
Ingezonden brief naar aanleiding van de bijdrage van D. van Baarle, F. Miedema en J.A.M. Borghans, getiteld Chronische immuunactivatie als verklaring voor CD4⁺-T-celverlies bij hiv-infectie (Tijdschr Infect 2006;1:93-9)

Met veel plezier heb ik het artikel over chronische immuunactivatie bij hiv-infectie gelezen in het laatste nummer van het Tijdschrift voor Infectieziekten. De onderzoeksgroep van Miedema staat steeds garant voor bijzondere en nieuwe inzichten in de immunopathogenese van hiv. In dit laatste artikel miste ik echter enkele recente inzichten, die bijzonder belangrijk zijn voor het begrijpen van de fysiopathologie van een hiv-infectie en tevens aanleiding geven tot nuancering van enkele vermelde aanbevelingen voor de praktijk. Enkele studies tonen aan dat er, naast de chronische uitputting van het immuunsysteem door hyperactivatie, vlak na de infectie een hoogst destructieve fase plaatsvindt in de darmmucosa.^{1,2} Deze massale infectie vernietigt het geheugencompartiment van de CD4⁺ T-cel in de darmmucosa. Dit gebeurt enerzijds door directe infectie van geactiveerde CD4⁺ T-cellen en anderzijds door hiv-envelopeiwit (Env)-geïnduceerde apoptose. Deze bevindingen bevestigen de hypothese dat het intestinale immuunsysteem de belangrijkste plaats is van de virale replicatie, de virale persistentie en het verlies van hiv-specifieke CD4⁺ T-cellen.³ Deze progressieve depletie en disfunctie van de CD4⁺ T-cellen vermindert bovendien niet alleen de CD4⁺-T-celrespons, maar limiteert ook de mogelijkheid tot het (re)genereren van primaire en secundaire CD8⁺-T-celresponsen tegen nieuwe virale mutanten. Rekening houdend met deze bevindingen, is het volgens mij ietwat voorbarig om de snelle initiatie van

HAART tijdens een acute hiv-infectie als niet-noodzakelijk te bestempelen. In de aangehaalde studies over het belang van het aantal hiv-specifieke CD4⁺ T-cellen voor de ziekteprogressie, werd immers alleen het CD4⁺-T-celcompartiment van het perifere bloed onderzocht. Recente studies suggereren dat onmiddellijk na infectie, het mucosale immuunsysteem een belangrijkere rol speelt dan circulerende T-cellen. De toenemende interesse in zogenoemde mucosale cellulaire vaccinatie voor hiv-infectie onderstreept dit aspect.

*Met vriendelijke groet,
Dr. G. Van den Bosch, klinisch bioloog
Algemeen Ziekenhuis St. Elizabeth
Herentals, België*

Referenties

1. Mattapallil JJ, Douek DC, Hill B, Nishimura Y, Martin M, Roederer M. Massive infection and loss of memory CD4⁺ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature* 2005;434:1093-7.
2. Li Q, Duan L, Estes JD, Ma ZM, Rourke T, Wang Y, et al. Peak SIV replication in resting memory CD4⁺ T cells depletes gut lamina propria CD4⁺ T cells. *Nature* 2005;434:1148-52.
3. Veazey RS, DeMaria M, Chalifoux LV, Shvetz DE, Pauley DR, Knight HL, et al. Gastrointestinal tract as a major site of CD4⁺ T cell depletion and viral replication in SIV infection. *Science* 1998;280:427-31.

Reactie van D. van Baarle en J.A.M. Borghans op de ingezonden brief van G. Van den Bosch

Een infectie met hiv kenmerkt zich door een progressief verlies van CD4⁺ T-cellen, wat uiteindelijk resulteert in aids en sterfte aan opportunistische infecties. Recentelijk is inderdaad gebleken dat tijdens de acute infectie een enorme intestinale CD4⁺-T-celdepletie plaatsvindt.¹ Infectie en directe lysis van CD4⁺ T-cellen door hiv is waarschijnlijk de belangrijkste verklaring voor dit acute CD4⁺-T-celverlies in de darm. Dit biedt echter nog geen verklaring voor het veel tragere progressieve verlies van CD4⁺ T-cellen tijdens een chronische hiv-infectie.

