

Datum: 21 juni 2001, plaats: AMC, Amsterdam.

Programma

13.15 - 13.45 **Ontvangst en inventarisatie van casussen**

13.45 - 13.50 **Welkom**
Prof.dr. G.T.B. Sanders

Voorzitter: Mevr. Dr. A. Leyte

13.50 - 14.20 **Bijwerkingen van anti-retrovirale therapie**
Dr. P. Reiss

14.20 - 14.50 **Mitochondriale toxiciteit van anti-retrovirale middelen**
Dr. K. Brinkman

14.50 - 15.10 Pauze

15.10 - 15.40 **HIV diagnostiek in het AMC**
Mevr. Dr. S. Jurriaans

15.40 - 16.30 **Presentatie van casussen en discussie**
Drankje na afloop

Sponsor

Deze PAOKC – cursus wordt mede mogelijk gemaakt door een financiële bijdrage van:

Abbott Diagnostics Division

Siriusdreef 51

2132 WT Hoofddorp

Tel: 023-5544550

Inhoud

Bijwerkingen van antiretrovirale therapie

P. Reiss

6

Mitochondrial toxicity associated with

highly active antiretroviral therapy (HAART)

K. Brinkman

10

HIV diagnostiek in het AMC

S. Jurriaans

12

Sprekers

Dr. P. Reiss

Internist-infectioloog

Adjunct directeur Nationaal Aids Therapie Evaluatie Centrum,
Afdeling Infectieziekten, Tropische geneeskunde en AIDS,
AMC, Amsterdam.

Mevr. Dr. S. Jurriaans

Moleculair Bioloog

Diagnostische Unit Humane Retrovirologie,
Afdeling Humane Retrovirologie,
AMC, Amsterdam.

Dr. K. Brinkman

Internist-infectioloog

Afdeling Inwendige Geneeskunde,
Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam.

Bijwerkingen van antiretrovirale therapie

P. REISS

*Nationaal AIDS Therapie Evaluatie Centrum (NATEC)
Onderafdeling Infectieziekten, Tropische Geneeskunde en AIDS
Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.*

De huidige behandeling van een HIV-1 infectie bestaat uit het gebruik van combinaties van tenminste drie antiretrovirale middelen, doorgaans twee nucleoside reverse transcriptase remmers/inhibitoren (NRTI's) samen met tenminste één protease remmer/inhibitor (PI) of non-nucleoside reverse transcriptase remmer / inhibitor (NNRTI). Een dergelijke combinatie van middelen die tot doel heeft een zo krachtig mogelijke onderdrukking van de virusreproductie te bewerkstelligen op lange termijn wordt in het algemeen aangeduid als HAART (highly active antiretroviral therapy).

De toepassing van HAART wordt onder andere helaas gehinderd door het optreden van diverse vormen van mogelijke toxiciteit. Recent observationeel onderzoek in Nederland (het ATHENA project) heeft laten zien dat zo'n 40-50% van de patiënten die voor het eerst met HAART begint binnen het eerste jaar de samenstelling van de behandeling moet wijzigen. Intolerantie (subjectief) voor of objectieve toxiciteit van de behandeling vormt de voornaamste reden voor deze wijzigingen van therapie.

Bij de toxiciteit van antiretrovirale middelen kan globaal onderscheid gemaakt worden tussen bijwerkingen die min of meer karakteristiek zijn voor één bepaald middel of voor één der drie momenteel beschikbare klassen van middelen.

Voorbeelden van het eerste zijn misselijkheid bij het initiële gebruik van zidovudine en didanosine (ddI), orale ulcera bij ddC (alleen NRTI's); duizeligheid, slaperigheid, derealisatie / depersonalisatie en levendige dromen bij efavirenz (een NNRTI), nephrolithiasis bij indinavir (een PI), misselijkheid en periorale paresthesie bij ritonavir (een PI) en diarree bij nelfinavir (een PI). Nogal eens treden dit soort bijwerkingen op bij aanvang van de behandeling met een redelijke kans op vermindering/verdwijnen bij voortgezet gebruik. Helaas houdt echter een deel van de gebruikers gedurende langere tijd of blijvend last.

