

De oudere patiënt met een hiv-infectie

The older patient with HIV infection

Auteurs W.L. Blok, G.E.L. van den Berk en K. Brinkman

Trefwoorden comorbiditeit, HAART, hiv-infectie, leeftijd

Key words age, comorbidity, HAART, HIV infection

Samenvatting

Door de sterk verbeterde levensverwachting is de gemiddelde leeftijd van hiv-geïnfecteerde patiënten in de westerse wereld toegenomen. Ondanks effectieve antiretrovirale therapie is voor deze patiënten de kans op ziekte en voortijdig overlijden echter nog steeds groter dan voor de algemene bevolking. Morbiditeit en mortaliteit kunnen steeds vaker toegeschreven worden aan niet-aids-gebonden aandoeningen: cardiovasculaire ziekte, niet-aids-gebonden maligniteiten, lever- en nierziekten, en cognitieve functiestoornissen. Vooral oudere hiv-patiënten worden hierdoor getroffen. Bijwerkingen van 'highly active anti-retroviral therapy', leefstijlfactoren en residuale effecten van de hiv-infectie spelen hierbij een rol. Recentelijk is vooral de rol van persisterende immunosuppressie in de belangstelling gekomen.

(*Tijdschr Infect* 2009;4:86-95)

Summary

Due to substantially improved life expectancy, the average age of HIV-infected patients has risen in the western world. However, despite effective antiretroviral therapy, morbidity and mortality of HIV patients is still higher than in the general population. This morbidity and mortality is increasingly due to non-AIDS defining diseases such as cardiovascular disease, non-AIDS defining malignancies, liver disease and kidney disease, as well as cognitive impairment. Older HIV patients are especially at risk for these conditions. Many factors may play a role here, such as side effects of highly active anti-retroviral therapy, lifestyle factors and residual effects of HIV infection. Recently, persisting immune activation has been implicated in the pathogenesis of comorbidity in HIV patients.

Inleiding

Sinds de introductie van antiretrovirale combinatietherapie ('highly active anti-retroviral therapy'; HAART) in de westerse wereld is de levensverwachting van patiënten met een hiv-infectie sterk toegenomen.^{1,2} Hierdoor, en door een toename van nieuwe hiv-infecties in een relatief oudere leeftijdsgroep³, is de gemiddelde leeftijd van patiënten met hiv de laatste jaren gestegen. In de Verenigde Staten (VS) steeg het aantal 50-plussers onder de hiv-geïnfecteerden van 13% in 2000 tot 25% in 2006.⁴ In het Nederlandse ATHENA-cohort werd een vergelijkbare stijging waargenomen: 17,7% 50-plussers in 2000,

23,4% in 2005.⁵ Op grond van epidemiologische gegevens kan worden geëxtrapoleerd dat er in 2016 18.275 hiv-geïnfecteerden in Nederland zullen zijn, en dat 6.888 (37,7%) van hen ouder dan 50 jaar zal zijn.⁵ Deze vergrijzing van de hiv-geïnfecteerde populatie stelt bijzondere eisen aan de zorg voor deze groep. Bij de behandeling van de oudere patiënt met hiv dient steeds meer aandacht te worden besteed aan aspecten die op het eerste gezicht niets te maken lijken te hebben met de hiv-infectie: een toegenomen cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, toename van niet-aids-geassocieerde maligniteiten, nier- en leverziekten en andere vormen van comorbiditeit.

Respons op HAART bij ouderen

In het pre-HAART-tijdperk waren er duidelijke verschillen in het beloop van de hiv-infectie bij oudere en jongere patiënten. Na het vaststellen van een hiv-infectie daalde bij ouderen het aantal CD4⁺ T-cellen sneller, was sneller sprake van de diagnose 'aids', en was de overleving van ouderen korter.⁶⁻¹¹ Na de introductie van HAART waren er aanvankelijk tegenstrijdige berichten over de immunologische respons op de behandeling bij ouderen.¹²⁻¹⁴ De 'Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe' (COHERE)-groep heeft onlangs de invloed van de leeftijd op de respons op antiretrovirale therapie gepubliceerd. Uit dit multicohort-onderzoek met gegevens van 94.921 patiënten blijkt dat een hogere leeftijd geassocieerd is met een trager en minder uitgesproken herstel van het aantal circulerende CD4⁺ T-cellen. Ouderen hadden weliswaar voor aanvang van de therapie reeds een lager CD4-getal, maar ook na correctie voor dit verschil blijkt de immunologische respons bij ouderen achter te blijven.¹⁵ Dit geldt niet voor de virologische respons: vergeleken met jongeren bereikt en behoudt een groter percentage ouderen een ondetecteerbare hiv virale 'load'. Een grotere therapietrouw bij ouderen wordt hiervoor als verklaring gezien.¹⁵⁻¹⁷

