

Behandeling van hiv bij patiënten van Afrikaanse afkomst; op weg naar betere zorg

Treating HIV and African ethnicity; towards chronic care

A.F. Schoffelen

Samenvatting

Op dinsdag 7 juli 2015 promoveerde mw. dr. A.F. Schoffelen aan de Universiteit van Utrecht op het proefschrift 'Treating HIV and African ethnicity; towards chronic care'. Het onderzoek werd verricht onder leiding van prof. Dr. A.I.M. Hoepelman en copromotor dr. R.E. Barth (afdeling Interne Geneeskunde & Infectieziekten, Universitair Medisch Centrum Utrecht). Hieronder staan de belangrijkste bevindingen van het proefschrift beschreven.

(*Tijdschr Infect* 2016;11(1):24-6)

Inleiding

Humaan immunodeficiëntie virus (hiv) blijft een wereldwijd probleem; in 2013 waren 35 miljoen volwassenen en kinderen hiv-geïnfecteerd, waarvan het merendeel in Sub-Sahara Afrika (SSA).¹ De ontwikkeling van anti-retrovirale therapie (ART) heeft ertoe geleid dat een hiv-infectie is veranderd in een chronische ziekte met mensen op levenslange therapie. Behalve deze positieve ontwikkelingen, heeft het leven met chronische hiv ook geleid tot het ontstaan van nieuwe gezondheidsproblemen. Hiv-geïnfecteerde patiënten hebben onder andere een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekten en bepaalde maligniteiten.² Tot op heden is het merendeel van het onderzoek naar deze langetermijneffecten van hiv uitgevoerd onder groepen van Westerse patiënten in Europa en de Verenigde Staten, voornamelijk bestaande uit mannen behorend tot het Kaukasische ras.

Het doel van dit proefschrift was om meer inzicht te krijgen in de langetermijneffecten van hiv en de behandeling bij patiënten van Afrikaanse afkomst in vergelijking met de uitgebreid bestudeerde Westerse hiv-populatie.

Afrikaanse afkomst en complicaties van hiv in Nederland

Het eerste deel gaat over de rol van Afrikaanse afkomst bij het optreden van hiv-gerelateerde complicaties in een Westerse omgeving. Twee studies werden uitgevoerd in het AIDS-Therapy Evaluation in The Netherlands (ATHENA) cohort van de Stichting HIV Monitoring (SHM), waarin sinds 2002 gegevens van de Nederlandse hiv-patiënten worden verzameld.

Pneumocystis jirovecii-pneumonie (PJP) is een bekende complicatie bij een gevorderde hiv-infectie. In Westerse landen blijft deze ziekte een van de meest voorkomende opportunistische longinfecties bij hiv-patiënten, ondanks afname van de incidentie sinds de invoering van ART. De literatuur is niet eenduidig over de prevalentie van PJP onder patiënten van Afrikaanse afkomst. Uit de analyses van meer dan dertienduizend patiënten, beschreven in dit proefschrift, bleek dat afkomst uit SSA geassocieerd was met een beduidend lager risico op het hebben van PJP op het moment van hiv-diagnose in vergelijking met Westerse patiënten, ondanks een slechtere afweer. Boven-

Correspondentie richten aan: mw. dr. A.F. Schoffelen, internist-infectioloog, afdeling Interne Geneeskunde en Infectieziekten, Universitair Medisch Centrum Utrecht, postbus 85500, 3508 GA Utrecht, e-mailadres: a.f.schoffelen@umcu.nl

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: Afrikaanse afkomst, atherosclerose, cardiovasculaire ziekte, chronische nierinsufficiëntie, genetische predispositie, hiv, non-communicable ziekten, *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie, Sub-Sahara Afrika.

Keywords: African ethnicity, atherosclerosis, cardiovascular disease, chronic kidney disease, genetic predisposition, HIV, non-communicable disease, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, sub-Saharan Africa.

Ontvangen 12 augustus 2015, geaccepteerd 13 september 2015.

