

HAART bij hiv-1-geïnfekteerde kinderen: 10 jaar klinische ervaring

Auteur H.J. Scherpbier

Trefwoorden aids, HAART, hiv-1, kinderen

Samenvatting

Op 18 oktober 2006 promoveerde mw. drs. H.J. Scherpbier aan de Universiteit van Amsterdam op het proefschrift getiteld 'HAART in HIV-1-infected children: 10 years of clinical experience'. Zij

deed dit onder begeleiding van promotor prof. dr. T.W. Kuijpers. Hieronder zijn de belangrijkste bevindingen van het onderzoek weergegeven.

(Tijdschr Infect 2007;2:111-3)

Inleiding

De behandeling van hiv-geïnfekteerde kinderen heeft in de afgelopen 10 jaar een enorme ontwikkeling doorgemaakt door de introductie van 'highly active antiretroviral therapy' (HAART). Tot vóór 1997 werden kinderen behandeld met 1 of 2 antiretrovirale middelen uit de groep van nucleoside reversetranscriptase-inhibitoren (NRTI's), bijvoorbeeld zidovudine (AZT).

In 1996 werd bij volwassenen een nieuwe groep van virale remmers geïntroduceerd: de protease-inhibitoren (PI's). De combinatie van 2 of meer NRTI's met 1 PI maakte het mogelijk om hiv op verschillende punten in de vermenigvuldigingscyclus te remmen.

Bij kinderen werd in 1997 de eerste combinatietherapie met PI's gestart. Hierdoor veranderde het verloop van de hiv-infectie bij kinderen enorm. Vóór de komst van deze combinatietherapie ontwikkelde 23% van de hiv-geïnfekteerde kinderen aids binnen het eerste levensjaar en ongeveer 40% rond het vierde levensjaar. 10% overleed tijdens het eerste levensjaar en 28% overleed voor de leeftijd van 5 jaar.

Sinds de introductie van HAART is aids een chronische infectieziekte geworden, waarbij kinderen en volwassenen met hiv veel minder ziekteverschijnselen ontwikkelen, en het aantal personen dat aan de ziekte overlijdt sterk is afgenomen.

Na de euforie over HAART wordt men nu geconfronteerd met de nadelen van de behandeling. Het

aantal kinderen, met name jonge kinderen, dat faalt op HAART, dat wil zeggen bij wie hiv niet goed onderdrukt wordt door de ingestelde therapie, is nog steeds aanzienlijk (30-60%).

Als langetermijnbijwerkingen worden onder andere lipodystrofie, suikerziekte en osteoporose beschreven. Lipodystrofie kenmerkt zich door verlies van onderhuids vet in de armen, benen en het gelaat, en juist een ophoping van vet op de romp en boven de schouders.

Inmiddels is gebleken hoe belangrijk het is de medicijnen trouw en op tijd in te nemen ('compliance'). Gebeurt dit niet, dan neemt de gevoeligheid van het virus voor de medicijnen vrij snel af en ontstaat uiteindelijk resistentie van het virus tegen de voorgeschreven antiretrovirale middelen.

Het merendeel van de gegevens in dit proefschrift is verzameld binnen het 'Pediatric Amsterdam Cohort on HIV infection' (PEACH). In dit cohort worden alle hiv-geïnfekteerde kinderen gevolgd, die de laatste 10 jaar onder behandeling waren in het Emma Kinderziekenhuis.

Langetermijnfollow-up

De behandeling van hiv-geïnfekteerde kinderen met een PI (nelfinavir) en 2 NRTI's werd gedurende lange tijd gevolgd.¹ Na 48, 96, 144 en 240 weken van behandeling met deze HAART-combinatie werd hiv bij 74, 66, 58 en 54% van de kinderen succesvol

onderdrukt. De respons op de behandeling neemt gedurende een follow-up van 5 jaar af. Herstel van de immuniteit verliep even goed bij de kinderen met een goede virale respons, als bij degenen zonder goede respons. Bijna 30% van de kinderen ontwikkelde klinische kenmerken van lipodystrofie. Tijdens de eerste 24 weken na de start van HAART vertoonden de kinderen een opmerkelijke toename van het gewicht naar lengte (mediane z-score nam toe van -0,3 naar 0,5).