Comorbiditeit

Ondanks het enorme effect van HAART op de overleving, is de levensverwachting van hiv-patiënten niet op het niveau gekomen van de algemene bevolking.^{1,2} De recentste data tonen voor patiënten die niet via intraveneus drugsgebruik geïnficeerd geraakt zijn, een sterfterisico dat 1,15 tot 10,4 maal groter is dan het voor de leeftijd gecorrigeerde sterfterisico van de algemene bevolking.^{1,2,18,19} In het Nederlandse ATHENA-cohort werden de oorzaken van overlijden voor en na 1 januari 2004 vergeleken. Het percentage aids-gerelateerde doodsoorzaken daalde in die periode van 39 tot 29%. De belangrijkste oorzaken van overlijden waren na januari 2004: niet-aids-geassocieerde maligniteiten (17,2%), cardiovasculaire aandoeningen (11,4%), niet-natuurlijke doodsoorzaken (10,3%) en leverziekten (6,7%).²⁰ Vergelijkbare resultaten komen uit Amerikaans en Frans observationeel onderzoek.^{21,22} De laatste jaren is veel onderzoek gedaan naar de oorzaken van deze resterende toegenomen mortaliteit en morbiditeit. Bedacht moet worden dat gegevens over comorbiditeit vrijwel uitsluitend verkregen zijn uit grote cohortonderzoeken. Ondanks het grote aantal

patiënten dat hierin bestudeerd is, blijft het observationeel onderzoek, met alle beperkingen van dien.²³ Een uitzondering hierop vormt het 'Strategies for Management of Antiretroviral Therapy' (SMART)-onderzoek, een groot onderzoek waarin hiv-patiënten gerandomiseerd werden tussen continue en intermitterende behandeling met HAART.^{24,25} In de veronderstelling dat HAART op zichzelf een bijdrage leverde aan morbiditeit, werd in de groep met intermitterende behandeling de HAART gestart bij een CD4-getal van 250, en gestaakt bij CD4 >350 cellen/mm³. Geheel onverwachts bleek er in de groep met intermitterende behandeling sprake van een belangrijke toename van niet-aids-geassocieerde morbiditeit en mortaliteit.²⁶

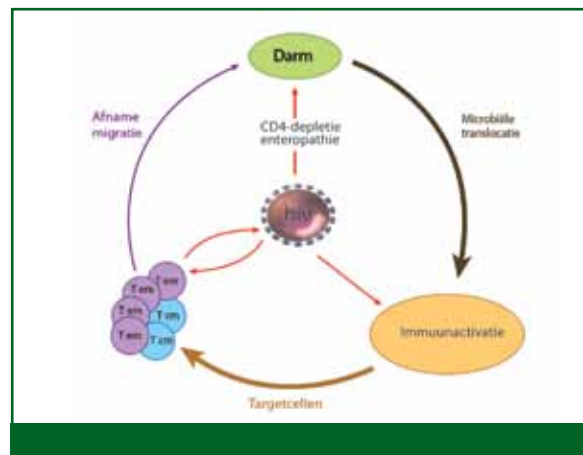
In een ander groot en cross-sectioneel onderzoek nam bij hiv-patiënten de kans op comorbiditeit sterk toe met de leeftijd.²⁷ Dit betrof cardiovasculaire aandoeningen, niet-aids-gebonden maligniteiten, lever- en nierziekten, evenals depressie en cognitieve functiestoornissen. De meeste vormen van comorbiditeit waren prevalenter bij een lager CD4-getal, doch hypertensie was in dit onderzoek juist geassocieerd met een hoger CD4-getal.²⁷ Toegenomen comorbiditeit bij oudere hiv-patiënten kan in principe toegeschreven worden aan bijwerkingen van de HAART, aan leefstijlfactoren die specifiek zijn voor de met hiv geïnficeerde populatie, en aan residuale effecten van de hiv-infectie.

Immunopathogenese hiv-infectie en leeftijd

De laatste jaren is er meer inzicht gekomen in de immunopathogenese van de hiv-infectie.²⁸ Direct na besmetting infecteert het virus preferentieel CD4⁺ T-cellen in mucosageassocieerde lymfeklieren die zich vooral in de tractus digestivus bevinden.^{29,30} In de acute fase van de infectie vindt hier een enorme virusreproductie plaats, met als gevolg een passagère zeer hoge plasma virale 'load' en een sterke daling van het aantal circulerende CD4⁺ cellen. Nadat een immuunrespons op gang gekomen is, daalt de virale 'load' tot een zeker 'setpoint' en herstelt het aantal circulerende CD4⁺ cellen zich. De schade aan de mucosageassocieerde lymfeklieren in het maag-darmkanaal lijkt echter irreversibel, met ontstekingsinfiltraten van lymfocyten en beschadiging van het darmepitheel in de vorm van atrofie van villi met hyperplasie van crypten.³¹ Recentelijk is gebleken dat vooral interleukine (IL)-17-producerende lymfocyten verloren gaan uit de darmmucosa.^{32,33} Deze zogenoemde Th17-lymfocyten spelen een cru-

