

## Herziene richtlijn 'Antiretrovirale behandeling'

Werkgroep antiretrovirale behandeling van de Nederlandse Vereniging van Aids Behandelaren\*

- In de herziene richtlijn 'Antiretrovirale behandeling' van de Nederlandse Vereniging van Aids Behandelaren in samenwerking met het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO zijn de belangrijkste wijzigingen ten opzichte van de richtlijn van 2000 de volgende.
- De behandeling van volwassenen dient op een zodanig tijdstip te starten dat het aantal CD4-cellen  $> 200 \times 10^6/l$  blijft.
- Antiretrovirale therapie wordt aanbevolen bij  $200-350$  CD4-cellen  $\times 10^6/l$  indien de hoeveelheid HIV-RNA-kopieën  $> 100.000/ml$  is.
- Bij nog niet eerder behandelde (therapienaïeve) volwassen patiënten zijn combinaties van 2 nucleoside-'reverse'-transcriptaseremmers (NRTI's) plus 1 non-nucleoside-reverse-transcriptaseremmer (NNRTI) en combinaties van 2 NRTI's plus 1 proteaseremmer even effectief; NNRTI's hebben echter boven proteaseremmers het voordeel van een veelal gemakkelijker innameschema.
- Plasmaspiegelbepalingen bij terapienaïeve patiënten dienen 4 en 24 weken na aanvang van de behandeling plaats te vinden ter optimalisering van de individuele dosering.
- Het voorschrijven van proteaseremmers als eerstekeustherapie bij patiënten met een preëxistent gestoorde lipidenstofwisseling of familiale hypercholesterolemie moet worden vermeden.
- Resistentiebepaling dient te gebeuren bij therapiefalen en voorafgaand aan een eerste behandeling bij patiënten geïnfecteerd in Europa en de Verenigde Staten.
- Alle zwangeren dienen, ook bij een lage of zelfs ondetecteerbare hoeveelheid HIV-RNA, vanaf een zwangerschapsduur van 24 weken behandeld te worden met antiretrovirale middelen ter voorkoming van HIV-overdracht van moeder naar kind.
- Alle pasgeborenen van HIV-positieve moeders dienen gedurende 4 weken na de geboorte met antiretrovirale middelen te worden behandeld.
- De keuze van de behandeling van coïnfecatie met hepatitis B hangt af van een eventuele behandelindicatie voor HIV.
- Behandeling van tuberculose als coïnfecatie dient bij voorkeur 1-2 maanden voorafgaand aan HIV-behandeling te geschieden.
- Bij een verhoogd risico op overdracht van HIV na een 'prikaccident' of een onveilig seksueel contact dient postexpositieprofylaxe te worden voorgeschreven.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2005;149:2399-405

Inzichten over de beste diagnostiek en therapie bij een infectie met het *Humaan immunodeficiëntievirus* (HIV) veranderen snel. In navolging van andere westerse landen kende ook Nederland vanaf 1996 adviezen voor antiretrovirale behandeling met in 2000 voor het eerst een officiële richtlijn, uitgebracht onder verantwoordelijkheid van de Nederlandse Vereniging van Aids Behandelaren (NVAB);<sup>1</sup> deze werd ook in dit tijdschrift besproken.<sup>2</sup> Sindsdien zijn er zoveel nieuwe ontwikkelingen geweest dat een uitgebreide revisie nodig was.

In dit artikel worden de relevantste veranderingen van de richtlijn op het gebied van de behandeling van HIV-1-infectie besproken. Het beleid voor HIV-2 is wel onderdeel van de richtlijn, maar wordt in dit artikel buiten beschouwing gelaten. In de huidige richtlijn is het merendeel van de hoofdstukken herzien. Enkele onderwerpen, zoals hepatitis C, zijn nog niet herzien, in afwachting van internationale consensus.

### TOTSTANDKOMING VAN DE HERZIENE RICHTLIJN

Het initiatief voor de herziening van de richtlijn werd genomen door de NVAB. De Nederlandsche Internisten Vereeniging (NIV) nam de verantwoordelijkheid van deze herziening op zich en diende in het kader van het ontwikkelingsprogramma van de medisch-specialistische richtlijnen van de Orde van Medisch Specialisten een projectvoorstel

\* De leden van de werkgroep staan aan het einde van dit artikel genoemd.

Correspondentieadres: prof.dr.J.C.C.Borleffs, internist, Universitair Medisch Centrum Utrecht, afd. Interne Geneeskunde en Infectieziekten, Postbus 85.500, 3508 GA Utrecht (j.c.c.borleffs@umcutrecht.nl).

in. Na goedkeuring ging de werkgroep in 2002 van start onder begeleiding van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. De werkgroep bestond uit vertegenwoordigers van NIV, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, Werkgroep Verpleegkundig Aids Consulenten en HIV Vereniging Nederland.

