

Comorbiditeit en antiretrovirale therapie

Co-morbidity and antiretroviral therapy

Auteurs S.M.E. Vrouwenraets, M. van der Valk en P. Reiss

Trefwoorden comorbiditeit, cART, hiv

Key words co-morbidity, cART, HIV

Samenvatting

De incidentie van comorbiditeit bij de hiv-geïnfecteerde populatie is verhoogd in vergelijking met de morbiditeit bij hiv-negatieve leeftijdsgenoten. Naast de bekende invloed van leeftijd, verhogen hiv-gerelateerde factoren en neveneffecten van antiretrovirale therapie het risico op onder andere cardiovasculaire ziekten, insulineresistentie, nierfunctiestoornissen en osteoporose. Naast het waarborgen van een adequate onderdrukking van de infectie, dient bij de keuze van antiretrovirale therapie rekening te worden gehouden met de risicofactoren van de individuele patiënt en de mogelijke bijwerkingen van de medicatie, teneinde het risico van comorbiditeit op lange termijn zoveel mogelijk te beperken.

(*Tijdschr Infect* 2009;4:166-73)

Summary

The incidence of co-morbidity in the HIV-infected population is increased compared to HIV-negative controls. Independent of aging, HIV-related factors and side-effects of antiretroviral therapy amongst others increase the risk of cardiovascular disease, insulin-resistance, renal dysfunction and osteoporosis. When choosing an antiretroviral combination regimen with optimal effectiveness, the risk factors of the individual patient and the potential long-term side-effects of the treatment should be taken into account. The risk of co-morbidity should be avoided as much as possible.

Inleiding

Sinds de introductie van combinatie antiretrovirale therapie (cART) zijn de morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van hiv-1 sterk afgenomen en de levensverwachting van hiv-geïnfecteerde patiënten toegenomen. De introductie van cART is onmiskenbaar een van de grootste medische successen van deze tijd. De keerzijde is dat een aantal niet voorziene langetermijnbijwerkingen zijn opgetreden. Meerdere studies laten een verhoogde incidentie zien van cardiovasculaire ziekten, diabetes mellitus, nierziekten, leverziekten, osteoporose, maligniteiten, chronisch longlijden en cognitieve functiestoornissen bij hiv-geïnfecteerde patiënten, in vergelijking met hiv-negatieve

leeftijdsgenoten. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat, naast de bekende invloed van leeftijd, hiv-gerelateerde factoren en neveneffecten van cART het risico op comorbiditeit verder verhogen. Het is dan ook moeilijk om bij de pathogenese van comorbiditeit de invloed van bijwerkingen van antiretrovirale therapie enerzijds en effecten van de hiv-infectie zelf dan wel de immunosuppressie en -deficiëntie anderzijds te onderscheiden. In dit overzichtsartikel worden enkele bijwerkingen van cART besproken (zie *Tabel 1* op pagina 167), te weten cardiovasculaire bijwerkingen, insulineresistentie, vetverdelingsstoornissen, nierfunctiestoornissen en verlies van botmineraaldichtheid (BMD).

Tabel 1. Bijwerkingen van combinatie antiretrovirale therapie (cART).

Categorie bijwerkingen	Specifiek	Geassocieerd met
cardiovasculair	myocardinfarct	proteaseremmers*, abacavir, didanosine
insulineresistentie	diabetes mellitus	proteaseremmers* en nucleoside reversetranscriptaseremmers (stavudine, zidovudine)
vetverdelingsstoornissen	lipoatrofie vetaccumulatie	nucleoside reversetranscriptaseremmers (stavudine, zidovudine) proteaseremmers?*
nierfunctiestoornissen	afname glomerulaire filtratie tubulaire stoornissen nierstenen	tenofovir tenofovir indinavir, atazanavir
verlies botmineraaldichtheid	osteopenie/osteoporose osteomalacie	cART** tenofovir

*=mate van effect verschilt per proteaseremmer, **=rol van specifieke antiretrovirale middelen is nog onduidelijk.

Dyslipidemie en cardiovasculair risico

Vroeg in het natuurlijke beloop van een hiv-infectie dalen de gehalten totaal, LDL- en HDL-cholesterol zoals dit ook gezien wordt bij andere chronische infecties.¹ Laat in de infectie, als patiënten aids-gerelateerde ziekten krijgen, stijgt daarnaast het triglyceridengehalte.