ciale rol bij de afweer tegen bacteriën en fungi, en dragen bij aan de homeostase van enterocyten. Dit defect in de afweer op het niveau van de darmmucosa leidt tot een laaggradige bacteriële translocatie vanuit de tractus digestivus, die mede verantwoordelijk gehouden wordt voor een chronische immunosuppressie, waarbij zowel de aangeboren als de specifieke afweer betrokken zijn.³⁴ Bovendien leidt het replicerende virus zelf tot activatie van CD4⁺ en CD8⁺ lymfocyten en B-cellen. Omdat slechts 0,1 tot 1% van de CD4⁺ cellen geïnfecteerd is met hiv, wordt deze immunosuppressie als een belangrijke bijkomende factor gezien bij de geleidelijke daling van het aantal CD4⁺ cellen en de daaruit voortvloeiende immunodeficiëntie (zie *Figuur 1*). Aanvankelijk kan het verlies aan CD4⁺ cellen nog gecompenseerd worden door de aanmaak van naïeve CD4⁺ cellen in de thymus. Bij ouderen is deze thymusfunctie echter sterk verminderd of afwezig, zodat een snellere daling van het aantal CD4⁺ cellen optreedt.³⁵⁻³⁷ Behandeling met HAART lijkt de immunosuppressie wel af te remmen, ofschoon er een zekere residuale immunosuppressie persisteert.³⁸ Onlangs werden de data uit de SMART-studie nader onderzocht in een 'nested' case-controlonderzoek. Hieruit bleek dat indicatoren van immunosuppressie en stollingsactivatie (IL-6 en D-dimeer) significant samenhangen met mortaliteit.³⁹

Veroudering leidt op zichzelf ook bij niet-hiv-geïnfecteerden tot een zekere afname van de afweer tegen infecties, en deze leeftijdgeassocieerde immunodeficiëntie vertoont veel parallellen met de situatie bij een hiv-infectie (zie *Tabel 1* op pagina 89). Zowel bij ouderen als bij hiv-geïnfecteerden wordt een toename gezien van bacteriële pneumonies en sinusitiden (vooral door *S. pneumoniae*), is de respons op polysaccharide vaccins verminderd, en is vaker sprake van reactivatie van herpes zoster en tuberculose. Recent Nederlands onderzoek toont aan dat na 7 jaar onderdrukking van virusreproductie door HAART het herstel van het T-celcompartiment zowel kwantitatief als kwalitatief vrijwel volledig is.⁴¹ In dit onderzoek waren echter geen patiënten van 50 jaar en ouder geïncludeerd. De mediane follow-up in het COHERE-onderzoek naar het effect van leeftijd op de immunologische respons op HAART was slechts 3 jaar¹⁵, zodat niet uitgesloten is dat voortgezette effectieve onderdrukking van virusreproductie ook bij ouderen uiteindelijk leidt tot verder herstel van het T-celcompartiment. Duidelijk is wel dat het herstel van de afweer bij oudere hiv-patiënten veel trager verloopt dan bij jongeren, en



Figuur 1. Hiv speelt een centrale rol bij de immunopathogenese. Na de acute infectie worden CD4⁺ T-cellen in de darmmucosa preferentieel geïnfecteerd, en ontstaat uitgebreide schade aan het darmepitheel. Microbiële translocatie draagt vervolgens bij aan immunosuppressie. Geactiveerde T-cellen vormen een doelwit voor het virus, waardoor virusreproductie en schade aan de darmmucosa toenemen. Infectie en depletie van de belangrijke 'central memory' (cm) CD4⁺ T-cellen leidt tot een verminderde migratie van 'effector memory' (em) CD4⁺ T-cellen naar mucosale en andere stations, waardoor de weerstand tegen infecties verder afneemt.²⁸

dat zij waarschijnlijk dus ook langer blootstaan aan de gevaren van voortdurende immunosuppressie. Het tragere immunologische herstel bij oudere patiënten op HAART komt ook tot uiting in de toegenomen morbiditeit en mortaliteit bij 50-plussers gedurende de eerste 12 maanden na aanvang van de therapie.¹⁵ In de richtlijnen van de 'European AIDS Clinical Society' wordt thans voorgesteld om bij oudere patiënten eerder, dat wil zeggen bij een hoger aantal CD4⁺ cellen, te beginnen met HAART.⁴² Tot op heden is er geen prospectief onderzoek gedaan naar het optimale tijdstip om met HAART te starten. Zeer recentelijk verschenen echter 2 grote observationele cohortonderzoeken die suggereren dat eerder starten met HAART (bij een CD4-getal van 350 of zelfs 500) een belangrijke overlevingswinst oplevert.^{43,44}

Cardiovasculaire comorbiditeit

In het grote prospectieve observationele D:A:D-onderzoek werden gegevens verzameld uit 11 bestaande cohorten van in totaal 23.468 patiënten op HAART. Bij analyse van de kans op myocardinfarct bij met HAART behandelde hiv-patiënten bleek leeftijd de belangrijkste risicofactor, terwijl het risico per jaar op HAART met 26% toenam.⁴⁵ Andere risicofactoren

Tabel 1. Veranderingen van de immuunrespons bij hiv-geïnficeerden en bij niet-hiv-geïnficeerde ouderen.⁴⁰