Bijwerkingen die verondersteld worden min of meer kenmerkend te zijn voor een of meerdere klassen van de huidige generatie beschikbare anti-HIV middelen zijn:

- " Overgevoelighedsreacties " doorgaans gepaard gaand met huiduitslag bij de NNRTI's nevirapine, efavirenz en delavirdine. Dergelijke reacties treden meestal op gedurende de eerste weken. Nevirapine dient gedurende de eerste 2 weken te worden gebruikt in een dosering van 1 x dd 200 mg, waarna dosisescalatie naar 400 mg dd dient plaats te vinden (dit in verband met autoinductie van het eigen metabolisme door inductie van CYP 450 3A4). Dosisescalatie dient onder geen beding te gebeuren indien in de eerste 2 weken huiduitslag optreedt. In een dergelijk geval mag in afwezigheid van bijkomende systemische verschijnselen als koorts en leverenzymstijging onder goede klinische controle worden doorbehandeld tot de huiduitslag verdwijnt. Hierna kan alsnog dosisescalatie worden toegepast. Onoordeelkundig gebruik van nevirapine, bijvoorbeeld in de vorm van dosisescalatie na de eerste 2 weken in aanwezigheid van huiduitslag, kan resulteren in een Stevens-Johnson syndroom met potentieel dodelijke afloop.
- Diverse vormen van bijwerkingen bij het gebruik van NRTI's waarvan verondersteld wordt dat deze het gevolg zijn van een schadelijke invloed van deze middelen op het mitochondriaal DNA van de gastheercel. De momenteel beschikbare NRTI's geven allen in meerdere of mindere mate een remming van het DNA polymerase γ , een enzym dat gecodeerd wordt door nucleair DNA en als enige verantwoordelijk is voor de vermenigvuldiging van mitochondriaal DNA. Wellicht dat een selectieve remming door diverse NRTI's van DNA polymerase γ in bepaalde weefsels verantwoordelijk is voor de min of meer karakteristieke

toxiciteit geassocieerd met een bepaald middel. Voorbeelden zijn myopathie bij zidovudine, pancreatitis bij didanosine, perifere neuropathie bij stavudine en zalcitabine en leversteatose/hyperlactatemie en lactaat acidose bij NRTI's.

- Leverenzymverhoging geassocieerd met het gebruik van HAART is een zeer frequent voorkomend fenomeen. Waarschijnlijk kunnen alle drie van de momenteel beschuikbare klassen van antiretrovirale middelen bij het optreden hiervan een rol spelen, waarbij uiteraard de kans op leverenzymstoornissen bij bepaalde middelen groter is dan bij andere (bijvoorbeeld grotere kans bij de NRTI stavudine en bij de NNRTI nevirapine).
- De laatste tijd is er sprake van een toenemend aantal meldingen van osteopenie en osteoporose als ook avasculaire botnecrose geassocieerd met het gebruik van HAART. Vooralnog is controversieel of antiretrovirale middelen rechtstreeks een rol spelen bij het ontstaan van deze afwijkingen c.q. in hoeverre één en ander mede het gevolg is van een langbestaande HIV infectie.
- Sinds de introductie van HAART in 1996 is gebleken dat gebruik hiervan geassocieerd kan zijn met het optreden van stoornissen in het vet- en/of glucose-metabolisme. Klinisch is er sprake van hyperlipidemie in de zin van een hypertriglyceridemie en een verhoogd LDL-cholesterolgehalte. Daarnaast kan een redistributie van lichaamsvet optreden, zich uitend als een regionale lipoatrofie met verlies van subcutaan vet in de ledematen, het gelaat en de billen, met daarentegen een stapeling van vet intraabdominaal, in de dorsocervicale regio (imponerend als een "buffalo-hump"), en in de mammae. Ook kunnen verspreid subcutane lipomen optreden. Wat betreft de suikerstofwisseling kan een gestoorde glucosetolerantie optreden en bij een paar procent van de patiënten van een manifeste soms in zeer korte tijd optredende diabetes mellitus. Pathofysiologisch blijkt hier een ernstige insulineresistentie aan ten grondslag te liggen op het nivo van diverse metabole paden die door insuline gereguleerd worden. Dit spectrum aan metabole veranderingen waarvan de onderdelen in verschillende

