

Met welke combinatie antiretrovirale therapie starten bij hiv-1-patiënten

Which combination anti-retroviral therapy to start treatment in HIV-1 patients

Auteur G. Schreij

Trefwoorden antiretrovirale geneesmiddelen, naïeve patiënten, richtlijnen

Key words anti-retroviral drugs, guidelines, naive patients

Samenvatting

De klassieke combinatie van 2 nucleoside/nucleotide reversetranscriptaseremmers (NRTI's) in combinatie met een non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer (NNRTI) of een proteaseremmer (PI) verdient de voorkeur als start combinatie antiretrovirale therapie bij een patiënt met een hiv-1-infectie. Alle richtlijnen bevelen aan deze keuze te individualiseren. Effectiviteit, bijwerkingen, en kans op virologisch falen spelen een belangrijke rol bij de keuze van de verschillende middelen en worden besproken aan de hand van de belangrijke studies aangaande de effectiviteit en veiligheid: 7 studies met NRTI's, 3 met de NNRTI's en 5 met PI's. Op grond van deze studies lijken antiretrovirale middelen niet zo zeer te verschillen in antivirale effectiviteit, maar eerder in bijwerkingenprofiel.

(*Tijdschr Infect* 2010;5:127-37)

Summary

The classic combination of 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) with a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) or a protease inhibitor (PI) is the preferable initial combination antiretroviral drug therapy. All guidelines recommend to individualize this initial first line therapy. Efficacy, adverse events, and risk of virological failure are important factors and are reviewed in pivotal studies concerning efficacy and safety: 7 studies with NRTIs, 3 studies with NNRTIs and 5 with PIs. From these studies it is evident that antiretroviral drugs differ not so much in antiviral efficacy but rather in adverse events profile.

Inleiding

De Amerikaanse en Europese richtlijnen bevelen aan de combinatie antiretrovirale therapie (cART) te individualiseren afhankelijk van factoren als comorbiditeit, comedatie, et cetera.^{1,2}

Omdat antiretrovirale therapie langdurig moet worden gegeven, zijn naast de effectiviteit, bijwerkingen en complicaties belangrijke factoren bij de keuze van de verschillende middelen. Belangrijke complicaties die bij langdurige behandeling kunnen optreden, zijn de zogenoemde non-aids-ziekten, zoals maligniteiten, cardiovasculaire aandoeningen en osteoporose, die vaker en op jongere leeftijd op-

treden dan in de algemene populatie.³⁻⁵ De vraag blijft hierbij in hoeverre de hiv-infectie zelf, de chronische immunosuppressie, de co-infecties, de specifieke patiëntenpopulatie dan wel de antiretrovirale middelen bijdragen aan deze complicaties.

Er zijn 6 klassen antiretrovirale middelen, waarvan er 4 zijn geregistreerd voor initiële behandeling. Dat zijn de nucleoside/nucleotide reversetranscriptaseremmers (NRTI's), de non-nucleoside reversetranscriptaseremmers (NNRTI's), de proteaseremmers (PI's) en de integraseremmers.

Van de 1.011 patiënten die in Nederland in 2008-2009 startten met cART, begon 75% met 2 NRTI's +

NNRTI, meestal tenofovir/emtricitabine/efavirenz (TDF/FTC/EFV), 20% met 2 NRTI's + PI, en de overigen met andere combinaties.⁶

Therapietrouw is essentieel voor het succes van de behandeling. Suboptimale therapietrouw leidt tot onvoldoende therapeutische geneesmiddelenconcentraties, waardoor resistentie ontstaat. Voor een aantal geneesmiddelen (NNRTI's en lamivudine (3TC)) ontstaat die resistentie vrij snel doordat 1 mutatie al leidt tot ongevoeligheid voor het geneesmiddel. Voor andere geneesmiddelen, zoals de PI's, is de vorming van meerdere mutaties noodzakelijk om ongevoeligheid te bewerkstelligen.⁷ De beste therapietrouw wordt bereikt met een eenmaal daagse combinatie.⁸

Met welke combinatie starten?

In de Amerikaanse ACTG 384- en 5095-studies werden patiënten behandeld met combinaties van 3 en 4 geneesmiddelen.

In de ACTG 384-studie werden verschillende combinaties van 3 en 4 geneesmiddelen met elkaar vergeleken (2 combinaties van 2 NRTI's met een NNRTI of een PI of NNRTI + PI). De combinaties met 3 geneesmiddelen gaven de minste kans op therapiefalen, namelijk ongeveer 20%, en virologisch falen kwam het minst frequent voor in de zidovudine (ZDV)/3TC/EFV-behandelarm, namelijk 13%.⁹ In een andere studie (ACTG 5095) werden patiënten behandeld met combinaties van 3 geneesmiddelen (3 NRTI's of 2 NRTI's + EFV) en 4 geneesmiddelen (2 NRTI's + EFV + PI). De studie moest op last van de Data Safety Monitoring Board vroegtijdig worden beëindigd, omdat bij significant meer deelnemers in de behandelarm met 3 NRTI's virologisch falen optrad. In de verdere follow-up tot 48 weken was er geen verschil in effectiviteit en veiligheid tussen de overige behandelarmen.¹⁰

De combinatie van 2 NRTI's met een NNRTI of een PI heeft nog steeds de voorkeur om mee te starten, vanwege de goede effectiviteit, maar vooral omdat deze combinatie minder bijwerkingen geeft dan andere combinaties. Andere combinaties zijn niet beter en vaak slechter dan de klassieke combinatie wat betreft effectiviteit en veiligheid.¹¹