	Veranderingen bij hiv-geïnficeerden in vergelijking met controles van dezelfde leeftijd	Veranderingen bij niet-hiv-geïnficeerde ouderen in vergelijking met jongvolwassenen
B-cellen		
Aantal naïeve cellen	normaal tot laag	normaal tot laag
Aantal memorycellen	toegenomen	toegenomen
Activatie in rust ^a	toegenomen	normaal
Cytokinenproductie (ongestimuleerd)	toegenomen	normaal
CD86 (costimulatorische ligand)-expressie	toegenomen	normaal
Totaal IgG en IgA	polyklonale toename	normaal
V _H -gen gebruik (naïeve B-cellen)	normaal	normaal
V _H -gen mutatiefrequentie	weinig data	normaal
Primaire respons	afgenomen	afgenomen
Memoryrespons	afgenomen	afgenomen
T-cellen		
CD4⁺ cellen		
Aantal naïeve cellen	laag	laag
Aantal memorycellen	laag	normaal tot hoog
Activatie in rust ^a	sterk toegenomen	toegenomen
Cytokinenproductie ^b	laag	laag tot normaal
CD28 (costimulatorische receptor)-expressie	laag	laag
CD8⁺ cellen		
Aantal naïeve cellen	laag	laag
Aantal memorycellen	laag	normaal tot hoog
Activatie in rust ^a	sterk toegenomen	toegenomen
Cytokinenproductie	laag	normaal tot hoog
CD28 (costimulatorische receptor)-expressie	zeer laag	zeer laag
Fenotype van veroudering ^c	zeer hoog	hoog
^a =gedefinieerd als een milde mate van expressie van constitutieve genen zonder specifieke activatie; ^b =uiteraard afhankelijk van omstandigheden en welk cytokine bestudeerd is; de productie van IL-2, een cytokine dat essentieel is voor de expansie van T-cellen en dat voornamelijk door CD4 ⁺ cellen geproduceerd wordt, is gewoonlijk verminderd bij hiv-geïnficeerden en bij ouderen; ^c =het fenotype van veroudering bestaat uit een lage expressie van CD28, verkorte telomeren, verminderd replicatievermogen, en een excessieve productie van inflammatoire cytokinen.		

waren roken, eerdere cardiovasculaire aandoeningen en mannelijk geslacht. Uit andere observationele onderzoeken zijn vergelijkbare gegevens naar voren gekomen, waarbij het relatieve risico op myocardinfarct ten opzichte van niet-hiv-geïnficeerden varieerde van 1,75 tot 2,56 (zie *Figuur 2*).^{46,47} Uit deze

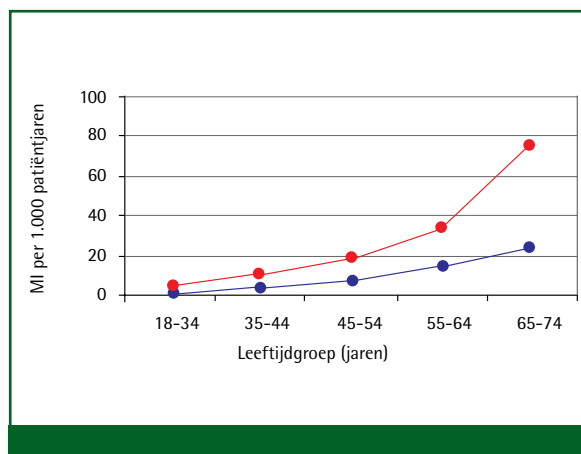
verschillende onderzoeken komt het gebruik van proteaseremmers steeds als extra risico naar voren. Ook de kans op perifeer vaatlijden lijkt groter bij hiv-geïnficeerden.⁴⁸ In veel onderzoeken lijkt de incidentie van hart- en vaatziekten bij hiv-patiënten te correleren met het aantal circulerende CD4⁺ T-cellen,

zodat aangenomen wordt dat toegenomen immuun-activatie hierbij een rol speelt.^{45,49} De gegevens uit de SMART-studie, waarbij in de groep met intermitterende HAART de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit duidelijk waren toegenomen, vormen een extra argument om immuunactivatie in dit opzicht als pathogenetisch mechanisme te beschouwen.^{24-26,39} Anderzijds lijken ook de klassieke risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij hiv-patiënten een belangrijke rol te spelen. Vooral proteaseremmer bevattende therapieschema's beïnvloeden de vetstatus ongunstig en lijken aanleiding te geven tot hypertensie.^{47,50-54} Veel hiv-patiënten vertonen verschijnselen die samengevat kunnen worden met de term metabool syndroom: verlaagd HDL-cholesterol, hypertriglyceridemie, hypertensie, gestoorde glucosetolerantie en ongunstige vetverdeling.⁵⁵⁻⁵⁷ Vooral oudere hiv-patiënten, die in het zogenoemde pre-HAART-tijdperk begonnen zijn met antiretrovirale therapie, lopen een grote kans op deze verschijnselen. Behalve de hogere leeftijd heeft ook het voormalige gebruik van middelen die in de beginperiode van effectieve antiretrovirale therapie veel gebruikt werden, zoals stavudine, zalcitabine en in mindere mate zidovudine en didanosine, een belangrijke invloed op de ongunstige metabole status van deze oudere patiëntengroep.

De prevalentie van roken onder hiv-geïnfecteerden is niet uitvoerig onderzocht. De relatief kleine onderzoeken uit de VS en Europa duiden er echter op dat het aantal rokers onder de hiv-geïnfecteerden 2 tot 3 maal hoger is dan onder de algemene bevolking.⁵⁸⁻⁶¹