Omdat veranderingen op het gebied van antiretrovirale therapie in hoog tempo plaatsvinden, is het de bedoeling de richtlijn te onderhouden en bij te werken.

**Werkwijze van de werkgroep.** De werkgroep heeft gedurende de 2 jaar (november 2002-november 2004) gewerkt aan de totstandkoming van de conceptrichtlijn volgens de evidence-based methodiek van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.<sup>3</sup> De conceptrichtlijn is elektronisch aan alle leden van de NVAB, het bestuur van de NIV en de andere wetenschappelijke verenigingen ter beoordeling voorgelegd. Opmerkingen zijn vervolgens in de definitieve versie verwerkt, die geautoriseerd is door de deelnemende verenigingen.

#### ANTIRETROVIRALE BEHANDELING VAN VOLWASSENEN

**Het optimale moment voor de start van HIV-behandeling.** In verschillende studies is het gunstige effect van HIV-behandeling bij patiënten met een symptomatische infectie aangetoond. Bij deze categorie patiënten leidt behandeling tot minder opportunistische infecties en tot een verlenging van de overlevingstijd. Er is derhalve internationale consensus dat in deze situaties HIV-behandeling dient te worden voorgeschreven.<sup>4, 5</sup>

Bij patiënten zonder symptomen is de discussie ingewikkelder. In toenemende mate zijn er aanwijzingen dat niet zozeer de hoeveelheid HIV-RNA bij aanvang van de behandeling bepalend is voor het succes van de behandeling, maar eerder het CD4-celaantal. De kans op progressie van de HIV-infectie naar aids of overlijden is sterk gerelateerd aan het CD4-celaantal gemeten vóór behandeling. Patiënten met een laag aantal CD4-cellen ( $< 100 \times 10^6/l$ ) hebben een grotere kans op ziekteprogressie dan patiënten met een relatief hoog aantal cellen ( $> 350 \times 10^6/l$ ). Omdat de grens van  $200 \times 10^6/l$  cruciaal is voor de prognose van de patiënt, moet HIV-behandeling dan ook gestart worden voordat het aantal CD4-cellen  $< 200 \times 10^6/l$  is.<sup>4, 6</sup> De hoeveelheid circulerend HIV-RNA blijkt alleen maar van prognostisch belang te zijn bij een hoge virushoeveelheid:  $> 100.000$  RNA-kopieën/ml.<sup>6</sup>

Een argument om bij een chronische HIV-infectie niet te snel te beginnen met behandeling is het ontstaan van bijwerkingen. Ofschoon in een Zwitserse cohortstudie een

gunstig effect op klinische parameters werd gezien bij patiënten met  $> 350 \times 10^6/l$  CD4-cellen, moest de behandeling bij 40% van de patiënten worden gewijzigd ten gevolge van bijwerkingen;<sup>7</sup> bij 20% waren de bijwerkingen reden tot het staken van de behandeling. Aangezien met de huidige inzichten de krachtige antiretrovirale behandeling ('highly active antiretroviral therapy'; HAART) levenslang moet worden gegeven, dienen de voordelen van HAART daarom zorgvuldig afgewogen te worden tegen de gevolgen ervan voor bijwerkingen en kwaliteit van leven.

In de nieuwe richtlijn is opgenomen dat HIV-behandeling bij  $< 200 \times 10^6/l$  CD4-cellen altijd moet worden gegeven en dat er bij  $> 350 \times 10^6/l$  CD4-cellen geen indicatie voor is. In het gebied van  $200-350 \times 10^6/l$  CD4-cellen wordt behandeling aanbevolen indien de HIV-RNA-hoeveelheid  $> 100.000$  kopieën/ml is; bij een relatief lage HIV-hoeveelheid dienen andere factoren, zoals eventuele HIV-gerelateerde klachten, te verwachten therapietrouw en eventuele comedicatie, meegewogen te worden bij de beslissing.

**Combinatiebehandeling bij therapie-naïeve volwassenen.** Omdat er tegenwoordig een groot aantal HIV-middelen is, kunnen verschillende combinatiebehandelingen worden voorgeschreven. Veel combinaties hebben een vergelijkbaar grote effectiviteit; daarom hebben bij het opstellen van de richtlijn voor nog niet eerder behandelde ('therapie-naïeve') patiënten naast effectiviteit ook secundaire criteria een grote rol gespeeld, namelijk:  $< 10\%$  graad-3- en -4-bijwerkingen (dat wil zeggen ernstige of levensbedreigende bijwerkingen), maximaal 2 innamemomenten per dag, maximaal 6 tabletten of capsules per dag, het ontbreken van dieetrestricties en de kans op therapietrouw.<sup>8</sup>

Wat betreft de samenstelling van combinatiebehandeling is het adagium nog steeds dat HAART bij therapie-naïeve patiënten uit 3 medicijnen dient te bestaan, afkomstig uit tenminste 2 verschillende klassen van antiretrovirale middelen. Dit zijn combinaties van 2 nucleoside-'reverse'-transcriptaseremmers (NRTI's) plus 1 non-nucleoside-reverse-transcriptaseremmer (NNRTI) of combinaties van 2 NRTI's plus 1 proteaseremmer. De werkgroep is van oordeel dat tripelbehandeling met 3 NRTI's niet als eerste keus bij therapie-naïeve volwassenen dient te worden voorgeschreven vanwege onvoldoende antiretroviraal effect.

