

# Wanneer starten met combinatie anti-retrovirale therapie bij volwassenen met een asymptomatische hiv-1-infectie

When to initiate combination anti-retroviral therapy in asymptomatic HIV-1 infected adults

**Auteur** G. Schreij

**Trefwoorden** antiretrovirale therapie, hiv, leeftijd, starten

**Key words** age, antiretroviral therapy, hiv, initiation

## Samenvatting

De geactualiseerde Europese richtlijnen bevelen aan met combinatie antiretrovirale therapie (cART) te starten bij asymptomatische patiënten met een hiv-1-infectie bij een aantal CD4<sup>+</sup> cellen <350/mm<sup>3</sup>. De Amerikaanse richtlijnen bevelen aan iedereen met een hiv-1-infectie onafhankelijk van het aantal CD4<sup>+</sup> cellen te behandelen.

Er zijn geen gerandomiseerde studies in een Westerse setting die de vraagstelling onderzocht hebben of eerder starten met therapie bij asymptomatische patiënten met een aantal CD4<sup>+</sup> cellen >350/mm<sup>3</sup> leidt tot minder mortaliteit of morbiditeit en aids. Er loopt nu een studie (START) die deze vraag hoopt te beantwoorden.

Uit 2 recentelijk gepubliceerde cohortstudies komt naar voren dat asymptomatische patiënten die vroeg met cART starten, significant minder kans hebben op het krijgen van aids of om te overlijden

dan zij die starten bij een aantal CD4<sup>+</sup> cellen tussen 200-350/mm<sup>3</sup>. Patiënten die ouder zijn dan 50 jaar lijken het meeste voordeel te hebben bij starten van therapie bij een hoger aantal CD4<sup>+</sup> cellen. Bij een asymptomatische patiënt van 25 jaar leidt starten bij een aantal CD4<sup>+</sup> cellen >350/mm<sup>3</sup> tot een gering verlies van 0,7 levensjaren. Daarnaast wil meer dan 70% van de patiënten niet eerder met therapie beginnen.

Voorlopig is op grond van bestaande gegevens geen harde uitspraak te doen over het starten van cART bij een aantal CD4<sup>+</sup> cellen >350/mm<sup>3</sup>, behoudens voor bepaalde subgroepen, zoals patiënten die ouder zijn dan 50 jaar of patiënten met een co-infectie met HBV of HCV. Totdat de resultaten van de START-studie bekend zijn, worden in Nederland de Europese richtlijnen aangehouden.

*(Tijdschr Infect 2010;5:89-95)*

## Summary

Recently updated European guidelines recommend to initiate combination antiretroviral therapy (cART) in asymptomatic patients when CD4 count is below 350 cells/mm<sup>3</sup>. The updated American guidelines recommend to initiate antiretroviral therapy in every asymptomatic patient, independent from CD4 count.

There are no randomized trials in the Western setting assessing the effect of starting earlier

with anti-retroviral therapy on mortality, morbidity and AIDS in asymptomatic patients with a CD4 count greater than 350 cells/mm<sup>3</sup>.

Two recently published cohort studies, with lead time analysis, show asymptomatic patients starting early with cART to have significant less mortality or AIDS than patients starting cART at a CD4 count between 200-350 cells/mm<sup>3</sup>. Asymptomatic patients older than 50 years benefit most from early initiation of antiretroviral therapy. An

asymptomatic patient 25 years old starting cART at a CD4 count above 350 cells/mm<sup>3</sup> has a small loss of life expectancy of 0.7 years. In addition more than 70% of patients do not want to start earlier with cART.

There is no hard evidence to start earlier with a

CD4 count greater than 350 cells/mm<sup>3</sup>, except for subgroups like persons older than 50 years and HBV- or HCV-coinfected patients. At this moment European guidelines rather than the American seems to be the best option in the Dutch situation.

