

Immuunreconstitutiesyndroom: een complicatie van antiretrovirale therapie bij hiv-positieve patiënten

Immune reconstitution syndrome: complication of antiretroviral therapy in hiv-positive patients

Auteur	M.E. van der Ende
Trefwoorden	HAART, hiv, immunologisch herstel, immuunrestitutie, opportunistische infectie, paradoxale reactie
Key words	HAART, HIV, immune reconstitution, immunological recovery, opportunistic infection, paradoxical reaction

Samenvatting

Een verergering van de ontstekingsymptomen bij immuungecompromiteerde patiënten kan ontstaan wanneer de immuunstatus van de patiënt verbetert. Dit fenomeen wordt samengevat met de term 'immune reconstitution inflammatory syndrome'. Herstel van de immuniteit treedt op na het staken van het tijdelijke gebruik van immunosuppressiva of na het starten van 'highly active antiretroviral therapy' bij hiv-positieve patiënten. Vooral in de eerste zes maanden na het starten van 'highly active antiretroviral therapy' reageert een deel van de patiënten (10-25%) met een pathologische immuunrespons op infectieuze antigenen die zowel dood als levend, latent aanwezig zijn. Een onverwachte verslechtering van de ontstekingsymptomen en atypische klinische symptomen zijn hier het gevolg van. De oorzaak is waarschijnlijk multifactorieel en staat in verband met disregulatie van de herstellende immuniteit. Het maken van een onderscheid tussen 'immune reconstitution inflammatory syndrome', een opportunistische infectie of geneesmiddelentoxiciteit is van belang om tijdig de juiste therapeutische strategie te kunnen voeren bij een groeiend aantal patiënten dat 'highly active antiretroviral therapy' krijgt.

(Tijdschr Infect 2006;1:48-54)

Summary

The phenomenon of worsening of inflammation in an immunocompromised host may occur during immune reconstitution and can be referred to as immune reconstitution inflammatory syndrome. Immune reconstitution occurs when temporarily use of immunosuppressive agents is interrupted, or when highly active antiretroviral therapy in HIV-positive patients is started.

During the first six months, 10-25% of the patients are estimated to have an immunopathological response on infectious antigens, either pre-existent latent or non-viable. Unexpected worsening of inflammatory disease and atypical clinical features, resembling symptoms of autoimmune diseases arise. The causal mechanism is probably immunopathogenic and involves different pathways, associated with unbalanced recovering immunity.

It is important to distinguish between immune reconstitution inflammatory syndrome, active opportunistic infections and drug toxicity, in order to timely deliver optimal care to a growing number of patients receiving highly active antiretroviral therapy.

Inleiding

Infectieziekten komen tot uiting door middel van ontstekings symptomen. Deze symptomen vormen een graadmeter voor de mate waarin het immuunsysteem in staat is om actief te reageren op vreemde micro-organismen. Wanneer de immunestatus is aangetast, leidt dit tot een verminderde ontstekingsreactie. Een infectie is dan latent, ofwel zonder symptomen, aanwezig. Als de immuniteit weer verbetert, kan dit een verlate ontstekingsreactie veroorzaken. Het klinische beeld lijkt dan op een recent verworven of acuut optredende ziekte. Daarnaast kan een verbeterende immuniteit aanleiding geven tot paradoxale ontstekingsreacties op antigenen van tevoren behandelde infecties. Dit complex van symptomen wordt het 'immune reconstitution inflammatory syndrome' (IRIS) genoemd.