Wat betreft de effectiviteit zijn combinaties van 2 NRTI's plus 1 NNRTI en combinaties van 2 NRTI's plus 1 proteaseremmer even goed. Gezien de bovengenoemde secundaire criteria gaat in de nieuwe richtlijn echter de voorkeur uit naar combinaties van 2 NRTI's plus 1 NNRTI. De tabel toont de verschillende mogelijkheden. Bij de uiteindelijke beslissing over de samenstelling van combinatiebehandeling spelen vaak individuele afwegingen een rol. Men dient voorzichtig te zijn met nevirapine bij patiënten met preëxistente leverfunctiestoornissen. Voorts hebben patiënten met een

Aanbevolen mogelijkheden voor antiretrovirale combinatiebehandeling van niet eerder behandelde volwassenen, met HIV geïnfecteerde patiënten met 2 nucleoside-'reverse'-transcriptaseremmers (NRTI's) plus 1 non-nucleoside-reverse-transcriptaseremmer (NNRTI) of 1 proteaseremmer

NRTI's	NNRTI's	proteaseremmers
zidovudine-lamivudine	nevirapine	lopinavir-ritonavir
abacavir-lamivudine	efavirenz	nelfinavir
tenofovir-lamivudine		
zidovudine-didanosine		
didanosine-lamivudine		
emtricitabine-didanosine		
tenofovir-emtricitabine		

chronische hepatitis B of C een groter risico op hepatotoxiciteit ten gevolge van nevirapine. Combinaties van 2 NRTI's plus 1 NNRTI zijn even effectief bij patiënten met een relatief hoge hoeveelheid circulerend HIV (> 100.000 RNA-kopieën/ml) als bij patiënten met een relatief lage.<sup>9</sup>

Bij een keuze voor een combinatiebehandeling met een proteaseremmer beveelt de werkgroep het lopinavir-ritonavirpreparaat aan of nelfinavir, samen met de eerdergenoemde combinaties van 2 NRTI's. Indien gekozen wordt voor lopinavir-ritonavir als proteaseremmer is het belangrijk het lipidespectrum van de patiënt te controleren vanwege de kans op hypercholesterolemie en hypertriglyceridemie. Er zijn onvoldoende gegevens voorhanden om bij therapie-naïeve volwassen patiënten combinaties van 2 proteaseremmers aan te bevelen waarbij ritonavir als tweede proteaseremmer het anti-HIV-effect van de eerste proteaseremmer versterkt, behoudens het lopinavir-ritonavirpreparaat.

#### ANTIRETROVIRALE BEHANDELING VAN KINDEREN

Over de behandeling van HIV-infecties bij kinderen is minder bekend dan bij volwassenen. Hoewel de pathogenese van de HIV-infectie en de algemene virologische en immunologische principes die aan de behandeling van HIV-infectie ten grondslag liggen, gelijk zijn voor iedere met HIV geïnfecteerde persoon, zijn er verschillende specifieke aandachtspunten in de behandeling van HIV-infectie bij kinderen.

De HIV-infectie bij kinderen vindt plaats in een onrijp, zich ontwikkelend immuunsysteem. Hierdoor verschillen de klinische verschijnselen en het virologische en immunologische beloop van die bij volwassenen.<sup>10</sup> Daarnaast verandert de farmacokinetiek van antiretrovirale middelen bij kinderen met het ouder worden, hetgeen een specifieke evaluatie van doseringen en toxiciteit vereist.<sup>11</sup> Ook aangaande de therapietrouw zijn er bij kinderen specifieke problemen.<sup>12</sup> De werkgroep is van mening dat het in het

algemeen niet nodig is om acuut met HAART te beginnen na het vaststellen van een HIV-infectie waarvoor op grond van de hoeveelheden circulerend HIV-virus en CD4-cellen behandeling geïndiceerd is. Dit geeft de mogelijkheid om te overleggen met het kind en zijn of haar ouders/verzorgers, zodat vooraf gestreefd kan worden naar een waarborging van de therapietrouw. Voorts is de werkgroep van mening dat behandeling van HIV-geïnfecteerde kinderen alleen dient plaats te vinden in een gespecialiseerd HIV-behandelcentrum voor kinderen.

