

Hiv & comorbiditeit in het tijdperk van moderne antiretrovirale therapie: erfenissen uit het verleden en uitdagingen voor de toekomst

HIV & comorbidity in the era of modern antiretroviral therapy: heritages of the past and challenges for the future

dr. B.J. van Welzen

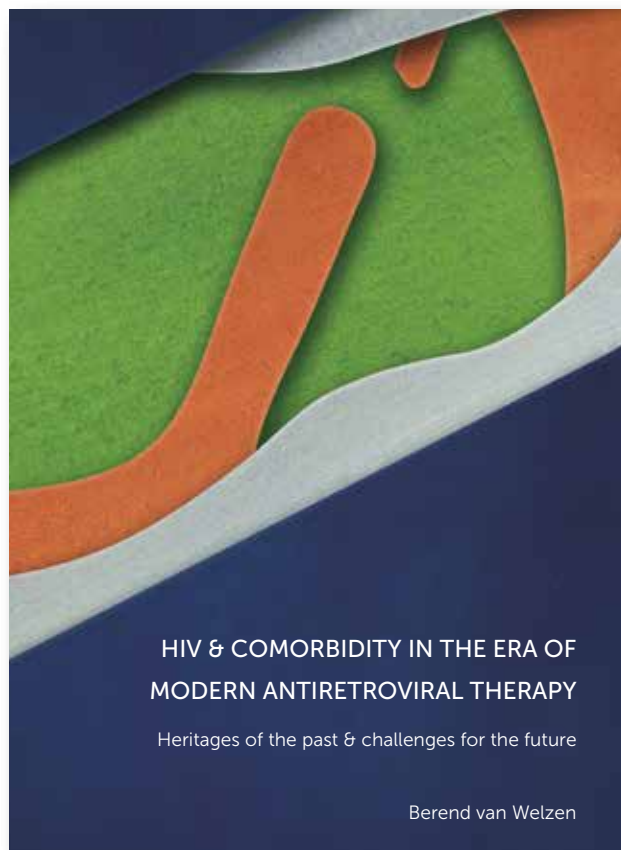
Dit artikel is een bewerking van "Van Welzen B.J. Hiv en comorbiditeit – erfenissen uit het verleden en uitdagingen voor de toekomst. MedNet Infectieziekten 2020;8(5):10.

SAMENVATTING

Op 29 september 2020 promoveerde Berend van Welzen aan de Universiteit van Utrecht op het proefschrift getiteld 'HIV & comorbidity in the era of modern antiretroviral therapy'. Het onderzoek werd verricht onder supervisie van promotor prof. dr. A.I.M. Hoepelman en co-promotoren dr. J.E. Arends en dr. T. Mudrikova. In dit artikel worden de belangrijkste bevindingen besproken. (TIJDSCHR INFECT 2021;16(1):27-9)

SUMMARY

On September 29th 2020, Berend van Welzen successfully defended his PhD thesis entitled 'HIV & comorbidity in the era of modern antiretroviral therapy', supervised by prof. dr. A.I.M. Hoepelman, dr. J.E. Arends and dr. T. Mudrikova. This article summarizes the most important findings of this thesis.



INLEIDING

De introductie van combinatie-antiretrovirale therapie (cART), in het midden van de jaren 90 van de vorige eeuw, leidde tot een indrukwekkende verbetering van de prog-

nose van hiv-patiënten.¹ Daarmee veranderde hiv van een dodelijke ziekte naar een chronische, behandelbare aandoening met een goede prognose. De verbeterde levensverwachting brengt echter met zich mee dat de huidige

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. B.J. van Welzen, internist-infectioloog, UMC Utrecht, Heidelberglaan 100, 3582 CX Utrecht, tel.: 088 755 55 55, e-mailadres: b.j.vanwelzen@umcutrecht.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: comorbiditeit, hiv, longziekten, NAFLD, 'non-alcoholic fatty liver disease', osteoporose, virale hepatitis.

Keywords: comorbidity, HIV, NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease, osteoporosis, pulmonary diseases, viral hepatitis.

ONTVANGEN 27 OKTOBER 2020, GEACCEPTEERD 17 NOVEMBER 2020.

hiv-patiënten ook ‘ouderdomsziekten’ gaan ontwikkelen, waarbij het pathofysiologisch mechanisme en de behandelingen soms anders zijn dan bij de algemene populatie. Daarnaast nemen sommige gedane zaken geen keer: met cART geassocieerde toxiciteit en naweeën van aan hiv gerelateerde aandoeningen hebben invloed op de gezondheid, levensverwachting en kwaliteit van leven van mensen die de diagnose hiv al jaren geleden kregen.