Vlak na de introductie van de proteaseremmers (PI's) in 1996 verschenen verscheidene case reports die suggereerden dat PI-gebruik geassocieerd is met een toename van het optreden van myocardinfarct (MI). Momenteel is de grootste prospectieve studie naar de relatie tussen het gebruik van cART en het optreden van MI en andere cardiovasculaire ziekte de 'Data collection of Adverse effects in anti-HIV Drugs' (D:A:D)-cohortstudie. Dit cohort is samengesteld uit diverse afzonderlijke hiv-cohorten uit Europa (waaronder Nederland), Australië en de Verenigde Staten en laat duidelijk zien dat traditionele risicofactoren voor hart- en vaatziekten bovengemiddeld voorkomen in een hiv-positieve patiëntenpopulatie. Bij een eerste analyse werden 126 MI's geobserveerd tijdens 36.199 patiëntjaren follow-up (n=23.468 patiënten geïncludeerd). De incidentie van MI nam toe met de duur van de expositie aan cART. Het relatieve risico (RR) per extra jaar expositie aan cART was 1,26 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,12-1,14). Dit effect was onafhankelijk van een aantal bekende risicofactoren, waaronder leeftijd (RR 1,38 per 5 jaar ouder; 95% BI 1,26-1,50), roken of gerookt hebben (RR 2,17; 95% BI 1,30-3,62), hart- en vaatziekten in de voorgeschie-

denis (RR 5,84; 95% BI 3,51-9,72) en het mannelijk geslacht (RR 1,99; 95% BI 1,04-3,79).² Een hoger gehalte totaal cholesterol, triglyceriden en het hebben van diabetes mellitus waren eveneens geassocieerd met een verhoogde incidentie van MI.

In 2007 toonde de D:A:D-studie aan dat de eerder gerapporteerde verhoogde incidentie van MI geassocieerd was met het gebruik van PI's, maar niet met non-nucleoside reversetranscriptaseremmer (NNRTI) bevattende combinatietherapie.³ Het relatieve risico op het krijgen van een MI na correctie voor alle traditionele risicofactoren was 1,16 per additioneel jaar PI-gebruik (95% BI 1,10-1,23). Recentelijk liet de D:A:D-studie zien dat dit risico wel aanwezig was voor gebruik van lopinavir/r en indinavir (al dan niet in combinatie met ritonavir), maar niet voor nelfinavir en saquinavir (al dan niet met ritonavir). Om het risico op een MI van de overige afzonderlijke PI's te beoordelen, zijn nog onvoldoende gegevens bekend. Een deel van het effect van PI bevattende therapie kon verklaard worden door het optreden van met deze therapie geassocieerde hyperlipidemie. De PI ritonavir leidt tot de meest uitgesproken stijging in lipiden en dan met name triglyceriden. Deze effecten zijn dosisafhankelijk. Ritonavir wordt tegenwoordig slechts nog in lage dosering voorgeschreven als farmacologische booster in combinatie met een andere PI. De PI atazanavir lijkt niet of nauwelijks geassocieerd te zijn met veranderingen in het gehalte plasmalipiden.⁴ In tegenstelling tot deze potentieel proatherogene veranderingen leidt behande-

ling met de NNRTI nevirapine bij therapie-naïeve patiënten tot een stijging van het gehalte HDL-cholesterol van 49%.⁵ Dit effect is bij de NNRTI efavirenz ook duidelijk aanwezig, doch minder dan bij nevirapine.⁶ Bovendien kan bij het gebruik van efavirenz een stijging in triglyceriden optreden die bij nevirapine niet gezien wordt.

Ook de thymidineanaloog nucleoside reversetranscriptaseremmers (NRTI's) stavudine en in mindere mate zidovudine dragen bij aan een verhoging van het gehalte totaal- en LDL-cholesterol en triglyceriden. De recentste analyse van de D:A:D-studie laat echter, anders dan verwacht, geen bijdrage van deze beide middelen zien op het risico op MI. Onverwacht bleek dat recent gebruik van abacavir (actueel gebruik of korter dan 6 maanden daarvoor gestaakt), en in mindere mate didanosine, wel geassocieerd was met een verhoogd risico op MI (RR voor abacavir 1,9; 95% BI 1,47-2,45; RR voor didanosine 1,49; 95% BI 1,14-1,95).⁷ In tegenstelling tot wat bij de PI's was gezien, was er hierbij geen sprake van een toenemend risico bij cumulatief gebruik van abacavir.^{7,8} De pathogenese is tot op heden niet opgehelderd, maar er zijn summier aanwijzingen dat er wellicht sprake is van een met abacavir geassocieerde toegenomen ontstekingsactiviteit.⁸ Gebruik van tenofovir is niet geassocieerd met een verhoogd cardiovasculair risico.⁸