De laatste jaren wordt dit syndroom in toenemende mate herkend bij hiv-geïnfecteerde patiënten.^{1,2} Met name hiv-geïnfecteerde patiënten met een laag CD4-getal ondervinden problemen met de regulatie van de deels herstellende immuunrespons. De incidentie van IRIS in deze groep patiënten wordt geschat op 10-25%. Het tijdstip waarop IRIS zich manifesteert kan variëren van één week tot drie à vier jaar na het starten van 'highly active antiretroviral therapy' (HAART). Het optreden van auto-immuunziekten, zoals de ziekte van Graves en pre-eclampsie, vele jaren na het starten van HAART, wordt ook geïdentificeerd als een mogelijke late uiting van IRIS.^{3,4}

Uitingen van IRIS beperken zich niet tot individuen met een hiv-infectie. Het klassieke voorbeeld van immunorestitutie is de 'reversed reaction' tijdens de behandeling van lepromateuze lepra. Lepromateuze lepra gaat gepaard met veel antistofvorming en weinig tot geen cellulair immuniteit tegen *M. Leprae*.⁵ Bij een behandeling met antilepramiddelen bestaat een risico op een 'reversed reaction' die met immunosuppressieve middelen voorkomen kan worden. Een ander voorbeeld van herstel van specifieke immuniteit is de omslag van de mantoux van negatief naar positief tijdens de behandeling van gedissemineerde tuberculose.

HAART leidt binnen twee weken tot een daling van 90% van het hiv-RNA in het plasma en een eerste snelle stijging van het CD4⁺-celaantal. Deze toename wordt voornamelijk veroorzaakt door redistributie van geactiveerde CD45⁺-Ro-memorycellen vanuit het lymfatische weefsel. Tijdens de tweede fase, die maanden tot jaren duurt, stijgt het aantal CD4⁺-cellen geleidelijk verder. In deze fase neemt vooral het aantal naïeve CD45⁺-Ra-cellen toe.⁶ IRIS treedt meestal op

gedurende de eerste drie maanden na het starten van HAART, wanneer CD45⁺-Ro-memorycellen opnieuw gaan circuleren en weer in staat zijn om geïnfecteerde organen te bereiken en actief deel te nemen aan de inflammatoire respons.^{1,2} Het antigeen dat deze reactie opwekt, kan zowel levend of dood zijn. Andere risicofactoren voor IRIS die mogelijk een rol spelen, zijn een uitgesproken stijging van het aantal CD8⁺-T-cellen zoals bij een herpesvirusinfectie, een verschuiving van het evenwicht tussen de Th1- en Th2-respons ten gunste van de laatste met als gevolg verhoogde spiegels van IL6 en de oplosbare IL6-receptor.⁷ Een verhoogde expressie van chemokinerceptoren kan leiden tot het persisteren van de immuunstimulatie en bijdragen tot een verhoogde kans op IRIS.⁸ Tenslotte zijn er aanwijzingen voor het bestaan van een erfelijke aanleg voor IRIS. Dit is gebaseerd op de associatie van bepaalde vormen van IRIS met een aantal histocompatibiliteitsantigenen en polymorfismen van genen die coderen voor cytokines zoals IL6 en TNF α .⁹

Het wereldwijde gebruik van HAART heeft een stijging van het aantal patiënten dat zich met IRIS presenteert, tot gevolg. IRIS kan aanleiding geven tot levensbedreigende ziektebeelden (zie *Tabel 1*). De herkenning van IRIS en de mogelijke onderliggende scenario's zijn van belang voor de vereiste specifieke klinische behandeling en voor eventuele preventieve maatregelen.

Mycobacterium tuberculosis en Mycobacterium avium-complex

Mechanisme

De proliferatieve respons van T-lymfocyten ten opzichte van mycobacteriële antigenen, verbetert na het starten van HAART.¹⁰ T-lymfocytenstimulatie tests tonen een switch van type Th2- naar type Th1-cytokinerespons, met meer interferon γ - en IL2-productie.¹¹ Dit leidt tot een verbeterde cellulair immunerespons tegen mycobacteriën, de mogelijkheid om granulomen te vormen en het herstel van de mantouxhuidreactie.