## Inleiding

De Amerikaanse en Europese richtlijnen voor de behandeling van hiv bij volwassenen zijn eind 2009 geactualiseerd.<sup>1,2</sup> De Nederlandse richtlijnen werden in 2007 voor het laatst bijgewerkt.<sup>3</sup> Twee belangrijke, recentelijk gepubliceerde cohortstudies over het moment van starten met combinatie antiretrovirale therapie (cART) en de voor- en nadelen van vroeger starten met cART worden naar aanleiding hiervan besproken. In een volgend artikel (verschijnt in uitgave 4 van dit jaar) wordt ingegaan op de keuze van de combinatie en de keuze van de individuele antiretrovirale geneesmiddelen.

## Wanneer starten patiënten met cART in Nederland?

Zoals uit de gegevens van het Stichting HIV Monitoring (SHM) blijkt, lag het mediane aantal CD4<sup>+</sup> cellen bij de start van cART voor alle patiënten tezamen in 1996 op 200 cellen/mm<sup>3</sup>, en in de periode 2000-2005 op 180 cellen/mm<sup>3</sup> (ter illustratie: bij gezonde personen zonder hiv-infectie ligt het aantal CD4<sup>+</sup> cellen rond 850/mm<sup>3</sup>; een aantal CD4<sup>+</sup> cellen van 500/mm<sup>3</sup> is de ondergrens van normaal). Daarna is dit opgelopen naar 240 cellen/mm<sup>3</sup> in 2008. Dit is inclusief 'late presentors', patiënten die zich laat in de infectie presenteren met een laag aantal CD4<sup>+</sup> cellen, vaak met een symptomatische infectie of met aids. In het SHM-cohort betreft dat respectievelijk 7 en 17,7% van de patiënten.<sup>4</sup>

## Richtlijnen

De Amerikaanse en Europese richtlijnen bevelen aan om zo snel mogelijk met cART te starten bij symptomatisch hiv-lijden en bij aids. Overigens bevelen beide richtlijnen ook aan bij een acute opportunistische infectie (OI) zo snel mogelijk te starten met cART en niet te wachten tot de OI over is. Direct starten met cART tijdens een OI in vergelijking

met uitstel leidt tot minder progressie van ziekte, vermindert de kans op overlijden en geeft geen toegenomen kans op bijwerkingen van de medicatie.<sup>5</sup>

## Wanneer starten bij asymptomatische hiv-1-infectie?

Voor de asymptomatische volwassen patiënten (niet zwanger) beveelt de European AIDS Clinical Society (EACS) aan te starten bij een aantal CD4<sup>+</sup> cellen van 350/mm<sup>3</sup> (2 keer gemeten), onafhankelijk van de virale load (VL), en in bepaalde gevallen bij een aantal CD4<sup>+</sup> cellen >350/mm<sup>3</sup> (zie *Tabel 1*).<sup>2</sup>

De nieuwe Amerikaanse richtlijnen bevelen aan bij iedereen te starten met cART, onafhankelijk van het aantal CD4<sup>+</sup> cellen, maar geven voor patiënten met een aantal CD4<sup>+</sup> cellen >500/mm<sup>3</sup> en tussen 350-500/mm<sup>3</sup> een verschillend niveau van bewijs aan. Daarnaast verschillen de panelleden onderling over het niveau van bewijs. Bij een aantal CD4<sup>+</sup> cellen tussen 350-500/mm<sup>3</sup> geeft 55% van de panelleden bewijsniveau AII aan en 45% BII. Bij een aantal CD4<sup>+</sup> cellen >500/mm<sup>3</sup> geeft 50% van de panelleden bewijsniveau BIII aan en de andere 50% bewijsniveau CIII. De Amerikaanse richtlijnen zijn dus niet eenduidig over vroeger starten bij een aantal CD4<sup>+</sup> cellen >350/mm<sup>3</sup>. Dit heeft onder andere te maken met het verschil in interpretatie door de panelleden van de uitkomsten van de 2 belangrijke cohortstudies die in 2009 zijn gepubliceerd en die van de SMART-studie.<sup>6-8</sup>