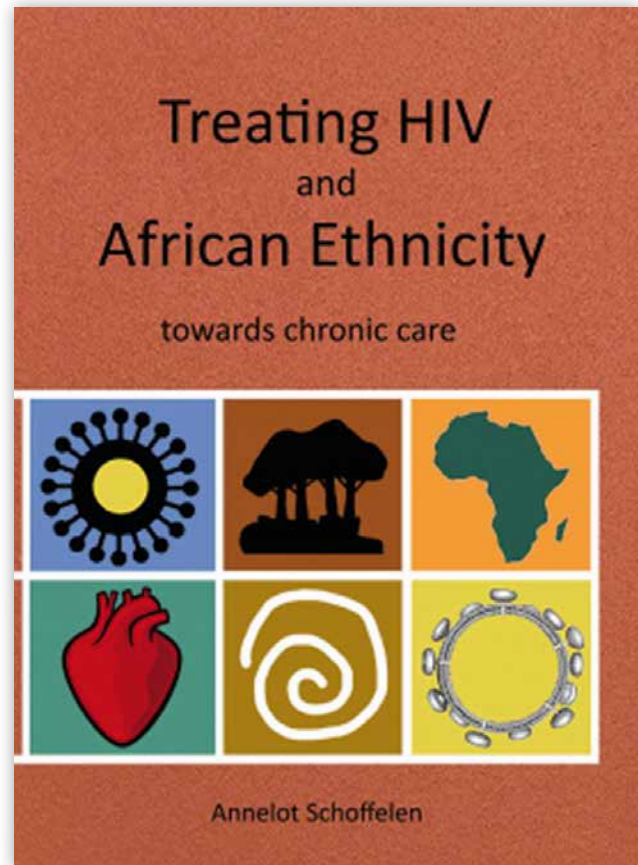
dien hadden de Afrikaanse patiënten een kleinere kans om later gedurende het beloop van de hiv-infectie als nog een PJP te ontwikkelen.³ De oorzaak van etnische verschillen in het vóórkomen van PJP bij hiv-patiënten is niet volledig duidelijk. Mogelijk spelen specifieke eigenschappen van de gastheer een rol, zoals genetische variabiliteit.

In de beginjaren van de hiv-epidemie was hiv-geassocieerde nefropathie ('hiv-associated nephropathy', HIVAN) een veelvoorkomende nierziekte die met name werd gezien in individuen van Afrikaanse afkomst met een vergevorderde hiv-infectie. Er zijn genetische variaties ontdekt bij Afrikaanse patiënten die de kans op ontwikkeling van glomerulo-sclerose verhogen.⁴ Sinds de introductie van ART is de incidentie van HIVAN fors afgenomen en spelen andere oorzaken van chronische nierziekte bij hiv een grotere rol, zoals versnelde veroudering, atherosclerose en bijwerkingen van de antivirale medicatie. We deden een studie naar de rol van etniciteit bij het optreden van chronische nierziekte bij meer dan zestienduizend patiënten die vanaf 2007 in het ATHENA-cohort waren geïncludeerd. Het bleek dat mensen van Afrikaanse afkomst nog steeds een verhoogd risico hebben op chronische nierziekte op het moment van start van de studie, mogelijk veroorzaakt door de eerder genoemde genetische predispositie. In de analyses onder patiënten met een goede nierfunctie bij aanvang bleek echter dat Afrikaanse patiënten geen grotere kans meer hebben op het 'nieuw' ontwikkelen van nierproblemen ten opzichte van Westerse patiënten.⁵ Waarschijnlijk is hier genetische variantie minder van belang en spelen in deze tijd dus andere factoren een belangrijkere rol bij het ontstaan van nierziekte, zoals hypertensie, diabetes en roken.

Behandeling van hiv in ruraal Zuid-Afrika

Het tweede deel van het proefschrift behandelt onderzoek dat is uitgevoerd in Ndlovu Medical Centre (Ndlovu MC) (www.ndlovucaregroup.co.za). Deze kliniek is gelegen in Elandsdoorn, een township in een ruraal gebied in het noordoosten van Zuid-Afrika, en heeft ongeveer 3600 hiv-patiënten onder behandeling.

In tegenstelling tot de situatie in Westerse landen is hier de tweedelijns-combinatietherapie (twee nucleoside reverse-transcriptase remmers ('nucleoside reverse transcriptase inhibitors', NRTI's) en één proteaseremmer ('protease inhibitor', PI) dikwijls ook direct de laatste lijns-therapie; bij falen hiervan zijn er over het algemeen geen behandelopties meer. We bestudeerden de virologische, immunologische en klinische effectiviteit van tweedelijns-ART in Ndlovu MC, waarbij goede resul-



taten werden gezien. Meer dan 70% van de patiënten had een adequate virologische respons na 12 en 24 maanden behandeling en bij de ruime meerderheid (>60%) was zelfs sprake van volledige virale suppressie (<50 kopieën/ml). Bij een deel van de patiënten werd echter persistente viremie gemeten; een mogelijk risico voor het ontwikkelen van virusresistentie en therapiefalen in de toekomst.⁶ Het is dan ook van belang om de virale lading (VL) regelmatig te evalueren onder behandeling, en om bij therapiefalen na te gaan of er sprake is van resistentievorming.

Er werd een studie opgezet in Ndlovu MC waarin we hebben gekeken naar de prevalentie van cardiovasculaire risicofactoren, nierinsufficiëntie en atherosclerose. Meer dan 900 hiv-positieve mensen werden geïncludeerd.

