

NATEC

n i e u w s b u l l e t i n d e c e m b e r 2 0 0 5

INHOUDSOPGAVE

VOORWOORD	3
NIEUWE RICHTLIJN HIV-BEHANDELING	5
HEPATITIS C BIJ PATIËNTEN MET HIV	8
TUBERCULOSE EN HIV-INTERACTIE	11
GENEESMIDDELENNIEUWS	13
BRIEF UIT...	15
WELK MIDDEL, WELKE NAAM?	16
NIEUWE EN IN VOORBEREIDING ZIJNDE STUDIES	17
RESULTATEN	20
LOPENDE NATEC STUDIES	27
CONGRESKALENDER	44
ADRESSEN EN TELEFOONNUMMERS	46

N° 30

VOORWOORD

COLOFON

Het NATEC Nieuwsbulletin is een informierend periodiek en wordt drie keer per jaar uitgegeven.

REDACTIE

Dr. K. Boer,
gynaecoloog, AMC Amsterdam
Mw. drs. P.J.Th. Hollak,
coördinator publicaties & vertalingen,
NATEC
Prof. dr. J.M.A. Lange,
internist, NATEC
Mw. N. Langebeek,
verpleegkundig specialist,
Ziekenhuis Rijnstate Arnhem
Dr. P. Reiss,
internist, (hoofdredacteur), NATEC
Mw. J. van Tongeren,
director public affairs, NATEC

INFORMATIE

Redactie NATEC Nieuwsbulletin
tel.: 020-314 93 33
Researchverpleegkundigen
tel.: 020-566 30 13;
dagelijks telefonisch spreekuur
tussen 10.00 en 11.00 uur op
tel.: 020-566 24 07

Wilt u zo vriendelijk zijn wijzigingen in namen en/of adressen aan ons door te geven?

ABONNEMENTEN

Nederland € 30,00 per jaar
België € 35,00 per jaar

UITGEVER

Van Zuiden Communications B.V.
postbus 2122
2400 CC Alphen aan den Rijn
E-mail:
natec@zuidencomm.nl
Internet:
www.vanzuidencommunications.nl

© 2005

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd door middel van druk, fotokopie, microfilm of welke andere wijze dan ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

ISSN 1386-2987

Geheel volgens de traditie van eerdere jaren hebben wij ook dit jaar weer besloten om het NATEC Nieuwsbulletin op 1 december, Wereld Aids Dag, te laten verschijnen. In hoeverre dit voorlopig het laatste nummer van het bulletin betreft is onzeker in verband met het naar verwachting beëindigen van de subsidie van het Ministerie van VWS voor NATEC per 1 januari aanstaande. We hopen van harte toch op de een of andere manier te kunnen blijven verschijnen, want we horen geregeld uit het veld dat het bulletin wel degelijk in een behoefte voorziet.

In dit nummer vindt u wederom diverse lezenswaardige bijdragen in de vaste rubrieken. Daarnaast een samenvatting van de recent verschenen gewijzigde Nederlandse richtlijn voor de behandeling van HIV-infecties, een interessant stuk over 'tuberculose en HIV' en een uitgebreid artikel over de behandeling van mensen met een HCV/HIV-coïnfectie. We zijn alle auteurs zeer erkentelijk voor hun bereidwilligheid om, naast hun reeds drukke werkzaamheden, deze stukken voor ons te hebben willen schrijven.

Ik wens u allen graag een fijne en feestelijke decembermaand toe en een voorspoedig 2006!

Peter Reiss

Nieuwe richtlijn HIV-behandeling

Werkgroep antiretrovirale behandeling van de Nederlandse Vereniging van Aids Behandelaren*

*De werkgroep bestaat 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, ziekenhuis-apotheker, mw. dr. M.E. van der Ende, internist, dr. J.J.E. van Everdingen, adjunct-directeur CBO, mw. dr. S.P.M. Geelen, kinderarts-infectioloog, prof. dr. R. de Groot, kinderarts, mw. dr. S. Jurriaans, viroloog, dr. P.P. Koopmans, internist-infectioloog, dr. F.P. Kroon, internist-infectioloog, prof. dr. F.K. Lotgering, gynaecoloog, mw. drs. K. Pogány, internist, dr. J.M. Prins, internist-infectioloog, dr. P. Reiss, internist-infectioloog, C. Rümke, beleidsmedewerker HIV Vereniging Nederland, drs. T.A. Ruys, internist, dr. G. Schrey, internist, mw. dr. M.M.E. Schneider, internist-infectioloog, mw. drs. M.K. Tuut, epidemioloog (secretaris CBO), mw. drs. S.C.J.M. Vervoort, verpleegkundig specialist AIDS, dr. F. de Wolf, arts-viroloog.

INLEIDING

Onlangs hebben de Nederlandse Vereniging van Aids Behandelaren en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO samen met vertegenwoordigers van de Werkgroep Verpleegkundig AIDS Consulenten en de HIV Vereniging Nederland een nieuwe richtlijn voor de behandeling van HIV-infectie opgesteld. Hierbij is gebruik gemaakt van de zogenaamde *evidence-based* methodiek van richtlijnontwikkeling. Anders dan de eerste richtlijn die in 2000 verscheen, is de huidige richtlijn een zogenaamde 'levende richtlijn' waardoor het mogelijk is de richtlijn te onderhouden en in geval van nieuwe ontwikkelingen bij te werken. Aan de websites (www.cbo.nl en www.nvab.org) waarop de richtlijn is te vinden, is een forumfunctie toegevoegd waar behandelaren, patiënten en andere 'werkers in het veld' met de werkgroep richtlijnen van de NVAB kunnen discussiëren.

In deze bijdrage voor het NATEC Nieuwsbulletin worden de meest relevante veranderingen ten opzichte van de richtlijn van 2000 besproken. Voor de toelichting op de gebruikte methodiek, gedetailleerde motivatie van de adviezen en referenties die aan de richtlijn ten grondslag liggen, wordt de lezer verwezen naar de volledige tekst van de richtlijn. De richtlijn 'Antiretrovirale behandeling' is in november in gedrukte vorm verschenen (ISBN 90-8523-085-3).

BEHANDELING VAN VOLWASSENEN

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 cellen/mm³) hebben een grotere kans op ziekteprogressie dan patiënten met een relatief hoog aantal cellen (>350 cellen/mm³). Omdat de grens van 200 CD4⁺-cellen/mm³ cruciaal is voor de prognose van de patiënt, moet HIV-behandeling dan ook worden gestart voordat het aantal CD4⁺-cellen <200/mm³ is. Rekening houdend met argumenten dat een behandeling ook weer niet 'te vroeg' moet starten, komt de NVAB uiteindelijk tot de aanbeveling dat HIV-behandeling bij <200 CD4⁺-cellen/mm³ in alle gevallen moet worden gegeven en dat er bij >350 CD4⁺-cellen/mm³ geen indicatie voor is. In het gebied tussen 200-350 CD4⁺-cellen/mm³ wordt behandeling aanbevolen indien de HIV-RNA-last >100.000 kopieën/ml is; bij een relatief lage HIV-last dienen andere factoren, zoals eventuele HIV-gerelateerde klachten, te verwachten therapietrouw en eventuele co-medicatie, bij de beslissing te worden meegewogen.

Vanwege de beschikbaarheid van een groot aantal HIV-middelen kunnen heden ten dage verschillende combinatiebehandelingen worden voorgeschreven. Omdat vele combinaties een vergelijkbaar grote effectiviteit hebben, hebben bij het opstellen van de richtlijn voor eerste keus HIV-behandeling bij therapie-naïeve patiënten naast effectiviteitscriteria ook secundaire criteria een grote rol gespeeld, zoals kans op ernstige bijwerkingen, maximaal twee innamemomenten per dag, maximaal zes tabletten of capsules per dag, het ontbreken van dieetrestricties en de kans op therapietrouw.

Wat betreft de samenstelling van combinatiebehandeling geldt nog steeds dat HAART bij naïeve patiënten uit drie medicijnen dient te bestaan afkomstig uit ten minste twee verschillende klassen van antiretrovirale middelen. Dit zijn combinaties van twee nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI's, *nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors*) plus één nonnucleoside reverse transcriptaseremmer (NNRTI, *nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor*) of combinaties van twee NRTI's plus één proteaseremmer (PI, *protease inhibitor*).