Er zijn geen gerandomiseerde studies in een Westerse setting waarin is onderzocht of een vroegere start van de therapie bij asymptomatische patiënten met een aantal CD4<sup>+</sup> cellen >350/mm<sup>3</sup> leidt tot minder mortaliteit of morbiditeit en aids. De 2 in 2009 gepubliceerde, belangrijke analyses zijn uitgevoerd in 2 grote Europese en Noord-Amerikaanse cohorten, waarin gekeken werd naar de relatie tussen het aantal CD4<sup>+</sup> cellen bij de start van cART en de kans op overlijden en het krijgen van aids (eindpunt dood/

**Tabel 1. Aanbevelingen om met cART te starten bij asymptomatische patiënten.<sup>2</sup>**

Aantal CD4 <sup>+</sup> cellen	Aanbeveling
<200 cellen/mm <sup>3</sup>	behandeling aanbevolen zonder uitstel
200-350 cellen/mm <sup>3</sup>	behandeling aanbevolen
350-500 cellen/mm <sup>3</sup>	behandeling aanbevolen bij: hepatitis B of C als hiervoor behandeling geïndiceerd is 'HIV associated' nefropathie (HIVAN) of ander orgaanlijden
350-500 cellen/mm <sup>3</sup>	behandeling valt te overwegen bij: viral load >100.000 kopieën/ml en/of daling van het aantal CD4 <sup>+</sup> cellen >50-100 cellen/mm <sup>3</sup> /jaar leeftijd boven 50 jaar zwangerschap hoog cardiovasculair risico* maligniteit
500 cellen/mm <sup>3</sup>	behandeling wordt niet aanbevolen tenzij er sprake is van ten minste 2 factoren genoemd onder CD4 350-500 cellen/mm <sup>3</sup>
*= <i>geschatte kans op krijgen van hartinfarct of hartoortd volgens de Framingham score: in het SHM-cohort heeft 80% een lage, 15% een gemiddelde en 5% een hoge score.</i>	

aids). Het 'When to Start Consortium'-cohort bevat 21.247 patiënten (61.798 patiëntenjaren) met een follow-up van 6 jaar en het NA-ACCORD-cohort bevat 17.517 patiënten (50.406 patiëntenjaren) met een follow-up van 10 jaar.<sup>6,7</sup>

De analyses zijn zo belangrijk, omdat voor het eerst rekening wordt gehouden met de 'lead time'. Tot nu toe waren dit soort cohortanalyses vrij grove berekeningen van de kans op overlijden/aids bij starten van cART bij een gecategoriseerd aantal CD4<sup>+</sup> cellen, zonder een vergelijkende groep patiënten met een zelfde aantal CD4<sup>+</sup> cellen die therapie uitstelden. Zo zullen in de patiëntengroep die start met cART bij een aantal CD4<sup>+</sup> cellen tussen 200-350 cellen/mm<sup>3</sup> patiënten zitten die starten bij 349 cellen/mm<sup>3</sup>, maar ook bij 201 cellen/mm<sup>3</sup>. Bij de lead-timeanalyse wordt per deelnemer aan de hand van zijn individuele CD4<sup>+</sup>-curve berekend wanneer exact gestart werd met cART. Op die manier kan nauwkeuriger inzicht worden gekregen in het moment waarop starten met cART significant minder kans op oversterfte en het krijgen van aids geeft.

