

Strategieën om de bijwerkingen van de behandeling van een hiv-infectie te beperken

Auteur M.G.A. van Vonderen

Trefwoorden behandeling, bijwerkingen, hiv

Samenvatting

Op 11 maart 2009 promoveerde mw. drs. M.G.A. van Vonderen aan de Vrije Universiteit Amsterdam op het proefschrift getiteld 'Strategies to limit the metabolic complications of treatment for HIV infection'. Het onderzoek werd begeleid door de

promotoren dhr. prof. dr. S.A. Danner en dhr. prof. dr. P. Reiss, en copromotor dhr. dr. M.A. van Agtmael. In dit artikel worden de belangrijkste bevindingen van het onderzoek weergegeven.

(*Tijdschr Infect* 2010;5:37-9)

Inleiding

Sinds de introductie van combinatie antiretrovirale therapie (cART) in 1996 is de sterfte onder patiënten met een hiv-infectie fors gedaald.¹ Helaas worden in toenemende mate bijwerkingen van de behandeling gezien, zoals een verandering van de lichaamsvetverdeling, dyslipidemie en insulineresistentie, tezamen ook lipodystrofiesyndroom genoemd. Een verlaagde botdichtheid wordt eveneens beschreven.

Deze bijwerkingen kunnen belangrijke gevolgen hebben voor mensen die behandeld worden voor een hiv-infectie, zoals ingrijpende veranderingen in het uiterlijk, mogelijk leidend tot verminderde therapietrouw, virale resistentie en uiteindelijk het falen van de behandeling. Dyslipidemie en insulineresistentie kunnen leiden tot een hoger risico voor hart- en vaatziekten. Het gunstige effect van de behandeling op de levensverwachting kan hierdoor voor een deel teniet worden gedaan. Het beperken van deze bijwerkingen is daarom van belang, enerzijds voor de kwaliteit van leven van mensen met een hiv-infectie, en anderzijds voor het bereiken van langdurige virale suppressie en hopelijk voor het verminderen van het risico op hart- en vaatziekten.

In het proefschrift worden 2 mogelijke strategieën beschreven om bijwerkingen van de behandeling van een hiv-infectie te beperken. De eerste strategie bestaat uit een thymidineanaloog nucleosidereverse-transcriptaseremmer (NRTI)-sparende behandeling

bij cART-naïeve patiënten. Dit werd onderzocht in de 'Metabolic Effects of Different CLasses of Antiretrovirals' (MEDICLAS)-studie. In dit multicenter-onderzoek werd gerandomiseerd tussen een behandeling met zidovudine en lamivudine (ZDV/3TC) met lopinavir/ritonavir en een behandeling zonder NRTI (lopinavir/ritonavir met nevirapine) bij 50 mannen. Gedurende 2 jaar werden de effecten van deze behandelingen op de lichaamssamenstelling, het lipidenprofiel, de insulinegevoeligheid, de botdichtheid en de bloedvaatwandeigenschappen onderzocht.

De tweede strategie bestaat uit het vervangen van een van de geneesmiddelen in een effectieve behandeling tegen hiv door atazanavir, een proteaseremmer zonder significant effect op het lipidenprofiel. Dit werd onderzocht in een retrospectieve cohortstudie in het ATHENA-cohort bij patiënten met virale suppressie, waarbij patiënten die overstapten op behandeling met atazanavir werden vergeleken met degenen die dat niet deden.

Samenvatting van de belangrijkste bevindingen

Lichaamssamenstelling

Patiënten die de ZDV/3TC-bevattende behandeling (MEDICLAS) kregen, hadden een progressief verlies van subcutaan vet in armen en benen, beginnend na 3 maanden, en een selectieve toename van visceraal

vet, kenmerkend voor het lipodystrofiesyndroom.² Daarentegen was er bij patiënten met de ZDV/3TC-sparende behandeling een vettoename in het gehele lichaam, zoals te verwachten bij ziekteherstel. Deze bevindingen pleiten ervoor dat ZDV/3TC een rol speelt bij het ontstaan van lipoatrofie.