Met betrekking tot de effectiviteit zijn combinaties van twee NRTI's plus één NNRTI en combinaties van twee NRTI's plus één PI even goed. Rekening houdend met de bovengenoemde secundaire criteria gaat in de nieuwe richtlijn echter de voorkeur uit naar combinaties van twee NRTI's plus één NNRTI.

Tabel 1 toont de verschillende mogelijkheden. Bij de uiteindelijke beslissing over de samenstelling van combinatiebehandeling spelen individuele afwegingen vaak een rol.

Tabel 1. Aanbevolen combinatiebehandeling (twee NRTI's plus één NNRTI of één PI) bij therapie-naïeve patiënten met HIV-infectie

Backbone NRTI's		NNRTI
zidovudine/lamivudine	+	efavirenz
abacavir/lamivudine		nevirapine
tenofovir/lamivudine		of
zidovudine/didanosine		PI
didanosine/lamivudine		lopinavir/r
emtricitabine/didanosine		nelfinavir
tenofovir/emtricitabine		

BEHANDELING VAN KINDEREN

Over de behandeling van HIV-infecties bij kinderen is minder bekend dan bij volwassenen. Wel is duidelijk dat er verschillende specifieke aandachtspunten met betrekking tot de behandeling van HIV-infectie bij kinderen zijn, zoals het feit dat bij kinderen de HIV-infectie vaak plaatsvindt in een onrijp, zich ontwikkelend immuunsysteem, de andere doseringen die vaak nodig zijn en de therapietrouw. Dit betekent dat de behandeling van HIV-geïnfecteerde kinderen alleen in een gespecialiseerd HIV-behandelcentrum voor kinderen plaats dient te vinden.

MONITORING

Bij het volgen van patiënten met HIV-infectie vormt bepaling van de hoeveelheid HIV-RNA en CD4⁺-cellen de hoeksteen van het beleid. Bij onbehandelde patiënten beveelt de NVAB een frequentie van deze bepalingen van twee tot vier maal per jaar aan. Bij patiënten die worden behandeld, is de aanbevolen frequentie drie tot vier maal per jaar. Na start van de behandeling dient de frequentie hoger te zijn om de juistheid van de gekozen therapie te vervolgen. Bepaling van de genotypische resistentie dient te gebeuren bij therapiefalen (dat wil zeggen indien de HIV-last na 24 weken nog niet <400 kopieën/ml is geweest of indien de HIV-last weer >400 kopieën/ml wordt na aanvankelijk <50 kopieën/ml te zijn geweest). Op geleide van de uitslag van dit onderzoek kan de HIV-behandeling worden gewijzigd. Genotypering voorafgaand aan de start van behandeling is geïndiceerd bij patiënten die in Europa en de Verenigde Staten zijn geïnfecteerd vanwege de relatief hoge kans op transmissie van resistent virus.

De plaats van de spiegelbepalingen als onderdeel van follow-up is nog niet in algemene zin vastgesteld. Er zijn grote inter-patiëntverschillen in de farmacokinetiek van antiretrovirale middelen, met name bij de PI's en NNRTI's. Naar analogie van het bewezen nut van *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) bij indinavir

en nelfinavir is het advies om bij gebruik van een PI-bevattend regime bij alle therapie-naïeve patiënten 4 en 24 weken na start van de behandeling een plasmaspiegel te bepalen voor een zo optimaal mogelijke individuele dosering. In alle andere situaties van gebruik van NNRTI's of PI's dient bij vermoede toxiciteit, onvoldoende effectiviteit, vermoeden van therapieontrouw of mogelijke interacties TDM plaats te vinden. Bij NRTI's heeft TDM geen zin. Behalve bovengenoemde follow-up van laboratoriumparameters is regelmatige controle en ondersteuning van therapietrouw wezenlijk voor het succes van HIV-behandeling. Het door HIV-verpleegkundigen bieden van gespecialiseerde zorg op dit terrein is hiervoor essentieel.

PREVENTIE VAN HIV-OVERDRACHT VAN MOEDER NAAR KIND

Overdracht van HIV van moeder naar kind is sterk verminderd sinds het gebruik van antiretrovirale therapie. In de nieuwe richtlijn wordt geadviseerd om *alle* HIV-geïnfecteerde zwangeren, dat wil zeggen ook indien zij een HIV-last <50 kopieën/ml hebben, preventief te behandelen. Indien dat voor hun eigen gezondheid niet nodig zou zijn, dient HIV-behandeling bij voorkeur vanaf een zwangerschapsduur van 24 weken plaats te vinden. Bij onbehandelde zwangeren met een indicatie voor HIV-behandeling voor de eigen gezondheid (CD4⁺-cellen <200/mm³) dient, indien de gezondheidstoestand van de vrouw dat toelaat, deze vanaf een zwangerschapsduur van minimaal twaalf weken te worden gegeven. Bij vrouwen die tijdens het gebruik van antiretrovirale middelen zwanger worden, verdient het over het algemeen de voorkeur de behandeling voort te zetten.

De toegevoegde waarde van een geplande keizersnede bij de preventie van overdracht bij zwangeren met een HIV-last <1000 kopieën/ml ten opzichte van een vaginale bevalling, blijft onduidelijk. Toch is de NVAB van mening dat een keizersnede ter vermindering van de kans op overdracht zeker moet worden overwogen bij vrouwen met een HIV-RNA-last die ten tijde van de geplande bevalling >50 kopieën/ml is. Na de bevalling is het advies om geen borstvoeding te geven. Voorts adviseert de NVAB om alle pasgeborenen van een HIV-seropositive moeder gedurende vier weken te behandelen met antiretrovirale middelen.

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 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.

HEPATITIS B EN HIV

De slechte prognose van HIV-infecties in het pre-HAART-tijdperk leidde ertoe dat behandeling van HBV-coïnfectie van ondergeschikt belang werd geacht. Met de komst van HAART en daarmee een aanzienlijk langere overleving van HIV-patiënten, is dit veranderd. Morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van HBV-coïnfectie dwingen nu tot een actiever beleid.

Bij patiënten die nog geen HIV-behandelindicatie hebben, beveelt de werkgroep interferon- α aan als middel van eerste keus. Behandeling met monotherapie lamivudine of adefovir is gecontraïndiceerd bij patiënten die nog geen HIV-behandelindicatie hebben 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 EN HIV

Tuberculose moet worden beschouwd als een belangrijke opportunistische (co-)infectie bij patiënten met een HIV-infectie. Het

beleid voor de behandeling van tuberculose blijft dat, indien mogelijk, eerst de tuberculose en pas daarna de HIV-infectie dient te worden behandeld, om te voorkomen dat door een gelijktijdige behandeling een tijdelijke verergering van de tuberculose kan ontstaan. Dit geldt vooral voor patiënten met een CD4-celaantal lager dan 100/mm³.

POST-EXPOSURE PROFYLAXE

Bij de afweging of er na een prikaccident of onveilig seksueel contact een indicatie voor *post-exposure profylaxe* (PEP) bestaat, dient men zich te realiseren dat de kans op een HIV-transmissie na een prikaccident buitengewoon klein is. Vanwege de ernst van een mogelijke HIV-infectie beveelt de NVAB aan om in situaties met een duidelijk verhoogd risico op HIV-overdracht PEP voor te schrijven. Gezien de krachtige virussuppressieve eigenschappen van lopinavir/r is op theoretische gronden het advies om een combinatie van Combivir® en lopinavir/r gedurende vier weken als PEP voor te schrijven. Combinaties met andere PI's, zoals nelfinavir of atazanavir, kunnen worden overwogen, bijvoorbeeld bij eventuele interacties tussen lopinavir/r en co-medicatie. NNRTI's zijn voor deze indicatie gecontraïndiceerd vanwege toxiciteit.