In de analyses van het 'When to Start Consortium' werden asymptomatische patiënten die na 1998 met cART startten (geen intraveneuze drugsgebruikers) bij een aantal CD4<sup>+</sup> cellen <550/mm<sup>3</sup> geanalyseerd.<sup>6</sup> Uitstel van cART tot een aantal CD4<sup>+</sup> cellen tussen 251-350/mm<sup>3</sup> in vergelijking met start van cART bij een aantal CD4<sup>+</sup> cellen tussen 351-450/mm<sup>3</sup> leidde tot een significant grotere kans op het gecombineerde eindpunt overlijden/aids. Dit effect nam alleen maar toe bij nog later starten met cART. Uitgestelde be-

handeling gaf tevens een hogere sterftekans (eindpunt overlijden alleen), maar dit werd pas significant bij het uitstellen van de behandeling tot een aantal CD4<sup>+</sup> cellen <230/mm<sup>3</sup>. De beschreven effecten van vroeger starten met cART waren het grootst in de eerste 2 jaar. Door de introductie van cART daalde het sterftepercentage van 17% (pre-cART-gegevens van dit cohort) tot 3%, in absolute zin een sterftereductie van 3.347 personen. Het uitstellen van de behandeling van een aantal CD4<sup>+</sup> cellen tussen 351-450/mm<sup>3</sup> tot een aantal CD4<sup>+</sup> cellen tussen 251-350 cellen/mm<sup>3</sup> geeft een sterftereductie van ongeveer 0,1% per jaar.

In de analyses van het NA-ACCORD-cohort bleek dat het uitstellen van de start van cART, tot een aantal CD4<sup>+</sup> cellen <350/mm<sup>3</sup> en <500/mm<sup>3</sup>, beide leidden tot een significant toegenomen sterftekans van respectievelijk 69 en 94%.<sup>7</sup> Deze verhoogde kans op mortaliteit bleef gedurende de looptijd (10 jaar) van de studie aanwezig, dat wil zeggen dat in 1996, dus net na de introductie van HAART, dit effect even groot was als in 2005. In de groep patiënten bij wie de behandeling werd uitgesteld, zaten meer intraveneuze drugsgebruikers en Afro-Amerikanen, maar exclusie van deze 2 groepen uit de analyse gaf nog steeds een verhoogde sterftekans bij uitstel van behandeling. Niet het aantal CD4<sup>+</sup> cellen, maar hogere leeftijd (per 10 jaar vanaf 20-jarige leeftijd) was de belangrijkste, sterk significante factor die het verschil in mortaliteit bepaalde als met cART gestart werd bij een aantal CD4<sup>+</sup> cellen >350/mm<sup>3</sup>. De meeste patiënten die overleden, overleden aan niet-aids-gerelateerde aandoeningen, zoals

**Tabel 2. Mogelijke voor- en nadelen van vroege start met cART.**

Potentiële voordelen van vroege start
behoud van hoger aantal CD4 <sup>+</sup> cellen en voorkomen van irreversibele schade voor immuunsysteem
afname van hiv-gerelateerde complicaties die soms voorkomen bij een aantal CD4 <sup>+</sup> cellen >350/mm <sup>3</sup> , zoals tuberculose, non-hodgkinlymfoom, kaposi sarcoom, perifere neuropathie, HPV-geassocieerde maligniteiten en neurocognitieve stoornis
afname van het risico op het krijgen van non-opportunistische aandoeningen, zoals cardiovasculaire, nier- en leverziekten, en non-aidsgerelateerde maligniteiten en infecties
afname van het risico van hiv-transmissie naar anderen
Potentiële nadelen van vroege start
optreden van bijwerkingen en toxiciteit
kans op ontstaan van resistentie door incomplete virale suppressie, waardoor minder behandelingsopties
minder tijd voor de patiënt om vertrouwd te worden met hiv en bereidheid om behandeld te worden, wat een negatief effect op de therapietrouw zou kunnen hebben
langere behandelingsduur met grotere kans op therapiemoeheid
te vroeg gebruik van therapie, voordat effectievere en minder toxische cART beschikbaar komt
meer kans op overdracht van resistente stammen

cardiovasculaire ziekten, niet-hiv-gerelateerde maligniteiten, lever- en nierziekten.