Niet-aids-geassocieerde maligniteiten

Tussen 1989 en 2002 daalde in de VS de totale incidentie van maligniteiten bij hiv-geïnfecteerden van 77 tot 12 per 1.000 patiëntjaren. Deze daling was uitsluitend toe te schrijven aan een daling van het aantal aids-geassocieerde maligniteiten (kaposi-sarcoom en non-hodgkinlymfoom). De incidentie van niet-aids-gebonden maligniteiten nam daarentegen toe van 3,3 tot 10,9 per 1.000 patiëntjaren.⁶² Onder hiv-geïnfecteerden is de incidentie van niet-aids-gebonden maligniteiten de afgelopen 10 jaar verdrievoudigd (zie *Tabel 2* op pagina 91).⁶³ Ook uit het eerder genoemde D:A:D-onderzoek kwam recentelijk naar voren dat de kans op maligniteiten bij hiv-geïnfecteerden duidelijk is toegenomen.⁶⁴ Het betrof hier zowel aids- als niet-aids-gebonden maligniteiten: bronchuscarcinoom, gastro-intestinale en hematologische maligniteiten, anuscarcinoom, urogenitale maligniteiten, hepatocellulair



Figuur 2. Incidentie myocardinfarct (MI) per leeftijdscategorie.⁴⁷ De rode lijn betreft de hiv-geïnfecteerde patiënten, de blauwe lijn de niet-hiv-geïnfecteerde controles. NB. In dit onderzoek werd niet gecorrigeerd voor roken.

carcinoom en carcinoom van de bovenste luchtwegen. Mortaliteit ten gevolge van deze maligniteiten bleek sterk samen te hangen met de leeftijd en het aantal circulerende CD4⁺ cellen. Waaraan moet deze toegenomen incidentie van kanker bij hiv-patiënten worden toegeschreven? Naast de toegenomen levensverwachting en dus de veroudering van de hiv-populatie, spelen mogelijk een aantal andere factoren een rol.⁶⁵ In de eerste plaats een grotere prevalentie van co-infecties met virussen die etiologisch betrokken zijn bij maligniteiten, zoals humaan herpes virus 8 (HHV-8) (primair effusie-lymfoom, kaposi-sarcoom, de ziekte van Castleman), humaan papillomavirus (HPV) (cervix-, anus- en peniskanker en mogelijk ook hoofd-halstumoren), epstein-barrvirus (ziekte van Hodgkin, non-hodgkinlymfoom, primair CZS-lymfoom) en hepatitis B en C (hepatocellulair carcinoom). Daarnaast spelen lifestylefactoren zoals roken, alcohol- en drugsgebruik een rol. In de derde plaats zijn er directe oncogene effecten van het hiv beschreven. In-vitro-onderzoek bij longcarcinoom toont een zesvoudige toename van het aantal microsatellietveranderingen in cellen van hiv-positieve longcarcinoompatiënten ten opzicht van hiv-negatieven.⁶⁶ Recente onderzoeken suggereren een toename in de incidentie van bronchuscarcinoom bij hiv-geïnfecteerden die niet volledig verklaard kan worden door roken.⁶⁷⁻⁶⁹ Maligniteiten bleken in het SMART-onderzoek ook meer voor te komen in de intermitterend behandelde groep dan in de groep met continue behandeling, zodat ook hier immuunactivatie of verminderde immuunsurveil-

Tabel 2. 'Standardized Rate Ratio' (SRR) in het HAART-tijdperk en verandering in incidentie van maligniteiten bij hiv-geïnfekteerden sinds het begin van de behandeling met HAART.⁶³

Maligniteit	SRR	Verandering in incidentie
kaposisarcroom	112,1	↓
non-hodgkinlymfoom	17	↓
ziekte van Hodgkin	17,9	↔
cervixcarcinoom	10,1	↔
anuscarcinoom	59,4	↑
bronchuscarcinoom	3,6	↑
prostaatcarcinoom	0,7	↔
mammacarcinoom	1,1	↔
hepatocellulair carcinoom	7,0	↑

lance als een van de pathofysiologische mechanismen gepostuleerd kan worden.⁷⁰

Lever- en nierziekten

Lever- en nierpathologie wordt significant vaker waargenomen bij hiv-patiënten.²⁷ Vele factoren kunnen hierbij een rol spelen. Bij leverpathologie dient gedacht te worden aan steatohepatitis, alcoholische hepatitis, co-infectie met hepatitis B of C, toxiciteit van HAART of van comediatie. Zonder in detail te treden, kan gesteld worden dat de leverpathologie toeneemt bij hogere leeftijd en langere duur van HAART. Blootstelling aan het in veel HAART-schema's gebruikte tenofovir, alsmede het vaker voorkomen van hypertensie, diabetes en arteriosclerose lijken een rol te spelen bij het ontstaan van nierfunctieproblemen.^{27,55,56} Ook hiervoor blijkt hogere leeftijd bij hiv-patiënten een onafhankelijke risicofactor te zijn.

Depressie en cognitie

Depressie is prevalent bij de hiv-positieve populatie, en deze prevalentie neemt in deze groep met de leeftijd sterker toe dan bij een voor de leeftijd gecorrigeerde controlegroep.^{27,71} Naast invloed van sommige componenten van HAART (vooral de non-nucleotide reversetranscriptaseremmer efavirenz), kan voortgaande immunosuppressie een rol spelen bij het optreden van depressie. Recentelijk is aandacht gevraagd voor de rol van immunosuppressie bij het optreden van depressie bij ouderen.⁷²

Hoewel sinds de effectieve therapie met HAART het aids-dementiecomplex nauwelijks meer wordt

waargenomen in de westerse wereld, komen cognitieve functiestoornissen bij oudere hiv-patiënten vaker voor.^{73,74} Na aanvang van HAART wordt in het algemeen een verbetering van de cognitieve functies gezien.^{74,75}

Late diagnose

Bij oudere patiënten wordt minder snel de diagnose 'hiv-infectie' overwogen.⁷⁶ Uit verschillende onderzoeken blijkt dat een late presentatie en een latere diagnosestelling samenhangen met een hogere leeftijd van de patiënt.^{17,77-79} De oudere patiënt is zich wellicht minder bewust van de gevaren van risicovol seksueel gedrag en artsen zijn bij oudere patiënten met constitutionele klachten minder geneigd om een hiv-infectie in de differentiaaldiagnose op te nemen.