BOEKAANKONDIGING

Richtlijn Antiretrovirale behandeling

Inzichten over de beste diagnostiek en therapie bij HIV-infectie veranderen snel. Derhalve is in Nederland in 2000 voor het eerst een richtlijn voor antiretrovirale behandeling uitgebracht, onder verantwoordelijkheid van de Nederlandse Vereniging van AIDS Behandelaren (NVAB).

Sindsdien zijn er zoveel nieuwe ontwikkelingen geweest dat een uitgebreide revisie nodig was.

Het initiatief hiervoor werd wederom genomen door de NVAB. De ontwikkeling van de richtlijn is mogelijk gemaakt door de Orde van Medisch Specialisten en methodologisch gesteund door het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.

In vergelijking met de richtlijn uit 2000 is niet alleen de manier waarop de wetenschappelijke literatuur wordt gezocht en beoordeeld gewijzigd, maar zijn er ook enige inhoudelijke veranderingen opgetreden als gevolg van nieuwe kennis en inzichten. Deze veranderingen zijn voor een belangrijk deel verwerkt in de uitgangsvragen, die de kern vormen van de richtlijn. Het betreft onder meer therapie bij volvasse-

nen/kinderen, monitoring, zwangerschap, hepatitis, bijwerkingen, interacties, farmacoeconomie en prikaccidenten. Over al deze actuele onderwerpen zijn op basis van een kritische beschouwing van wetenschappelijke publicaties gewogen uitspraken gedaan in termen van conclusies en aanbevelingen die de dagelijkse praktijk kunnen ondersteunen.

Een belangrijk verschil met de richtlijn van 2000 is dat de huidige richtlijn een 'levende richtlijn' is. Omdat de veranderingen op het gebied van antiretrovirale therapie de komende jaren in hoog tempo plaatsvinden, is het de bedoeling de richtlijn te onderhouden en bij te werken. Hiervoor is een protocol vastgesteld. Op grond van nieuwe ontwikkelingen in de zorg zal de richtlijn regelmatig worden geactualiseerd. Aan de website (www.cbo.nl), waar de richtlijn op staat, is daartoe 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.

Richtlijn Antiretrovirale behandeling



Uitgever: Van Zuiden Communications B.V.,
Alphen aan den Rijn
Jaar: 2005
ISBN: 90-8523-085-3
Prijs: Richtlijn + zakboekje € 23,00 (inclusief BTW, exclusief verzendkosten)
Bestellen via: www.vanzuidencommunications.nl

Hepatitis C bij patiënten met HIV

Thomas Ruys, internist AMC/IATEC

INLEIDING

Inmiddels is overtuigend aangetoond dat de sterk verbeterde overleving van HIV-geïnfecteerden gepaard gaat met een relatieve toename van de sterfte en morbiditeit als gevolg van een HCV-coïnfectie.¹ Echter, een minderheid van de HIV/HCV-geïnfecteerde patiënten waar een HCV-behandeling voor geïndiceerd lijkt, werd tot nog toe behandeld.² Dit lijkt deels verklaarbaar door de slechte ervaringen die er waren met een behandeling met interferon- α , al dan niet in combinatie met ribavirine, welke bij soms minder dan 10% van de patiënten effectief bleek te zijn en veel bijwerkingen gaf. Tot 2004 was er nog weinig bekend over de effectiviteit en veiligheid van een behandeling met pegyleerd interferon- α 2a/b plus ribavirine bij HIV/HCV-geïnfecteerde patiënten, hoewel deze behandeling sinds 2002 eerste keus was bij HCV-monogeïnfecteerden. In de loop van 2004 werd een aantal belangrijke gecontroleerde studies naar de effectiviteit en veiligheid van deze behandeling bij HIV/HCV-geïnfecteerden gepubliceerd.³ Kort hierop werd in maart 2005 de eerste Europese consensusbijeenkomst voor behandeling van chronische hepatitis C en B bij HIV-geïnfecteerde patiënten gehouden in Parijs.⁴ Dit artikel is een samenvatting van de belangrijkste punten uit deze consensusbijeenkomst.

EVALUATIE VAN EEN CHRONISCHE HCV-INFECTIE

De beslissing om een leverbiopsie te doen zal per patiënt verschillen en gebeurt vaak in overleg met een maag-darm-lever-specialist. Een nadeel blijft dat een leverbiopsie een klein maar meetbaar risico houdt op mortaliteit (0,03%). De rol van het leverbiopsie in de besluitvorming om een behandeling voor HCV te adviseren staat ter discussie bij HIV/HCV-geïnfecteerde patiënten met genotype 2 of 3 en zelfs bij patiënten met genotype 1 en een lage HCV-RNA plasmaconcentratie (HCV-RNA $<8 \times 10^5$ IU/ml) omdat deze patiënten a-priori een relatief grotere kans hebben op een succesvolle behandeling (40-60%).

Surrogaatmarkers voor beoordeling van de ernst van fibrose in de lever (serumfibrosemarkers, elastografie van de lever) zijn in ontwikkeling maar nog niet voor HIV/HCV-cogeïnfecteerde patiënten gevalideerd. Patiënten met een ernstige fibrose/levercirrose hebben een verhoogd risico op een bovenste tractus digestivus bloeding en op het ontstaan van een hepatocellulair carcinoom (HCC). Geadviseerd wordt om deze groep patiënten periodiek te controleren op aanwezigheid van varices in de

slokdarm (bijvoorbeeld eens per één tot twee jaar) en op HCC (bijvoorbeeld iedere zes tot twaalf maanden) door middel van echografie (of vier-fasen CT) van de lever in combinatie met α -foetoproteïne (AFP) als serummarker. De optimale screeningsstrategie is onbekend.

DOEL VAN DE BEHANDELING

Het doel van de behandeling is het genezen van de infectie (geen aantoonbaar plasma HCV-RNA 24 weken na staken van een behandeling) omdat dit de beste kans biedt om complicaties van een chronische infectie te voorkomen. Geschat wordt dat 20% van de mensen met een chronische HCV-infectie uiteindelijk een levercirrose ontwikkelt en ongeveer een kwart hiervan een levertransplantatie nodig zal hebben of zal komen te overlijden als gevolg van leverfalen.

BEHANDELING; VOOR WIE EN WANNEER?

Iedere cogeïnfecteerde patiënt moet worden beschouwd als kandidaat voor behandeling van HCV omdat een genezen HCV-infectie potentieel het gunstigst is ter voorkoming van complicaties als gevolg van ernstige leverfibrose of toxiciteit door behandeling met HAART. Wanneer in een beschikbaar leverbiopt geen fibrose aantoonbaar is, of alleen minimale fibrose (Fo-1), kan een behandeling worden uitgesteld, ongeacht het genotype. Patiënten met meer dan minimale fibrose (F2-4) wordt een behandeling geadviseerd. Wanneer een behandeling wordt uitgesteld, moet de patiënt onder controle blijven maar de beste strategie hiervoor is onbekend. Sommigen adviseren na twee tot drie jaar een leverbiopsie te herhalen maar bedacht moet worden dat de meeste patiënten nogal opzien tegen herhaling van een leverbiopsie. Wanneer geen leverbiopsie beschikbaar is, wordt aangeraden om cogeïnfecteerde patiënten met een relatief goede kans op genezing sowieso een behandeling te adviseren, mits er geen belangrijke contra-indicaties zijn en de patiënt gemotiveerd is. Cogeïnfecteerde patiënten met genotype 2 en 3 en in één studie ook patiënten met genotype 1 in combinatie met lage plasma HCV-RNA concentraties ($<8 \times 10^5$ IU/ml) hebben 40-60% kans op genezing na een behandeling van 48 weken. Leverenzymwaarden (ALAT) zijn geen goede parameter voor de ernst van leverfibrose en het wordt afgeraden om op grond van normale ALAT-waarden de indicatie voor een behandeling te verwerpen.

In de praktijk worden cogeïnficeerde patiënten met een indicatie voor het starten met HAART eerst behandeld voor de HIV-infectie. Ook in recente studies werden de meeste cogeïnficeerde patiënten al behandeld met HAART voordat zij een behandeling voor HCV kregen. Bij cogeïnficeerde patiënten waar op korte termijn geen behandeling voor de HIV-infectie nodig lijkt (CD4-cellen $>350 \times 10^6/l$), heeft het de voorkeur eerst de chronische HCV-infectie te behandelen omdat HAART-gerelateerde problemen dan nog geen rol spelen.