Dyslipidemie

Bij alle MEDICLAS-patiënten nam het totale cholesterol- en triglyceridengehalte toe na de start van de behandeling, maar de toename in totaal cholesterol was het grootst bij de ZDV/3TC-sparende behandeling, en alleen bij deze behandeling steeg ook het gehalte LDL-cholesterol.² Het gehalte HDL-cholesterol steeg eveneens bij alle patiënten, maar deze toename was in tegenstelling tot verwacht niet groter bij de behandeling met nevirapine, dat geassocieerd is met een HDL-stijging.

In het ATHENA-cohort werd een significante afname gezien in het totale cholesterol- en triglyceridengehalte bij patiënten die overstapten op behandeling met atazanavir, vergeleken met patiënten die doorgingen met hun huidige behandeling.³ Een deel van de lipidenverhoging lijkt dus een direct effect van de geneesmiddelen, en dit is (deels) omkeerbaar na het stoppen hiervan. De grootste verbetering werd gezien bij patiënten met de hoogste lipidengehalten. Patiënten met lipodystrofie hadden een vergelijkbare verbetering in lipidenprofiel na verandering van de behandeling als patiënten zonder lipodystrofie. Patiënten die hun behandeling veranderden, hadden echter wel een hoger risico op virologisch falen dan patiënten die doorgingen met hun behandeling. Hierbij moet worden opgemerkt dat patiënten die de behandeling veranderden, al veel langer behandeld waren, en meer kans hadden op virale resistentie dan patiënten die hun behandeling continueerden.

Insulinegevoeligheid

Bij patiënten die de ZDV/3TC-bevattende behandeling (MEDICLAS) kregen, werd een vroege en blijvende afname gezien in de door insuline gemedieerde perifere glucoseopname, een maat voor de insulinegevoeligheid op het niveau van de skeletspier en het vetweefsel.^{4,5} Daarnaast was er een tijdelijke afname in insulinegevoeligheid op het niveau van de lipolyse. Bij de ZDV/3TC-sparende behandeling ontstond géén verminderde insulinegevoeligheid; na 2 jaar was er zelfs een verbetering van de insulinegevoeligheid in de lever. Dit pleit ervoor dat ZDV/3TC een rol speelt in het ontstaan van insulineresistentie.

Botdichtheid

Bij alle MEDICLAS-patiënten nam de botdichtheid in de heup en de lumbale wervelkolom af in het eerste jaar na de start van de behandeling, daarna stabiliseerde dit.⁶ De afname van de botdichtheid was het grootst bij de ZDV/3TC-bevattende behandeling, ZDV/3TC lijkt dus ook hierbij een rol te spelen.

Vaatwandeigenschappen

Eerst werd een cross-sectionele studie verricht, waaruit bleek dat patiënten met een hiv-infectie een 0,067 mm (10,8%) dikkere intima-mediadikte en een grotere vaatstijfheid hadden dan gezonde vrijwilligers.⁷ Met cART behandelde patiënten hadden een grotere stijfheid van de a. femoralis vergeleken met cART-naïeve patiënten.

In het MEDICLAS-onderzoek hadden alle patiënten na de start van de behandeling een toename van de intima-mediadikte en van de vaatstijfheid van de a. femoralis.⁸ Daarentegen verbeterden verschillende markers van endotheelfunctie (von Willebrandfactor, sVCAM-1, sICAM-1 en PAI-1). Antiretrovirale behandeling zou dus enerzijds een gunstig effect op de vaatwand kunnen hebben (door verminderen van de ontsteking) en anderzijds een nadelig effect door het veroorzaken van hyperlipidemie en insulineresistentie.