De vraag blijft of beter gestart kan worden met 2 NRTI's + PI of met 2 NRTI's + NNRTI. In de ACTG 5142-studie werden EFV en de PI lopinavir/ritonavir (LPV/r), beide in combinatie met 2 NRTI's, en 1 NRTI in combinatie met EFV en LPV/r (NRTI-sparend regime) met elkaar vergeleken. In de EFV-arm hadden significant meer deelnemers na 96 we-

ken een virale load (VL) kleiner dan 50 kopieën/ml dan in de andere behandelarmen. Het waren vooral de patiënten met een hoge VL bij aanvraag die beter reageerden op EFV. Bij de patiënten die met LPV/r werden behandeld, steeg het aantal CD4⁺ cellen het meest. De deelnemers die behandeld waren met het NRTI-sparende regime hadden de meeste laboratorium- en klinische bijwerkingen. Op grond van de ACTG 5142-studie kan men concluderen dat, bij patiënten met een hoge VL (>100.000 kopieën/ml) bij aanvang, EFV vanuit virologisch oogpunt en LPV/r vanuit immunologisch oogpunt (herstel van het aantal CD4⁺ cellen) de voorkeur verdient.¹²

Vergelijkbare resultaten zijn in cohortanalyses gevonden. Cohortstudies weerspiegelen de dagelijkse praktijkvoering beter dan trials. In het Swiss HIV Cohort met een follow-up van meer dan 3 jaar hadden patiënten die met EFV startten, significant minder kans op virologisch falen dan zij die met LPV/r startten.¹³ In een meta-analyse van alle gerandomiseerde studies uitgevoerd tot 2006 bleek eveneens dat patiënten die met een gebooste PI startten, een significant grotere stijging van het aantal CD4⁺ cellen hadden.¹⁴ In vergelijking met een NNRTI-regime scheelde dat gemiddeld ± 40 cellen/mm³ in het eerste jaar van behandeling.

De vraag blijft of de uiteindelijke kans op resistentievorming verschillend is als gestart wordt met een NNRTI- of een PI-bevattend regime. In het PLATO-cohort werden meer dan 45.000 patiënten uit Europa die startten met cART geanalyseerd. De meeste patiënten (64%) startten met een NNRTI-bevattend regime en werden bij virologisch falen behandeld met een PI-bevattend regime en vice versa. Een laag aantal CD4⁺ cellen en een hoge VL bij aanvang waren de belangrijkste factoren die geassocieerd waren met virologisch falen en met het ontwikkelen van resistentie; dit was niet afhankelijk van de start met een NNRTI of een PI.¹⁵

Welke NRTI gezien effectiviteit?

Er zijn 3 vaste combinaties van NRTI's, de zogenoemde 'backbones' ZVD/3TC (Combivir®), abacavir (ABC)/3TC (Kivexa®) en TDF/FTC (Truvada®). Daarnaast zijn er vele andere combinaties mogelijk. Iedere combinatie heeft naast de antivirale activiteit ook een specifiek bijwerkingenpatroon. De Amerikaanse richtlijnen geven de voorkeur aan TDF/FTC en de Europese richtlijnen aan TDF/FTC en ABC/3TC.

Er zijn 7 belangrijke studies waarin 'backbones' met elkaar zijn vergeleken, die ten grondslag liggen aan

Tabel 1. Belangrijkste karakteristieken en effectiviteitsparameters van de 6 belangrijkste studies waarin combinaties van nucleotide/nucleoside met elkaar worden vergeleken bij een behandelingsduur van 48 weken.

Acroniem studie	Type studie	Behandelingsarmen en aantal patiënten () per behandelarm	PI of NNRTI als aanvullende ART	ITT-analyse: % patiënten VL<50 kopieën/ml	% patiënten met VL >100.000 kop/mL met VL< 50 kop/ml	Stijging aantal CD4+ cellen/mm ³	% patiënten-uitval vanwege bijwerkingen
HEAT Study ¹⁶ #	Gerandomiseerd Dubbelblind Placebogecontroleerd	ABC/3TC (343) versus TDF/FTC (345)	LPV/r	68% versus 67%	63% versus 65%	214 versus 193	6% versus 6% (tot week 96)
ACTG 5202 ¹⁷ # patiënten met hoge VL	Gerandomiseerd Deels gebliindeerd	ABC/3TC (388) versus TDF/FTC (393)	ATV/r of EFV	gelijk	75% versus 80%	194 versus 199	5% versus 4% (tot week 112)
Gilead 934 Study ¹⁸	Gerandomiseerd Open label	TDF/FTC(258) versus ZVD/3TC (259)	EFV	77% versus 68%**	ontbreken	190 versus 158*	13% versus 34% (tot week 144)
CNA30024 ¹⁹ #	Gerandomiseerd Dubbelblind	ABC/3TC (327) versus ZVD/3TC (327)	EFV	70% versus 69%	67% versus 67%	209 versus 155**	14% versus 18% (tot week 48)
GESIDA ²⁰	Gerandomiseerd Open label	ddl/3TC (189) versus ZVD/3TC (187)	EFV	67% versus 63%	67% versus 63%	158 versus 163	14% versus 26% (tot week 48)
FTC 301 ²¹	Gerandomiseerd Dubbelblind	ddl/FTC (286) versus d4T/ddI (285)	EFV	78% versus 59%***	67% versus 50%***	168 versus 134	7% versus 15% (tot week 60)
Gilead 903 Study ²²	Gerandomiseerd Dubbelblind Placebogecontroleerd	TDF/FTC (299) versus d4T/3TC (303)	EFV	82% versus 81%	ontbreken	169 versus 167	14% versus 15% (tot week 96)

ITT=intention-to-treatanalyse, VL=virale load, # = een HLA-B57-screening werd bij inclusie niet gedaan, ABC=abacavir, 3TC=lamivudine, TDF=tenofovir, FTC=emtricitabine, LPV/r=lopinavir/ritonavir, ATV/r=atazanavir/ritonavir, EFV=efavirenz, ZVD= zidovudine, ddl=didanosine, d4T=stavudine. Significantie van verschil tussen behandelingsarmen: *=*p* <0,05, **=*p* <0,005, ***=*p* <0,001.

de richtlijnen.¹⁶⁻²² In *Tabel 1* op pagina 129 worden de belangrijkste karakteristieken en de effectiviteitsparameters van deze studies weergegeven.