Conclusie

De behandeling van de oudere patiënt met een hiv-infectie overstijgt het louter infectiologische domein. De uitgesproken immunosuppressie en de resulterende immunodeficiëntie lijken een belangrijke rol te spelen bij de uitgebreide comorbiditeit die deze patiëntengroep treft. Toegenomen cardiovasculaire morbiditeit en toename van de incidentie van niet-aids-gebonden maligniteiten, lever- en nierziekten, depressie en cognitieve functiestoornissen vereisen een brede internistische en dikwijls multidisciplinaire benadering. De potentiële geneesmiddeleninteracties die gepaard gaan met de bij deze groep veel voorkomende polyfarmacie, vereisen ervaring en inzicht in de klinische farmacologie.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij de oudere hiv-patiënt dient men bedacht te zijn op toegenomen cardiovasculaire morbiditeit. Behandeling van hypertensie, hypercholesterolemie en leefstijlinterventie maken onderdeel uit van de integrale behandeling van de hiv-infectie.
2. Bij de oudere hiv-patiënt is in voorkomende gevallen laagdrempelig diagnostiek naar een eventuele niet-aids-gebonden maligniteit aangewezen.
3. De behandeling van de oudere patiënt met een hiv-infectie overstijgt het louter infectiologische domein; een brede internistische en dikwijls multidisciplinaire benadering is bij deze patiëntengroep vereist.
4. De hiv-geassocieerde uitgesproken immunosuppressie en de resulterende immunodeficiëntie lijken een belangrijke rol te spelen bij de uitgebreide comorbiditeit die deze patiëntengroep treft.

Referenties

1. Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, Boufassa F, Johnson AM, Lambert PC, et al. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA* 2008;300:51-9.
2. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008;372:293-9.
3. Paul SM, Martin RM, Lu SE, Lin Y. Changing trends in human immunodeficiency virus and acquired immunodeficiency syndrome in the population aged 50 and older. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1393-7.
4. HIV prevalence estimates--United States, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:1073-6.
5. Van Sighem AI. The HIV-infected population in the coming ten years. *Monitoring of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection in the Netherlands; Report 2007*. 2007. Stichting HIV Monitoring, Amsterdam. pp. 172-8.
6. Phillips AN, Lee CA, Eford J, Webster A, Janossy G, Timms A, et al. More rapid progression to AIDS in older HIV-infected people: the role of CD4+ T-cell counts. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991;4:970-5.
7. Operskalski EA, Stram DO, Lee H, Zhou Y, Donegan E, Busch MP, et al. Human immunodeficiency virus type 1 infection: relationship of risk group and age to rate of progression to AIDS. *Transfusion Safety Study Group. J Infect Dis* 1995;172:648-55.
8. Rothenberg R, Woelfel M, Stoneburner R, Milberg J, Parker R, Truman B. Survival with the acquired immunodeficiency syndrome. Experience with 5833 cases in New York City. *N Engl J Med* 1987;317:1297-1302.
9. Ship JA, Wolff A, Selik RM. Epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome in persons aged 50 years or older. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991;4:84-8.
10. Skiest DJ, Rubinstien E, Carley N, Gioiella L, Lyons R. The importance of comorbidity in HIV-infected patients over 55: a retrospective case-control study. *Am J Med* 1996;101:605-11.
11. Ferro S, Salit IE. HIV infection in patients over 55 years of age. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5:348-53.
12. Cuzin L, Delpierre C, Gerard S, Massip P, Marchou B. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection aged >50 years. *Clin Infect Dis* 2007;45:654-7.
13. Grabar S, Kousignian I, Sobel A, Le Bras P, Gagnault J, Enel P, et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS* 2004;18:2029-38.
14. Silverberg MJ, Leyden W, Horberg MA, DeLorenze GN, Klein D, Quesenberry CP Jr. Older age and the response to and tolerability of antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2007;167:684-91.
15. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Study Group. Response to combination antiretroviral therapy: variation by age. *AIDS* 2008;22:1463-73.
16. Branas F, Berenguer J, Sanchez-Conde M, Lopez-Bernaldo de Quiras JC, Miralles P, Cosin J, et al. The eldest of older adults living with HIV: response and adherence to highly active antiretroviral therapy. *Am J Med* 2008;121:820-4.
17. Navarro G, Nogueras MM, Segura F, Casabona J, Miro JM, Murillas J, et al. HIV-1 infected patients older than 50 years. PISCIS cohort study. *J Infect* 2008;57:64-71.
18. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* 2007;146:87-95.
19. Van Sighem A, Danner S, Ghani AC, Gras L, Anderson RM, De Wolf F. Mortality in patients with successful initial re-