In dit licht is de SMART-studie bijzonder interessant, aangezien in die studie is onderzocht of therapie-interruptie op geleide van het aantal CD4⁺ cellen een effect heeft op de mortaliteit en/of de morbiditeit.⁹ Deze studie is voortijdig beëindigd, omdat in de groep patiënten die gerandomiseerd waren naar het staken van de antiretrovirale therapie bij een aantal CD4⁺ cellen boven 350 x 10⁶/l, meer patiënten overleden en/of opportunistische infecties doormaakten ('hazard ratio' (HR) 2,6; p<0,001). Het risico op het optreden van hart- en vaatziekten was verhoogd in de groep met patiënten die hun therapie onderbraken (HR 1,6; p=0,05). Afgezien van een met de hiv-behandeling geassocieerd risico, beïnvloedt een niet onderdrukte hiv-infectie zelf derhalve nadelig het risico op hart- en vaatziekten. In de groep patiënten die hun medicatie staakten, werd een verhoogde activatie van ontsteking (IL-6-concentraties) en stolling (D-dimeer) gezien die geassocieerd was met sterfte en het optreden van hart- en vaatziekten.¹⁰ Indien bij patiënten uit de D:A:D-studie een risicocalculatie wordt verricht volgens de - niet bij hiv-patiënten gevalideerde - Framingham risicocalculator, dan geeft deze een onderschatting in vergelijking tot het daadwerkelijke aantal geobserveerde

MI's.¹¹ Onlangs is gerapporteerd dat een (met cART behandelde) hiv-infectie, afgemeten aan intima-mediadikte van de a. carotis, atherosclerose versterkt in een mate die vergelijkbaar is met traditionele risicofactoren als roken en hypertensie.¹²

Insulineresistentie

Insulineresistentie bij hiv-patiënten is frequent aanwezig, met name tijdens het gebruik van cART, waarbij in sommige studies een prevalentie van meer dan 50% is gerapporteerd afhankelijk van de toegepaste diagnostiek.^{13,14} De prevalentie van diabetes mellitus bij hiv-geïnfekteerden is voornamelijk beperkt (2-5% in de meeste studies), maar wel hoger dan bij mensen zonder hiv.¹⁵ Lipoatrofie en viscerale vetaccumulatie zijn beide net als in een niet met hiv geïnfekteerde populatie sterk geassocieerd met het optreden van insulineresistentie.⁵

Zowel de PI's als de NRTI's zijn geassocieerd met insulineresistentie, ofwel direct ofwel na het ontstaan van vetverdelingsstoornissen. Sommige PI's kunnen bijvoorbeeld direct de insulinegevoeligheid verminderen door een acute remming van het voor de opname van glucose in spier- en vetweefsel belangrijke enzym GLUT-4. In mindere mate zijn ritonavir-gebooste lopinavir alsmede ritonavir geassocieerd met het optreden van acute insulineresistentie. De PI atazanavir lijkt de minste effecten op het glucosemetabolisme te hebben.¹⁶

De hypothese is dat NRTI's insulineresistentie veroorzaken door het ontstaan van lipoatrofie. De associatie tussen de cumulatieve duur van het gebruik van NRTI's met de ontwikkeling naar insulineresistentie bevestigt deze hypothese.¹⁷ Niettemin lijken sommige NRTI's ook directer het glucosemetabolisme te kunnen beïnvloeden. Bij hiv-geïnfekteerde patiënten die niet eerder cART kregen, die gerandomiseerd werden naar behandeling met ritonavir-gebooste lopinavir met hetzij zidovudine/lamivudine of de NNRTI nevirapine, nam in de zidovudine bevattende arm de perifere insulinegevoeligheid al na 3 maanden significant af, zonder op dat moment objectief meetbare veranderingen in de distributie van het lichaamsvet.¹⁸ Dit effect op de insulinegevoeligheid persisteerde tot 24 maanden en trad bij de behandeling zonder NRTI niet op. De incidentie van diabetes is geassocieerd met de cumulatieve blootstelling aan NRTI's.¹⁷ Het gebruik van stavudine (RR 1,19; p<0,0001) en in mindere mate zidovudine (RR 1,06; p=0,0004) is geassocieerd met het ontstaan van de klinische diagnose 'diabetes mellitus'.¹⁹

