

Emergence of Acquired HIV-1 Drug Resistance Almost Stopped in Switzerland: A 15year Prospective Cohort Analysis

Scherrer A et Al.; Clinical Infectious Diseases, Mai 2016 (2016:62; 1310-1316)

Hintergrund :

- Resistenzen auf antiretrovirale Medikamente stellen ein wesentliches Hindernis für erfolgreiche Therapie dar und limitieren die Therapiemöglichkeiten
- Sehr limitierte Therapiemöglichkeiten und häufige Monotherapien in den 90er Jahren versus Erhältlichkeit von deutlich potenteren Medikamenten und neuen Medikamentenklassen im letzten Jahrzehnt
- Fragestellung: Monitoring der Resistenzlage

Methode:

- Auswertung der Genotypischen Resistenztestung (GRT) von ART-erfahrenen Patienten der SHCS von 1999 – 2013, vergleichend gruppiert nach «Behandlungs-Epochen»
- Einschlusskriterien: ≥ 1 study visit zwischen 01/1999 und 12/2013
- Ausschlusskriterium: ART-Start vor Kohorten-Einschluss mit ungenügender Information über vorangegangene Therapie und viral load
- Resistenzprüfungen aus SHCS drug resistance database sowie zwecks Prävalenz-Schätzung aus der BSV database (alle Resistenztestungen in der Schweiz 2003 – 2013)
- Gruppierung der Patienten gemäss Beginn der ART:
vor 01/1999 (meist Ein-Klassen-Therapie: 1 bis 2 NRTI oder unboosted PI)
01/1999 – 12/2006 (meist cART: 2NRTI + PI/r oder NNRTI)
nach 12/2006 (cART ; neu Darunavir, Raltegravir)
- Prävalenzschätzung Medikamentenresistenz: Resistenzdaten aller Patienten *mit* GRT extrapoliert auf Patienten *ohne* GRT mittels Risikostratifizierung:
high-risk: Ein-Klassen-Therapie (1 oder 2 NRTI) ≥ 28 Tage oder dokumentierte virological failure (HIV-RNA >500 Kopien/mL) mit darauffolgender Therapie-Änderung
low-risk: supprimierte Viruslast (ohne Therapieänderung)
unknown risk: verbleibende Patienten

Resultate:

Characteristics	All (n = 11 084)	Year of First ART Initiation		
		Before 1999 (n = 3730)	1999–2006 (n = 3910)	2007–2013 (n = 3444)
NNRTI resistance	1120 (10.1)	667 (17.9)	326 (8.3)	127 (3.7)
NRTI resistance	2794 (25.2)	1994 (53.5)	621 (15.9)	179 (5.2)
PI resistance	1409 (12.7)	1058 (28.4)	271 (6.9)	80 (2.3)
1-Class resistance	1520 (13.7)	876 (23.5)	377 (9.6)	267 (7.8)
2-Class resistance	1198 (10.8)	809 (21.7)	329 (8.4)	60 (1.7)
3-Class resistance	470 (4.2)	399 (10.7)	63 (1.6)	8 (0.2)
4-Class resistance	14 (0.1)	12 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)

Kalkulation verbleibender Therapieoptionen:

- Berechnung Genotypic sensitivity score (nach Stanford Algorithmus) für jede GRT (3005 für Protease/RT, 335 für Integrase)
- Kombination 2 bester NRTI mit bestem NNRTI *oder* bestem PI: 87.5% aller Patienten mit GSS ≥ 2
- Kombination 2 bester NRTI mit bestem NNRTI *und* bestem PI: 96.7% aller Patienten mit GSS ≥ 2
- 93 Patienten mit GSS < 2 in 4-Medikamenten-Kombination; 34 davon mit GTR für Integrase; 3 davon keine sensible INI

-

Konklusion:

- Bestätigung des Trends zu rückläufiger Prävalenz von ART-Resistenz in resource-rich settings
- Resistenz bei ART ist *grossenteils* ein Relikt der Ära vor Kombinationstherapie und first-line-Therapien mit Medikamenten mit niedriger Resistenzbarriere (in der Schweiz)
- Aktuelle Prävalenz von Resistenzen bei Neudiagnosen (2006-2013) 8.1%, unter Therapie 9.7%
- Praktisch keine Entwicklung von 3-Klassen-Resistenzen unter neuen Therapien

Diskussion:

- Hoch repräsentativ für die Schweiz (seit 1996 ca. 80% aller Neudiagnosen in SHCS eingeschlossen, zudem Prävalenzschätzung unter Einbezug der GRT von nicht-eingeschlossenen Patienten)
- jedoch nicht auf andere Verhältnisse übertragbar (resource-limited settings, andere Versorgungssysteme auch in Europa): ältere Medikamente, tiefe Resistenzbarriere, spätere Präsentation bei virological failure