- sponse to highly active antiretroviral therapy is still higher than in non-HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:212-8.
20. Gras L, Van Sighem AI. Causes of death. Monitoring of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection in the Netherlands; Report 2008. 2008. Stichting HIV Monitoring, Amsterdam. pp. 30-40.
21. Lau B, Gange SJ, Moore RD. Risk of non-AIDS-related mortality may exceed risk of AIDS-related mortality among individuals enrolling into care with CD4+ counts greater than 200 cells/mm³. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:179-87.
22. Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The "Mortalite 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;48:590-8.
23. Vandenbroucke JP. De beperkingen van observationeel onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:12-4.
24. El Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams P, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283-96.
25. El Sadr WM, Grund B, Neuhaus J, Babiker A, Cohen CJ, Darbyshire J, et al. Risk for opportunistic disease and death after reinitiating continuous antiretroviral therapy in patients with HIV previously receiving episodic therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:289-99.
26. Phillips AN, Neaton J, Lundgren JD. The role of HIV in serious diseases other than AIDS. *AIDS* 2008;22:2409-18.
27. Goulet JL, Fultz SL, Rimland D, Butt A, Gibert C, Rodriguez-Barradas M, et al. Aging and infectious diseases: do patterns of comorbidity vary by HIV status, age, and HIV severity? *Clin Infect Dis* 2007;45:1593-1601.
28. Douek DC, Roederer M, Koup RA. Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS. *Annu Rev Med* 2008; epub ahead of print.
29. Kotler DP, Gaetz HP, Lange M, Klein EB, Holt PR. Enteropathy associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984;101:421-8.
30. Guadalupe M, Reay E, Sankaran S, Prindiville T, Flamm J, McNeil A, et al. Severe CD4+ T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy. *J Virol* 2003;77:11708-17.
31. Batman PA, Miller AR, Forster SM, Harris JR, Pinching AJ, Griffin GE. Jejunal enteropathy associated with human immunodeficiency virus infection: quantitative histology. *J Clin Pathol* 1989;42:275-81.
32. Brenchley JM, Paiardini M, Knox KS, Asher AI, Cervasi B, Asher TE, et al. Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infections. *Blood* 2008;112:2826-35.
33. Cecchinato V, Trindade CJ, Laurence A, Heraud JM, Brenchley JM, Ferrari MG, et al. Altered balance between Th17 and Th1 cells at mucosal sites predicts AIDS progression in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *Mucosal Immunol* 2008;1:279-88.
34. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 2006;12:1365-71.
35. Douek DC, McFarland RD, Keiser PH, Gage EA, Massey JM, Haynes BF, et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature* 1998;396:690-5.
36. Ruiz-Mateos E, Rubio A, Vallejo A, De la Rosa R, Sanchez-Quijano A, Lissen E, et al. Thymic volume is associated independently with the magnitude of short- and long-term repopulation of CD4+ T cells in HIV-infected adults after highly active antiretroviral therapy (HAART). *Clin Exp Immunol* 2004;136:501-6.
37. Nobile M, Correa R, Borghans JA, D'Agostino C, Schneider P, De Boer RJ, et al. De novo T-cell generation in patients at different ages and stages of HIV-1 disease. *Blood* 2004;104:470-7.
38. Marchetti G, Bellistri GM, Borghi E, Incati C, Ferramosca S, La Francesca M, et al. Microbial translocation is associated with sustained failure in CD4+ T-cell reconstitution in HIV-infected patients on long-term highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2008;22:2035-8.
39. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008;5:e203.
40. Effros RB, Fletcher CV, Gebo K, Halter JB, Hazzard WR, Horne FM, et al. Aging and infectious diseases: workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions. *Clin Infect Dis* 2008;47:542-53.
41. Vriskoop N, Van Gent R, De Boer AB, Otto SA, Borleffs JC, Steingrover R, et al. Restoration of the CD4 T cell compartment after long-term highly active antiretroviral therapy without phenotypical signs of accelerated immunological aging. *J Immunol* 2008;181:1573-81.
42. 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.
43. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman BM, Saag MS, Justice AC, et al. Effect of Early versus Deferred Antiretroviral Therapy for HIV on Survival. *N Engl J Med* 2009;360:1815-26.
44. When to Start Consortium. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009;373:1352-63.
45. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Armionio 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.
46. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M,