#### FOLLOW-UP

Bij het volgen van patiënten met HIV-infectie vormen bepaling van de hoeveelheden HIV-RNA en CD4-cellen de hoeksteen van het beleid. Bij onbehandelde patiënten zijn deze parameters van belang om het juiste moment van aanvang van de HIV-behandeling te bepalen; bij patiënten die reeds worden behandeld dienen ze om de effectiviteit en de therapietrouw te monitoren. Bij onbehandelde patiënten beveelt de werkgroep een frequentie van deze bepalingen van 2-4 keer per jaar aan en bij patiënten die behandeld worden 3-4 keer per jaar.

Na de start van de behandeling dient de controlefrequentie hoger te zijn om de juistheid van de gekozen therapie te volgen. Bepaling van de genotypische resistentie dient te gebeuren bij therapiefalen, dat wil zeggen indien de hoeveelheid circulerend HIV na 24 weken nog niet < 400 RNA-kopieën/ml is geweest of deze weer > 400 wordt na aanvankelijk < 50 te zijn geweest. Op geleide van deze uitslag kan de behandeling worden gewijzigd; daarvoor is de expertise van een gespecialiseerd viroloog nodig.

Genotypering voor de start van behandeling is geïndiceerd bij patiënten die in Europa of de Verenigde Staten zijn geïnfecteerd, vanwege de relatief hoge kans op transmissie van resistent virus. Als surveillance wordt genotypering bij elke therapie-naïeve patiënt in Nederland aanbevolen.

De plaats van de bepaling van medicatiespiegels als onderdeel van de follow-up is nog onduidelijk. Er zijn tussen patiënten grote verschillen in de farmacokinetiek van antiretrovirale middelen, met name bij de proteaseremmers en NNRTI's. Voorts zijn er weinig gegevens over het effect van het regelmatig meten van plasmaspiegels om de HIV-behandeling te optimaliseren. Naar analogie van het bewezen nut bij indinavir en nelfinavir<sup>13</sup> adviseert de werkgroep om bij alle therapie-naïeve patiënten 4 en 24 weken na start van de behandeling een plasmaspiegel te bepalen voor een optimale individuele dosering. In alle andere situaties van gebruik van NNRTI's of proteaseremmers dient men plasmaspiegels te bepalen bij vermoede toxiciteit, onvoldoende effectiviteit, vermoeden van therapieontrouw of mogelijke interacties. Bij NRTI's heeft spiegelbepaling geen zin, omdat er geen verband is tussen de concentraties van de

intracellulair gevormde metabooliet van NRTI en de plasmaconcentratie van de moederverbinding.

Behalve de genoemde follow-up van laboratoriumparameters zijn regelmatige controle en ondersteuning van therapietrouw wezenlijk voor het succes van HIV-behandeling. Daartoe hoort het bieden van gespecialiseerde zorg door HIV-verpleegkundigen.

#### PREVENTIE VAN HIV-TRANSMISSIE VAN MOEDER NAAR KIND

Verticale transmissie van HIV is significant verminderd sinds het gebruik van antiretrovirale therapie. Het percentage besmettingen zonder medicatie varieert van 15-40%. Met uit 3 of meer middelen bestaande combinatietherapie is dat minder dan 1%. Ditzelfde resultaat wordt bereikt door de combinatie van het gebruik van 1 of 2 middelen met een electieve keizersnede. Voor veel HIV-geïnfecteerde vrouwen is heden ten dage daarom hun HIV-status geen reden meer om af te zien van zwangerschap. Vanwege het succes van preventie van HIV-transmissie worden met ingang van 1 januari 2004 alle zwangere vrouwen volgens de 'opting out'-methode op kosten van de zorgverzekeraars gescreend op HIV-dragerschap; bij deze methode vindt het onderzoek plaats, tenzij de zwangere zelf aangeeft dat zij dat niet wil.

**Behandeling van de zwangere.** In de nieuwe richtlijn wordt geadviseerd om alle HIV-geïnfecteerde zwangeren, dat wil zeggen ook zij die een circulerende HIV-hoeveelheid < 50 RNA-kopieën/ml hebben, preventief te behandelen. Indien dat voor hun eigen gezondheid niet nodig zou zijn, dient HIV-behandeling bij voorkeur pas vanaf een zwangerschapsduur van 24 weken plaats te vinden.<sup>4 14</sup> Bij onbehandelde zwangeren met een indicatie voor HIV-behandeling voor hun eigen gezondheid (CD4-cellen: < 200 × 10<sup>6</sup>/l) dient, indien de gezondheidstoestand van de vrouw dat toelaat, deze behandeling vanaf een zwangerschapsduur van minimaal 12 weken te worden gegeven. Deze periode is gekozen omdat dan de periode voorbij is waarin de organogenese het gevoeligst is voor teratogene invloeden.