In de SMART-studie werden patiënten gerandomiseerd voor continue cART bij een aantal CD4<sup>+</sup> cellen >350/mm<sup>3</sup> of intermitterend cART (bij een aantal CD4<sup>+</sup> cellen <250/mm<sup>3</sup> werd cART gestart en bij een aantal CD4<sup>+</sup> cellen >350/mm<sup>3</sup> werd cART gestaakt). De SMART-studie was opgezet met de vraagstelling of intermitterende cART zou leiden tot een verschil in morbiditeit en mortaliteit in vergelijking met continue cART. Ongeacht het aantal CD4<sup>+</sup> cellen hadden intermitterend behandelde patiënten een verhoogde kans op morbiditeit en mortaliteit. Patiënten die startten met continue cART bij een aantal CD4<sup>+</sup> cellen >350/mm<sup>3</sup>, hadden minder OI's, aidsgerelateerde cardiovasculaire aandoeningen en lever- en nierziekten dan diegenen die intermitterend werden behandeld.<sup>8</sup> Patiënten met een detecteerbare VL hadden onafhankelijk van het aantal CD4<sup>+</sup> cellen een oversterfte en een verhoogde kans op het krijgen van OI's.<sup>9</sup> Dit waren vooral de patiënten die intermitterend werden behandeld.

Het is bekend dat hiv-gerelateerde morbiditeit niet alleen het gevolg is van de immuundeficiëntie, maar ook het gevolg kan zijn van een hiv-geassocieerde ontstekingsreactie op allerlei organen (bloedvaatwand, nieren, hersenen). Vroegere behandeling van hiv kan mogelijk de schade verminderen of voorkomen.<sup>10</sup> Een antwoord op de vraag of een vroege start bij een aantal CD4<sup>+</sup> cellen >350/mm<sup>3</sup> werkelijk leidt tot een betere prognose, zal uit een

gerandomiseerde studie tussen vroege en late starters moeten komen, zoals de START-studie.<sup>11</sup>

### Leeftijd voor start van cART is belangrijk

In het CASCADE-cohort werd gekeken naar de kans om aids te krijgen bij onbehandelde patiënten in de komende 6 maanden. Die kans was niet alleen afhankelijk van het aantal CD4<sup>+</sup> cellen en de VL, maar ook significant gecorreleerd met de leeftijd. Deze kans nam toe met ongeveer 20% per 10 levensjaren.<sup>12</sup>

Ook na het starten van cART blijft de sterftekans verhoogd bij patiënten die ouder zijn dan 50 jaar, zoals uit de analyses van ART CC blijkt. Oudere patiënten hebben 6 maanden en 5 jaar na de start van de therapie, de 2 meetpunten, onafhankelijk van het aantal CD4<sup>+</sup> cellen en de VL, een grotere kans op overlijden/aids dan jongere patiënten.<sup>13</sup>

Vroeger starten met cART, bij een aantal CD4<sup>+</sup> cellen tussen 350-500/mm<sup>3</sup>, geeft een relatief verminderte sterftekans van 1,68 per 10 levensjaren en is niet afhankelijk van het aantal CD4<sup>+</sup> cellen bij aanvang van de therapie of van het geslacht, zoals blijkt uit de analyses van het NA-ACCORD-cohort.<sup>7</sup>

Patiënten ouder dan 50 jaar hebben een slechter herstel van het aantal CD4<sup>+</sup> cellen na starten van cART en halen niet de waarden die jongere patiënten bereiken in de follow-upperiodes van meer dan 5 jaar.<sup>14,15</sup>

Uit een berekening in het SHM-cohort blijken

asymptomatische 25-jarige personen bij handhaven van een aantal CD4<sup>+</sup> cellen >350/mm<sup>3</sup> uiteindelijk een verlies van 0,7 levensjaren te hebben, en 55-jarige patiënten 2,1 levensjaren, in vergelijking met de algemene populatie.<sup>16</sup>