Het intestinale immuunsysteem blijkt een belangrijke plaats van virale replicatie en persistentie van het virus. Het is echter nog onduidelijk of de mate waarin het intestinale immuunsysteem aangetast wordt, een rol speelt bij de snelheid van ziekteprogressie. Daarnaast is het nog onduidelijk of de mate van virusreplicatie in de darm invloed heeft op het virale setpoint, een van de beste voorspellers van het uiteindelijke beloop van de infectie, en de constante aanwezigheid van het virus in de chronische fase. Daarnaast is het onduidelijk wat de gevolgen zijn van deze T-celdepletie in de

darm voor de specifieke T-celimmunitet. Of en hoe er verlies van hiv-specifieke CD4⁺ T-cellen plaatsvindt en of dit resulteert in een beperking van de mogelijkheid tot (re)generatie van primaire en secundaire immuunresponsen, valt nog te bezien. De huidige inzichten laten zien dat er veel escapemutaties optreden, maar dat het immuunsysteem in veel gevallen wel in staat blijft om nieuwe T-cellen te genereren tegen de gemuteerde virussen.

Zolang de rol van het intestinale immuunsysteem niet opgehelderd is en huidige data laten zien dat de hiv-specifieke immunitet niet verschilt tussen individuen met een verschillend ziektebeloop, is er geen aanwijzing om tot vroege behandeling over te gaan. De toxiciteit van HAART moet niet onderschat worden en het stoppen van HAART (gestart tijdens de acute fase) leidt niet tot langdurige controle over het virus, zodat voorzichtigheid met het vroeg starten van HAART is geboden.² Het stoppen van HAART leidt uiteindelijk tot dezelfde virale setpoints als bij onbehandelde hiv-geïnfecteerden en

bij sommige gevallen zelfs tot een hernieuwde acute fase met hoge virale 'loads' en CD4⁺-T-celdepletie.³ Het uitstellen van HAART, zolang de virale 'load' en het aantal CD4⁺ T-cellen stabiel zijn, beperkt de langetermijneffecten van HAART.

Mw. dr. D. van Baarle en mw. dr. J.A.M. Borghans, onderzoekers

Referenties

1. Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, Price DA, Taylor JH, Beilman GJ, et al. CD4⁺ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004;200:749-59.
2. Kaufmann DE, Lichtenfeld M, Altfield M, Addo MM, Johnston MN, Lee PK, et al. Limited durability of viral control following treated acute HIV infection. *PLoS Med* 2004;1:e36.
3. Desquilbet L, Goujard C, Rouzioux C, Sinet M, Deveau C, Chaix ML, et al. Does transient HAART during primary HIV-1 infection lower the virological set-point? *AIDS* 2004;18:2361-9.

Samenstelling: Tavanic® bevat per omhulde tablet respectievelijk 250 mg en 500 mg levofloxacin. Tavanic® IV, oplossing voor infusie 5 mg/ml, bevat per 50 ml flacon 250 mg levofloxacin en per 100 ml flacon 500 mg levofloxacin. **Indicaties:** Voor tabletten en infusie: pneumonie, verkregen buiten het ziekenhuis, gecompliceerde urineweginfecties inclusief pyelonefritis, chronische bacteriële prostatitis en infecties van huid en weke delen. Voor de tabletten tevens: acute sinusitis en acute exacerbaties van chronische bronchitis; en voor de tablet 250 mg voorts: ongecompliceerde urineweginfecties. **Dosering:** Afhankelijk van de indicatie één- of tweemaal daags 250-500 mg (oraal of i.v.). Bij gestoorde nierfunctie dient de dosering te worden aangepast. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor levofloxacin of andere chinolonen, epilepsie, peesaandoeningen gerelateerd aan het gebruik van fluorochinolonen in de anamnese, kinderen en adolescenten in de groei, zwangerschap en lactatie. **Waarschuwingen:** Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met predispositie voor convulsies, G-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie of bij gestoorde nierfunctie en bij aanhoudende en/of bloederige diarree. Bestraling met sterk UV-licht (hoogtezon en felle zonneschijn) dient te worden vermeden. Voor 500 mg Tavanic® infusievoestof dient een inlooptijd van tenminste 60 minuten te worden aangehouden. **Interacties:** **Tablet:** Zoals met enkele andere antibiotica wordt ook de resorptie van Tavanic® beïnvloed door gelijktijdig gebruik van minerale antacida, sucralfaat en ijzerpreparaten. Tavanic® dient derhalve ± 2 uur vóór de inname van deze preparaten te worden ingenomen. **Algemeen:** Levofloxacin interfereert niet met het metabolisme van theofylline. Een verlaging van de convulsiedrempel is mogelijk bij gelijktijdig gebruik van chinolonen en theofylline, NSAID's of andere middelen die de convulsiedrempel verlagen. De halveringstijd van cyclosporine wordt verhoogd. Interactie is mogelijk met cimetidine en probenecide. Er is geen klinisch relevante interactie met calciumcarbonaat, ranitidine, digoxine, warfarine en glibenclamide. **Zwangerschap:** Tavanic® mag niet worden gebruikt bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven. **Rijvaardigheid:** Sommige bijwerkingen (bijv. duizeligheid, slaperigheid en visusstoringen) kunnen het concentratie- en reactievermogen van de patiënt nadelig beïnvloeden en daarom een risico vormen. **Bijwerkingen:** Maagdarmlaachten, overgevoelighedsreacties, hoofdpijn, duizeligheid, angst, verwardheid, prikkelbaarheid, onrust, slaapproblemen, tremor, paresthesiën, agitatie, convulsies, tendinitis tot ruptuur, stijging van leverenzymen; in sporadische gevallen, in geval van overdosering: verlenging van het QT-interval. **Verpakking:** Tavanic® 250 10 tabletten 250 mg (RVG 21811), Tavanic® 500 10 tabletten 500 mg (RVG 21812), Tavanic® IV, oplossing voor infusie 5 mg/ml, 5 flacons à 50 ml of 100 ml (RVG 21810). **Aflevering en vergoeding:** U.R. Tavanic® wordt volledig vergoed. Voor prijzen zie de G-standaard. **Datering:** maart 2006.