Symptomen

Het tegelijkertijd starten van HAART en tuberculostatica kan binnen de eerste twee maanden, meestal na twee tot drie weken, leiden tot IRIS. Dit gaat gepaard met hoge koorts, intrathoracale en cervicale lymfadenopathie, longinfiltraten, ontwikkeling van pleuravocht, ascites en/of groei van intracerebrale tuberculomen. De gerapporteerde percentages van de incidentie van IRIS bij hiv-patiënten die geo-

Tabel 1. Klinische presentatie van opportunistische infecties bij hiv-geïnfecteerde patiënten voor en na HAART.

Pathogeen	Klassieke presentatie	IRIS-presentatie
<i>m. tuberculosis</i>	pulmonale ziekte extra-pulmonale ziekte gedissemineerde ziekte	lymfadenopathie, longinfiltraten, pleuravocht, ascites, tuberculomen
<i>m. avium</i> -complex	gedissemineerde ziekte koorts, gewichtsverlies, diarree	focale lymfadenitis, endobronchiale granulomateuze laesies
<i>c. neoformans</i>	(indolente) meningitis, weinig cellen in de liquor	meningitis, leucocytose in de liquor met hoge openingsdruk, pneumonitis, lymfadenitis
<i>h. capsulatum</i>	gedissemineerde ziekte	lymfadenitis, intestinale obstructie, uveïtis, artritis
varicella-zostervirus	multidermatomaal, ernstig	mild, ongecompliceerd
cytomegalovirus	retinitis	vitritis, retinitis

infecteerd zijn met *M. tuberculosis* variëren van 10-45%, afhankelijk van de aard van de studie en de patiënten.¹² In tegenstelling tot de gedissemineerde vorm van het *M. avium*-complex (MAC) bij onbehandelde aids-patiënten, manifesteert IRIS zich met een gelokaliseerde MAC-infectie zoals lymfadenopathie, endobronchiale laesies en/of atypische lokalisaties in de huid en het bot. De symptomen kunnen met name drie weken na het starten van HAART optreden.¹³ Primaire of secundaire MAC-profylaxe beschermt niet tegen IRIS. De gerapporteerde incidentie varieert van 3-30%.

Cytomegalovirus

Mechanisme

Cytomegalovirus (CMV)-retinitis bij patiënten zonder HAART ontwikkelt zich bij lage CD4⁺-celantallen (<50/mm³). Vóór het HAART-tijdperk was de incidentie van een actieve CMV-infectie 40%. De voornaamste lokalisaties van een CMV-infectie bij aids-patiënten zijn de retina (85%) en de tractus digestivus (10%). Na het starten van HAART blijft de CMV-specifieke CD4⁺-immunitet incompleet.¹⁴ Bij patiënten bij wie IRIS optreedt, worden in de ontstekingsinfiltraten veel cytotoxische CD8⁺-T-cellen waargenomen, waarschijnlijk in het kader van een verhoogde CMV-specifieke Th2-respons tegen het persisterende replicerende virus.¹⁵ CMV-gerelateerde IRIS manifesteert zich voornamelijk in het oog, en niet in de tractus digestivus. Dit suggereert een barrière tussen de oogkamers en de circulatie met een remmende werking op het verkrijgen van een normale immuunregulatie bij patiënten waarbij de immunitet herstellend is.¹⁴

Symptomen

Patiënten met een CMV-retinitis in de voorgeschiedenis die starten met HAART, ontwikkelen na 2-84 weken een IRIS-vitritis. De incidentie hiervan is 25-63%. De inflammatoire reacties kunnen zich ook uiten als een retinitis (in de eerste 3 maanden), papillitis, cystoïd maculair oedeem en epiretinale membranen.¹⁶ Een systemische of lokale behandeling met corticosteroiden is meestal afdoende. Ook zonder een CMV-infectie in de voorgeschiedenis kan IRIS zich, na het starten met HAART, presenteren als een CMV-retinitis. Een positieve PCR op plasma-CMV heeft een sterk voorspellende waarde voor CMV-gerelateerde IRIS na het starten van HAART.