Bij vrouwen die tijdens het gebruik van antiretrovirale middelen zwanger worden, verdient het in het algemeen de voorkeur de behandeling voort te zetten. Ofschoon er geen berichten zijn over teratogene schade bij mensen, valt te overwegen om in deze situaties de medicatie te wijzigen naar middelen met een gunstiger teratogenetisch profiel bekend uit proefdiermodellen. In het algemeen lijken de risico's van het onderbreken van de behandeling (ziekteprogressie, virale 'rebound') groter te zijn dan het mogelijke risico op aangeboren afwijkingen ten gevolge van de HIV-medicatie. Indien zich bij een zwangere virologisch falen voordoet, dient hetzelfde beleid te worden toegepast als bij niet-zwangeren.

Andere factoren die de verticale HIV-transmissie voor-

kómen, zijn het vermijden van invasieve diagnostiek tijdens zwangerschap en bevalling, het verrichten van een electieve sectio caesarea, het afzien van borstvoeding en het geven van postexpositieprofylaxe aan de pasgeborene. De toegevoegde waarde van een electieve sectio op de transmissiepreventie bij zwangeren met een HIV-hoeveelheid < 1000 RNA-kopieën/ml ten opzichte van een vaginale partus blijft onduidelijk. Desalniettemin is de werkgroep van mening dat een electieve keizersnede ter vermindering van de kans op verticale transmissie zeker moet worden overwogen bij vrouwen met een HIV-RNA-waarde die ten tijde van de geplande partus groter is dan 50 kopieën/ml. Bij vrouwen met een HIV-uitslag < 50 kopieën/ml vermindert een electieve keizersnede de kans op verticale transmissie niet aantoonbaar.

**Behandeling van de pasgeborene.** Als onderdeel van het beleid ter voorkoming van HIV-transmissie wordt niet alleen de zwangere, maar ook de pasgeborene behandeld. Ook in situaties waarbij de zwangere niet behandeld is, is het aannemelijk dat neonatale postexpositieprofylaxe snel na de geboorte of uiterlijk binnen 48 h gestart, kan bijdragen aan vermindering van de kans op verticale transmissie.<sup>15</sup> Voorzover gegevens over HIV-behandeling bij neonati beschikbaar zijn, duiden deze niet op blijvende toxiciteit. De werkgroep adviseert dan ook om alle pasgeborenen van HIV-seropositieve moeders gedurende 4 weken te behandelen met antiretrovirale middelen. Als er geen tekenen van resistentie bij de moeder zijn, is het beleid om te behandelen met een combinatie van zidovudine en lamivudine. In alle andere gevallen adviseert de werkgroep om voor de keuze van de HIV-middelen te overleggen met een kinderarts uit een HIV-kindercentrum.

#### BELEID BIJ METABOLE BIJWERKINGEN VAN HIV-BEHANDELING

Metabole complicaties vormen een belangrijke bijwerking van HIV-middelen. De belangrijkste daarvan zijn diabetes mellitus, hyperlipoproteïnemie, hyperlactatemie en lipodystrofie (vetmaldistributie). In beginsel is het beleid voor de preventie en behandeling van die aandoeningen niet anders dan bij personen die niet met HIV zijn geïnfecteerd, met dien verstande dat bij de met HIV geïnfecteerde patiëntencategorie wijziging van de HIV-behandeling een belangrijke interventie is. Wat dit betreft beveelt de werkgroep aan, in aansluiting op de Amerikaanse richtlijn,<sup>16</sup> om bij een tijdens HIV-behandeling (met een proteaseremmer) ontstane diabetes mellitus de proteaseremmer te vervangen door een middel uit een andere klasse.

De werkgroep adviseert om proteaseremmers zoveel mogelijk niet voor te schrijven bij patiënten met een preëxistent gestoorde lipidenstofwisseling of een familiale hypercholesterolemie.

Als er tijdens HIV-behandeling hyperlipoproteïnemie ontstaat die interventie behoeft, dienen proteaseremmers zo mogelijk vervangen te worden door een middel uit een andere klasse. Bij geïsoleerde hypertriglyceridemie is behandeling met een fibraat geïndiceerd. Indien statinen geïndiceerd zijn en het gewenst is dat de patiënt een proteaseremmer gebruikt of blijft gebruiken, verdienen pravastatine in de gebruikelijke dosering of atorvastatine in een lage dosering de voorkeur, vanwege het ontbreken of beperkt aanwezig zijn van interacties (via het leverenzym CYP3A4). De werkgroep adviseert de combinatie van fibraten en statinen met proteaseremmers zoveel mogelijk te vermijden, vanwege een mogelijk toegenomen kans op rhabdomyolyse.