Simplificatie HAART

Een studie werd uitgevoerd waarin een combinatie van 1 keer daags 1 non-nucleoside reversetranscriptase-inhibitor (NNRTI), in dit geval efavirenz, met 3 NRTI's werd gegeven. Deze studie was ontworpen om de inname van de medicatie te vereenvoudigen en te onderzoeken of dit de effectiviteit bevordert. Na 48 en 96 weken therapie was bij 76 en 67% van de kinderen hiv optimaal onderdrukt. Bij kinderen die tijdens een eerdere behandeling resistentie hadden ontwikkeld, bleek de behandeling net zo succesvol te zijn, evenals het herstel van de afweer.

Leeftijdsafhankelijkheid

In Hoofdstuk 4 van het proefschrift wordt de afweerrespons op HAART beschreven tijdens de behandeling met 2 regimes met een PI en NRTI's bij hiv-geïnfekteerde kinderen.² Het normaliseren van de hoeveelheid CD4⁺ T-cellen bleek onafhankelijk van de leeftijd te zijn. Dit geeft aan dat kinderen op elke leeftijd in staat zijn voldoende CD4⁺ T-cellen te produceren om aan de vraag te voldoen. In het algemeen herstelt het aantal CD4⁺ T-cellen bij kinderen beter en sneller dan bij volwassenen, zelfs in een vergevorderd stadium van de ziekte.³

Respons na vaccinatie en virale infecties voor en tijdens HAART

De respons na vaccinatie met BMR en waterpokken (varicellazostervirus, VZV) bij hiv-geïnfekteerde kinderen werd bepaald.⁴ Specifieke antistoffen tegen BMR daalden tijdens HAART en verdwenen volledig bij 40% van de kinderen die BMR-seropositief waren bij de start van HAART. Tevens verloor 21% van de kinderen beschermende antistoffen tegen VZV na een in het verleden doorgemaakte waterpokkeninfectie (wild type) en 7% tegen cytomegalovirus (CMV), binnen een

periode van 3 jaar na de start met HAART. Antistoffen tegen het Epstein-Barrvirus (EBV) bleven echter goed aantoonbaar. De klinische relevantie hiervan is nog onduidelijk, maar het is aan te raden de specifieke antistoffen regelmatig te controleren en zonodig opnieuw te vaccineren.

Virusdynamiek

Voor de start met HAART zijn de aanmaak en afbraak van hiv-RNA in evenwicht.⁵ Na de start met HAART volgt een snelle daling. Met name jonge kinderen hebben vaker een hogere concentratie ($\geq 10^6$ virusdeeltjes per ml) van hiv-RNA (virale load) in hun bloed. Deze concentratie is vergelijkbaar met de virale load bij een acute infectie bij volwassenen. Wellicht dat door deze hoge uitgangswaarde van de virale load de behandeling bij kinderen minder effectief is dan bij volwassenen. Uit de data is gebleken dat een relatie bestaat tussen de concentratie hiv-RNA en de leeftijd, maar niet tussen de leeftijd en de snelheid van afname van het hiv-RNA na de start met HAART.

De hoge load is niet noodzakelijkerwijs een gevolg van een snellere virusproductie. Wellicht ligt de oorzaak bij een nog onrijp immuunsysteem, waardoor andere cellen ook vatbaar zijn voor hiv, wat in een grotere pool cellen meer virusreproductie (per lichaamseenheid) veroorzaakt. Tevens is het mogelijk dat de verhouding tussen het bloed en/of het plasmacompartiment, waarin hiv-RNA gemeten wordt, en het buiten de bloedvaten gelegen lymfklierstelsel, waar het virus zich vermenigvuldigt (onder andere in het maag-darmkanaal), bij kinderen anders is dan bij volwassenen. Helaas zijn deze mogelijkheden om technische en ethische redenen niet eenvoudig te onderzoeken.

Farmacokinetiek van nelfinavir

De farmacokinetiek van nelfinavir in een dosering van 30 mg/kg elke 8 uur en een dosering van 45 mg/kg elke 12 uur is onderzocht.⁶ Twee weken na het starten met HAART werden de kinderen opgenomen op de dagbehandeling. Vlak voor de inname van HAART en op regelmatige tijdstippen gedurende de dag en de ochtend erna, voor de volgende inname, werd via een infuus bloed afgenomen voor de bepaling van de concentratie van nelfinavir (dagcurve). De plasmaconcentraties die bij deze doseringen gemeten werden, waren hoger dan bij volwassen personen. Vanwege een grote interindividuele variatie

wordt echter geadviseerd per patiënt de dosis nelfinavir aan te passen op geleide van de plasmaconcentratie. Dit onderzoek geeft aan dat een dosering van 2 dd 45 mg/kg nelfinavir goed mogelijk is.