mate in één patiënt aanwezig kunnen zijn wordt doorgaans aangeduid als het "lipodystrofie syndroom". Met betrekking tot het ontstaan van lipodystrofie syndroom zijn er inmiddels sterke aanwijzingen dat zowel PI's als NRTI's hierbij betrokken zijn. Ook gastheerfactoren (waaronder leeftijd en vermoedelijk genetische factoren) spelen een predisponerende rol. De eventuele bijdrage van de HIV infectie zelf en het door HAART geïnduceerde herstel van immuniteit is vooralnog onduidelijk. De mechanismen waardoor PI's en NRTI's aanleiding geven tot lipodystrofie zijn nog grotendeels onopgehelderd, al beginnen er een aantal aanknopingspunten te komen. Uit een toenemend aantal in vitro studies met gekweekte vetcellen blijkt dat verschillende cellulaire processen door verschillende PI's in meerdere of mindere mate kunnen worden verstoord. Als gevolg hiervan kan de differentiatie van preadipocyt tot adipocyt geremd worden en ook versnelde apoptose van adipocyten optreden. Deze bevindingen zouden een mogelijke verklaring kunnen zijn voor de bijdrage van PI's aan het regionale verlies van subcutaan vet (lipoatrofie), indien men postuleert dat genoemde processen preferentieel optreden in het perifere vetcompartiment. Hoe PI's daarnaast juist een accumulatie van vet in het centrale compartiment teweegbrengen is veel minder duidelijk. Een mogelijkheid hierbij is dat vet dat niet langer in staat is in het perifere compartiment te worden opgeslagen zich een "uitweg" zoekt naar het centrale compartiment. Hiermee zou een situatie kunnen ontstaan die vergelijkbaar is met die van transgene lipoatrofische muizen en patiënten met lipoatrofische diabetes mellitus, waarbij eveneens perifere lipoatrofie geassocieerd is met intraabdominale vetaccumulatie en insulineresistentie. PI's kunnen in vitro de functie van GLUT4, een insuline-gevoelig transporteiwit in de membraan van spier- en vetcellen dat een cruciale rol speelt bij het transport van glucosemoleculen van extracellulair naar intracellulair, remmen. Wellicht dat dit een verklaring vormt voor de beperkte mate van perifere insulineresistentie zoals deze is aangetoond bij gezonde vrijwilligers die gedurende vier weken werden blootgesteld aan de PI indinavir. Men kan zich voorstellen dat een dergelijke direct door PI's geïnduceerde insulineresistentie

versterkt wordt wanneer vervolgens eenmaal manifeste redistributie van lichaamsvet is opgetreden. Op grond van het gegeven dat NRTI's aanleiding kunnen zijn tot depletie van mitochondriaal DNA en het feit dat bij de ziekte van Madelung, die gekenmerkt wordt door het optreden van multipole ongekapselde lipomata en afname van vet in de ledematen en het gelaat, mutaties in mitochondriaal DNA zijn aangetoond, is recent gepostuleerd dat ook lipodystrofie naast andere bijwerkingen van NRTI's een gevolg zou kunnen zijn van door NRTI's geïnduceerde mitochondriale toxiciteit. Weliswaar is er sprake van een zekere mate van positieve correlatie tussen het bestaan van vetredistributie en dyslipidemie, maar de onderliggende mechanismen zouden heel wel kunnen verschillen. Er zijn uit studies bij gezonde vrijwilligers hele goede aanwijzingen dat PI's de voornaamste rol spelen bij het induceren van verhoogde triglyceriden- en (LDL)-cholesterolspiegels.

Van de combinatie hyperlipidemie, gestoorde glucosetolerantie en intraabdominale vetstapeling is in andere situaties bekend dat dit een verhoogd risico met zich meebrengt op het optreden van hart- en vaatziekten. Hoewel een dergelijk risico nog niet is vastgesteld bij de huidige antiretrovirale behandeling van HIV-positieve patiënten, is er wel sprake van een toenemend aantal anecdotische mededelingen aangaande het optreden van cardio- en cerebrovasculaire aandoeningen bij deze patiëntengroep. Het is dan ook van groot belang om morbiditeit en mortaliteit als gevolg van atherosclerotisch vaatlijden in de toekomst te monitoren. Gegevens uit het ATHENA onderzoek laten nu reeds zien dat er qua mortaliteit een verschuiving is opgetreden in de richting van een toename van niet direct HIV-gerelateerde mortaliteit. Voortgezette monitoring van bijwerkingen van antiretrovirale behandeling en de gevolgen hiervan voor morbiditeit en mortaliteit is dan ook van groot belang.

Gezien het uitgebreide spectrum van met antiretrovirale therapie geassocieerde bijwerkingen moge duidelijk zijn dat klinisch chemische monitoring van diverse parameters hierbij aangewezen is.