Aangezien ABC/3TC en TDF/FTC de voorkeursbackbones zijn, worden de 2 belangrijkste gerandomiseerde vergelijkende studies hier besproken, de HEAT en de ACTG 5202.

ABC kent een overgevoeligheidsreactie die vooral optreedt in de eerste 6 weken na start van ABC en die tot de dood kan leiden als ze niet wordt herkend. De aanwezigheid van het HLA-B5701-antigeen heeft een hoge voorspellende waarde voor de kans op het krijgen van deze overgevoeligheidsreactie.²³ In beide studies werd geen HLA-B5701-antigeenbepaling gedaan.

In de HEAT-studie was de effectiviteit na 48 weken behandeling en de veiligheid na 96 weken behandeling gelijk in de 2 behandelarmen.¹⁶ Ook was de stijging van het aantal CD4⁺ cellen gelijk. In beide behandelarmen trad bij 2% van de deelnemers een graad 3-4 verslechtering van de nierfunctie op.

Van belang is nog te noemen dat er in deze studie geen verschil in effectiviteit was voor de deelnemers met een hoge begin-VL, dit in tegenstelling tot de ACTG 5202-studie.¹⁷

De ACTG 5202-studie is een geblindeerde, uit 4 armen bestaande studie waarin 43% van de deelnemers een hoge begin-VL had. De beide 'backbones' werden gegeven in combinatie met atazanavir/ritonavir (ATV/r) of EFV. De analyse van de studie was vooral gericht op de deelnemers met een hoge VL, omdat volgens de auteurs juist hierdoor verschillen in effectiviteit naar voren zouden komen. De studie werd vroegtijdig opgebroken, omdat bij de deelnemers met een hoge begin-VL in de ABC/3TC-behandelarm significant vaker virologisch falen optrad.

In antwoord hierop werden de data van 5 door de firma gesponsorde studies geanalyseerd met daarin 872 deelnemers met een hoge begin-VL die behandeld werden met ABC/3TC. Gebruikmakend van dezelfde criteria voor virologisch falen als de ACTG 5202 (criteria van de Amerikaanse Food and Drug Administration) bleek er geen verhoogde kans op virologisch falen te zijn bij de patiënten met een hoge begin-VL.²⁴ In een meta-analyse van 12 studies met circa 5.000 deelnemers en eveneens gebruikmakend van dezelfde criteria voor virologisch falen, bleek TDF/FTC virologisch effectiever te zijn dan ABC/3TC.²⁵

In de andere studies (zie *Tabel 1* op pagina 129) bleken combinaties met ZVD of stavudine (d4T) minder effectief te zijn of een geringere stijging van

het aantal CD4⁺ cellen te geven dan de vergelijkende 'backbone'. In een studie waarin ABC/3TC en ZVD/3TC werden vergeleken, bleek het aantal CD4⁺ cellen significant meer toe te nemen in de ABC/3TC-groep.¹⁹

Er zijn 2 studies waarin de oudere combinaties met elkaar vergeleken zijn. In deze studies werden ZVD/3TC, d4T/ddI en d4T/3TC in combinatie met indinavir of in combinatie met nevirapine (NVP) met elkaar vergeleken.^{26,27} In deze studies kon geen verschil in effectiviteit aangetoond worden tussen de verschillende 'backbones'.

Tussen ddI en TDF treedt een specifieke interactie op die leidt tot hoge ddI-spiegels. Hierdoor ontstaat een specifieke ddI-toxiciteit met als gevolg een daling van het aantal CD4⁺ cellen.²⁸ Verlaging van de ddI-dosering leidt weer tot een verhoogde kans op virologisch falen.²⁹

Welke NRTI gezien bijwerkingen?

Belangrijke bijwerkingen van ZVD zijn het ontstaan van anemie (en soms leukopenie), waardoor een deel van de patiënten ZVD moet staken.¹⁸⁻²⁰

Lipoatrofie

Lipoatrofie wordt meestal gedefinieerd als 20% verlies van subcutaan vet met morfologische afwijkingen, met name in het aangezicht en de extremiteiten. De pathogenese van deze ernstig stigmatiserende aandoening is niet goed bekend. De hiv-infectie samen met mitochondriale toxiciteit, insulineresistentie en antiretrovirale medicatie spelen een rol in het ontstaan van deze aandoening. Het zijn vooral de NRTI's, met name d4T en in mindere mate ZVD, die hiervoor verantwoordelijk zijn. Switchen van therapie naar TDF of ABC geeft enige verbetering van de lipoatrofie. D4T wordt vanwege deze bijwerking niet meer aanbevolen.³⁰

