

Evaluation of HIV-1 viral load and genotypic resistance assays for resource-limited settings

Kim Steegen

Promotoren: Marleen Temmerman, Chris Verhofstede

Vakgroep Uro-Gynaecologie, Universiteit Gent

Verdediging: 17 december 2007

Ondanks wereldwijde inspanningen voor de preventie van HIV infectie en het verbeteren van de beschikbaarheid van AIDS remmers, blijft HIV/AIDS de belangrijkste infectieuze doodsoorzaak ter wereld. Eind 2007 werden al meer dan 33 miljoen mensen getroffen door HIV/AIDS, waaronder 2.5 miljoen nieuwe infecties. Sub-Saharisch Afrika blijft het meest getroffen gebied. Het gebruik van AIDS remmers doet de HIV gerelateerde mortaliteit enorm dalen, maar wereldwijd hebben slechts 28% van de mensen die therapie nodig hebben, ook toegang tot de medicatie. De uitbreiding van wereldwijde beschikbaarheid van ART moet een prioriteit blijven, maar de testen die nodig zijn om de respons op de behandeling te meten zijn minstens even belangrijk. Het meten van de virale lading en het opsporen van resistentie zijn standaard testen in ontwikkelde landen. Het gebruik van deze testen in ontwikkelingslanden blijft echter beperkt door de hoge kost en het gebrek aan goed uitgeruste laboratoria. Daarom is er een hoge nood om eenvoudige en betaalbare alternatieven voor de huidige virale lading en resistentietesten te ontwikkelen en te valideren, die dan geïmplementeerd kunnen worden in ontwikkelingslanden.

De WGO erkent de nood voor virale ladingstesten en pleit voor het gebruik van eenvoudige, goedkope en accurate testen. Daarom besloten we om het nut van de ExavirLoad (Cavidi) en de Generische HIV virale lading (Biocentric), twee alternatieve virale ladingstesten te evalueren in Mombasa, Kenia. Onze studie toonde aan dat beide testen goed correleerden met de Amplicor HIV-1 Monitor v1.5 (Roche), maar dat de specificiteit niet altijd ideaal was. Beide testen kunnen echter waardevol zijn voor het bepalen van virale lading in ontwikkelingslanden, maar moeten ter plaatse grondig geëvalueerd worden voor implementatie.

De accumulatie van verschillende met resistentie geassocieerde mutaties, is niet enkel een probleem voor de individuele patiënt, maar verhoogt ook het risico op overdracht van resistent virus en dus de verspreiding van resistentie in de populatie. Er is bijgevolg nood aan betaalbare genotypische resistentietesten. De hoge gevoeligheid van onze 'in-house' genotypische test laat de gecombineerde detectie van plasma HIV-1 en opsporing van resistentiemutaties toe.

Het wijdverspreide gebruik van testen voor virale lading en genotypering in ontwikkelingslanden is niet enkel gelimiteerd door de hoge kostprijs, maar ook door het gebrek aan infrastructuur. Eén van de uitdagingen is het garanderen van een koude keten die nodig is voor het bewaren en transporteren van bloedstalen. In dit opzicht hebben we de 'in-house' test voor resistentiebepaling aangepast voor gebruik van cellulair DNA uit droge bloed spots (DBS). We konden aantonen dat het extraheren en vervolgens genotyperen van HIV DNA uit DBS mogelijk is. De resultaten zijn bruikbaar voor epidemiologische studies, zoals het analyseren van de HIV subtype-verspreiding en van de algemene verspreiding van resistentiemutaties. Maar voor het opvolgen van individuele patiënten, geeft het genotyperen van RNA meer informatie dan voor DNA, vooral bij vroeg therapiefalen.

Ondanks het gebrek aan goede laboratoriumtesten om behandelde patiënten op te volgen, zijn de inspanningen om AIDS remmers meer toegankelijk te maken voor HIV-patiënten in ontwikkelingslanden niet zonder resultaat. In Mombasa vonden we dat 86.2% van de patiënten, die minstens 6 maanden behandeld werden, een niet detecteerbare virale lading bereikten. Nochtans is het aantal falende patiënten met resistentie zorgwekkend. In onze studie ontwikkelden 87.5% van de patiënten met een detecteerbare virale lading resistentie tegen reverse transcriptase inhibitoren. Het feit dat 62.5% van de falende patiënten resistentie ontwikkelden tegen meerdere klassen van geneesmiddelen is nog meer verontrustend. Dit zal een belangrijke invloed hebben op toekomstige therapie mogelijkheden, vooral omdat er in ontwikkelingslanden slechts een beperkt aantal geneesmiddelen beschikbaar zijn voor tweedelijns therapie. Regelmatige metingen van de virale lading kunnen de accumulatie van resistentie beperken en kunnen, in combinatie met verbeterde therapietrouw, de kans om de patiënten langer op een eerstelijns therapie te houden, verhogen.

Ondanks de beperkte mogelijkheden om patiënten op therapie op te volgen in ontwikkelingslanden, moeten we de universele beschikbaarheid van AIDS remmers blijven promoten. Anderzijds blijft de nood aan betaalbare virale lading en resistentietesten enorm hoog. Onderzoekers en commerciële firma's moeten blijven volharden in hun zoektocht naar goedkope laboratoriumtesten om HIV geïnfekteerde patiënten op therapie op te volgen. Bovendien moeten meer generische geneesmiddelen beschikbaar gemaakt worden in ontwikkelingslanden om de zorg voor HIV geïnfekteerden wereldwijd verder te verbeteren.