In verband met het mogelijk ontstaan van lipoatrofie is de werkgroep van mening dat langdurige behandeling met stavudine dient te worden vermeden. Bij een verhoogde lactaatspiegel en daarmee compatibele klinische verschijnselen beveelt de werkgroep aan te proberen de NRTI te vervangen door een andere NRTI met minder kans op mitochondriale toxiciteit, of door een NNRTI.

#### HEPATITIS B EN HIV

In de HIV-geïnfecteerde populatie is ongeveer 8% chronisch drager van het hepatitis-B-virus (HBV). De slechte prognose van HIV-infecties in het pre-HAART-tijdperk leidde ertoe dat behandeling van HBV-coïnfectie van ondergeschikt belang werd geacht. Dit is veranderd door de komst van HAART en daarmee een aanzienlijk langere overleving van HIV-patiënten. Morbiditeit en sterfte door een HBV-coïnfectie dwingen nu tot een actiever beleid.

In het algemeen geldt dat het beloop van HBV beïnvloed wordt door de HIV-coïnfectie: er is meer replicatie van HBV-DNA, de kans op seroconversie van HBeAg-positiviteit naar positiviteit voor anti-HBe-antilichamen is lager, de serumactiviteit van alaninetransaminase (ALAT) is lager, de prevalentie van levercirrose is hoger en HBV-reactivaties kunnen eerder optreden.<sup>17</sup> Het lijkt er dus op dat patiënten met een HBV-HIV-coïnfectie eerder voor behandeling in aanmerking komen.

Bij de start van behandeling van HBV moet onderscheid gemaakt worden tussen patiënten die wél en zij die geen behandelindicatie voor de HIV-infectie hebben. Bij patiënten die nog geen HIV-behandelindicatie hebben, beveelt de werkgroep interferon alfa aan als middel van eerste keus. Behandeling met monotherapie van lamivudine of adefovir is bij deze patiënten gecontraïndiceerd vanwege de kans op ontwikkeling van HIV-mutaties.

Bij patiënten die ook een HIV-behandelindicatie hebben, beveelt de werkgroep aan een HAART-regime te kiezen met middelen die ook anti-HBV-effectiviteit hebben: lamivudine en tenofovir. De optimale duur van behandeling voor HBV bij HIV-coïnfectie is onbekend.

Tuberculose moet worden beschouwd als een belangrijke opportunistische coïnfectie bij patiënten met een HIV-infectie.<sup>18</sup> De wereldwijde jaarlijkse incidentie van tuberculose in het algemeen wordt geschat op > 11 miljoen patiënten. Tuberculose bij HIV-geïnfecteerde patiënten is meestal geen primo-infectie, maar vrijwel altijd een reactivatie van een vroeger doorgemaakte besmetting.

De werkgroep handhaaft het advies om indien mogelijk eerst de tuberculose en pas daarna de HIV-infectie te behandelen. Paradoxale reacties (verslechtering) tijdens tuberculostaticegebruik worden beschreven bij 36% van de patiënten die gelijktijdig met HAART starten versus bij 7% van de patiënten die niet met HAART starten; dit geldt vooral voor patiënten met een CD4-celaantal < 100 × 10<sup>6</sup>/l en gedurende de eerste 2 maanden van de behandeling.<sup>19</sup>

De werkgroep beveelt dan ook aan om bij een aantal CD4-cellen > 200 × 10<sup>6</sup>/l het voorschrijven van HAART uit te stellen tot na het staken van de tuberculostatica. De ernst van de HIV-infectie en de kans op bijwerkingen afwegend is het raadzaam om bij 100-200 CD4-cellen × 10<sup>6</sup>/l HAART 1-2 maanden na aanvang van de tuberculostatica te starten en bij een uitslag < 100 × 10<sup>6</sup>/l na 2 weken. Vanwege de interacties tussen proteaseremmers en meerdere tuberculostatica geeft de werkgroep de voorkeur aan een combinatie van 2 NRTI's plus efavirenz.

#### POSTEXPOSITIEPROFYLAXE

Er is slechts zwak en veelal indirect bewijs voor de werkzaamheid van postexpositieprofylaxe (PEP) na een 'prik-accident' en na onveilig seksueel contact. De belangrijkste argumenten komen voort uit de ervaringen met HIV-behandeling bij zwangeren ter voorkoming van HIV-transmissie van moeder naar kind en uit de resultaten van proefdierstudies.