Omdat alcoholgebruik de progressie van leverfibrose versnelt en omdat een behandeling minder effectief is tijdens alcoholgebruik, wordt HCV/HIV-cogeïnficeerden geadviseerd geen of minimaal alcohol te drinken. Ondanks dat er steeds meer aanwijzingen zijn dat een goede behandeling van HCV mogelijk is bij mensen met aanhoudend of recent gestopt (injecterend) druggebruik, wordt slechts een minderheid van deze groep behandeld. Zowel de NIH (2002) als de *American Association for the Study of Liver Disease* (2004) stellen expliciet dat een HCV-geïnficeerde patiënt een behandeling niet mag worden onthouden op grond van recent gestaakt of zelfs aanhoudend druggebruik, vooropgesteld dat de patiënt gemotiveerd is voor een behandeling en ook in staat lijkt de controles en voorzorgsmaatregelen die bij een behandeling horen in acht te nemen. Behandeling van HCV met interferon-bevattende regimes is gecontraïndiceerd bij HCV/HIV-cogeïnficeerde patiënten met gedecompenseerde levercirrose (Child-Pugh stadium B of C). Behandeling van deze groep patiënten is primair symptomatisch en gericht op verwijzing naar een lever(transplantatie)centrum.

Een HIV-infectie is geen contra-indicatie voor het ondergaan van een levertransplantatie.

EERSTEKEUSTHERAPIE

Recent werd in gerandomiseerde en gecontroleerde studies aangetoond dat gepegyleerd interferon- α (PegIFN, eenmaal per week subcutaan) plus ribavirine effectiever is dan standaard IFN (drie-maal per week subcutaan) plus ribavirine of dan PegIFN-monotherapie (eenmaal per week subcutaan).³ Er is consensus dat eerstekeustherapie bestaat uit een combinatie van PegIFN- α 2a/b plus ribavirine gedurende 48 weken, ongeacht het HCV-genotype. De standaarddosering voor PegIFN- α 2a is 180 μg , eenmaal per week subcutaan, en voor PegIFN- α 2b is dit 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lichaamsgewicht, eenmaal per week subcutaan. Voor HCV/HIV-cogeïnficeerde patiënten ontbreken gegevens over de optimale ribavirine-dosering maar het lijkt rationeel om cogeïnficeerde patiënten met genotype 1 of 4 met 1000-1200 mg ribavirine/dag en met genotype 2 en 3 met 800 mg ribavirine/dag te behandelen, zoals wordt geadviseerd bij HCV-monogeïnficeerden.

Het primaire eindpunt van een behandeling voor HCV is het ondetecteerbaar worden van HCV-RNA in perifeer bloed, 24 weken na het beëindigen van de behandeling (*sustained virologic response*, SVR). Wanneer tussen start van een behandeling en twaalf weken later HCV-RNA niet ten minste 2 \log_{10} is gedaald (factor 100), wordt geadviseerd de behandeling te stoppen vanwege een verwaarloosbaar kleine kans op genezing (negatief voorspellende waarde 98-100%). Wanneer na twaalf weken

Tabel 1. Effectiviteit van PegIFN plus RBV versus standaard IFN plus RBV in vier gerandomiseerde, gecontroleerde studies

	Apricot-studie (n=868)		ACTG A5071 (n=133)		Ribavirine-studie (n=412)		Universitat de Barcelona Study (n=95)	
	IFN-2a + RBV (800)	PegIFN + RBV (800)	IFN-2a + RBV (800)	PegIFN + RBV (800)	IFN-2b + RBV (800)	PegIFN + RBV (800)	IFN-2b/RBV (1000-1200)	PegIFN/RBV (1000-1200)
SVR (overall)	12%	40%	12%	27%	20%	27%	21%	44%
SVR-genotype 1-4	7%	29%	6%	14%	6%	17%	7%	38%
SVR-genotype 2-3	20%	62%	33%	73%	43%	44%	53%	47%

Tabel 2. Toxiciteit van PegIFN plus RBV in vier gerandomiseerde, gecontroleerde studies

	Apricot-studie	ACTG A5071	Ribavirine-studie	Universitat de Barcelona Study
	PegIFN-2a + RBV (n=288)	PegIFN-2a + RBV (n=66)	PegIFN-2b + RBV (n=205)	PegIFN-2b + RBV (n=52)
Ernstige bijwerkingen	17%	17%	32%	NB
Staken behandeling als gevolg van bijwerkingen	12%	12%	17%	17%
Absolute daling CD4 ($\times 10^6/l$)	-157	-130	NB	-229
Leverdecompensatie	1,7%	0,0%	2,1%	0,0%
Mitochondriale toxiciteit*	2,8%	NB	4,6%	1,9%
Depressies (ongeacht ernst)	26%	14%	24%	37%

*Pancreatitis, lactaat acidose, hyperlactatemie, verhoogd serum lipase

behandeling het virus wel minimaal 2 log₁₀ is gedaald maar nog steeds aantoonbaar, wordt geadviseerd HCV-RNA op week 24 weer te bepalen. Indien HCV-RNA nog steeds aantoonbaar is op week 24, is de kans op een succesvolle behandeling verwaarloosbaar klein geworden en wordt geadviseerd de behandeling te stoppen.

INTERACTIES TUSSEN DE BEHANDELING VOOR HIV EN HCV

Een behandeling met (gepegyleerd) interferon plus ribavirine heeft geen nadelige invloed op de antivirale effectiviteit van HAART. Behandeling met (gepegyleerd) interferon plus ribavirine in combinatie met zidovudine geeft een grotere kans op een ernstige Hb-daling en wordt afgeraden, vooral omdat een Hb-daling de reden kan zijn voor verlaging van de ribavirine-dosering. Verlaging van de ribavirinedosering is geassocieerd met een slechtere uitkomst van de behandeling. Gebruik van didanosine en/of stavudine in combinatie met ribavirine is geassocieerd met ernstige mitochondriale toxiciteit en kan beter worden vermeden. Gevallen met een dodelijke afloop zijn beschreven. Decompensatie van de lever kwam in de vier recente studies voor bij patiënten met (gevorderde) levercirrose en niet bij patiënten zonder levercirrose. Een andere opvallende risicofactor geassocieerd met decompensatie van de lever tijdens behandeling was het gelijktijdig gebruik van didanosine, naast de bekende factoren zoals verhoogd bilirubine, alkalische fosfatase, trombocytopenie en anemie.

BEHANDELING VAN ACUTE HCV-INFECTIE

Behandeling van acute HCV-infectie bij HIV-geïnfekteerden verkleint de kans op het ontstaan van een chronische HCV-infectie en kan om die reden worden overwogen. Overigens moet bij de beslissing om een acute HCV-infectie te behandelen, worden overwogen dat in een redelijk hoog percentage van de gevallen HCV spontaan wordt geklaard. Geadviseerd wordt een behandeling binnen twee tot vier maanden na ontstaan van de hepatitis te starten en gedurende 24 weken te continueren. Studies naar de optimale therapie van een acute HCV-infectie ontbreken maar sommigen verkiezen HCV/HIV-cogeeïnfekteerden met een combinatie van PegIFN- α 2a/b plus ribavirine te behandelen en niet met PegIFN- α 2a/b monotherapie.

LITERATUUR

1. Brau N. Update on chronic hepatitis C in HIV/HCV-coinfected patients: viral interactions and therapy. *AIDS* 2003;17(16):2279-90.
2. Rockstroh JK, Spengler U. HIV and hepatitis C virus co-infection. *Lancet Infect Dis* 2004;4(7):437-44.
3. Brau N. Treatment of chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients in the era of pegylated interferon and ribavirin. *Semin Liver Dis* 2005;25(1):33-51.
4. Alberti A, Clumeck N, Collins S et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42(5):615-24.