- Costagliola D. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003;17:2479-86.
47. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2506-12.
48. Periard D, Cavassini M, Taffe P, Chevalley M, Senn L, Chapuis-Taillard C, et al. High prevalence of peripheral arterial disease in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis* 2008;46:761-7.
49. Baker JV, Peng G, Rapkin J, Abrams DI, Silverberg MJ, MacArthur RD, et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS* 2008;22:841-8.
50. Kaplan RC, Kingsley LA, Sharrett AR, Li X, Lazar J, Tien PC, et al. Ten-year predicted coronary heart disease risk in HIV-infected men and women. *Clin Infect Dis* 2007;45:1074-81.
51. Masia M, Padilla S, Bernal E, Almenar MV, Molina J, Hernandez I, et al. Influence of antiretroviral therapy on oxidative stress and cardiovascular risk: a prospective cross-sectional study in HIV-infected patients. *Clin Ther* 2007;29:1448-55.
52. Sterne JA, May M, Bucher HC, Ledergerber B, Furrer H, Cavassini M, et al. HAART and the heart: changes in coronary risk factors and implications for coronary risk in men starting antiretroviral therapy. *J Intern Med* 2007;261:255-67.
53. Baekken M, Os I, Sandvik L, Oektedalen O. Hypertension in an urban HIV-positive population compared with the general population: influence of combination antiretroviral therapy. *J Hypertens* 2008;26:2126-33.
54. Crane HM, Van Rompaey SE, Kitahata MM. Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2006;20:1019-26.
55. Howard AA, Floris-Moore M, Lo Y, Arnsten JH, Fleischer N, Klein RS. Abnormal glucose metabolism among older men with or at risk of HIV infection. *HIV Med* 2006;7:389-96.
56. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia. *Diabetes Care* 2007;30:113-9.
57. Worm SW, Sabin CA, Reiss P, El-Sadr W, Monforte A, Pradier C, et al. Presence of the metabolic syndrome (MS) is not a better predictor of cardiovascular disease (CVD) than the sum of its components in HIV-infected individuals. *Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (The D:A:D study)*. *Diabetes Care* 2009;32:474-80.
58. Benard A, Bonnet F, Tessier JF, Fossoux H, Dupon M, Mercie P, et al. Tobacco addiction and HIV infection: toward the implementation of cessation programs. *ANRS CO3 Aquitaine Cohort*. *AIDS Patient Care STDS* 2007;21:458-68.
59. Gritz ER, Vidrine DJ, Lazev AB, Amick BC III, Arduino RC. Smoking behavior in a low-income multiethnic HIV/AIDS population. *Nicotine Tob Res* 2004;6:71-7.
60. Tesoriero JM, Gieryic SM, Carrascal A, Lavigne HE. Smoking among HIV positive New Yorkers: prevalence, frequency, and opportunities for cessation. *AIDS Behav* 2008; epub ahead of print.
61. Saves M, Chene G, Ducimetiere P, Leport C, Le Moal G, Amouyel P, et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2003;37:292-8.
62. Bedimo R, Chen RY, Accortt NA, Raper JL, Linn C, Allison JJ, et al. Trends in AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies among HIV-infected patients: 1989-2002. *Clin Infect Dis* 2004;39:1380-4.
63. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman RC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008;148:728-36.
64. Monforte A, Abrams D, Pradier C, Weber R, Reiss P, Bonnet F, et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS* 2008;22:2143-53.
65. Mitsuyasu RT. Non-AIDS-Defining Malignancies in HIV. *Top HIV Med* 2008;16:117-21.
66. Wistuba II, Behrens C, Gazdar AF. Pathogenesis of non-AIDS-defining cancers: a review. *AIDS Patient Care STDS* 1999;13:415-26.
67. Chaturvedi AK, Pfeiffer RM, Chang L, Goedert JJ, Biggar RJ, Engels EA. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. *AIDS* 2007;21:207-13.
68. Kirk GD, Merlo C, O'Driscoll P, Mehta SH, Galai N, Vlahov D, et al. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. *Clin Infect Dis* 2007;45:103-10.
69. Engels EA, Brock MV, Chen J, Hooker CM, Gillison M, Moore RD. Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. *J Clin Oncol* 2006;24:1383-8.
70. Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, Gey D, Hatzakis A, Henry K, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS* 2007;21:1957-63.
71. Sueoka K, Goulet JL, Fiellin DA, Rimland D, Butt AA, Gibert C, et al. Depression symptoms and treatment among HIV infected and uninfected veterans. *AIDS Behav* 2008; epub ahead of print.
72. Maas DW, Westendorp RG, Van der Mast RC. Immun-activatie en depressie bij ouderen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:1413-7.
73. Ances BM, Ellis RJ. Dementia and neurocognitive disorders due to HIV-1 infection. *Semin Neurol* 2007;27:86-92.
74. McCutchan JA, Wu JW, Robertson K, Koletar SL, Ellis RJ, Cohn S, et al. HIV suppression by HAART preserves cognitive function in advanced, immune-reconstituted AIDS patients.

AIDS 2007;21:1109-17.

75. Ances BM, Clifford DB. HIV-associated neurocognitive disorders and the impact of combination antiretroviral therapies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008;8:455-61.

76. Gebo KA. HIV and aging: implications for patient management. *Drugs Aging* 2006;23:897-913.

77. Girardi E, Sampaolesi A, Gentile M, Nurra G, Ippolito G. Increasing proportion of late diagnosis of HIV infection among patients with AIDS in Italy following introduction of combination antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25:71-6.

78. Mugavero MJ, Castellano C, Edelman D, Hicks C. Late diagnosis of HIV infection: the role of age and sex. *Am J Med* 2007;120:370-3.

79. Wolbers M, Bucher HC, Furrer H, Rickenbach M, Cavassini M, Weber R, et al. Delayed diagnosis of HIV infection and late initiation of antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2008;9:397-405.

Ontvangen 2 maart 2009, geaccepteerd 15 mei 2009.

Correspondentieadres

Dhr. dr. W.L. Blok, internist-infectioloog

Dhr. drs. G.E.L. van den Berk, internist-infectioloog

Dhr. prof. dr. K. Brinkman, internist-infectioloog

Onze Lieve Vrouwe Gasthuis

Afdeling Inwendige Geneeskunde

Postbus 95500

1090 HM Amsterdam

E-mailadres: w.l.blok@olvg.nl

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.