Varicella-zostervirus

Mechanisme

De absolute en relatieve stijging van het aantal CD8⁺-T-cellen één maand na het starten van HAART, bleek een significante risicofactor voor het ontwikkelen van herpes zoster.¹⁷ Dit suggereert een CD8⁺-T-celgedemedieerde immuunrespons tegen varicella-zoster-virus (VZV)-antigenen.

Symptomen

De incidentie van herpes zoster bij hiv-geïnfecteerde patiënten voor het HAART-tijdperk wordt geschat op 2-8% per jaar, met een cumulatieve incidentie tot 30%. Een prospectieve studie toonde aan dat de incidentie van herpes zoster gemiddeld vijf weken na het starten van HAART, 8% bedroeg.⁷ Het betrof in alle gevallen een ongecompliceerde monodermatomale herpes zoster zonder disseminatie.

Cryptococcus Neoformans

Mechanisme

Er zijn geen data bekend van verhoogde immuunresponsen tegen cryptococcon-antigenen na het gebruik van HAART. Twee grote retrospectieve studies toonden aan, dat het starten van HAART binnen twee maanden na het stellen van de diagnose cryptococose een significant verhoogde kans op IRIS geeft.^{18,19} Daarnaast werd bij de IRIS-groep een hogere cryptococcon-antigeentiter en een hogere openingsdruk van de lumbaalpunctie gevonden. De kweken zijn vaak negatief.

Symptomen

Er zijn twee vormen van IRIS en cryptococose. Allereerst kan na het starten van HAART een latente cryptococconmeningitis ontdekt worden. Daarnaast kan een recidief optreden van een eerder gediagnosticeerde en behandelde cryptococconmeningitis. Andere mogelijke verschijningsvormen zijn pneumonitis, lymfadenitis, abscessen en cryptococcomen.

De incidentie waarmee IRIS in retrospectieve studies gezien werd, varieert van 10-30%. De mediane duur van het starten van HAART tot het ontstaan van IRIS varieert van 30 dagen tot 8 maanden. De behandeling bestaat uit het opheffen van de hoge intracranieële druk en het toedienen van antifungale therapie voor een tevoren onbehandelde, latente meningitis of anti-inflammatoire therapie voor een tevoren adequaat behandelde meningitis.

Histoplasma capsulatum

Mechanisme

Er zijn weinig gegevens over histoplasmose en immuunrestitutie bekend. De gepubliceerde klinische casuïstiek suggereert dat er een interactie is tussen *H. capsulatum* en het herstellend immuunsysteem, wat kan leiden tot atypische manifestaties van gedissemineerde histoplasmose.¹⁹

Symptomen

Een infectie met *H. capsulatum* is de meest voorkomende endemische mycose bij hiv-geïnfecteerde patiënten in de Verenigde Staten en Suriname. Voor het gebruik van HAART presenterden hiv-geïnfecteerde patiënten met gedissemineerde histoplasmose zich met specifieke symptomen als koorts, gewichtsverlies en moeheid. Een grote retrospectieve studie in Frans-Guyana toonde een verhoogd risico op manifeste gedissemineerde histoplasmose binnen twee maanden na het starten van HAART ten opzichte van onbehandelde of langer behandelde

patiënten. De IRIS-complicaties van histoplasmose zijn lymfadenitis, intestinale obstructie, uveïtis en artritis.²⁰

JC-virus

Mechanisme

De JC-virusspecifieke CD4⁺-T-celrespons speelt een belangrijke rol in de controle van een JC-infectie. In vroege vormen van progressieve multifocale leukencephalopathie (PML) ontbreekt deze respons. Bij patiënten die een PML overleven, is de respons gewoonlijk aanwezig.²¹ Na het starten van HAART kunnen er intense perivasculaire ontstekingsinfiltraten ontstaan, die bijna geheel uit CD8⁺ cytotoxische T-cellen (CTL's) bestaan. In normale hersenen zijn deze slechts in geringe mate aanwezig. Virus-specifieke CTL's zijn nodig om ziekteprogressie te voorkomen. Na het starten van HAART kan de CTL-respons ongecontroleerd zijn, met neuropathologische veranderingen tot gevolg.²²