Tuberculose en HIV-interactie

Dr. Frank van Leth, KNCV Tuberculosefonds, Den Haag

Dr. Clemens Richter, internist-infectioloog, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem

INLEIDING

Het aantal nieuwe tuberculose (TB)-patiënten in de wereld groeit met ongeveer 2,4% per jaar. In 2003 was het aantal patiënten 8,8 miljoen. In totaal was 9% van de nieuwe TB-infecties geassocieerd met een HIV-infectie. Voor Subsahara-Afrika was dit echter 31%, wat maakt dat de HIV-epidemie in deze landen een enorme impact heeft op de TB-epidemie. Op dit moment is TB dan ook doodsoorzaak nummer één in HIV-geïnfecteerde patiënten in Subsahara-Afrika.

De interactie tussen TB en HIV is bidirectioneel. Een HIV-infectie is de belangrijkste risicofactor voor het krijgen van een TB-infectie en de progressie van TB-infectie naar symptomatische TB. De kans op het krijgen van een TB-infectie gedurende het leven van een HIV-negatieve persoon in een ontwikkelingsland is 10%. Wanneer er echter sprake is van een HIV-infectie dan is deze kans 10% per jaar. Omgekeerd versnelt het hebben van een TB-infectie het verloop van een HIV-infectie. Vergeleken met patiënten met eenzelfde aantal CD4⁺-cellen is de kans op het krijgen van opportunistische infecties groter bij TB/HIV-cogeeïnfecteerde patiënten dan bij HIV-positieve patiënten zonder TB-infectie.

De interactie van TB en HIV heeft zijn weerslag op de diagnostiek van TB, de behandeling van TB en TB-controle-interventies.

DIAGNOSE VAN TUBERCULOSE

De gouden standaard voor de diagnose van actieve pulmonale TB is het aantonen van zuurvaste staven in een sputummonster van de patiënt. De prioriteit voor de diagnose ligt in het opsporen van deze sputum *smear*-positieve patiënten omdat zij een direct besmettingsgevaar vormen voor de omgeving. Voor het vóórkomen van zuurvaste staven in het sputum is er een zekere mate van destructie van het longweefsel noodzakelijk. Deze destructie wordt onder meer veroorzaakt door de cellulaire immuunrespons welke optreedt na het besmet raken met *M. Tuberculosis*. Bij het gelijktijdig bestaan van een HIV-infectie is deze cellulaire immuunrespons verminderd. Als gevolg hiervan is het percentage *smear*-positieve patiënten verminderd en de gouden standaard voor de diagnose van TB minder betrouwbaar. Wanneer het *smear*-negatieve sputum van een HIV-positieve patiënt wordt gekweekt, zal deze kweek in 25-30% van de gevallen alsnog een TB-infectie laten zien. Er zijn methoden om de opbrengst van het sputumonderzoek te verbeteren (auraminekleuring in plaats van Ziehl Neelsenkleuring of toevoegen van

bleekmiddel), maar wat blijft is de toegenomen kans op het niet aantonen van zuurvaste staven bij een HIV-infectie.

De verminderde cellulaire immuunrespons als gevolg van de HIV-infectie heeft ook gevolgen voor de thoraxfoto van de patiënt met mogelijk actieve TB. De karakteristieke afwijkingen voor actieve TB, zoals de cavernes en de veelvuldige lokalisatie van de infectie in de longtoppen, zijn bij een TB/HIV-coïnfectie veel minder frequent aanwezig. Het röntgenbeeld verschuift bij een TB/HIV-coïnfectie naar dat van een lobaire pneumonie aan de basis van de longen. Een dergelijk beeld kan passen bij vele andere infecties. Gaat het echter gepaard met vergrote hilusklieren dan wordt TB zeer waarschijnlijk. Belangrijk is ook dat in 10% van de gevallen van actieve pulmonale TB de thoraxfoto volstrekt normaal kan zijn. Naarmate de immuniteit ten gevolge van de HIV-infectie afneemt, wordt het waarschijnlijker dat de TB zich als extrapulmonale of gedissemineerde TB presenteert. Bij <100 CD4⁺-cellen/ml is 70% van de TB extrapulmonaal vergeleken met 30% bij patiënten met normale immuniteit. Voor de diagnostiek betekent dit dat er ook altijd actief moet worden gezocht naar mogelijke extrapulmonale complicaties, waarbij lymfklier-TB de meest frequente lokalisatie is. Lymfklier-TB kan op eenvoudige manier worden bewezen middels dunne naaldbiopsie, indien nodig gevolgd door biopsie.¹

Voor het diagnosticeren van een latente infectie met *M. Tuberculosis* is de Mantoux-test de aangewezen methode. De huidreactie na toediening van het tuberculine is echter eveneens afhankelijk van een cellulaire immuunrespons en derhalve ook veranderd bij een patiënt met een HIV-infectie. Bij HIV-patiënten met een sterk verminderde cellulaire immuniteit is een positieve Mantoux-test bij zowel latente infectie alsook actieve ziekte een uitzondering, en daarom van weinig waarde. Ook het oude WHO-advies om andere antigenen (mazelen, candida) gelijktijdig toe te dienen ter differentiatie van echte anergie of mogelijke afwezigheid van infectie is inmiddels sterk in twijfel getrokken en wordt daarom ook in de praktijk nauwelijks nog toegepast.

DE BEHANDELING VAN TUBERCULOSE

De behandeling van actieve TB berust op twee peilers: *short course therapy* en *directly observed therapy*, samen bekend als DOTS-strategie. Deze strategie leidt in de meeste gevallen snel tot een *smear*-negatieve sputum en daardoor tot het onderbreken van transmissie van *M. Tuberculosis*. De *short course therapy*

duurt zes maanden, onderverdeeld in een intensieve fase van twee maanden en een onderhoudsfase van vier maanden. In de eerste twee maanden bestaat de behandeling uit isoniazide, rifampicine, pyrazinamide en ethambutol, en wordt de therapie onder dagelijkse supervisie ingenomen. In de onderhoudsfase is rifampicine-bevattende therapie (in combinatie met isoniazide) bij HIV-geïnfecteerde patiënten duidelijk effectiever gebleken dan isoniazide met ethambutol. Het rifampicine-bevattende regime verdient niet alleen daarom de voorkeur, maar ook omdat het de kans op reactivatie van de TB-infectie verkleint, met name bij patiënten met een HIV-infectie. Derhalve wordt in een toenemend aantal landen dit regime ingevoerd.

Het dagelijks gebruik van rifampicine vraagt om extra aandacht voor het bereiken van strikte therapietrouw door verhoogde supervisie, ook in de onderhoudsfase, om resistentie-ontwikkeling tegen dit middel te voorkomen. Resistentie voor rifampicine is het onderliggende mechanisme van de *multidrug resistance* (MDR). Behandeling van MDR-TB vraagt om kostbare behandelregimes die in vele landen niet voorradig zijn.

Voor HIV-geïnfecteerde patiënten met een latente TB-infectie is het van belang dat progressie naar actieve TB wordt voorkómen. Het toedienen van isoniazide als profylaxe is effectief gebleken. Hierbij is echter cruciaal dat actieve TB van tevoren moet zijn uitgesloten, wat in de praktijk niet eenvoudig is. Deze profylaxe wordt zes tot twaalf maanden gegeven. Recente studies hebben laten zien dat een kortere duur van de profylaxe mogelijk is (twee tot drie maanden) als er een combinatie van isoniazide en rifampicine wordt gegeven.