### Herstel van immuniteit

In het SHM-cohort is de gemiddelde toename van het aantal CD4<sup>+</sup> cellen na starten van de therapie ongeveer 70 cellen/mm<sup>3</sup> per jaar gedurende 7 jaar van ononderbroken cART bij een ondetecteerbare VL. In de eerste 6 maanden na de start van cART is de toename gemiddeld het grootst, circa 140 cellen/mm<sup>3</sup> per jaar. Patiënten die starten bij een aantal CD4<sup>+</sup> cellen >500/mm<sup>3</sup> hebben gemiddeld een lagere stijging, ongeveer 40 cellen/mm<sup>3</sup> per jaar.<sup>15</sup>

In het Johns Hopkins HIV Clinical Cohort werd gekeken naar het beloop van het aantal CD4<sup>+</sup> cellen bij de verschillende categorieën van aantallen CD4<sup>+</sup> cellen voor de start van de therapie (200, tussen 201-350 en >350 cellen/mm<sup>3</sup>). Alle patiënten hadden een ondetecteerbare VL tijdens de follow-up. De mediane toename van het aantal CD4<sup>+</sup> cellen na 6 jaar voor alle deelnemers was 274 cellen/mm<sup>3</sup>, waarbij 8% geen toename van het aantal CD4<sup>+</sup> cellen had. Het percentage patiënten dat een aantal CD4<sup>+</sup> cellen >500/mm<sup>3</sup> bereikte, was respectievelijk 42, 66 en 85%, en >750 cellen/mm<sup>3</sup> respectievelijk 12, 21 en 46%. Intraveneuze drugsgebruikers en mensen ouder dan 44 jaar hadden een minder grote toename van het aantal CD4<sup>+</sup> cellen.<sup>17</sup>

Deze gegevens en die van de analyse in het NA-ACCORD pleiten er voor om bij ouderen eerder met cART te starten, bij een aantal CD4<sup>+</sup> cellen <500/mm<sup>3</sup>, zoals ook in de EACS-richtlijn van 2009 wordt aanbevolen.<sup>2</sup>

### Voor- en nadelen van vroeger starten

De potentiële voor- en nadelen van vroeger start met cART worden weergegeven in *Tabel 2*.

Een van de voordelen die in *Tabel 2* genoemd worden, is de afname van het risico van hiv-transmissie. Dit geldt niet alleen voor discordante partners, maar ook op populatieniveau.<sup>18,19</sup> Aan de hand van wiskundige modellen kon berekend worden dat een strategie van universeel vrijwillig testen, actieve 'case-finding' en direct behandelen, dus onafhankelijk van het aantal CD4<sup>+</sup> cellen, leidt tot het indammen van de hiv-epidemie. Dit doel wordt niet gehaald als pas behandeld wordt bij een aantal CD4<sup>+</sup> cellen <350/mm<sup>3</sup>.<sup>19</sup>

Mogelijke nadelen van vroeger starten van cART zijn de bijwerkingen en de toxiciteit van de behandeling. In het Amerikaanse HIV Out-Patient Study-cohort werd gekeken naar het voorkomen van 3 bijwerkingen bij patiënten die startten met cART in relatie tot hun aantal CD4<sup>+</sup> cellen bij aanvang van de therapie. Tijdens meer dan 3 jaar follow-up verminderden de prevalentie van sensorische perifere neuropathie, anemie en nierinsufficiëntie (eGFR minder dan 60 ml/min) onafhankelijk van het aantal CD4<sup>+</sup> cellen bij aanvang van cART. Gedurende de eerste 6 maanden hadden de patiënten het meeste last van deze bijwerkingen, maar uiteindelijk nam de incidentie van de bijwerkingen in 3 jaar met een factor 19 af. In de discussie stellen de auteurs dat het argument om later met cART te starten vanwege het toegenomen risico op het krijgen van bijwerkingen bij vroeger behandeling, met het huidige therapeutische arsenaal eigenlijk niet (meer) valide is.<sup>20</sup> Er zijn echter ook bijwerkingen waarvan de prevalentie toeneemt bij langdurigere blootstelling. Cardiovasculaire bijwerkingen zijn bijvoorbeeld gerelateerd aan het cumulatieve gebruik van proteaseremmers, en lipoatrofie aan langer gebruik van stavudine en zidovudine.