Bij de afweging dient men zich te realiseren dat de kans op een HIV-transmissie na een prikaccident buitengewoon klein is. Tot december 2001 waren er in de Verenigde Staten bij de Centers for Disease Control and Prevention 57 gedocumenteerde en 138 mogelijke HIV-seroconversies ten gevolge van expositie aan HIV in de werksfeer gerapporteerd op een totaal van meer dan 300.000 prikaccidenten per jaar.<sup>20</sup> Er zijn 21 casussen gerapporteerd waarin PEP, bestaande uit mono-, duo- of tripeltherapie, gefaald heeft na expositie aan HIV.<sup>21</sup>

Gezien de ernst van een HIV-infectie beveelt de NVAB aan om in situaties met een duidelijk verhoogd risico op HIV-overdracht (zie daarvoor de richtlijnen van de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding)<sup>22</sup> PEP voor te schrijven. Gezien de krachtige virussuppressieve eigenschappen van het genoemde lopinavir-ritonavirprepara-

raat adviseert de commissie op theoretische gronden een combinatie van lamivudine-zidovudine 150 mg-300 mg 2 dd 1 tablet en lopinavir-ritonavir 133,3 mg-33,3 mg 2 dd 3 capsules gedurende 4 weken aan als PEP. Combinaties met andere proteaseremmers zoals nelfinavir of atazanavir kunnen overwogen worden, bijvoorbeeld bij eventuele interacties tussen lopinavir-ritonavir en comedicaatie. NNRTI's zijn voor gebruik bij PEP gecontraïndiceerd vanwege toxiciteit. Bij een indicatie voor PEP dient deze bij voorkeur binnen 2 h te worden gestart, tot maximaal 72 h na het incident. Deze aanbevelingen gelden voor zowel volwassenen als kinderen.

#### SLOTOPMERKINGEN

Ontwikkelingen op het gebied van HIV-behandeling gaan snel. Geregelde actualisering van de richtlijn 'Antiretrovirale behandeling' is mogelijk doordat er een zogenaamde 'levende richtlijn' van is gemaakt, waarvoor een protocol is vastgesteld. Daartoe is aan de website ([www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)), waar de richtlijn op staat, een forumfunctie toegevoegd om behandelaren, maar ook patiënten en andere werkers in het veld, de gelegenheid te geven mee te discussiëren met de werkgroep Richtlijnen van de NVAB. De complete richtlijn is ook te vinden op [www.nvab.org](http://www.nvab.org) en zal tevens in gedrukte vorm verschijnen.

De werkgroep die de richtlijn voorbereidde bestond uit: prof.dr.J.C.C. Borleffs, internist (voorzitter); dr.K.Boer, gynaecoloog; dr.C.A.B.Boucher, arts-viroloog; dr.K.Brinkman, internist-infectioloog; dr.D.M.Burger, ziekenhuisapotheker; dr.M.E.van der Ende, internist; dr.J.J.E.van Everdingen, dermatoloog, adjunct-directeur CBO; dr.S.P.M.Geelen, kinderarts-infectioloog; prof.dr.R.de Groot, kinderarts; dr.S.Jurriaans, viroloog; dr.P.P.Koopmans, internist-infectioloog; dr.F.P.Kroon, internist-infectioloog; prof.dr.F.K.Lotgering, gynaecoloog; K.Pogány, internist; dr.J.M.Prins, internist-infectioloog; dr.P.Reiss, internist-infectioloog; C.Rümke, beleidsmedewerker HIV Vereniging Nederland; T.A.Ruys, internist; dr.M.M.E.Schneider, internist-infectioloog; dr.G.Schrey, internist; M.K.Tuut, epidemioloog, CBO (secretaris); drs.S.C.J.M.Vervoort, verpleegkundig specialist aids; dr.F.de Wolf, arts-viroloog.

Belangenconflict: geen gemeld; J.J.E.v.E., S.P.M.G., R.d.G., F.K.L., M.K.T., S.C.J.M.V., F.d.W.; in de afgelopen jaren op uitnodiging van of met subsidie van de farmaceutische industrie (congres)reizen gemaakt, advies verstrekt of wetenschappelijk onderzoek verricht: J.C.C.B., K.B., C.A.B.B., K.B., D.M.B., M.E.v.d.E., S.J., P.P.K., F.P.K., K.P., J.M.P., P.R., C.R., T.A.R., M.M.E.S., G.S. Financiële ondersteuning: Orde van Medisch Specialisten.