Omdat de mortaliteit tijdens TB-behandeling bij coinfectie met HIV duidelijk hoger is dan zonder coinfectie, moet gelijktijdige behandeling met antiretrovirale therapie (HAART) worden overwogen. Gelijktijdige behandeling is niet eenvoudig door de complexiteit, overlappende toxiciteit, mogelijke geneesmiddelinteracties en grote kans op het optreden van het immuunrestitutiesyndroom (tijdelijke toename van TB-gerelateerde klachten) twee tot vier weken na het starten van HAART. Dit mag echter geen reden zijn patiënten met een duidelijke indicatie voor HAART deze behandeling te onthouden. Met de huidige inzichten lijkt de beste strategie te zijn om HAART uit te stellen tot het eind van de TB-behandeling bij patiënten met >200 CD4⁺-cellen, om HAART te starten na twee maanden TB-behandeling bij patiënten <200 CD4⁺-cellen, en bij vergevorderde HIV-infectie (<100 CD4⁺-cellen) reeds twee tot vier weken na start van de TB-behandeling HAART te beginnen. Gelijktijdige start van beide behandelingen is door de kans op moeilijk interpreteerbare toxiciteit met afname van de therapietrouw zeker af te raden. Inmiddels hebben wij voldoende klinisch bewijs en farmacokinetische data, ook uit ontwikkelingslanden, dat HAART bestaande uit twee nucleos(t)ides en efavirenz veilig samen met rifampicine-bevattende TB-behandeling kan worden gegeven onder behoud van de virologische effectiviteit van HAART. Indien beschikbaar en betaalbaar, verdient therapeutische drug monitoring van de efavirenzspiegel in

deze situatie wel de voorkeur. Regimes met twee nucleosides en nevirapine zijn ook mogelijk, zoals gebruik in verschillende ontwikkelingslanden laat zien.

TUBERCULOSECONTROLE-INTERVENTIES

De kern van TB-bestrijding is het vinden en behandelen van patiënten met actieve TB om zodoende de transmissie te onderbreken. Door de enorme toename van het aantal TB-patiënten door de HIV-epidemie (in sommige landen vijfvoudig over de laatste twintig jaar) worden vele nationale TB-programma's (NTP's) overmatig belast. Door een gebrek aan financiering, getraind personeel, hoogwaardige apparatuur en veelal medicatie, zijn de NTP's lang niet altijd in staat tot het leveren van adequate TB-controle-interventies.

Het identificeren van patiënten met actieve TB wordt bemoeilijkt door een aantal factoren. De veranderde presentatie van TB in HIV-geïnfecteerde patiënten maakt het nodig dat alle artsen goed zijn bijgeschoold en weten hoe zij ook longtuberculose met een negatieve sputumuitstrijk op tubercelbacillen en extrapulmonale TB kunnen diagnosticeren.

Ook de behandeling van TB in HIV-geïnfecteerde patiënten is ingewikkelder dan zonder HIV-infectie en vereist extra kennis over andere HIV-complicaties, interactie van geneesmiddelen, bijwerkingen, etc. Wederzijdse scholing van zowel TB-artsen als ook HIV-behandelaren is belangrijk om te vermijden dat een TB/HIV-patiënt voor beide infecties twee verschillende artsen nodig heeft. Meer operationele research voor de optimale strategie van timing en aard van gecombineerde TB- en HIV-behandeling is belangrijk.

In landen met een hoge HIV-prevalentie is het noodzakelijk dat HIV- en TB-programma's nauw samenwerken. Intensievere opsporing van TB-patiënten kan geschieden door gecombineerde strategieën op plaatsen waar een concentratie van HIV-patiënten is, zoals patiënten die zich presenteren met respiratoire problemen bij gezondheidscentra inclusief de private sector, individuen die HIV-testcentra bezoeken, gevangenis en gezinscontacten van HIV-positieve TB-patiënten.

Voor een adequaat antwoord op de TB/HIV-problematiek is het nodig dat de gezondheidszorgsystemen in het algemeen en NTP's in het bijzonder worden ondersteund in het uitvoeren van hun taken, dat er nieuwe en verbeterde diagnostische testen worden ontwikkeld en dat verbeterde preventieve en curatieve strategieën worden geïmplementeerd.

LITERATUUR

1. Van Loenhout-Rooyackers JH, Richter C. De diagnostiek en behandeling van halskliertuberculose. Ned Tijdschr Geneeskd 2000;144:2243-7.

VERBETERING VETACCUMULATIE BIJ LIPODYSTROFIE ZONDER EFFECT OP GLUCOSETOLERANTIE

Pilotonderzoek heeft laten zien dat een nieuw middel dat de afgifte van groeihormoon stimuleert de accumulatie van buikvet bij patiënten met HIV-gerelateerde abdominale vetaccumulatie als uiting van lipodystrofie kan reduceren. Tevens verbeterde dit middel, TH9507 genaamd, het lipidenprofiel. Het had echter geen nadelig effect op de glucosetolerantie, ondanks dat 25% van de patiënten bij aanvang van het onderzoek diabetes of een verstoorde glucosetolerantie vertoonde.

Direct gebruik van groeihormoon zelf heeft weliswaar ook een gunstig effect op viscerale adipositas, maar geeft – naast andere bijwerkingen – ook een toename van insulineresistentie. Bovendien kan afname van subcutaan vet optreden waardoor perifere lipoatrofie kan verergeren.

Gebruik van groeihormoonstimulerende middelen heeft het voordeel dat een soort van autoregulatie door het lichaam plaatsvindt, waardoor er een meer fysiologische toename van groeihormoon optreedt.

In het pilotonderzoek werden 61 HIV-geïnfecteerde patiënten gerandomiseerd naar twaalf weken dagelijkse behandeling met placebo of 1 of 2 mg TH9507 subcutaan.

Gebruik van 1 mg TH9507 gaf 48% toename van de insulineachtige groeifactor 1 (IGF-1); met de dosis van 2 mg was dat 65%.

Verder reduceerde 2 mg TH9507 het vetgehalte op de romp met 9,2%, terwijl dit met placebo met 0,8% toenam.

Er werd geen verschil gezien ten aanzien van het subcutane vet. Beide doses TH9507 gaven in vergelijking met placebo een significante verbetering van het vetvrije lichaamsgewicht en van de verhouding visceraal vet versus subcutaan vet. Daarnaast was bij gebruik van de 2 mg dosis ook sprake van significante afnamen van triglyceridenconcentraties en de cholesterol/HDL-ratio ten opzichte van placebo.

Er werden geen veranderingen gezien in nuchtere glucosewaarden en twee-uurwaarden na een glucosetolerantietest.

Verder was er bij gebruik van TH9507 sprake van een trend naar een betere kwaliteit van leven.

Inmiddels is een groot multicenter fase III-onderzoek met TH9507 gestart.

AIDS 2005;19:1279-87

EFFECTIEVE REMMING HHV-8-REPLICATIE MET VALGANCICLOVIR ONGEACHT HIV-STATUS

Suppressie van de replicatie van het humane herpes virus-8 (HHV-8) met valganciclovir (Valcyte®, onder andere geïndiceerd voor CMV-retinitis bij aids) biedt wellicht mogelijkheden tot een afname of zelfs preventie van met HHV-8 geassocieerde kankers, zo blijkt uit een recent onderzoek.

Eerder had *in vitro*-onderzoek al een gunstig effect van het remmen van HHV-8-replicatie gesuggereerd en was uit observationele data gebleken dat dit de incidentie van Kaposi-sarcomen reduceert. Gerandomiseerde data waren echter nog niet bekend.

In het recente *cross-over*-onderzoek werden 26 personen zonder HHV-8-symptomen gerandomiseerd naar acht weken behandeling met eenmaal daags valganciclovir 900 mg of placebo. Vervolgens volgde na een *wash-out*-periode van twee weken de *cross-over* naar nogmaals acht weken behandeling.

Om te kunnen deelnemen aan het onderzoek moest sprake zijn van frequente orofaryngeale 'uitscheiding' van HHV-8 (in speeksel) gedurende meer dan eenderde van de dagen van de maand. In geval men HIV-positief was, diende men op stabiele antiretrovirale therapie te staan. Een exclusiecriteria was infectie met het cytomegalovirus.

Zestien deelnemers waren HIV-positief en tien waren HIV-negatief. Alle deelnemers voltooiden het onderzoek en de therapietrouw was bijna 95%. In totaal werden 3449 speekselmonsters verzameld, waarvan er uiteindelijk 3029 evalueerbaar waren.

Overall was in de met valganciclovir behandelde groep sprake van een significante 79% (van 43,1 naar 9,2%) afname in de mediane uitscheiding van HHV-8 (*odds ratio* 0,21; 95% CI 0,06-0,74, *p*=0,02). Correctie voor HIV-infectie had geen invloed op deze effectiviteit. Zowel voor HIV-positieve als HIV-negatieve personen bedroeg de afname in HHV-8-uitscheiding 64%.