Lipoatrofie en vetaccumulatie

Lipodystrofie, gekarakteriseerd door lipoatrofie van het gezicht, de benen en de billen, al dan niet gecombineerd met een toename van visceraal vet, is beschreven bij hiv-patiënten die nooit cART hebben gebruikt, maar wordt met name gezien als een bijwerking van cART. In eerste instantie was deze bijwerking duidelijk geassocieerd met PI-gebruik. In later onderzoek is vast komen te staan dat een aantal van de NRTI's een belangrijke rol spelen in het ontstaan van deze stigmatiserende bijwerking en met name de lipoatrofie. De NRTI stavudine is het sterkst geassocieerd met lipoatrofie, maar ook zidovudine veroorzaakt - weliswaar in mindere mate en minder snel - op de langere termijn bij een groot deel van de patiënten een verlies van perifere vet.²⁰ Dit is in tegenstelling tot de nieuwere NRTI's (tenofovir, abacavir), die niet tot nauwelijks geassocieerd zijn met het ontstaan van lipoatrofie.²¹ Tot slot suggereren de resultaten van de ACTG 5142-studie verrassend dat mogelijk ook het gebruik van de NNRTI efavirenz subcutaan vetverlies kan verergeren.²²

De pathogenese van centrale vetaccumulatie is niet duidelijk; mogelijk is de ernst van de dyslipidemie gecombineerd met perifere vetverlies een belangrijke factor. Hoewel een groot deel van de veranderingen in de vetverdeling geïnduceerd lijken te worden door antiretrovirale therapie, is het mechanisme hierachter nog steeds niet volledig opgehelderd. Een van de hypothesen is dat de NRTI's in meer of mindere mate het humane mitochondriale enzym DNA-polymerase- γ remmen, wat leidt tot mitochondriale depletie en tot apoptose van vetcellen.²³ Mogelijk interfereren zowel de PI's als de NRTI's ook met cellulaire transcriptiefactoren, die van belang zijn bij het intracellulaire cholesterol- en vetmetabolisme en de functie van adipocyten.²⁴ Daarnaast is aangetoond dat vet zowel sympathisch als parasympathisch geïnnerveerd wordt, en is gesuggereerd dat antiretrovirale therapie mogelijk een via het centraal zenuwstelsel gemedieerde disbalans in sympathische activatie van perifere vet teweegbrengt met selectief verlies van perifere vet als gevolg.²⁵ Tot slot spelen patiënt- en hiv-gerelateerde factoren een rol bij het ontstaan van lipoatrofie. Het risico op lipoatrofie is bijvoorbeeld groter bij het starten van cART bij een lager aantal CD4⁺ cellen.²⁶

Verscheidene studies laten zien dat, nadat lipoatrofie eenmaal is ontstaan, switchen van thymidineanalogen naar abacavir of tenofovir na 2 tot 3 jaar weliswaar tot een statistisch significante, maar klinisch slechts beperkte toename van perifere vet leidt.²⁷

Gezien het potentiële stigma van deze bijwerking is het zoveel mogelijk voorkómen ervan cruciaal. Dit vormt een belangrijk argument om geen thymidineanaloog NRTI in de eerste lijn voor te schrijven. Ook volledig NRTI-sparende regimes zouden overwogen kunnen worden ter voorkoming van perifere vetverlies.

Nefrotoxiciteit

Nierfunctiestoornissen treden frequent op bij hiv-geïnfecteerde patiënten. Vijf procent van de hiv-geïnfecteerde patiënten in Europa heeft een chronische nierinsufficiëntie, gedefinieerd als een geschatte glomerulaire filtratie (GFR) van <60 ml/min gedurende meer dan 3 maanden.²⁸ Hiv infecteert direct renale cellen, waaronder podocyten, en resulteert in een lokale ontstekingsreactie met glomerulaire en tubulaire schade.²⁹ Daarnaast spelen algemene risicofactoren voor het ontstaan van nierfunctiestoornissen, zoals diabetes mellitus, hypertensie en co-infectie met hepatitis C, in de hiv-geïnfecteerde populatie zeker een rol.