Conclusies en aanbevelingen

Beide behandelingen in het MEDICLAS-onderzoek waren even effectief wat betreft de virologische suppressie en de verbetering van de immuniteit. De bijwerkingen verschilden echter duidelijk. Patiënten met de ZDV/3TC-bevattende behandeling kregen veranderingen in de lichaamssamenstelling passend bij lipodystrofie, insulineresistentie, hyperlipidemie, afname van de botdichtheid en een achteruitgang van een aantal vaatwandeigenschappen. Bij de ZDV/3TC-sparende behandeling daarentegen werd geen lipodystrofie of insulineresistentie gezien, en minder achteruitgang van de botdichtheid. Hoewel deze strategie dus duidelijk voordelen heeft vergeleken met de ZDV/3TC-bevattende behandeling, is de grotere toename van het cholesterol- en triglyceridengehalte een belangrijk nadeel. Uit dit onderzoek concluderen wij dat ZDV/3TC niet langer gebruikt moet worden in de combinatiebehandeling tegen een hiv-infectie bij cART-naïeve patiënten. Kort geleden is deze aanbeveling ook gedaan in de verschillende internationale richtlijnen.^{9,10}

Vanwege de grotere lipidetoename lijkt de ZDV/3TC-sparende behandeling uit het MEDICLAS-onderzoek ook niet de optimale eerste behandeling. Gelukkig ko-

men er steeds meer antiretrovirale geneesmiddelen beschikbaar die weinig of geen dyslipidemie veroorzaken, waarmee combinatiebehandelingen zonder ZDV/3TC gegeven kunnen worden, zonder het nadelige effect op het lipidenprofiel.

Voor patiënten met cART-geïnduceerde hyperlipidemie heeft het overgaan op een atazanavir bevattende behandeling een gunstig effect op het lipidenprofiel. Hierbij moet wel altijd eerst zorgvuldig het risico van virale resistentie overwogen worden, vanwege een mogelijk verhoogd risico op virologisch falen.

Referenties

1. Sterne JA, Hernan MA, Ledergerber B, Tilling K, Weber R, Sendi P, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 2005;366:378-84.
2. Van Vonderen MG, Van Agtmael MA, Hassink EA, Milinkovic A, Brinkman K, Geerlings SE, et al. Zidovudine/lamivudine for HIV-1 infection contributes to limb fat loss. *PLoS One* 2009;4:e5647.
3. Van Vonderen MG, Gras L, Wit F, Brinkman K, Van der Ende ME, Hoepelman AI, et al. Baseline lipid levels rather than the presence of reported body shape changes determine the degree of improvement in lipid levels after switching to atazanavir. *HIV Clin Trials* 2009;10:168-80.
4. Blümer RM, Van Vonderen MG, Sutinen J, Hassink E, Ackermans M, Van Agtmael MA, et al. Zidovudine/lamivudine contributes to insulin resistance within three months of starting combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2008;22:227-36.
5. Van Vonderen MG, Blümer RM, Hassink EA, Sutinen J, Ackermans MT, Van Agtmael MA, et al. Insulin sensitivity in multiple pathways is sequentially affected during zidovudine/lamivudine containing- compared to NRTI sparing cART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53:186-93.
6. Van Vonderen MG, Lips P, Van Agtmael MA, Hassink EA, Brinkman K, Geerlings SE, et al. First line zidovudine/lamivudine/ lopinavir/ritonavir leads to greater bone loss compared to nevirapine/lopinavir/ ritonavir. *AIDS* 2009;23:1367-76.
7. Van Vonderen MG, Smulders Y, Stehouwer CD, Danner SA, Gundy CM, Vos F, et al. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness in HIV infected patients: the role of HIV, antiretroviral therapy and lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;50:153-61.
8. Van Vonderen MG, Hassink EA, Van Agtmael MA, Stehouwer CD, Danner SA, Reiss P, et al. Increase in carotid IMT and arterial stiffness but improvement in several markers of endothelial function after initiation of antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2009;199:1186-94.
9. Clumeck N, Pozniak A, Raffi F. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Med* 2008;9:65-71.
10. Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2008;300:555-70.

Ontvangen 31 december 2009, geaccepteerd 14 januari 2010.

Correspondentieadres

Mw. dr. M.G.A. van Vonderen, internist-infectioloog

Medisch Centrum Leeuwarden
Afdeling Interne geneeskunde, route 35
Postbus 888
8901 BR Leeuwarden
E-mailadres: m.van.vonderen@znb.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: De MEDICLAS-studie werd financieel ondersteund door Abbott International en Boehringer Ingelheim middels een 'independent scientific grant'.