Symptomen

HAART is de enige effectieve therapie voor PML. Helaas zijn er meldingen van patiënten (19-50%) die gemiddeld negen weken na het starten van HAART, progressie van bestaande symptomen of de-novo-PML ontwikkelden. Corticosteroïden hebben in dit geval nog geen gunstige resultaten laten zien. Een tijdelijke onderbreking van HAART is een optie.

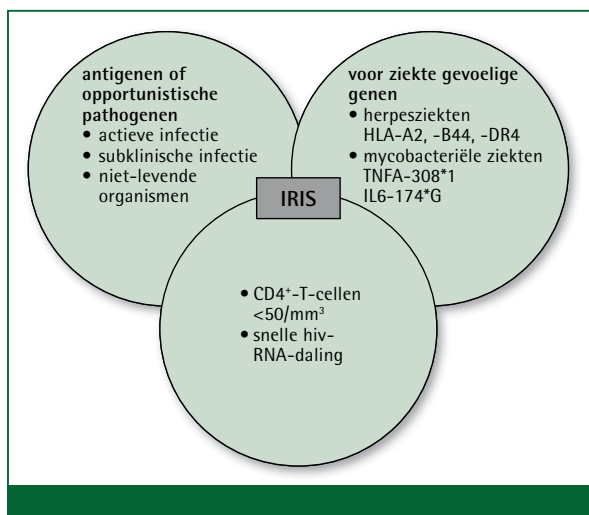
Humaan herpesvirus 8

Mechanisme

Kaposi sarcoom (KS) en twee zeldzame lymfoproliferatieve aandoeningen (primair effusielymfoom en de ziekte van Castleman) worden veroorzaakt door humaan herpesvirus (HHV)-8. De incidentie van KS is verminderd door de invoering van HAART. De bestaande laesies verdwijnen meestal met HAART. Een recente studie vergeleek de gegevens van KS-patiënten met en zonder IRIS na het starten van HAART.²³ Hieruit bleek dat een hoger aantal CD4⁺-T-cellen bij het stellen van de diagnose KS een risicofactor is voor het ontwikkelen van IRIS. IRIS gaat gepaard met verhoogde IL6-spiegels, een groeifactor voor HHV-8.

Symptomen

Gedurende de eerste twee maanden na het starten van HAART, presenteert IRIS zich met nieuwe KS-laesies en progressie van de bestaande laesies, met tekenen van oedeem.



Figuur 1. Risicofactoren voor IRIS (aangepast van French et al.).²⁷

HepatitisC-virus

Mechanisme

Er is een relatie tussen hepatotoxiciteit en HAART bij hiv-patiënten die gecoinfecteerd zijn met hepatitis C-virus (HCV). Er is weinig bekend over het pathogene mechanisme dat hieraan ten grondslag ligt. Een studie toonde verhoogde plasmaspiegels aan van HCV-corespecifieke IgG-antilichamen bij 10 van de 11 (90%) patiënten met hepatotoxiciteit na HAART, vergeleken met 1 van de 5 patiënten (20%) zonder hepatotoxiciteit.²⁴ In deze studie werden helaas geen HCV-RNA-bepalingen verricht, zodat het belang van deze HCV-specifieke antilichamen onduidelijk is. Het is ook mogelijk dat de leverfunctiestoornissen voornamelijk door de antiretrovirale middelen worden veroorzaakt, met name door nevirapine.