Referenties

1. Carr A, Cooper D.A. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356: 1423-30.
2. Carr A. HIV protease inhibitor-induced lipodystrophy syndrome. *AIDS Rev* 1999; 1:29-36.
3. Dubé M.P. Disorders of Glucose Metabolism in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis* 2000;31:1467-1475.
4. Dubé M.P., Sprecher D., Henry K.W. et al. for the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. Preliminary Guidelines for the Evaluation and Management of Dyslipidemia in Adults Infected with Human Immunodeficiency Virus and Receiving Antiretroviral Therapy: Recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis* 2000;31:1216-1224.
5. Hruz P.W., Murata H, Mueckler M. Adverse metabolic consequences of HIV protease inhibitor therapy: the search for a central mechanism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E549-53.
6. Reiss P. Lipodystrofie: schaduwzijde van succes. *Pharmaceutisch Weekblad* 2001;136: 173-76.
7. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral therapy related lipodystrophy. *Lancet* 1999;354:1112-5.
8. Van der Valk M, Gisolf E.H. , Reiss P., et al. Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors are included with protease inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *AIDS* 2001; 15: 847-55.

Mitochondrial toxicity associated with highly active antiretroviral therapy (HAART)

K. BRINKMAN

Afdeling Inwendige Geneeskunde

Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam

K.Brinkman@OLVG.nl

Nucleoside analogues reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) not only inhibit this HIV enzyme, but also the enzyme responsible for replication of mitochondrial DNA: DNA polymerase γ . The latter will lead to depletion of mtDNA and mtDNA enzymes, with impairment of the most important process of the mitochondrion: oxydative phosphorylation. In vitro and in animal models, this has all been demonstrated. Also in HIV infected patients, the (long term) side effects of NRTIs can be explained by this mitochondrial toxicity: AZT induced myopathy, cardiomyopathy, polyneuropathy, pancreatitis, hepatic steatosis and lactic acidosis. All these features resemble the symptoms found in persons with inherited mtDNA mutations (1).

The pathogenesis of HAART related lipodystrophy is still not well understood. Although initially ascribed to the use of protease inhibitors, the evidence is accumulating that mitochondrial toxicity plays an important role in the development of especially lipo-atrophy (2). Depletion of mtDNA and structurally altered mitochondria were demonstrated in subcutaneous tissues biopsies of patients suffering this clinical syndrome, especially in patients treated with d4T.

The most fearsome presentation of mitochondrial disease is lactic acidosis. After about 6 months of NRTI therapy, this adverse event suddenly emerges with a calculated incidence of 13,5 per 1000 person-years on NRTI and very often takes a fatal course. It has been reported initially for AZT and ddI, but more recently especially for d4T. Routinely monitoring of serum lactate appears not to be predictive for this event, and therefore it is advised only to measure lactate, when patients present with unexplained abdominal pain, vomiting or rapid weight-loss. Treatment with riboflavin and L-carnithine is experimental, but might be helpful to improve a better outcome.

Diagnosing mitochondrial dysfunction in NRTI treated patients is still very difficult and in fact needs specialised analyses of samples from

inflicted tissues. Serum lactate is most likely only a surrogate marker, which rises especially

when the liver is impaired (hepatic steatosis) and will hardly unmask mitochondrial dysfunction in other tissues (3).

More research is needed to clarify the role of mitochondrial toxicity of NRTIs for the individual patient, in order to secure the future success of HAART.

References

- 1) AIDS 1998;12(14):1735-44
- 2) Lancet 1999;354(9184):1112-5
- 3) Clin.Infect.Dis. 2000;31:167-9.

HIV diagnostiek in het AMC

S. JURRIAANS

*Diagnostische Unit Humane Retrovirologie
Afdeling Humane Retrovirologie
AMC, Amsterdam*

De afdeling Humane Retrovirologie van het AMC voert HIV diagnostiek uit t.b.v. de patiëntenzorg. Aanvragen voor HIV screening worden gedaan bij klinische verdenking van een HIV infectie, maar ook om protocollaire redenen, zoals bij IVF-procedures, nierdialyse en (orgaan) donatieprocedures, medische keuringen, ongerustheid van de patiënt of SOA screening. Tevens wordt HIV screening gedaan in het kader van de Amsterdamse Cohort Studies (in samenwerking met het CLB en de GG&GD, Amsterdam). Hierin wordt de prevalentie en incidentie van HIV onderzocht onder (intraveneuze) druggebruikers en onder jonge homoseksuele mannen die in Amsterdam wonen en/of uitgaan.

