.⁵

CONCLUSIES

Sinds het begin van dit millennium zijn er enorme stappen gezet in de strijd tegen hiv/aids wereldwijd. Dit profeschrift laat echter zien dat de resultaten van kinderen op ART in sub-Sahara Afrika nog altijd zorgelijk zijn. Het aantal kinderen dat virologische suppressie bereikt met eerstelijnsbehandeling (65-73%) is nog ver onder de UNAIDS-doelstelling van 90% en is ook een stuk lager dan de 85% die bij volwassenen behaald wordt.⁶ De stijgende prevalentie van PDR is een groot probleem dat in de toekomst steeds urgenter zal worden. Gezien de hoge mate van resistentie tegen NNRTI’s is het van groot belang dat de WHO-richtlijnen van eerstelijnsbehandeling met een PI voor jonge kinderen gevolgd worden. Integraseremmers zullen in de toekomst mogelijk een oplossing kunnen bieden voor kinderen met HIV drug resistance, maar deze middelen zijn nog nauwelijks in Afrika beschikbaar. Om kinderen met hiv in Afrika adequaat te behandelen is een combinatie nodig van betere, potentere medicijnen, betere beschikbaarheid van deze medicijnen voor kinderen in ontwikkelingslanden en betere patiëntvriendelijke zorg. Alleen op die manier kan een gezonde toekomst voor een generatie kinderen en jongvolwassenen op dit continent gerealiseerd worden.

REFERENTIES

1. UNAIDS. 90-90-90: On the right track towards the global target. 2016. http://www.cfenet.ubc.ca/sites/default/files/uploads/IAS2016/90_90_90_Progress_ReportFINAL.pdf (geraadpleegd op Sept 6, 2016).
2. Boerma RS, Boender TS, Sigaloff KCE, et al. High levels of pre-treatment HIV drug resistance and treatment failure in Nigerian children. *J Int AIDS Soc* 2016;19:1-8.
3. Boerma RS, Kityo C, Boender TS, et al. Second-line HIV Treatment in Ugandan Children: Favorable Outcomes and No Protease Inhibitor Resistance. *J Trop Pediatr* 2016; epub ahead of print.
4. Boerma RS, Sigaloff KCE, Akanmu AS, Inzaule S, Hensbroek MB Van, Wit TFR De. Alarming increase in pretreatment HIV drug resistance in children living in sub-Saharan Africa : a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:365-71.
5. Boerma RS, Boender TS, Bussink AP, et al. Suboptimal Viral Suppression Rates Among HIV-Infected Children in Low- and Middle-Income Countries : A Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016;63:1645-54.
6. Boender TS, Sigaloff KCE, McMahon JH, et al. Long-term Virological Outcomes of First-Line Antiretroviral Therapy for HIV-1 in Low- and Middle-Income Countries : A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015;61:1453-61.

ONTVANGEN 22 APRIL 2017, GEACCEPTEERD 4 MEI 2017.