Symptomen

Hiv/HCV-gecoïnfecteerde patiënten hebben na het starten van HAART een achtmaal verhoogd risico op hepatotoxiciteit vergeleken met HCV- en HBV-negatieve patiënten. Mogelijke oorzaken hiervoor zijn een tevoren bestaande leverziekte (hogere uitgangswaarde van het ALAT), een verhoogde replicatie van HCV, geneesmiddeltoxiciteit en een immuunrespons (mogelijk IRIS) tegen HCV in de lever. Na het starten van HAART (één tot negen maanden) kan een eerdere asymptomatische hepatitis C-infectie zich presenteren als een acute hepatitis, een levercirrose of een cryoglobulinemie. Ondanks de hoge kans op hepatotoxiciteit, heeft HAART een gunstige invloed op het beloop van chronische hepatitis C. Het onderliggende mechanisme hiervan is echter niet bekend.²⁵

Orgaanspecifieke auto-immuniteit

Mechanisme

Voor de inductie van auto-immuniteit is de activering van rustende autoreactieve T-cellen nodig. Inductie kan onder meer veroorzaakt worden door chronische infecties, thymusdysfunctie, een periode met lymfopenie en een veranderend cytokineprofiel. Al deze factoren spelen een rol tijdens het starten van HAART bij een hiv-positieve patiënt. Wanneer tijdens immuunrestitutie het evenwicht van de productie van cytokines verschuift van een Th2- naar een Th1-profiel, kan de ontwikkeling van de auto-immuniteit toegestaan worden.³ Daarnaast is er een overeenkomst tussen de nucleotidensequenties van thyroïd-stimulerend hormoon en het immunogene hiv-1-regulerende eiwit NEF, gevonden.

Symptomen

De meest beschreven auto-immuunziekte bij hiv-geïnfectedeerde patiënten is de ziekte van Graves. Een recente studie presenteerde 17 patiënten met een schildklierziekte, gemiddeld 19 maanden (8-33 maanden) na het starten van HAART.³ De aandoening werd vooral bij vrouwen waargenomen (2,8%). De puntprevalentie van hyperthyroïdie onder vrouwen in het Verenigd Koninkrijk is 2,4%.²⁶ Andere gerapporteerde auto-immuunziekten die na het starten van HAART bij hiv-geïnfectedeerde patiënten werden waargenomen, zijn systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis, polymyositis, de ziekte van Guillain-Barré, alopecia universalis (eerste maanden na HAART) en recidiverende polychondritis, pre-eclampsie en sarcoïdose (jaren na HAART).

Beschouwing

Eenieder die betrokken is bij de zorg voor hiv-positieve patiënten, dient zich bewust te zijn van het risico op IRIS na het starten van HAART. IRIS geeft aanleiding tot een verhoogde morbiditeit en soms ook mortaliteit. Omdat bijna alle gegevens uit retrospectieve studies komen, kan de incidentie (10-25%) slechts geschat worden. Er zijn verschillende risicofactoren voor het ontwikkelen van IRIS geïdentificeerd zoals een lage uitgangswaarde van het CD4⁺-getal, een hoge uitgangswaarde van het CD8⁺-getal, een snelle daling van het plasma-hiv-RNA en mogelijk een genetische aanleg. Het mechanisme dat hieraan ten grondslag ligt, is waarschijnlijk multifactorieel en immunopathologisch, afhankelijk van het specifieke antigeen (zie Figuur 1). De meerderheid van de beschreven gevallen van IRIS is geassocieerd met onderliggende virale infectieuze agens (CMV, herpes-simplexvirus, VZV en HCV) en mycobacteriën (MAC of *M. tuberculosis*). Bij het