Nierinsufficiëntie en tubulaire stoornissen

In verschillende studies kon bij langere follow-up tot wel 6 jaar geen significante verandering in de gemiddelde geschatte GFR (eGFR) worden waargenomen tussen TDF en de vergelijkende behandelarm.²² Ondanks de resultaten van deze gerandomiseerde studies zijn er toch aanwijzingen dat TDF een achteruitgang van de nierfunctie kan geven, zoals bijvoorbeeld is waargenomen in het Swiss HIV Cohort.³¹ Tijdens een follow-up van 2 jaar hadden patiënten die ingesteld waren op TDF een gemiddelde achteruitgang van de eGFR van circa 5 ml/

min, terwijl patiënten die niet op TDF waren ingesteld gemiddeld een kleine verbetering van de eGFR van ongeveer 3 ml/min hadden. Factoren die geassocieerd zijn met de significante achteruitgang van de nierfunctie waren: reeds bestaande nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, hypertensie, ondergewicht, aids en gelijktijdig gebruik van PI's.³¹

In een literatuuroverzicht van 1990 tot 2006 bleken er 27 'case reports' te zijn van personen die tijdens TDF-gebruik een acute nierinsufficiëntie ontwikkelden, waarschijnlijk op basis van acute tubulusnecrose. Bij 22 van de 27 personen herstelde de nierfunctie na het staken van TDF. Veel van de patiënten gebruikten naast TDF ddI of een PI. Ook worden er gevallen van fanconisyndroom en tubulaire disfunctie beschreven.³²

Een van de uitingen van tubulaire disfunctie is hyperfosfaturie, die in meer dan 20% van de gevallen leidt tot hypofosfatemie. Ondanks de meer dan een miljoen persoonjaren behandeling met TDF, is niet duidelijk wat voor gevolgen deze tubulaire disfunctie op de lange duur heeft (osteopenie, fracturen).³³

Osteoporose, verminderde botmineralisatie en fracturen

In een studie kon na 144 weken in de TDF-arm een significant gemiddeld verminderde botmineralisatie middels DEXA-scan aangetoond worden in de lumbale wervelkolom, maar niet in de heupen.³⁴ De studie was echter niet opgezet en gepowered om verschillen in botmineralisatie aan te tonen. In een meta-analyse van 20 studies bleek de prevalentie van verminderde botmineralisatie en osteoporose aangetoond middels een DEXA-scan en gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht bij hiv-geïnfecteerden vele malen groter te zijn dan bij niet-hiv-geïnfecteerden. Behandelde patiënten hadden weer een grotere kans op osteoporose dan onbehandelde patiënten, en met PI's behandelde patiënten weer een grotere kans dan met NNRTI's behandelde patiënten.⁵

Naast de cART zijn er andere factoren die kunnen leiden tot osteoporose bij hiv-geïnfecteerden, zoals slechte voedingstoestand en vitamine D-deficiëntie. Wat de oorzaak ook moge zijn, hiv-geïnfecteerden hebben ruim anderhalf keer vaker botfracturen dan niet-hiv-geïnfecteerden.³⁵

Neurocognitieve stoornissen

Symptomatische en asymptomatische neurocognitieve stoornissen (aangetoond met een neuropsychologische test) komen veel voor en kunnen op den duur leiden tot 'HIV associated neurological deficit'

(HAND) en soms tot aids-dementie met een typische presentatie die past bij subcorticale dementie.³⁶

Een laag aantal CD4⁺ cellen nadir (kleiner dan 200 cellen/mm³) en hogere leeftijd zijn de belangrijkste determinanten voor neurocognitieve stoornissen. De resultaten van neuropsychologische testen verbeteren als na starten van cART een ondetecteerbare plasma-VL wordt bereikt. Bij patiënten die een detecteerbare plasma-VL bleven houden, verbeterden de resultaten niet. De resultaten van neuropsychologische testen verslechterden weer als de plasma-VL weer detecteerbaar werd.³⁷

Uit verschillende onderzoeken blijkt bij onbehandelde patiënten dat de liquor-VL ongeveer 10 keer lager is dan de plasma-VL. Circa 95% van de patiënten met een plasma-VL kleiner dan 50 kopieën/ml heeft een liquor-VL kleiner dan 50 kopieën/ml en ongeveer 70% een liquor-VL kleiner dan 2 kopieën/ml. Neopteri-nespiegels in de liquor (een marker van macrofagen-activatie) zijn bij behandelde patiënten lager dan bij onbehandelde personen, maar hoger dan die van niet-hiv-geïnfecteerde personen. De vraag is of men bij de keuze van de antiretrovirale middelen rekening moet houden met de penetratie van de verschillende middelen in de liquor. Bepaalde middelen dringen immers beter door in de liquor/het centraal zenuwstelsel dan andere. Op basis van liquorspiegels, eigenschappen en andere gegevens van antiretrovirale geneesmiddelen is per geneesmiddel een 'cerebral penetration effectiveness' (CPE)-score ontwikkeld. Op basis van het CPE-scoringssysteem dringen bijvoorbeeld ZVD, ABC en nevirapine (NVP) goed en andere middelen minder goed door in de liquor/het centrale zenuwstelsel.³⁸ Bij een detecteerbare plasma-VL heeft de CPE-score een voorspellende waarde voor het al dan niet hebben van een detecteerbare liquor-VL (groter dan 50 kopieën/ml).^{38,39}

Een ondetecteerbare plasma-VL is het primaire doel van cART. Gerandomiseerde studies waarin wordt onderzocht of de penetratie van specifieke antiretrovirale middelen daarna nog wat toevoegt aan het optreden van neurocognitieve stoornissen zijn gaande.

Cardiovasculaire risicofactoren

Hiv-geïnfecteerden hebben, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en risicofactoren, in vergelijking met niet-hiv-geïnfecteerden een verhoogde kans op atherosclerose en een verhoogde kans op morbiditeit en mortaliteit als gevolg hiervan.^{6,40}

In een analyse van het D:A:D (Data collection on Adverse events of anti-hiv Drugs) bleken 580 van de 33.347 patiënten een hartinfarct doorgemaakt te

Tabel 2. Belangrijkste karakteristieken en effectiviteitsparameters van de 5 belangrijkste studies waarin lopinavir/ritonavir wordt vergeleken met andere proteaseremmers bij een behandelingsduur van 48 weken.