Bepaalde antiretrovirale middelen zijn potentieel nefrotoxisch, maar de nierfunctie kan ook verbeteren na het starten van cART. Verbetering van de nierfunctie is aangetoond bij patiënten met een bij aanvang verminderde nierfunctie (GFR <90 ml/min) en een aantal CD4⁺ cellen <200/mm³ (verbetering van ongeveer 9 ml/min).³⁰ De beschreven incidentie van acute nierinsufficiëntie, meestal ten gevolge van acute tubulaire necrose, voor het starten van cART of net na start van behandeling is 5%, en daalde 15-voudig, naar 1,1 per 100 patiëntjaren na 3 maanden cART.³¹ De prevalentie van persisterende proteïnurie varieert tot maximaal 30%.³² Proteïnurie is een risicofactor voor nierfalen en mortaliteit. Hiv-infectie en een laag aantal CD4⁺ cellen zijn tevens geassocieerd met micro-albuminurie (OR 5,11).³³ Het gebruik van cART is daarentegen juist geassocieerd met een vermindering van micro-albuminurie.³⁴

Nefrotoxiciteit als bijwerking van cART wordt voornamelijk beschreven bij het gebruik van tenofovir DF en indinavir. In een grote cross-sectionele studie was het gebruik van tenofovir (OR 2,18) of indinavir (OR 2,49) en cumulatief gebruik van tenofovir (OR 1,6) of indinavir (OR 1,15 per jaar gebruik) geassocieerd met een grotere kans op chronische nierinsufficiëntie (GFR <60 ml/min).²⁸ Tenofovir, een NRTI, is geassocieerd met een afname van de GFR, variërend van -2 tot -10 ml/min in maximaal

144 weken, en met proximale tubulaire stoornissen (verminderde fosfaatreabsorptie, hyofosfatemie en/of renale tubulaire acidose) bij ongeveer een derde van de patiënten.³⁵ Het fanconisyndroom is de ernstigste uiting van proximale tubulaire disfunctie, met fosfaturie, normoglykemische glucosurie en aminoacidurie. De gerapporteerde incidentie van ernstige nefrotoxiciteit ten gevolge van tenofovirgebruik is 0,5%, waarbij oudere leeftijd, een verminderde nierfunctie bij de start van de therapie, een laag aantal CD4⁺ cellen, een laag lichaamsgewicht en nefrotoxische comedicaatie een risico vormen.³⁶ Tenofovir in combinatie met een PI is geassocieerd met een grotere afname van de nierfunctie en een toegenomen prevalentie van proximale tubulaire stoornissen.^{37,38}

De pathogenese van de renale toxiciteit van tenofovir is nog niet opgehelderd, maar kan gerelateerd zijn aan het feit dat tenofovir renaal wordt uitgescheiden door middel van glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Tenofovir wordt actief opgenomen in de proximale tubulus via humane renale transporter-1 (hOAT-1) en excretie vindt plaats via 'multidrug resistant' proteïne 4. Alhoewel een grotere afname van de nierfunctie lijkt op te treden wanneer tenofovir wordt gecombineerd met een PI, is tot op heden in vitro nog geen interactie op tubulair niveau aangetoond.³⁷ Daarnaast bepaalt de intracellulaire tenofovirconcentratie de mate van mitochondriale toxiciteit, die versterkt wordt door de combinatie met didanosine.³⁹

Indinavir kan nefropathie veroorzaken met acute nierinsufficiëntie en nierstenen ten gevolge van de depositie van indinavirkristallen in de niertubulus bij alkalische urine of volumedepletie.⁴⁰ Indinavir is echter grotendeels vervangen door nieuwere PI's. Nefrolithiasis en acute interstitiële nefritis worden overigens wel beschreven bij atazanavir, maar dit lijken voornamelijk infrequente bijwerkingen.⁴¹ Tot slot kan frequent voorgeschreven comedicaatie ook leiden tot nefrotoxiciteit, zoals bijvoorbeeld co-trimoxazol, rifampicine en aciclovir.