Aanwijzingen voor de praktijk

1. IRIS presenteert zich als een onverwachte of paradoxale verslechtering van een ontsteking.
2. IRIS is gecorreleerd met een aantal infectieuze, levende of dode antigenen en non-infectieuze antigenen en kan gelijkenis vertonen met een opportunistische infectie, een allergische reactie of een auto-immuunaandoening.
3. IRIS treedt op na het starten van HAART, met name na een snelle daling van het hiv-RNA en een stijging (kan achterlopen op een hiv-RNA-daling) van het CD4⁺-aantal, een lage uitgangswaarde van het CD4⁺-celaantal en/of een hoge uitgangswaarde van het CD8⁺-aantal.
4. Het is van belang om IRIS te differentiëren van een opportunistische infectie. De therapeutische benadering van IRIS bestaat uit ontstekingsremmers en immunosuppressiva.
5. Bij het tot stand komen van IRIS spelen verschillende immunologische mechanismen een rol. In de toekomst gaan het vaststellen van individuele risicofactoren en rationele therapeutische benaderingen, waaronder preventie, een rol spelen.

starten van HAART is het van belang om patiënten met een verhoogd risico op IRIS hierover voor te lichten, zodat een onnodige onderbreking van HAART kan worden voorkomen. De meeste periodes met IRIS doen zich voor gedurende de eerste twee tot drie maanden na het starten van HAART. Een verstoorde T-celregulatie kan echter ook in een later stadium nog IRIS veroorzaken, zoals het ontwikkelen van gedissemineerde wratten meer dan drie jaar na het starten van HAART.⁹ Wanneer opportunistische infecties optreden waarvoor een effectieve gerichte behandeling mogelijk is (pneumocystische pneumonie, toxoplasma-encefalitis, tuberculose, cryptococcenmeningitis, histoplasmose), verdient het de aanbeveling om het starten van de antiretrovirale therapie enkele maanden uit te stellen. Voor een advies ten aanzien van een infectie met CMV en het starten van HAART zijn onvoldoende data beschikbaar. Bij opportunistische infecties of hiv-gerelateerde maligniteiten zonder een beschikbare effectieve behandeling (PML, KS, cryptosporidiosis) kan het beste onmiddellijk gestart worden met HAART. De behandeling van IRIS hangt af van de ernst van de symptomen en kan variëren van observatie, gerichte behandeling van een manifeste, tevoren niet-ontdekte infectie, drainage van abscessen tot toepassing van prednison (cryptococcenkweeknegatieve meningitis). Prospectieve studies zijn van belang om te onderzoeken of en hoe IRIS kan worden voorkomen en hoe IRIS het beste kan worden behandeld.

Referenties

1. French M, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 2004;18:1615-27.
2. Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. *Clin Infect Dis* 2006;42:418-27.
3. Chen F, Day SL, Metcalfe RA, Sethi G, Kapembwa MS, Brook MG, et al. Characteristics of autoimmune thyroid disease occurring as a late complication of immune reconstitution in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease. *Medicine* 2005;84:98-106.
4. Wimalasundera RC, Larbalestier N, Smith JH, De Ruiter A, McG Tom SA, Hughes AD, et al. Pre-eclampsia, antiretroviral therapy, and immune reconstitution. *Lancet* 2002;1152-4.
5. Moubasher AD, Kamel NA, Zedan H, Raheen DD. Cytokines in leprosy. II. Effect of treatment on serum cytokines in leprosy. *Int J Dermatol* 1998;37:741-6.
6. Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4⁺ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997;277:112-6.
7. Hung CC, Hsiao CF, Wang JL, Chen MY, Hsieh SM, Sheng WH, et al. Herpes zoster in HIV-1-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study. *Int J STD AIDS* 2005;16:673-6.
8. Stone SF, Price P, Keane NM, Murray RJ, French MA. Levels of IL-6 and soluble-6 receptor are increased in HIV patients with a history of immune restoration disease after HAART.

HIV Med 2002;3:21-7.

9. Price P, Mathiot N, Krueger R, Stone S, Keane NM, French MA. Immune dysfunction and immune restoration disease in HIV patients given highly active antiretroviral therapy. *J Clin Virol* 2001;22:279-87.