In de huidige hiv-literatuur gaat de aandacht met name uit naar cardiovasculaire aandoeningen, maar de comorbiditeit strekt zich uit over verschillende orgaansystemen. Zo zijn aan de lever gerelateerde aandoeningen nog steeds 1 van de belangrijkste doodsoorzaken bij hiv-patiënten. Ook de prevalentie van osteoporose en longziekten is significant in deze populatie. Aan de hand van verschillende klinische vraagstukken richt dit proefschrift zich daarom op deze 3 orgaansystemen.

HIV & LEVERZIEKTEN: MEDICATIE, VIRUSSEN EN VET

De uitingen van aan de lever gerelateerde morbiditeit bij hiv-patiënten lopen in gelijke tred met de ontwikkeling van de hiv-pandemie. Waar patiënten in eerste instantie met name bedreigd werden door opportunistische leverinfecties, verschoof dat naar de hepatotoxiciteit van de oudere antiretrovirale middelen en de middellangetermijneffecten van co-infecties met de virale hepatitisen. Met het gunstige bijwerkingenprofiel van de huidige cART en de effectieve behandelingen voor onder andere hepatitis B en -C, verschuift de aandacht nu meer naar ‘non-alcoholic fatty liver disease’ (NAFLD).

De ontwikkelingen in de behandeling van hiv-patiënten met een co-infectie met hepatitis B-virus (HBV) hebben geleid tot een sterke verbetering van de levensverwachting voor deze patiëntengroep. Dit wordt geïllustreerd in 1 van de studies van dit proefschrift.² Een analyse onder alle patiënten met een co-infectie van hiv en HBV uit het ATHENA-cohort, toont aan dat het mortaliteitsrisico aanzienlijk lager is voor patiënten die na 2002 de diagnose hebben gekregen, in vergelijking met patiënten die de diagnose kregen voor 2002 (‘adjusted hazard ratio’ [aHR] 0,50). Dit effect is zelfs nog meer uitgesproken als het gaat om aan de lever gerelateerde mortaliteit (aHR 0,29). Deze ontwikkeling is terug te voeren op de afname in het gebruik van toxische antiretrovirale therapie en het beschikbaar komen van tenofovir met activiteit tegen zowel hiv als HBV. Ondanks de successen in de behandeling van co-infecties met hiv en HBV, zijn er ook zorgen of

de focus niet te veel wegdrijft van de HBV-infectie. In het studiecohort bleek een relevant aantal patiënten geen of suboptimale HBV-therapie te krijgen en werd de effectiviteit van de therapie onvoldoende gemonitord.

Wat betreft leverziekten bij hiv, wordt NAFLD als ‘the next big thing’ beschouwd. In een ‘narrative’ review werd aandacht besteed aan de hoge prevalentie bij hiv-patiënten.³ Waar dit in het verleden terug te voeren was op insulineresistentie door een chronische, pro-inflammatoire status en het gebruik van bepaalde medicatie, nemen de traditionele risicofactoren voor NAFLD, zoals overgewicht, momenteel sterk toe in deze populatie. Anders dan leefstijlinterventies, is het therapeutische arsenaal beperkt. In veel studies naar medicamenteuze opties worden hiv-patiënten geëxcludeerd en de studies die wel beschikbaar zijn, tonen teleurstellende resultaten.

HIV & BOTZIEKTEN: PATHOFYSIOLOGIE EN SCREENING

De prevalentie van osteoporose bij hiv-patiënten is hoog.⁴ Dit is terug te voeren op het frequent voorkomen van traditionele risicofactoren, zoals ondergewicht, vitamine D-tekort en hypogonadisme. Daarentegen spelen ook aan hiv gerelateerde factoren een rol en is het gebruik van tenofovir-disoproxilfumaraat (TDF) geassocieerd met een verminderde botdichtheid.⁵

Uit verschillende registratiestudies is duidelijk geworden dat een milde toename van hun botdichtheid optreedt als patiënten, die behandeld worden met TDF, switchen naar tenofoviralafenamide (TAF).⁶ Het pathofysiologisch mechanisme achter deze verbetering is grotendeels onbekend, maar het lijkt voor de hand te liggen dat het te maken heeft met lagere systemische blootstelling aan tenofovir (TFV). Een eerdere studie toonde aan dat in vitro TFV een dosisafhankelijk, inhiberend effect heeft op de calcium-‘sensing’ receptoren in de bijnieren.⁷ Als gevolg hiervan treedt een dissociatie op tussen de calciumwaarden in serum en de waarden van het parathyreoïd hormoon (PTH) in serum, waarbij de waarden van het PTH stijgen in aanwezigheid van hogere concentraties TFV en minder onder invloed van het calcium in serum staan. In dit proefschrift wordt een retrospectieve, klinische studie gepresenteerd naar de dynamiek van het serum PTH van alle patiënten in het UMC Utrecht die switchten van TDF naar TAF.⁸ Hierbij bleek dat de waarde van het PTH in serum significant daalde na de switch van TDF naar TAF: van 6,7 pmol/l naar 4,6 pmol/l ($p < 0,001$). Tevens werd een daling gezien van alkalisch fosfatase in serum als marker voor bot-ombouw: van 88 U/l naar 75 U/l ($p < 0,001$). Hoewel de studie niet direct heeft gekeken naar het effect op