Acroniem studie	Type studie	Behandelingsarmen en aantal patiënten () per behandelingsarm	'Backbone'	ITT-analyse: % patiënten VL< 50 kopieën/ml	Stijging aantal CD4 ⁺ cellen/mm ³	Verandering totaal cholesterol en triglyceriden na 48 weken behandeling of % patiënten met i graad 2-4 verhoging lipiden of boven een bepaalde drempelwaarde ij	% patiënten - uitval vanwege bijwerkingen -virologisch falen tot week 48
CASTLE ⁵⁰	Gerandomiseerd Open label	ATV/r (440) versus LPV/r (443)	TDF/FTC	78% versus 76%	203 versus 219	gemiddelde > cholesterol 12% versus 24%*** gemiddelde > triglyceriden 13% versus 51%***	Tot week 48: 2% versus 3% Virologisch falen: 6% versus 6%
Artemis ⁵¹	Gerandomiseerd Open label	DRV/r 1dd (343) versus LPV/r 1 of 2 dd (346)	TDF/FTC	84% versus 78%	137 versus 141	Graad 2-4 > cholesterol 13% versus 23%** Graad 2-4 > triglyceriden 6% versus 7%	Tot week 48: 3% versus 7%* Virologisch falen: 10% versus 14%
KLEAN ⁵²	Gerandomiseerd Open label	fAPV/r (443) versus LPV/r (444)	ABC/3TC	66% versus 65%	176 versus 191	Graad 2-4 > cholesterol 11% versus 9% Graad 2-4 > triglyceriden 8% versus 8%	Tot week 48: 12% versus 10% Virologisch falen: 6% versus 7%
Gemini ⁵³	Gerandomiseerd Open label	SOV/r (167) versus LPV/r (170)	TDF/FTC	65% versus 64%	204 versus 178	gemiddelde > cholesterol 0,7 versus 0,8 mmol/l gemiddelde > triglyceriden 0,2 versus 0,6 mmol/L**	Tot week 48: 14% versus 26% Virologisch falen: 7% versus 3%
M98-863 ⁵⁴	Gerandomiseerd Dubbelblind	LPV/r (326) versus NFV (327)	d4T/3TC	67% versus 52%***	207 versus 195	cholesterol >7,7 mmol/l = 9,0% versus 4,9% triglyceriden >8,4 mmol/l = 9,3% versus 1,3%	Tot week 48: 3,4% versus 3,7% Virologisch falen: 0,6% versus 9,2%***

Mate van significantie van verschil tussen behandelingsarmen: * = p < 0,05; ** = p < 0,005; *** = p < 0,001.

i = gradering van bijwerkingen volgens National Institute of Health, ij = bij de meeste studies gebruiken kleine percentages deelnemers lipidenverlagende middelen, ATV/r = atazanavir/ritonavir, LPV/r = lopinavir/ritonavir, TDF = tenofovir, FTC = emtricitabine, DRV/r = darunavir/ritonavir, fAPV/r = fosamprenavir/ritonavir, ABC = abacavir, 3TC = lamivudine, SOV/r = saquinavir/ritonavir, NFV = nevirapine, d4T = stavudine.

hebben. Na correctie voor cardiovasculaire risicofactoren zoals roken, bleek recent gebruik van ABC en ddI significant gerelateerd te zijn aan een verhoogde kans op het krijgen van een hartinfarct. Het relatieve risico voor ABC-gebruik was 1,9 en voor ddI-gebruik 1,49. Als de patiënten langer dan 6 maanden gestopt waren met ABC of ddI, dan verdween dit effect. Voor de patiënten met de hoogste Framingham risicoscore betekende dit een 2,7 keer grotere kans op het krijgen van een hartinfarct en een circa 1,2 maal grotere kans in de andere Framingham risicogroepen.^{41,42} De absolute verhoging van het risico op hart- en vaatziekten door cART is dus laag en veel lager dan de klassieke risicofactoren roken, hypertensie, et cetera, voor de individualisering van cART zie Tabel 3).

Welke NNRTI?

Er zijn 2 NNRTI's die voorgeschreven kunnen worden als startmedicatie, namelijk NVP en EFV. Etravirine (ETR) is niet geregistreerd voor therapie-naïve patiënten.

In de 2NN-studie werden NVP eenmaal daags en tweemaal daags gegeven, vergeleken met EFV en EFV/NVP.⁴³ Na 48 weken behandeling hadden deelnemers in de behandelarm met tweemaal daags NVP significant meer virologisch falen dan in de behandelarm met eenmaal daags NVP. In de behandelarm met eenmaal daags NVP hadden echter significant meer deelnemers verhoogde leverenzymwaarden. Dit bleek terug te voeren te zijn op een subgroep van Thaise patiënten.⁴⁴ 2NN-studie moesten in de EFV/NVP-behandelarm significant meer deelnemers vanwege de bijwerkingen een ander medicatieregime krijgen. Uit de analyse van de data bleken de NVP-behandelarmen tezamen inferieur ten opzichte van EFV.⁴³

Uit data van het NVP Hepatic Safety Project blijkt dat bij vrouwen de kans op hepatitis ongeveer 5 keer groter is als het aantal CD4⁺ cellen groter is dan 250 cellen/mm³, en bij mannen met ongeveer 4 keer groter als het aantal CD4⁺ cellen groter is dan 400 cellen/mm³ op het moment van start van NVP.⁴⁵ Er zijn 2 kleine studies waarin meer virologisch falen optrad dan verwacht werd; in de behandelarm van NVP tweemaal daags en eenmaal daags gegeven, beide in combinatie met TDF/FTC of TDF/3TC.^{46,47}

Neuropsychologische bijwerkingen (suf, 'stoned', slecht slapen, depressie) zijn de belangrijkste beperking van EFV.⁴³ Gebruik van EFV tijdens het eerste trimester van de zwangerschap kan teratogeen zijn met defecten in de ontwikkeling van de neurale buis.⁴⁸ Beide NNRTI's hebben een lage gene-

Tabel 3. Individualisering cART.