Andere nadelen van vroegere start van cART zouden meer resistentieontwikkeling en de overdracht van resistente stammen kunnen zijn. Vanaf 2003 bevelen de richtlijnen aan een resistentieanalyse te doen ten tijde van de hiv-diagnose. In Nederland wordt sinds 2003 geen toename van de overdracht van resistente stammen waargenomen; de prevalentie ligt rond 7,6%. De prevalentie van intermediaire en high-levelresistentie, die invloed hebben op de effectiviteit van cART, ligt rond 4%, ondanks het feit dat er geleidelijk aan al vroeger wordt behandeld.<sup>4</sup>

### De mening van de patiënt

Uit een enquête onder hiv-geïnfecteerde patiënten die nog geen cART gebruikten, blijkt dat 44% ontzettend opziet om te starten met cART, 79% ziet erg op tegen de mogelijke bijwerkingen en 71% wil de start van cART het liefst zo lang mogelijk uitstellen. Als eenmaal gestart is, voelt 59% zich echter beter dan toen men geen cART gebruikte. Voor 77% is het innemen van cART even gewoon als tandenpoetsen. Terugkijkend zou 37% liever eerder zijn gestart met therapie. Bij de gemaksaspecten vinden de respondenten 'geen eetvoorschrift' het belangrijkste, gevolgd door 'één slikmoment per dag' en als laatste 'één pil per dag'.<sup>21</sup>

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. De grens voor het starten met combinatie antiretrovirale therapie bij een volwassen hiv-positieve patiënt ligt nu bij een aantal CD4<sup>+</sup> cellen van 350/mm<sup>3</sup>.
2. Bij personen ouder dan 50 jaar wordt gestart bij een aantal CD4<sup>+</sup> cellen van 500/mm<sup>3</sup>.

## Conclusie

De recentelijk geactualiseerde Europese richtlijnen bevelen aan bij asymptomatische patiënten met een aantal CD4<sup>+</sup> cellen <350 cellen/mm<sup>3</sup> met cART te starten, de Amerikaanse richtlijn adviseert alle asymptomatische patiënten te behandelen, onafhankelijk van het aantal CD4<sup>+</sup> cellen. Eerder starten met cART, bij een aantal CD4<sup>+</sup> cellen >350 cellen/mm<sup>3</sup>, blijft een punt van discussie, aangezien er geen gerandomiseerde studies zijn waarin dit is onderzocht. Vrijwel alle cohortstudies rapporteren over de eindpunten overlijden en het krijgen van aids, maar niet over morbiditeit en kwaliteit van leven. Uit een enquête onder patiënten blijkt meer dan 70% niet eerder met cART te willen starten. Bij een asymptomatische 25-jarige patiënt leidt start bij een aantal CD4<sup>+</sup> cellen >350/mm<sup>3</sup> tot een gering verlies van levensjaren. Asymptomatische patiënten ouder dan 50 jaar lijken het meeste voordeel te hebben bij eerder starten, bij een aantal CD4<sup>+</sup> cellen <500/mm<sup>3</sup>. Vooralsnog is geen harde uitspraak te doen om cART te starten bij een aantal CD4<sup>+</sup> cellen >350/mm<sup>3</sup>. Op dit moment kan het beste de Europese richtlijn worden gevolgd.