Osteopenie en osteoporose

De prevalentie van osteopenie en osteoporose bij hiv-geïnfecteerde patiënten is met 67% en 15% beduidend hoger dan bij hiv-negatieve controles.⁴² De pathogenese is onduidelijk, maar hoogstwaarschijnlijk is het optreden van een verminderde botdichtheid een multifactorieel proces, waarbij zowel patiënt-, hiv- als medicatiegerelateerde factoren een

rol spelen. Patiëntgebonden risicofactoren zijn onder andere een hogere leeftijd, vrouwelijk geslacht, het gebruik van corticosteroiden, een laag lichaamsgewicht, roken, alcohol, co-infectie met hepatitis C en hypogonadisme. Een verlaagd vitamine D-gehalte wordt eveneens frequenter aangetoond in de hiv-geïnfecteerde populatie.⁴³ De hiv-infectie zelf kan ook een rol spelen bij het ontstaan van osteoporose, zowel door een directe interactie met osteoblasten en osteoclasten als door de immunoreactie. Het effect van antiretrovirale therapie op het ontstaan van osteoporose is niet eenduidig. De BMD daalt gemiddeld 2,5% na de start van cART gedurende de eerste 48-96 weken, ongeacht welk antiretrovirale regime gebruikt wordt.⁴⁴ De SMART-studie laat zien dat de BMD na het staken van cART in eerste instantie toeneemt, alvorens af te nemen. Dit laatste is waarschijnlijk toe te schrijven aan het feit dat een toenemend aantal patiënten in deze studie na verloop van tijd weer met cART begon. In de studiearm waarin cART continu gegeven werd, nam de BMD na 4 jaar follow-up nog steeds progressief af. Andere studies laten een geruststellender beeld zien met stabilisatie of zelfs toename van de BMD na 96 weken antiretrovirale behandeling.

Wat betreft het verband tussen specifieke antiretrovirale middelen en het verlies van BMD zijn de resultaten tegenstrijdig. Verlies van BMD zou gerelateerd kunnen zijn aan het gebruik van PI's, maar hiervoor wordt door anderen geen aanwijzing gevonden.^{45,46} In zowel studie 903 als de STEAL-studie, 2 gerandomiseerde studies waarin tenofovir wordt vergeleken met respectievelijk stavudine en abacavir, treedt een significante afname van de BMD in de tenofovirarm op in vergelijking met de andere arm, terwijl de BMD toenam in de abacavirarm. Mogelijk speelt een toename van de fosfaatexcretie in de urine bij het gebruik van tenofovir, met als gevolg osteomalacie, een rol.^{47,48}

In een grote vergelijkende studie tussen hiv-geïnfecteerde en hiv-negatieve personen is de prevalentie van fracturen significant hoger in de met hiv geïnfecteerde groep.⁴⁹ Naar analogie van de Framingham risicoscore bestaat er voor osteoporose een risicocalculator die gevalideerd is in de algemene populatie. Deze FRAX[®]-score berekent het 10-jaarsrisico op een fractuur aan de hand van bekende risicofactoren en de BMD.⁵⁰ Belangrijk is om u te realiseren dat de FRAX[®]-score nog niet gevalideerd is voor hiv-patiënten. Behandeling van osteoporose met bifosfonaten lijkt bij hiv-patiënten even effec-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij de keuze van de antiretrovirale behandeling dient rekening te worden gehouden met de mogelijke bijwerkingen op de lange termijn. Het cardiovasculaire risicoprofiel van de patiënt is hierbij een belangrijke factor.
2. Gezien het potentiële stigma van lipoatrofie is het zoveel mogelijk voorkómen ervan cruciaal. Dit vormt een belangrijk argument om geen thymidineanaloog nucleoside reversetranscriptaseremmer in de eerste lijn voor te schrijven.
3. Alhoewel de incidentie van ernstige nefrotoxiciteit bij het gebruik van tenofovir laag is, is controle van de glomerulaire en tubulaire functie noodzakelijk.
4. De prevalentie van osteoporose is in de hiv-geïnfecteerde populatie duidelijk verhoogd en is deels gerelateerd aan cART. Behandeling met bifosfonaten kan overwogen worden bij de aanwezigheid van andere risicofactoren volgens algemeen geldende richtlijnen.

tief als bij niet met hiv geïnfecteerde personen.⁵¹ Momenteel bestaan er echter nog geen specifieke richtlijnen voor de behandeling van osteoporose bij patiënten met een hiv-infectie. Vooralsnog kunnen bij de beslissing om wel of niet te interveniëren, het beste de algemeen geldende behandelingsrichtlijnen worden gevolgd.⁵²

Conclusie

De pathogenese van diverse metabole stoornissen, nierfunctiestoornissen en osteoporose bij hiv-geïnfecteerde patiënten is multifactorieel, waarbij naast effecten van de antiretrovirale medicatie ook de hiv-infectie zelf en de daarmee geassocieerde immunologische veranderingen een rol spelen. Naast het waarborgen van een persisterende onderdrukking van de infectie en een optimaal immunologisch herstel, dient bij de keuze van cART zorgvuldig rekening te worden gehouden met de risicofactoren van de individuele patiënt en de potentiële bijwerkingen van de medicatie, teneinde het risico van comorbiditeit op de lange termijn zoveel mogelijk te beperken.