Het grootste effect op de uitscheiding werd gezien na circa twee weken behandeling. Na stoppen van de behandeling keerde de mate van uitscheiding weer snel terug op het niveau van voor de behandeling.

Tussen beide groepen werd geen significant verschil in bijwerkingen gevonden. Wel was in de valganciclovirgroep sprake van een trend naar frequenter voorkomen van diarree (7 versus 4, *p*=0,50).

Infectious Diseases Society of America 43rd Annual Meeting: Abstract LB-4, 7 oktober 2005/medscape.com

THERAPEUTISCHE VACCINATIE MET HET HIV-VACCIN vCP1452 ± RG 83894

Therapeutische vaccinatie met het HIV-vaccin vCP1452 (Sanofi Pasteur) ± RG 83894 (Remune®: Immune Response Corporation), gevolgd door stoppen van de antiretrovirale therapie, genereert bij HIV-1-geïnfecteerde patiënten een HIV-1-specifieke cellulaire immuunrespons, maar is niet effectief in het handhaven van suppressie van de viral load. De vaccinatie werd goed verdragen. Dit zijn de uitkomsten van het QUEST-onderzoek.

HIV-vaccin vCP1452 is ontwikkeld als profylactisch en therapeutisch vaccin bij HIV-1-infectie en RG 83894 is bedoeld als therapeutisch vaccin tegen HIV-1.

Dit multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde fase II-onderzoek vond plaats bij 79 patiënten die mediaan twee jaar antiretrovirale therapie hadden gehad. Vier weken voor aanvang hadden zij een viral load <50 kopieën/ml. Het (mediane) aantal CD4-cellen varieerde van 719-804 cellen/μl.

De patiënten werden gerandomiseerd naar twintig weken behandeling met placebo, vierwekelijks intramusculair HIV-vaccin vCP1452 of vierwekelijks intramusculair HIV-vaccin vCP1452 plus RG 83894.

Na de immunisatieperiode van twintig weken plus vier weken antiretrovirale therapie werd de antiretrovirale behandeling stopgezet.

Vierentwintig weken later bedroeg de mediane viral load met placebo, vCP1452 en vCP1452/RG 83894 respectievelijk 3,9, 4,4 en 3,9 log₁₀ kopieën/ml. Het mediane aantal CD4-cellen bedroeg respectievelijk 656, 565 en 625 cellen/μl.

Het aantal patiënten met een viral load <50 kopieën/ml bedroeg met placebo, vCP1452 en vCP1452/RG 83894 respectievelijk 11, 4 en 0%.

Therapiefalen trad op bij respectievelijk 15, 19 en 19% van de patiënten op placebo, vCP1452 en vCP1452/RG 83894.

Na 24 weken had respectievelijk 22 en 7% van de gevaccineerde patiënten een viral load ≤1000 en <400 kopieën/ml, versus respectievelijk 15 en 2% van de patiënten op placebo.

Het aantal behandelingsgerelateerde bijwerkingen bij gebruik van placebo, vCP1452 en vCP1452/RG 83894 bedroeg respectievelijk 33, 54 en 69.

De meest voorkomende bijwerkingen waren reacties op de plaats van injecteren, spier-/botpijn en vermoeidheid.

Er werden geen ernstige behandelingsgerelateerde bijwerkingen gemeld en geen van de patiënten stopte met de behandeling vanwege bijwerkingen.

J Infect Diseases 2005;192:607-17/AIDS.com

PROTEASEREMMERS VERSTOREN *in vitro*-FUNCTIONEREN CORONAIRE ARTERIËN

Proteaseremmers (PI's) veroorzaken significante verstoring van het functioneren van coronaire arteriën, zo suggereert *in vitro*-onderzoek.

Ook in eerdere onderzoeken is een correlatie gevonden tussen het gebruik van PI's en endotheeldysfunctie. Onduidelijk is echter of er wat dit betreft verschillen zijn tussen de diverse PI's.

In het *in vitro*-onderzoek werd gekeken naar de effecten van ritonavir, amprenavir, saquinavir, indinavir en nelfinavir op de vasomotorische functies van de coronaire arteriën (van varkens).

Ritonavir en saquinavir gaven een significante reductie van de contractie van de arteriën (respectievelijk 63 en 32%). Niet-significante reducties in contractiliteit werden gezien met amprenavir en nelfinavir, terwijl indinavir hierop geen effect had.

De endotheelafhankelijke vaatverwijding was significant verstoord met ritonavir, saquinavir en amprenavir. Kleinere, niet-significante afnamen traden op bij blootstelling aan indinavir en nelfinavir. Andere significante veranderingen omvatten reductie van endotheliaal stikstofoxidesynthase (eNOS) mRNA met ritonavir, amprenavir en saquinavir, gereduceerde productie van nitriet met ritonavir en amprenavir, en verhoogde productie van superoxide anion met ritonavir en amprenavir.

De effecten van de PI's konden grotendeels worden opgeheven bij gebruik van de antioxidant SeMet.

De klinische relevantie van deze bevindingen is uiteraard nog onduidelijk. Wel suggereert het dat sommige PI's directe negatieve effecten op de vaatwand kunnen hebben, welke tot een verhoogd risico op hart- en vaatziekten zouden kunnen bijdragen. Dit is interessant in het licht van de resultaten van de D:A:D-studie, die lieten zien dat het in deze studie geconstateerde verhoogde risico op hart- en vaatziekten slechts voor een deel kon worden verklaard door combinatietherapie-geassocieerde dyslipidemie.

J Acquir Immune Defic Syndr 2005;40:12-9

FASE II-ONDERZOEK MET APLAVIROC GESTOPT VANWEGE LEVERTOXICITEIT

GlaxoSmithKline heeft de fase IIb-onderzoeken met de experimentele CCR5-remmer aplaviroc (GSK 873140) bij therapie-naïeve HIV-geïnfecteerde patiënten stopgezet omdat twee van de 250 behandelde patiënten ernstige levertoxiciteit vertoonden.

Met antiretrovirale therapie voorbehandelde patiënten hebben de mogelijkheid om door te gaan met aplaviroc in een fase III-onderzoek, met extra monitoring van levertoxiciteit.

De levertoxiciteit van aplaviroc komt onverwacht aangezien CCR5-remmers de naam hebben weinig bijwerkingen te geven.

GlaxoSmithKline/medscape.com

RECOMBINANT GLYCOPROTEÏNE 120-VACCIN IS NIET EFFECTIEF

Over het algemeen lijkt het recombinante glycoproteïne 120 (rgp 120)-vaccin geen bescherming te bieden tegen infectie met HIV, progressie van de ziekte, en de tijd tot het starten van de antiretrovirale therapie. Dit blijkt uit de follow-up van 368 personen gedurende de twee jaar na de infectie met HIV.

Er was geen verschil tussen de met het vaccin behandelde groep en de placebogroep in aantal patiënten dat binnen de 24 maanden antiretrovirale therapie nodig had (respectievelijk 44,0 en 43,4%). De viral load en het aantal CD4-cellen waren eveneens vergelijkbaar tussen beide groepen.

Bovendien vertoonden vergelijkbare aantallen patiënten in de vaccin- en placebogroep progressie naar HIV-gerelateerde klinische uitkomsten (respectievelijk 21,3 en 23,8%). Ook was er geen verschil in tijd tot het eerste klinische kenmerk.

J Infect Dis 2005;192:974-83

ENKELE DOSIS NEVIRAPINE EFFECTIEF IN VOORKOMEN MOEDER-KINDTRANSMISSIE HIV

Bij kinderen van met HIV geïnfecteerde, onbehandelde moeders biedt één enkele dosis nevirapine kort na de geboorte bescherming tegen moeder-kindtransmissie, zo blijkt uit een Zuid-Afrikaans open-label onderzoek bij 1051 kinderen. De enkelvoudige dosis nevirapine bleek minstens zo effectief als zes weken behandeling met zidovudine (siroop).