Factoren van invloed op de keuze van cART	Voorkeur (naast 3TC of FTC)	Vermijden
hoog cardiovasculair risico diabetes mellitus	TDF EFV, NVP ATV/r, SQV/r	ABC LPV/r
nierziekte dialyse	ABC EFV, NVP	TDF protease-remmers
VL > 100.000 kopieën/ml	TDF EFV, NVP	ABC protease-remmers
osteoporose	ABC EFV, NVP	TDF protease-remmers
kinderwens/zwangerschap	TDF, AZT NVP LPV/r, SQV/r	ABC, ddl EFV
twijfel over therapietrouw	LPV/r, ATV/r	NNRTI
neurocognitieve stoornissen aidsdementie	ABC, ZDV NVP, LPV/r	ddl SQV

tische barrière voor het ontwikkelen van resistentie; NNRTI-resistente virussen komen bij circa 3% van de naïve patiënten in Europa voor.⁴⁹

Welke PI kiezen?

Jarenlang leek LPV/r de meest robuuste PI in deze groep. *Tabel 2* geeft de belangrijkste effectiviteitsparameters van de 5 belangrijkste studies waarin LPV/r is vergeleken met andere PI's bij een behandelduur van 48 weken.⁵⁰⁻⁵⁴

Uit deze vergelijkende studies blijken alle gebooste PI's (ATV/r, darunavir/r (DRV/r), fosamprenavir/r (fAPV/r) en saquinavir/r (SQV/r)) even effectief (percentage patiënten met VL kleiner dan 50 kopieën/ml in de intention-to-treatanalyse) te zijn als LPV/r.⁵⁰⁻⁵³ Alleen behandeling met nelfinavir (NFV) bleek significant minder effectief en leidde significant vaker tot virologisch falen dan LPV/r.⁵⁴

In de Artemis-studie (DRV/r versus LPV/r) en in de CASTLE-studie (ATV/r versus LPV/r) verschilden de effectiviteit na 48 weken behandeling niet, maar na 96 weken behandeling hadden de deelnemers die behandeld werden met DRV/r of met ATV/r significant vaker een VL kleiner dan 50 kopieën/ml dan de deelnemers in de LPV/r-behandelarm.^{55,56} Patiënten met een hoge begin-VL hadden significant vaker een VL < 50 kopieën/ml in de DRV/r-behandelarm.⁵¹ In de CASTLE-studie was de gemiddelde stijging

van het totaal cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceriden na 96 weken significant lager in de ATV/r-arm.⁵⁶ In alle studies gebruikten kleine percentages patiënten lipidenverlagende middelen. In de behandelarmen met ATV/r, DRV/r en SQV/r waren de gemiddelde waarden van de lipidenparameters significant lager in vergelijking met de LPV/r-behandelarm. Het is mogelijk dat de dubbele dosis ritonavir (200 mg) in de LPV/r-arm ten opzichte van de standaard 'boosting' met 100 mg hierbij een rol speelt.

Uit onderzoek in het D:A:D-cohort is naar voren gekomen dat behandeling met PI's gedurende 4-6 jaar een verhoogde kans op het krijgen van een myocardinfarct geeft, onafhankelijk van de veranderingen in de lipidenwaarden die ze teweeg brengen. Hoewel de toename van het absolute risico op het krijgen van een hartinfarct laag is, is het relatieve risico ongeveer 25%.^{57,58} Dit verhoogde risico is niet voor alle PI's gelijk. Indinavir en LPV/r geven een verhoogd risico, maar NFV en SQV niet. Van ATV/r, DRV/r en fAPV/r waren te weinig gegevens om een uitspraak te kunnen doen.⁴²

Starten met CCR5-antagonist of integraseremmer?

Recentelijk zijn 2 nieuwe geneesmiddelen uit 2 nieuwe klassen beschikbaar gekomen, de CCR5-antagonist maraviroc en de integraseremmer raltegravir. Beide nieuwe middelen geven weinig bijwerkingen, maar over de langetermijncomplicaties is nog weinig bekend. Maraviroc is geregistreerd voor al voorbehandelde patiënten. Theoretisch is de kans op falen groter bij voorbehandelde patiënten - dus later in de infectie - omdat hiv na jaren kan muteren naar de CXCR4-mutant, waartegen maraviroc niet meer werkt.

Raltegravir is geregistreerd voor behandeling van naïeve patiënten. Het is de vraag of raltegravir in combinatie met 2 NRTI's een alternatief voor de klassieke combinatie is.

In de STARTMRK-studie werd bij 566 naïeve patiënten raltegravir vergeleken met EFV, beide gecombineerd met TDF/FTC. Het percentage patiënten dat na 48 weken een ondetecteerbare VL had, was in beide armen gelijk, maar de toename van het aantal CD4⁺ cellen was significant groter in de raltegravirarm (verschil 26 cellen/mm³). In de raltegravirarm waren tevens significant minder bijwerkingen. De uitkomst was hetzelfde in de groepen patiënten die bij aanvang van de studie een hoge VL hadden.⁵⁹ In ontwikkeling is de 'quadpil': hierin zitten tenofovir, emtricitabine, elvitegravir, en een nieuwe booster.