Twee procent van de patiënten bleek een verminderde nierfunctie te hebben (gedefinieerd als een geschatte renale klaring <60 ml/min/1,73m²) en bij maar liefst 21% was sprake van albuminurie (gedefinieerd als een urine-albumine-creatinine-ratio >30 mg/g). Het risico op albuminurie was verhoogd bij mensen met verminderde nierfunctie en bij aanwezigheid van hypertensie en dyslipidemie. Ook werd er vaker albuminurie gezien bij de ART-behandelde patiënten met een meetbare VL in het bloed ([Wensink et al., submitted](#)).

Met behulp van echografie werd gekeken naar de 'carotid intima media thickness' (CIMT). In uitgebreid onder-

zoek in het verleden is aangetoond dat deze geassocieerd is met het risico op CVA en myocardinfarct en een goede surrogaatmaat is voor risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.^{7,8} De CIMT-waardes in onze hiv-geïnfecteerde studiepopulatie in Zuid-Afrika bleken hoog te zijn, in vergelijking met gezonde Westerse referentiegroepen. Twaalf procent van de groep had aanwijzingen voor atherosclerose, bij een mediane leeftijd van slechts 52 jaar. Naast de bekende associatie met leeftijd en geslacht (dikkere vaatwanden bij mannen), was verhoogde CIMT eveneens gerelateerd aan traditionele cardiovasculaire risicofactoren, waaronder overgewicht, hypertensie, diabetes en cholesterol. Daarentegen bleek dat hiv-gerelateerde factoren zoals duur van de hiv-infectie, wel of geen ART, immuunstatus en VL, niet gerelateerd waren aan atherosclerose.⁹ Met andere woorden, het risico op cardiovasculaire ziekte blijkt bij deze patiënten voornamelijk bepaald te worden door de bekende risicofactoren en minder door de hiv-infectie of de behandeling daarvan.

Een substantieel deel van de patiënten met hypertensie, diabetes mellitus en dyslipidemie werd niet of onvoldoende hiervoor behandeld. Het gezondheidszorgsysteem in een setting als deze is nauwelijks gericht op de screening en behandeling van cardiovasculaire en metabole ziekten en het maakt geen deel uit van de routine controle van hiv-patiënten.

Conclusie

In dit proefschrift is gekeken naar diverse langetermijneffecten van hiv bij mensen van Afrikaanse afkomst. Genetische factoren kunnen een rol spelen bij het optreden van hiv-gerelateerde problemen, zoals opportunistische infecties en chronische nierziekte. Inzicht hierin kan bijdragen aan verbeterde hiv-zorg.

Gelukkig lijkt het zo te zijn dat hiv-behandeling in SSA resulteert in goede klinische en virologische uitkomsten op lange termijn. Het is van belang om de effectiviteit van ART te blijven vervolgen. Ook in deze landen zijn nieuwe problemen in opkomst. Cardiovasculaire ziekten vormen een grote bedreiging voor mensen met hiv in SSA. Traditionele, leefstijl-gerelateerde risicofactoren komen veel voor en zijn geassocieerd met het vóórkomen van atherosclerose. Preventie en behandeling van deze risicofactoren zijn echter niet een vast onderdeel van de gezondheidszorgsystemen in deze setting; hier is dus nog ruimte voor verbetering.

Referenties

1. UNAIDS. UNAIDS GAP Report - HIV estimates with uncertainty bounds 1990-2013. Available at: http://www.unaids.org/sites/default/files/HIV2013Estimates_

1990-2013_22July2014.xlsx. Geraadpleegd op 8 december 2014.

2. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet* 2013;382(9903):1525-33.

3. Schoffelen AF, Van Lelyveld SF, Barth RE, et al. Lower incidence of Pneumocystis jirovecii pneumonia among Africans in the Netherlands host or environmental factors? *Aids* 2013;27(7):1179-84.

4. Kopp JB, Nelson GW, Sampath K, et al. APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *JASN* 2011;22(11):2129-37.

5. Schoffelen AF, Smit C, Van Lelyveld SF, et al. Diminished Impact of Ethnicity as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease in the Current HIV Treatment Era. *J Infect Dis* 2015;212(2):264-74.

6. Schoffelen AF, Wensing AM, Tempelman HA, et al. Sustained virological response on second-line antiretroviral therapy following virological failure in HIV-infected patients in rural South Africa. *PLoS One* 2013; 8(3): e58526.

7. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96(5):1432-7.

8. Duivenvoorden R, De Groot E, Stroes ES, et al. Surrogate markers in clinical trials--challenges and opportunities. *Atherosclerosis* 2009;206(1):8-16.

9. Schoffelen AF, De Groot E, Tempelman HA, et al. Carotid intima media thickness in HIV-infected, mainly female subjects in rural South Africa is related to traditional cardiovascular risk factors but not to HIV-related factors. *Clin Infect Dis* 2015;61(10):1606-14.

COVER 4 BS ◆