Geneesmiddelinteracties

In Hoofdstuk 8 wordt een 12-jarige patiënt met aids beschreven, die overleed aan leverfalen tijdens het gebruik van HAART in combinatie met een nieuw en zeer krachtig antischimmelmiddel (voriconazol).⁷ Bij het voorschrijven van HAART moet veel aandacht worden besteed aan de eventuele interactie met andere geneesmiddelen.

Conclusie

Dit proefschrift beschrijft de effectiviteit van HAART bij het onderdrukken van de hiv-replicatie en bij het bevorderen van het herstel van de immuniteit in de verschillende leeftijdsgroepen. Tevens is onderzoek gedaan naar verschillende doseringen van nelfinavir en eventuele factoren die de werking van antiretrovirale therapie bij kinderen kunnen beïnvloeden.

Uit de studies blijkt dat de behandeling van hiv-geïnfecteerde kinderen net zo succesvol kan verlopen als van hiv-geïnfecteerde volwassenen. De hiv-replicatie kan optimaal onderdrukt worden, al blijkt dit bij jonge kinderen moeilijker te zijn. Tevens laten de data zien dat de afweer zich bijna normaliseert ten opzichte van gezonde kinderen. Het vermogen om een goede antistofrespons na vaccinatie met BMR en na kinderziektes, zoals waterpokken, op te bouwen en te behouden, is bij hiv-geïnfecteerde kinderen echter onvoldoende.

Kinderen laten onder HAART een inhaalgroei zien. De opvallendste langetermijnbijwerking van HAART is de ontwikkeling van lipodystrofie. Uit het onderzoek blijkt dat de dosering van antiretrovirale middelen bij kinderen die volop groeien, per kind moet worden aangepast, in verband met een grote variatie tussen kinderen onderling.

Referenties

1. Scherpbier HJ, Bekker V, Van Leth F, Jurriaans S, Lange JM, Kuijpers TW. Long-term experience with combination antire-

troviral therapy that contains nelfinavir for up to 7 years in a pediatric cohort *Pediatrics*. 2006;117:e528-36.

2. Van Rossum AM, Scherpbier HJ, Van Lochem EG, Pakker NG, Slieker WA, Wolthers KC, et al. Therapeutic immune reconstitution in HIV-1-infected children is independent of their age and pretreatment immune status. *AIDS* 2001;15:2267-75.

3. Gibb DM, Newberry A, Klein N, De Rossi A, Gross-Woerner I, Babiker A. Immune repopulation after HAART in previously untreated HIV-1-infected children. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) Steering Committee. *Lancet* 2000;355:1331-2.

4. Bekker V, Scherpbier H, Pajkrt D, Jurriaans S, Zaaijer H, Kuijpers TW. Persistent humoral immune defect in highly active antiretroviral therapy-treated children with HIV-1-infection: loss of specific antibodies against attenuated vaccine strains and natural viral infection. *Pediatrics* 2006;118:e315-322.

5. Bekker V, Scherpbier HJ, Steingrover R, Jurriaans S, Lange JM, Wolthers KC, et al. Viral dynamics after starting first-line HAART in HIV-1-infected children. *AIDS* 2006;20:517-23.

6. Van Heeswijk RP, Scherpbier HJ, De Koning LA, Heymans HS, Lange JM, Beijnen JH, et al. The pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-1-infected children. *Ther Drug Monit* 2002;24:487-91.

7. Scherpbier HJ, Hilhorst MI, Kuijpers TW. Liver failure in a child receiving highly active antiretroviral therapy and voriconazole. *Clin Infect Dis* 2003;37:828-30.

Ontvangen 31 januari 2007, geaccepteerd 8 maart 2007.

Correspondentieadres

Mw. dr. H.J. Scherpbier, kinderarts

Academisch Medisch Centrum
Emma Kinderziekenhuis
Afdeling Kinderhematologie/immunologie
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
Tel.: 020 566 27 27
E-mailadres: h.j.scherpbier@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.