10. Wendland T, Furrer H, Vernazza PL, Frutig K, Christen A, Matter L, et al. HAART in HIV-infected patients: restoration of antigen-specific CD4 T-cell responses in vitro is correlated with CD4 memory T-cell reconstitution, whereas improvement in delayed type hypersensitivity is related to a decrease in viraemia. *AIDS* 1999;13:1857-62.

11. Imami N, Antonopoulos C, Hardy GA, Gazzard B, Gotch FM. Assessment of type 1 and type 2 cytokines in HIV type 1-infected individuals: impact of highly active antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999;15:1499-508.

12. Breton G, Duval X, Estellat C, Paoletti X, Bonnet D, Mvondo Mvondo D, et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1709-12.

13. Phillips P, Bonner S, Gataric N, Bai T, Wilcox P, Hogg R, et al. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 2005;41:1483-97.

14. Lilleri D, Piccinini G, Genini E, Comolli G, Chiesa A, Tordato F, et al. Monitoring of human cytomegalovirus (HCMV)-specific CD4⁺ T cell frequency by cytokine flow cytometry as a possible indicator for discontinuation of HCMV secondary prophylaxis in HAART-treated AIDS patients. *J Clin Virol* 2004;29:297-307.

15. Springer KL, Weinberg A. Cytomegalovirus infection in the era of HAART: fewer reactivations and more immunity. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:582-6.

16. Karavellas MP, Azen SP, MacDonald JC, Shufelt CL, Lowder CY, Plummer DJ, et al. Immune recovery vitritis and uveitis in AIDS: clinical predictors, sequelae, and treatment outcomes. *Retina* 2001;21:1-9.

17. Domingo P, Torres OH, Ris J, Vazquez G. Herpes zoster as an immune reconstitution disease after initiation of combination antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection. *Am J Med* 2001;110:605-9.

18. Lortholary O, Fontanet A, Memain N, Martin A, Sitbon K, Dromer F. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS* 2005;19:1043-9.

19. Shelburne SA, Darcourt J, White AC Jr, Greenberg SB, Hamill RJ, Atmar RL, et al. The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005;40:1049-52.

20. Nacher M, El Guedj M, Vaz T, Aznar C, Carme B, Coupple P. Increased incidence of disseminated histoplasmo-

sis following HAART initiation in French Guyana. 10th European AIDS Conference 2005, Dublin, Ireland. PE11.6/1.

21. Gasnault J, Kahraman M, De Goer de Herve MG, Durali D, Delfraissy JF, Taoufik Y. Critical role of JC virus-specific CD4 T-cell responses in preventing progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS* 2003;17:1443-9.

22. Vendrely A, Bienvenu B, Gasnault J, Thiebault JB, Salmon D, Gray F. Fulminant inflammatory leukoencephalopathy associated with HAART-induced immune restoration in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol* 2005;109:449-55.

23. Bower M, Nelson M, Young AM, Thirlwell C, Newsom-Davis T, Mandalia S, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5224-8.

24. Stone SF, Lee S, Keane NM, Price P, French MA. Association of increased hepatitis C virus (HCV)-specific IgG and soluble CD26 dipeptidyl peptidase IV enzyme activity with hepatotoxicity after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-HCV-coinfected patients. *J Infect Dis* 2002;186:1498-502.

25. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003;362:1708-13.

26. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995;43:55-68.

27. French M, Price P, Stone S. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 2004;18:1615-27.

Ontvangen 11 januari 2006, geaccepteerd 29 maart 2006.

Correspondentieadres

Mw. dr. M.E. van der Ende, internist

Erasmus MC

Afdeling Inwendige Geneeskunde

Sectie Infectieziekten

Dr. Molewaterplein 40

3015 GD Rotterdam

Tel.: 010 463 45 29

E-mailadres: m.vanderende@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.