Aanvaard op 11 juli 2005

#### Literatuur

- 1 Nederlandse Vereniging van Aids Behandelaren en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Consensus antiretrovirale behandeling in Nederland. Alphen aan de Rijn: Van Zuiden Communications; 2000.
- 2 Borleffs JCC, Danner SA, Lange JMA, Everdingen JJE van. CBO-richtlijn 'Antiretrovirale behandeling in Nederland'. Ned Tijdschr Geneesk. 2001;145:1585-9.
- 3 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (CBO). Richtlijnontwikkeling binnen het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Handleiding voor werkgroepen. Utrecht: CBO; 2000.
- 4 Dybul M, Fauci AS, Bartlett JG, Kaplan JE, Pau AK. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. Ann Intern Med. 2002;137(5 Pt 2):381-433.
- 5 BHIVA Writing Committee. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. BHIVA Executive Committee. HIV Med. 2001;2:276-313.
- 6 Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. ART Cohort Collaboration. Lancet. 2002;360:119-29.
- 7 Opravil M, Ledergerber B, Furrer H, Hirschel A, Imhof A, Gallant S, et al. Clinical efficacy of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 cell count > 350 × 10(6)/l. Swiss HIV cohort study. AIDS. 2002;16:1371-81.
- 8 Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in the antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. AIDS. 2001;15:1369-77.
- 9 Leth F van, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN study. Lancet. 2004;363:1253-63.
- 10 Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, Pahwa S, Fowler MG, Spector SA, et al. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. JAMA. 1998;279:756-61.
- 11 King JR, Kimberlin DW, Aldrovandi GM, Acosta EP. Antiretroviral pharmacokinetics in the paediatric population: a review. Clin Pharmacokinet. 2002;41:1115-33.
- 12 Rossum AM van, Fraaij PL, Groot R de. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. Lancet Infect Dis. 2002;2:93-102.
- 13 Burger D, Hugen P, Reiss P, Gyssens I, Schneider M, Kroon F, et al. Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naive HIV-1-infected individuals. ATHENA Cohort Study Group. AIDS. 2003;17:1157-65.
- 14 Coll O, Fiore S, Florida M, Giaquinto C, Grosch-Worner I, Guiliano M, et al. Pregnancy and HIV infection: a European consensus on management. AIDS. 2002;16(Suppl 2):S1-18.
- 15 Taha TE, Kumwenda NI, Gibbons A, Broadhead RL, Fiscus S, Lema V, et al. Short postexposure prophylaxis in newborn babies to reduce mother-to-child transmission of HIV-1: NVAZ randomised clinical trial. Lancet. 2003;362:1171-7.
- 16 Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Dube MP, Gerber JG, et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002;31:257-75.
- 17 Colin JF, Cazals-Hatem D, Lioriot MA, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Auperin A, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. Hepatology. 1999;29:1306-10.
- 18 Aaron L, Saadoun D, Calatroni I, Launay O, Memain N, Vincent V, et al. Tuberculosis in HIV infected patients: a comprehensive review. Clin Microbiol Infect. 2004;10:388-98.

- 19 Schluger NW, Perez D, Liu YM. Reconstitution of immune responses to tuberculosis in patients with HIV infection who receive antiretroviral therapy. *Chest*. 2002;122:597-602.
- 20 Gerberding JL. Clinical practice. Occupational exposure to HIV in health care settings. *N Engl J Med*. 2003;348:826-33.
- 21 U.S. Public Health Service. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Recomm Rep*. 2001;50(RR-11):1-52.
- 22 Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding (LCI). Protocol HIV-infectie. Den Haag: LCI; 1997.

---

### Abstract

#### Revised guideline 'Antiretroviral treatment'

- In the revised guideline 'Antiretroviral treatment' produced by the Dutch Society of Aids-Treating Physicians and the Dutch Institute for Healthcare Improvement (CBO), the following major changes have been made to the 2000 guideline.
  - Treatment of adult HIV-infected patients should start when the number of CD4 cells remains consistent at  $> 200 \text{ cells} \times 10^6/\text{l}$ .
  - Antiretroviral therapy is recommended when CD4-cell levels are  $200-350 \text{ cells} \times 10^6/\text{l}$  and HIV-RNA load is higher than 100,000 copies/ml.
- In therapy-naïve adults combinations of 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) plus 1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) and combinations of 2 NRTIs plus 1 protease inhibitor are equally effective; NNRTIs are preferable to protease inhibitors due to their relatively easy dosage regimen.
  - In order to optimize individual dosage regimens, plasma drug levels should be measured at 4 and 24 weeks after the start of treatment in therapy-naïve patients.
  - Patients with pre-existing disturbances of lipid metabolism or familial hypercholesterolaemia should not receive protease inhibitors as therapy of first choice.
  - Genotyping is indicated in virological failure and before the start of initial therapy in patients infected in Europe and the United States of America.
  - In order to prevent HIV transmission from mother to child, all pregnant HIV-infected women (also if their HIV-RNA load is undetectable) should receive HIV treatment starting in the 24th week of gestation.
  - Children of HIV-seropositive mothers should be treated with antiretrovirals for 4 weeks after birth.
  - In co-infected patients, the choice of anti-hepatitis B drugs should be determined by whether or not there is also an indication for HIV treatment.
  - Treatment for tuberculosis should preferably be initiated 1-2 months prior to the start of HIV treatment in co-infected patients.
  - Following an occupational needlestick accident or unprotected-sex event, post-exposure prophylaxis should be offered due to the increased risk of HIV transmission.

Ned Tijdschr Geneesk. 2005;149:2399-405