Conclusie

Alle richtlijnen bevelen aan de start-cART te individualiseren. Bij de keuze moet rekening worden gehouden met de effectiviteit, de kans op bijwerkingen, interacties, co-infecties en risicofactoren bij de individuele patiënt. Op grond van de effectiviteit en het bijwerkingenprofiel in de gepresenteerde studies hebben de 'backbone' TDF/FTC, de NNRTI EFV en de PI's ATV/r en DRV/r de voorkeur.

Referenties

1. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Amerikaanse richtlijn. December 2009. Te raadplegen op: www.aidsinfo.nih.gov (bekeken op 18 april 2010).*
2. *European AIDS Clinical Society. Guidelines for treatment of HIV infected adults. Versie 5. November 2009. Te raadplegen op: www.eacs.eu (bekeken op 18 april 2010).*
3. *Grulich AE, Van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. Lancet 2007;370:59-67.*
4. *Currier JS, Taylor A, Boyd F, Dezii CM, Kawabata H, Burtcel B, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr 2003;33:506-12.*
5. *Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. AIDS 2006;20:2165-74.*
6. *Stichting HIV Monitoring. Annual Report 2009. Te raadplegen op: www.hiv-monitoring.nl (bekeken op 18 april 2010).*
7. *Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. Clin Infect Dis 2003;37:1112-8.*
8. *Parietti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2009;48:484-8.*
9. *Robbins GK, Gruttola V de, Shafer RW, Snyder SW, D'Aquila RT, Johnson VA, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. N Engl J Med 2003;349:2293-03.*
10. *Gulick RM, Heather J, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med 2004;350:1850-61.*
11. *Mallolas J, Peñaranda M, Domingo P, Knobel H, Pedrol E, Gutiérrez F, et al. Induction therapy with trizivir plus efavirenz or lopinavir/ritonavir followed by trizivir alone in naive HIV-1-infected adults. AIDS 2008;22:377-84.*
12. *Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med 2008;358:2095-106.*

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Nationale en internationale antiretrovirale richtlijnen bevelen aan de keuze van de startmedicatie te individualiseren.
2. De klassieke combinatie van 2 nucleoside/nucleotide reversetranscriptaseremmers met een non-nucleoside reversetranscriptaseremmer of een proteaseremmer heeft als starttherapie nog altijd de voorkeur boven alle andere combinaties.
3. Of gestart wordt met een cART die een proteaseremmer of een non-nucleoside reversetranscriptaseremmer bevat, hangt af van de specifieke omstandigheden van de patiënt.
4. De antiretrovirale middelen verschillen niet zo zeer in antivirale effectiviteit, maar meer in bijwerkingenprofiel.

13. Bucher HC, Young J, Günthard H, Rickenbach M, Fux CA, Hirschel B, et al. Virologic and immunologic responses to efavirenz or boosted lopinavir as first therapy for patients with HIV in the Swiss HIV Cohort Study. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 19-22 July 2009. Capetown, South Africa. Abstract MOPEB051.

14. Bartlett JA, Fath MJ, DeMasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral naïve HIV infected adults. *AIDS* 2006;20:2051-64.

15. Lodwick R, PLATO II Project Team. Risk of extensive triple-class virologic failure of the 3 original AVR drug classes among people followed from therapy initiation with NNRTI or ritonavir-boosted Protease Inhibitor regimens. 16th Conference on Retroviral Infections. Montreal, Canada. 2009. Abstract 585.

16. Smith K, Patel P, Fine DM, Bellos N, Sloan L, Lackey P, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009;23:1547-56.

17. Sax P, Tierney C, Collier A, Fischl M, Mollal K, Peeples K, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med* 2009;361:2230-40.

18. Gallant J, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine and efavirenz vs zidovudine, lamivudine and EFV for HIV. *N Engl J Med* 2006;354:251-60.

19. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, Gerstoft J, Buendia CB, Brand JC, et al. Abacavir versus Zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004;48:1038-46.

20. Berenguer J, Gonzales J, Ribera E, Gerstoft J, Buendia CB, Brand JD, et al. Didanosine, lamivudine, and efavirenz vs zidovudine, lamivudine, and efavirenz, for initial treatment of HIV infection: final analysis of a prospective randomized noninferiority clinical trial, GESIDA 3903. *Clin Infect Dis* 2008;47:1083-32.

21. Saag M, Cahn P, Raffi F, Wolff M, Pearce D, Monila JM, et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a randomized trial. *JAMA* 2004;292:180-90.

22. Cassetti I, Madruga JV, Suleiman JM, Etzel A, Zhong L, Holmes CB, et al. The safety and efficacy of TDF/DF in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials* 2007;8:164-72.

23. Mallal S, Phillips E, Caras G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358:568-79.

24. Pappa K, Hernandez J, Hal B, Shaefer M, Brothers C, Liao Q. Abacavir/lamivudine shows robust virologic responses in ART-naïve patients for baseline viral loads (VL) of >100,000 c/mL by endpoint used in ACTG5202, abstract THABO304, XVII International Aids Conference 2008.

25. Hill AM, Sawyer WS. Effects of NRTI backbone on efficacy of first-line boosted PI-based HAART--meta-analysis of 12 clinical trials in 4896 patients. 48th Annual International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2008. Washington DC, USA. Abstract H-1254.