Voor meer informatie zie de geregistreerde productinformatie.
sanofi-aventis Netherlands B.V., Kampenringweg 45 D-E, 2803 PE Gouda.
Tel. (0182)55 77 55. Fax (0182) 55 77 99.
E-mail: info.nl@sanofi-aventis.com www.sanofi-aventis.nl.



Verkorte productinformatie Viread® 245 mg

Samenstelling: Elke filmomhulde tablet bevat 245 mg tenofoviridisoproxil (als fumarate), overeenkomend met 300 mg tenofoviridisoproxilfumarate of 136 mg tenofovir. **Indicaties:** Viread is geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale middelen voor behandeling van HIV infectie bij patiënten ouder dan 18 jaar, bij wie het virus niet op behandeling reageert. **Dosering:** De aanbevolen dosis voor volwassenen is 245 mg (één tablet) eenmaal daags, oraal in te nemen met voedsel. Er zijn onvoldoende onderzoeksgegevens om toediening en/of dosering in patiënten jonger dan 18 jaar, ouder dan 65 jaar of in patiënten met nier- en/of leverfunctiestoornissen te ondersteunen. **Contra-indicaties:** Bekende overgevoeligheid voor tenofovir, tenofoviridisoproxilfumarate of voor één van de hulpstoffen. Ernstig verminderde nierfunctie. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Het wordt aanbevolen de nierfunctie (serumcreatinine en serumfosfaat) te controleren aan het begin van de behandeling voordat Viread wordt ingenomen en daarna iedere vier weken tijdens de behandeling. Indien het serumfosfaatgehalte < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) is of het serumcreatininegehalte > 1,7 mg/dl (150 µmol/l) is, moet de nierfunctie binnen één week opnieuw beoordeeld worden. Bij patiënten met een toename van het serumcreatininegehalte tot > 2,0 mg/dl (177 µmol/l) of een afname van het serumfosfaatgehalte tot < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) dient het onderbreken van de behandeling met Viread overwogen te worden. Voorzichtigheid is geboden bij toediening aan patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie. Indien gelijktijdig gebruik van Viread en nefrotoxische middelen, of van Viread en geneesmiddelen met hetzelfde renale transportsysteem (hOAT1) onvermijdelijk is, dient de renale functie wekelijks gecontroleerd te worden. Om het risico van lactatacidose te minimaliseren bij toediening van nucleoside-analogen in combinatie met Viread moeten de patiënten nauwgezet worden gevolgd. Bij gelijktijdig gebruik van Viread en didanosine moet nauwgezet gecontroleerd worden op bijwerkingen van didanosine. **Interacties:** Wanneer Viread samen werd toegediend met lopinavir/ritonavir, werd voor lopinavir een daling van C_{max} en AUC van ongeveer 15% gezien, terwijl dezelfde parameters voor tenofovir met 30% stegen. Wanneer gebufferde didanosinetabletten en Viread samen werden toegediend, bleven de farmacokinetische parameters voor tenofovir onveranderd, maar de AUC voor didanosine steeg met 44%. **Zwangerschap:** De veiligheid van Viread bij zwangerschap werd nog niet vastgesteld. Het mogelijke voordeel moet worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor de foetus. **Bijwerkingen:** In klinisch onderzoek werden onder andere diarree, misselijkheid, braken, hypofosfatemie en flatulentie gezien. Er werden geen significante veranderingen in het type bijwerkingen waargenomen tijdens lange termijn (116 weken) open-label behandeling met Viread. **Verpakking:** flacon met 30 filmomhulde tabletten.

Voor meer informatie zie de geregistreerde productinformatie.
UCB Pharma B.V.
Lage Mosten 33
4822 MK Breda
076 573 1140