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** 'Non-alcoholic fatty liver disease' is aan het uitgroeien tot de belangrijkste aan de lever gerelateerde aandoening bij hiv-patiënten.
- 2** Het succes van de behandeling van een co-infectie met hiv en hepatitis B-virus (HBV) is groot, maar verlies het belang van een adequate behandeling en monitoring van de HBV-infectie niet uit het oog.
- 3** Het gunstige botprofiel van tenofoviralfenamide in vergelijking met tenofoviridisoproxil wordt waarschijnlijk gedreven door lagere waarden van parathyreoïd hormoon in serum. Er bestaat echter behoefte aan studies naar klinisch relevante eindpunten, zoals het aantal fragiliteitsfracturen.
- 4** De prevalentie van diffusiestoornissen bij hiv-patiënten met een voorgeschiedenis met een *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie is hoog. Nader onderzoek zal moeten uitwijzen hoe dit zich verhoudt tot de algemene populatie hiv-patiënten.

botdichtheid, suggereren de data dat het gunstige botprofiel van TAF ten opzichte van TDF terug te voeren is op een PTH-effect. De vraag die blijft openstaan is of het gebruik van TAF ten opzichte van TDF uiteindelijk ook leidt tot minder fragiliteitsfracturen; de belangrijkste klinische uitkomstmaat.

HIV & LONGZIEKTEN: BLIJVENDE EFFECTEN NA AAN AIDS GERELATEERDE INFECTIES?

Het laatste deel van het proefschrift gaat in op de sequelae van een succesvol behandelde *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie (PJP). Zo wordt aan de hand van een klein cohort beschreven dat een behandeling met corticosteroiden, vanwege een ernstige hypoxemie, geen negatieve invloed heeft op het immunologisch herstel in het eerste jaar na de start met cART.⁹ Bovendien werd in een cohort van patiënten, die in het verleden een PJP hebben doorgemaakt, gekeken naar de prevalentie van longfunctiestoornissen. Hier bleek het aantal gevallen van obstructief, dan wel restrictief longlijden beperkt te zijn, maar was wel sprake van een hoge prevalentie van diffusiestoornissen (40%). Verder onderzoek zal moeten aantonen of dit restschade is van de doorgemaakte PJP of dat dit terug te voeren is tot de hiv-infectie zelf en/of roken.

CONCLUSIE

De successen van de behandeling van hiv zijn onmiskenbaar, maar leiden ook tot nieuwe uitdagingen bij de begeleiding en behandeling van patiënten. Het is zaak om bewust te blijven van effecten uit het verleden en de noodzaak om verder te blijven kijken dan alleen de hiv-behandeling.

REFERENTIES

1. Smith C, Ryom L, Weber R, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet* 2014;384:241-8.
2. Van Welzen BJ, Smit C, Boyd A, et al. Decreased all-cause and liver-related mortality risk in HIV/Hepatitis B virus coinfection coinciding with the introduction of tenofovir-containing combination antiretroviral therapy. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:doi: 10.1093/ofid/ofaa226.
3. Van Welzen BJ, Mudrikova T, El Idrissi A, et al. A review of non-alcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients: the next big thing? *Infect Dis Ther* 2019;8:33-50.
4. Goh SS, Lai PS, Tan AT, et al. Reduced bone mineral density in human immunodeficiency virus-infected individuals: a meta-analysis of its prevalence and risk factors. *Osteoporos Int* 2018;29:595-613.
5. Grant PM, Cotter AG. Tenofovir and bone health. *Curr Opin HIV AIDS* 2016;11:326-32.
6. DeJesus E, Haas B, Segal-Maurer S, et al. Superior efficacy and improved renal and bone safety after switching from a tenofovir disoproxil fumarate – to a tenofovir alafenamide-based regimens through 96 weeks of treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2018;34:337-42.
7. Mingione A, Maruca K, Chiappori F, et al. High parathyroid hormone concentration in tenofovir-treated patients are due to inhibition of calcium-sensing receptor activity. *Biomed Pharmacother* 2018;97:969-74.
8. Van Welzen BJ, Thielen MA, Mudrikova T, et al. Switching tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide results in a significant decline in parathyroid hormone levels: uncovering the mechanism of tenofovir disoproxil fumarate-related bone loss? *AIDS* 2019;33:1531-4.
9. Van Welzen BJ, De Vries TI, Arends JE, et al. The use of corticosteroids does not influence CD4+ lymphocyte recovery in HIV-infected patients with advanced immunodeficiency. *AIDS Care* 2020;32:701-4.