26. Carr A, Chuah J, Hudson J, French M, Hoy J, Law M, et al. A randomized, open-label comparison of three highly active antiretroviral therapy regimens including two nucleoside analogues and indinavir for previously untreated HIV-1 infection. *AIDS* 2000;14:1171-80.

27. French M, Amin J, Roth N, Carr A, Law M, Emery S, et al. Randomized, open-label, comparative trial to evaluate the efficacy and safety of three antiretroviral drug combinations including two nucleoside analogues and nevirapine for previously untreated HIV-1 infection. *HIV Clin Trials* 2002;3:177-85.

28. Negredo E, Moltó J, Burger D, Viciano P, Ribera E, Paredes R, et al. Unexpected CD4 cell count decline in patients receiving didanosine and tenofovir-based regimens despite undetectable viral load. *AIDS* 2004;18:459-63.

29. Torti C, Quiros-Roldan E, Regazzi M, Antinori A, Patroni A,

- Villani P, et al. Early virological failure after tenofovir + didanosine + efavirenz combination in HIV-positive patients upon starting antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2005;10:505-13.
30. Mallewa JE, Wilkins E, Vilar J, Mallewa M, Doran D, Back D, et al. HIV-associated lipodystrophy: a review of underlying mechanisms and therapeutic options. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:648-60.
31. Fux CA, Simcock M, Wolbers M, Bucher HC, Hirschel B, Opravil M, et al. TDF use is associated with a reduction in calculated glomerular filtration rates in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* 2007;12:1165-73.
32. Zimmerman AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. TDF associated acute en chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis* 2006;42:283-90.
33. Pozniak A. Tenofovir: what have over 1 million years of patient experience taught us. *Int J Clin Practice* 2008;62:1285-93.
34. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004;292:191-201.
35. Triant VA, Brown TT. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3499-504.
36. Cole MA, Margolick JB, Cox C, Li X, Selnes OA, Martin EM, et al. Longitudinally preserved psychomotor performance in long-term asymptomatic HIV-infected individuals. *Neurology* 2007;69:2213-20.
37. Robertson KR, Smurzynski M, Parson TD, Wu K, Bosch RJ, Wu J, et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS* 2007;21:1915-21.
38. Letendre S, Macquie-Beck J, Capparelli E, Best B, Clifford D, Collier AC, et al. Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol* 2008;65:65-70.
39. Spudich S, Lollo N, Liegler T, Deeks SG, Price RW. Treatment benefit on cerebrospinal fluid HIV-1 levels in the setting of systemic virological suppression and failure. *J Infect Dis* 2006;194:1686-96.
40. Grunfeld C, Delaney J, Wanke C, Currier JS, Scherzer R, Biggs ML, et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM Study. *AIDS* 2009;23:1841-9.
41. D:A:D Study group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008;371:1417-26.
42. Lundgren J, Reiss P, Worm S, Weber R, El-Sadr W, De Wit S, et al. Risk of myocardial infarction with exposure to specific ARV from the PI, NNRTI, and NRTI drug classes: the D:A:D Study. 16th Conference on Retroviral Infections. Montreal, Canada. 2009. Abstract 44LB.
43. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al. Comparison of first line antiretroviral therapy with regimens containing either nevirapine alone, efavirenz alone or both drugs combined, together with stavudine and lamivudine. *Lancet* 2004;363:1253-63.
44. Storfer S, Leith J, Robinson P, Pieliero P, Hall D. Analysis of hepatic events within the 2NN Study: Controlling for geographic region and CD4+ cell count at initiation of nevirapine therapy. 45th ICAAC. Washington DC, USA. 2005. Abstract LB13.
45. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:538-9.
46. Lapadula G, Costarelli S, Quiros-Roldan E, Calabresi A, Izzo I, Carosi G, et al. Risk of early virological failure of once-daily tenofovir-emtricitabine plus twice-daily nevirapine in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2008;46:1127-9.
47. Rey D, Hoen B, Chavanet P, Schmitt MP, Hoizey G, Meyer P, et al. High rate of early virological failure with the once-daily tenofovir/lamivudine/nevirapine combination in naïve HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:380-8.
48. Antiretroviral Pregnancy Registry. Te raadplegen op: www.APRRegistry.com (bekeken op 21 mei 2010).
49. Wensing AM, Van de Vijver DA, Angarano G, Asjö B, Balotta C, Boeri E, et al. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. *J Infect Dis* 2005;192:958-66.
50. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetochotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with TDF and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008;372:646-55.
51. Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, Voronin E, Van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1 infected patients at week 48. *AIDS* 2008;22:1389-97.
52. Eron J, Gathe J, Estrada V, Estrada V, DeJesus E, Staszewski S, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised noninferiority trial. *Lancet* 2006;368:476-82.
53. Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, Ward DJ, Ruxrungtham K, Brunetta J, et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;50:367-74.
54. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G,

Ruane P, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002;346:2039-46.

55. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, et al. Once-daily darunavir/r vs lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS* 2009;23:1679-88.

56. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with TDF and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53:323-32.

57. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study Group. N Engl J Med.* 2003;349:1993-2003.

58. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaud R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al. Cardiovascular risk factors in HIV patients - association with antiretroviral therapy. *Results from the DAD Study. AIDS* 2003;17:1179-93.

59. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, et al. Safety and efficacy of ralte-

gravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multi-centre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:796-806.

Ontvangen 21 april 2009, geaccepteerd 2 april 2010.

Correspondentieadres

Dhr. dr. G. Schreij, internist

Maastricht Universitair Medisch Centrum+
Afdeling Interne Geneeskunde
Onderafdeling Infectieziekten
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Tel.: 043 387 70 02
E-mailadres: g.schreij@mumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.

De auteur is lid van het expert panel van ViiV Healthcare.