Referenties

1. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1045-52.
2. 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. *N Engl J Med* 2003;349:1993-2003.

3. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356:1723-35.
4. Noor MA, Parker RA, O'Mara E, Grasela DM, Currie A, Hodder SL, et al. The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults. *AIDS* 2004;18:2137-44.
5. Van der Valk M, Gisolf EH, Reiss P, Wit FW, Japour A, Weverling GJ, et al. Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors are included with protease inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15:847-55.
6. Van Leth F, Phanuphak P, Stroes E, Gazzard B, Cahn P, Raffi F, et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naïve patients infected with HIV-1. *PLoS Med* 2004;1:e19.
7. Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. 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.
8. 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 Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal; February 8-11, 2009. Abstract 44LB.
9. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283-96.
10. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mor-

- tality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008;5:e203.
11. Law MG, Friis-Moller N, El-Sadr WM, Weber R, Reiss P, D'Arminio Monforte A, et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med* 2006;7:218-30.
 12. Grunfeld C, Delaney J, Wanke C, Currier J, Scherzer R, Biggs M, et al. HIV infection is an independent risk factor for atherosclerosis similar in magnitude to traditional cardiovascular disease risk factors. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal; February 8-11, 2009. Abstract 146.
 13. Jones CY, Wilson IB, Greenberg AS, Shevitz A, Knox TA, Gorbach SL, et al. Insulin resistance in HIV-infected men and women in the nutrition for healthy living cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:202-11.
 14. Van Vonderen MG. Strategies to limit metabolic complications of treatment for HIV-infection. Thesis. Amsterdam: Vrije Universiteit; 2009.
 15. Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med* 2005;165:1179-84.
 16. Noor MA, Flint OP, Maa JF, Parker RA. Effects of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir on glucose uptake and insulin sensitivity: demonstrable differences in vitro and clinically. *AIDS* 2006;20:1813-21.
 17. Brown TT, Li X, Cole SR, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2005;19:1375-83.
 18. Blumer RM, Van Vonderen MG, Sutinen J, Hassink E, Ackermans M, Van Agtmael MA, et al. Zidovudine/lamivudine contributes to insulin resistance within 3 months of starting combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2008;22:227-36.
 19. De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazavanave C, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care* 2008;31:1224-9.
 20. Mallon PW, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS* 2003;17:971-9.
 21. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006;354:251-60.
 22. 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.
 23. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999;354:1112-5.
 24. Kannisto K, Sutinen J, Korshennikova E, Fisher RM, Ehrenborg E, Gertow K, et al. Expression of adipogenic transcription factors, peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator 1, IL-6 and CD45 in subcutaneous adipose tissue in lipodystrophy associated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:1753-62.
 25. Fliers E, Sauerwein HP, Romijn JA, Reiss P, Van der Valk M, Kalsbeek A, et al. HIV-associated adipose redistribution syndrome as a selective autonomic neuropathy. *Lancet* 2003;362:1758-60.
 26. Lichtenstein KA, Delaney KM, Armon C, Ward DJ, Moorman AC, Wood KC, et al. Incidence of and risk factors for lipoatrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:48-56.
 27. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. *AIDS* 2006;20:2043-50.
 28. Mocroft A, Kirk O, Gatell J, Reiss P, Gargalianos P, Zilmer K, et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS* 2007;21:1119-27.
 29. Wyatt CM, Klotman PE, D'Agati VD. HIV-associated nephropathy: clinical presentation, pathology, and epidemiology in the era of antiretroviral therapy. *Semin Nephrol* 2008;28:513-22.
 30. Kalayjian RC, Franceschini N, Gupta SK, Szczech LA, Mupere E, Bosch RJ, et al. Suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease. *AIDS* 2008;22:481-7.
 31. Roe J, Campbell LJ, Ibrahim F, Hendry BM, Post FA. HIV care and the incidence of acute renal failure. *Clin Infect Dis* 2008;47:242-9.
 32. Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD, Fishbein DA, Barash I, Cohen AJ, et al. Chronic kidney disease in HIV infection: an urban epidemic. *AIDS* 2007;21:2101-3.
 33. Szczech LA, Grunfeld C, Scherzer R, Canchola JA, Van der Horst C, Sidney S, et al. Microalbuminuria in HIV infection. *AIDS* 2007;21:1003-9.
 34. Szczech LA, Golub ET, Springer G, Augenbraun M, Young M, Gandhi M, et al. Highly active antiretroviral therapy reduces urinary albumin excretion in women with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;48:360-1.
 35. Gallant JE, Winston JA, DeJesus E, Pozniak AL, Chen SS, Cheng AK, et al. The 3-year renal safety of a tenofovir disoproxil fumarate vs. a thymidine analogue-containing regimen in antiretroviral-naïve patients. *AIDS* 2008;22:2155-63.
 36. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate

for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS* 2007;21:1273-81.

37. Goicoechea M, Liu S, Best B, Sun S, Jain S, Kemper C, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis* 2008;197:102-8.

38. Fux C, Opravil M, Cavassini M, Calmy A, Flepp M, Gurtner-Delafuente V, et al. Tenofovir and PI use are associated with an increased prevalence of proximal renal tubular dysfunction in the Swiss HIV Cohort Study. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal; February 8-11, 2009. Abstract 743.

39. Venhoff N, Setzer B, Melkaoui K, Walker UA. Mitochondrial toxicity of tenofovir, emtricitabine and abacavir alone and in combination with additional nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antivir Ther* 2007;12:1075-85.

40. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2005;45:804-17.

41. Izzedine H, M'Rad M B, Bardier A, Daudon M, Salmon D. Atazanavir crystal nephropathy. *AIDS* 2007;21:2357-8.

42. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006;20:2165-74.

43. Haug CJ, Aukrust P, Haug E, Morkrid L, Muller F, Froland SS. Severe deficiency of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human immunodeficiency virus infection: association with immunological hyperactivity and only minor changes in calcium homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3832-8.

44. Tebas P, Umbleja T, Dubé M, Parker R, Mulligan K, Roubenoff R, et al. Initiation of ART is associated with bone loss independent of the specific ART regimen. The results of ACTG A5005s. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles; February 25-28, 2007. Abstract 837.

45. Duvivier C, Kolta S, Assoumou L, Ghosn J, Rozenberg S, Murphy R, et al. First-line PI-containing regimens enhance decreased bone mineral density greater than NNRTI-containing regimen in HIV-1-infected patients: a substudy of the HIP-POCAMPE-ANRS 121 Trial. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston; February 3-6, 2008. Abstract 967.

46. Brown T, McComsey G, King M, Qaqish R, Bernstein B, da Silva B. Bone Mineral Density 96 weeks after ART initiation: a randomized trial comparing efavirenz-based therapy with a lopinavir/ritonavir-containing regimen with simplification to LPV/r monotherapy. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston; February 3-6, 2008. Abstract 966.

47. Cooper D, Bloch M, Humphries A, Amin J, Baker D, Emery S, Carr A, and for the STEAL Study Investigators. Simplification

with fixed-dose tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine in adults with suppressed HIV replication: the STEAL study, a randomized, open-label, 96-week, non-inferiority trial. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal; February 8-11, 2009. Abstract 576.

48. 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.

49. Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK. 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.

50. FRAX® WHO Fracture Risk Assessment Tool. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. Te raadplegen op: www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm (bekeken op 10 augustus 2009).

51. McComsey GA, Kendall MA, Tebas P, Swindells S, Hogg E, Alston-Smith B, et al. Alendronate with calcium and vitamin D supplementation is safe and effective for the treatment of decreased bone mineral density in HIV. *AIDS* 2007;21:2473-82.

52. Richtlijn Osteoporose. Tweede herziene versie. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. 2002. Te raadplegen op: www.cbo.nl (bekeken op 1 augustus 2009).

Ontvangen 31 maart 2009, geaccepteerd 10 juli 2009.

Correspondentieadres

Mw. drs. S.M.E. Vrouwenraets, internist-infectioloog
Dhr. dr. M. van der Valk, internist-infectioloog
Dhr. prof. dr. P. Reiss, internist-infectioloog

Academisch Medisch Centrum
Afdeling Infectieziekten, Tropische Geneeskunde en
AIDS
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
E-mailadres: s.m.vrouenraets@amc.uva.nl

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.