## Referenties

1. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Amerikaanse richtlijn. December 2009. Te raadplegen op: [www.aidsinfo.nih.gov](http://www.aidsinfo.nih.gov) (bekeken op 18 april 2010).
2. European AIDS Clinical Society. Guidelines for treatment of HIV infected adults. Versie 5. November 2009. Te raadplegen op: [www.eacs.eu](http://www.eacs.eu) (bekeken op 18 april 2010).
3. Nederlandse Vereniging van AIDS Behandelaren. Richtlijn Antiretrovirale behandeling. Herziene versie december 2007. Te raadplegen op: [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl) (bekeken op 18 april 2010).
4. Stichting HIV Monitoring. Annual Report 2009. Te raadplegen op: [www.hiv-monitoring.nl](http://www.hiv-monitoring.nl) (bekeken op 18 april 2010).
5. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS ONE* 2009;4:e5575.

2009;4:e5575.

6. When To Start Consortium, Sterne JA, May M, Costagliola D, De Wolf F, Phillips NW, Harris R, et al. 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.
7. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, et al.; NA-ACCORD Investigators. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009;360:1815-26.
8. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, Gatell JM, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis* 2008;197:1133-44.
9. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, Lundgren JD, Babiker A, El-Sadr W, Emery S, Grund B, Neaton JD, et al. Inferior clinical outcome of the CD4<sup>+</sup> cell count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: role of CD4<sup>+</sup> Cell counts and HIV RNA levels during follow-up. *J Infect Dis* 2008;197:1145-55.
10. De Lorenzo F, Collot-Teixeira S, Boffito M, Feher M, Gazzard B, McGregor JL. Metabolic-inflammatory changes, and accelerated atherosclerosis in HIV patients: rationale for preventative measures. *Curr Med Chem* 2008;15:2991-9.
11. START Trial <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00867048>.
12. Phillips A, Pezzotti P; CASCADE Collaboration. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naïve individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS* 2004;18:51-8.
13. May M, Sterne JA, Sabin C, Costagliola D, Justice AC, Thiébaud R, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2007;21:1185-97.
14. Noguera M, Navarro G, Anton E, Sala M, Cervantes M, Amengual M, et al. Epidemiological and clinical features, response to HAART, and survival in HIV-infected patients diagnosed at the age of 50 or more. *BMC Infect Dis* 2006;6:159.
15. Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, Van Sighem AI, Fraser C, Ghani AC, et al.; ATHENA, Netherlands National Observational Cohort Study. CD4 cell counts of 800 cells/mm<sup>3</sup>

or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm<sup>3</sup> or greater. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:183-92.

16. Van Sighem A, Gras L, Reiss P, Brinkman K, De Wolf F, and ATHENA National Observational Cohort Study. Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 16-19 februari 2010. San Francisco, Verenigde Staten. Abstract 526.

17. Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis* 2007;44:441-6.

18. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 2000;342:921-9.

19. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet* 2009;373:48-57.

20. Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, Chmiel JS,

Moorman AC, Wood KC, et al.; HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Initiation of antiretroviral therapy at CD4 cell counts  $\geq$  350 cells/mm<sup>3</sup> does not increase incidence or risk of peripheral neuropathy, anemia, or renal insufficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47:27-35.

21. Vedult F. Hoe beleven mensen met hiv de combinatie-therapie? *HIV AIDS Nieuwsbulletin* 2010;4:7-11.

Ontvangen 21 april 2009, geaccepteerd 2 april 2010.

## Correspondentieadres

Dhr. dr. G. Schreij, internist

Maastricht Universitair Medisch Centrum+  
Afdeling Interne Geneeskunde, onderafdeling Infectie-  
ziekten

Postbus 5800

6202 AZ Maastricht

Tel.: 043 387 70 02

E-mailadres: g.schreij@mumc.nl

Belangenconflict: de auteur is lid van het expert panel van ViiV Healthcare.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.