HIV infectie

Acute infectie met HIV kan zonder symptomen verlopen, maar kan ook gepaard gaan met een 'griepachtig' ziektebeeld. In sommige gevallen verloopt de acute infectie zeer heftig en gaat gepaard met ernstige klachten. IgG antistoffen tegen het virus kunnen meestal 3 tot 6 weken na infectie aangetoond worden. De periode na infectie waarin nog geen antistoffen kunnen worden aangetoond wordt de 'window fase' genoemd. Gedurende deze periode kan wel HIV RNA in het bloed worden aangetoond (meestal zeer hoge waarden) en vaak ook p24 antigeen. Eenmaal aanwezig kunnen HIV-specifieke antistoffen levenslang worden aangetoond bij geïnfecteerde personen. HIV RNA kan bij vrijwel alle onbehandelde seropositieve personen worden aangetoond. De hoeveelheid HIV RNA in het bloed is voorspellend voor het beloop van de infectie.

HIV diagnostiek

Bij aanvragen voor personen met een onbekende of voorheen negatieve HIV status wordt in eerste instantie bepaald of er antistoffen tegen HIV ofwel HIV p24 antigeen in het serum of plasma aantoonbaar is. De screeningstest die hiervoor gebruikt wordt is de VIDAS HIV DUO

(Biomérieux). In deze test wordt de aanwezigheid van antistoffen (gericht tegen gp41 en gp36) tegen HIV-1, HIV-2 en HIV-O bepaald. Tevens wordt de aanwezigheid van p24 antigeen bepaald. Indien de uitslag van deze test negatief is is de HIV serologie in principe klaar tenzij er sterke klinische aanwijzingen zijn die passen bij een acute HIV infectie. In dat geval wordt er een HIV RNA bepaling gedaan.

Indien de screeningstest reactief (positief) is wordt de uitslag altijd m.b.v. een andere test bevestigd. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van de HIV-1/2 Western blot (Genelabs/Abbott), waarmee de specificiteit van de gemeten antistofreactiviteit bepaald kan worden. De Western blot bestaat uit een strip waarop zich 8 HIV-1 eiwitten bevinden, een HIV-2 controle en een serumcontrole. Indien reactiviteit wordt gevonden tegen eiwitten van elk van de structurele genen van het virus (d.w.z. tegen één van de gag-eiwitten, één van de pol-eiwitten en één van de env-eiwitten) luidt de uitslag HIV-1 positief. Als reactiviteit wordt gevonden met de HIV-2 controle wordt nog een specifieke HIV-2 Western blot uitgevoerd.

Wanneer de HIV DUO test en de Western blot reactiviteit vertonen maar geen eenduidige HIV-positieve uitslag geven ('vals reactief'), wordt bepaald of HIV RNA in het serum of plasma aantoonbaar is teneinde de HIV diagnostiek af te ronden.

Bij een positieve of 'indeterminate' testuitslag wordt de HIV screening altijd herhaald op een nieuw bloedmonster van de patiënt.

Nadat de HIV diagnostiek is afgerond wordt bij HIV-positieve personen regelmatig de hoeveelheid HIV RNA in het bloed bepaald om het beloop van de infectie danwel de effectiviteit van de anti-HIV medicatie te bepalen.

Kinderen

Bij neonaten van HIV-positieve vrouwen zijn bij de geboorte en geruime tijd daarna (tot ± 18 maanden) HIV-specifieke antistoffen in het bloed aanwezig die afkomstig zijn van de moeder. Om vast te stellen of het kind zelf ook

geïnfecteerd is wordt in het bloed van het kind bepaald of HIV RNA aantoonbaar is. Als het kind niet geïnfecteerd is zullen de antistoffen binnen 18 maanden na de geboorte uit het bloed verdwijnen.

Referenties

Cooper DA et al. Acute AIDS retrovirus infection: Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* i:537-540, 1985.

Fox R et al. Clinical manifestations of acute infection with human immunodeficiency virus in a cohort of gay men. *AIDS* 1:35-38, 1987.

Wolf de F et al. Influenza-like syndrome in homosexual men: a prospective diagnostic study. *J Royal Coll Gen Pract* 38: 443-446, 1988.

Allain J-P et al. Serological markers in early stages of human immunodeficiency virus infection in haemophiliacs. *Lancet* ii:1233-1236, 1986.

Gaines H et al. Antibody response in primary human immunodeficiency virus infection. *Lancet* i: 1249-1253, 1987.

Horsburgh CR et al. Duration of human immunodeficiency virus infection before detection of antibody. *Lancet* i: 637-639, 1989.

Gaines H et al. HIV antigenaemia and virus isolation from plasma during primary HIV infection. *Lancet* i: 1317-1318, 1987.

Daar ES et al. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 324:961-964, 1991.

Mellors JW et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 272:1167-1170, 1996.