De kans op moeder-kindtransmissie was na zes weken 12,8% en na 12 weken 16,3%. Factoren die waren geassocieerd met infectie waren gebruik van zidovudine (*odds ratio* 1,8), een laag aantal CD4-cellen bij de moeder, een hoge viral load, en borstvoeding (*odds ratio* 2,2).

Na twaalf weken was er onder de kinderen die niet bij de geboorte waren geïnfecteerd sprake van 24 infecties (7,9%) in de nevirapinegroep en 41 (13,1%) in de zidovudinegroep. Potentieel nadeel van deze interventie blijft de selectie van nevirapine-resistent HIV bij kinderen bij wie de interventie faalt.

AIDS 2005;19:1289-97

Brief uit...

Normaal is gewoon

Ik ben verwend, schandelijk verwend. Zoals alle verwendende mensen neem ik het goede dat mijn richting uit komt voor vanzelfsprekend aan. Pas als de dingen niet naar wens gaan hoor je me. Dan tier en schreeuw ik dat de trottoirs schuin aflopen, dat ik mijn evenwicht verlies onder de douche, dat ik niet meer weet wat voor dag het is en wat ik vijf minuten geleden heb gedaan.

Nonchalant werp ik een blik op de bloedresultaten die ik zojuist ontving. Alles is in orde, beter dan in orde. Wat hoog moet zijn is hoog, wat laag moet zijn is laag, al bijna drie jaar is er geen vuiltje aan de lucht, nauwelijks een virusje nog detecteerbaar in mijn bloed.

Een moment denk ik aan achttien jaar geleden. Als ik toen even een blik had mogen werpen op het papiertje dat ik nu in mijn handen heb, zou ik heel wat rustiger geslapen hebben. Toen kon ik slechts fantaseren, tussen vrees en hoop onderhandelde ik met een entiteit waarvan ik dondersgoed wist dat hij niet bestond. Het waren wat besmuisde onderhandelingen, ik probeerde zo goed en zo kwaad als het kon mijn gulzigheid te camoufleren, ik wilde niet onbescheiden overkomen want seropositieven die vragen worden overgeslagen. Ik voelde me niet sterk, hoe overtroef je iets niet bestaands?

Terwijl ik het papiertje weer in de envelop doe denk ik aan Jorge en Pablo en Kees die ook zo graag gewild hadden. En ik denk aan het veel te magere maar lachende gezicht van mijn achtjarige vriendje in Bangkok. Toen ik vorige week zijn medisch dossier inkeek, trok ik bleek weg; het virus raast door zijn bloed, zijn t-vieren zijn op twee handen te tellen, hij heeft een longontsteking overleefd en een huidinfectie maar of dat weer het geval zal zijn, is nog maar de vraag. Toch wil hij ook zo graag.

Ik prop de envelop in het archief dat tegen mijn stoutste verwachtingen in begint uit te puilen, het past er bijna niet meer in, binnenkort heb ik een nieuwe folder nodig.

Verder denk ik nergens over na. Normaal is gewoon en over gewoon zul je mij niet horen. Dat rondedansje maak ik stiekem, in de badkamer met de deur goed op slot.

Han Nefkens

WELK MIDDEL, WELKE NAAM?

HIV REVERSE TRANSCRIPTASEREMMERS: NUCLEOSIDE RT-REMMERS

Generieke naam	Fabrieksnaam	Andere namen
abacavir	Ziagen®	1592U89, ABC
abacavir/ lamivudine	Epzicom™, Kivexa®	ABC/3TC
(alovudine)	(Medivir)	(MIV-310)
didanosine	Videx®, Videx e.c.®	ddl
emtricitabine	Coviracil®, Emtriva®	FTC
emtricitabine/ tenofovir	Truvada™	FTC/TDF
(elvucitabine)	-----	(ACH-126,443)
lamivudine	Epivir®	3TC
-----	(Racivir®)	(RCV)
stavudine	Zerit®	d4T
zalcitabine	Hivid®	ddC
zidovudine	Retrovir®	AZT, ZDV
zidovudine/ lamivudine	Combivir®	ZDV/3TC
zidovudine/lami- vudine/abacavir	Trizivir®	ZDV/3TC/ABC

HIV REVERSE TRANSCRIPTASEREMMERS: NON-NUCLEOSIDE RT-REMMERS

Generieke naam	Fabrieksnaam	Andere namen
(calanolide A)	-----	-----
(capravirine)	-----	(AG1549, S-1153, CPV)
delavirdine	Rescriptor®	U-90152S/T, DLV
efavirenz	Sustiva™, Stocrin®	DMP-266, EFV
(etravirine)	-----	(TMC125, R165335)
nevirapine	Viramune®	BI-RG-587, NVP
-----	-----	(GW8248)

HIV REVERSE TRANSCRIPTASEREMMERS: NUCLEOTIDE RT-REMMERS

Generieke naam	Fabrieksnaam	Andere namen
tenofovir disoproxil	Viread®	bis-POC PMPA, TDF

IMMUNOMODULATOREN

Generieke naam	Fabrieksnaam	Andere namen
interleukine-2	Proleukin®	IL-2
mycofenol mofetil	CellCept®	MMF

HIV PROTEASEREMMERS

Generieke naam	Fabrieksnaam	Andere namen
amprenavir	Agenerase®	141W94, VX-478, APV
atazanavir	Reyataz™	BMS-232632, ATV
fosamprenavir	Lexiva®, Telzir®	GW433908, FPV
indinavir	Crixivan®	MK-0639, L-735,524, IDV
lopinavir/ritonavir	Kaletra®	ABT-378/r, LPV
nelfinavir	Viracept®	AG-1343, NFV
ritonavir	Norvir®	ABT-538, RTV
saquinavir HGC	Invirase®	Ro 31-8959, SQV-H
saquinavir SGC	Fortovase®	Ro 31-8959, SQV-S
(tipranavir)	(Aptivus®)	(PNU-140690, TPV)
-----	-----	(TMC114)

MIDDELEN TEGEN VIRALE HEPATITIS

Generieke naam	Fabrieksnaam	Andere namen
adefovir dipivoxil	Preveon®, Hepsera®	-----
(clevudine)	-----	(L-FMAU)
emtricitabine	Coviracil®, Emtriva®	FTC
entecavir	Baraclude™	-----
gepegyleerd	Pegasys®	-----
interferon-α-2a		
gepegyleerd	PegIntron®	-----
interferon-α-2b		
interferon-α	Roferon®, Intron®	INF-α
lamivudine	Epivir®	3TC
ribavirine, in	Rebetol®,	-----
combinatie met	Copegus®	
interferon		
(telbivudine)	-----	(LdT)
tenofovir disoproxil	Viread®	bis-POC PMPA, TDF
(viramidine	-----	-----
(prodrug van ribavirine))		

FUSIEREMMERS

Generieke naam	Fabrieksnaam	Andere namen
enfuvirtide	Fuzeon®	T-20, ENF
(maraviroc)	-----	(UK-427,857)

OVERIGE

Generieke naam	Fabrieksnaam	Andere namen
hydroxyureum	Droxia®, Hydrea®	HU

(Middelen tussen haakjes zijn in ontwikkeling.)

Nieuwe en in voorbereiding zijnde studies

CHARM LONG-TERM FOLLOW-UP

PI: Prof. dr. Joep Lange, internist
PM: Hans Hoogeveen
RV: per centrum

Evenals voor de 2NN-studie is er voor de Charm-studie nu een long-term follow-upproject gestart waarin patiënten die in de oorspronkelijke Charm-studie waren geïnccludeerd 144 weken na het beëindigen van de studie worden geëvalueerd (dat wil dus zeggen, 144 weken na de start van de oorspronkelijke Charm-studie) om de langetermijneffectiviteit van nevirapine en Trizivir® te onderzoeken. Alleen deelnemers die op week 72 nog steeds in de follow-up van de studie zaten en nog steeds worden behandeld in het studiecentrum kunnen meedoen.

Van deelnemers die het toestemmingsformulier hebben getekend zal in twee stappen relevante klinische en laboratoriumgegevens worden verzameld, te weten: 1) cross-sectioneel tijdens het bezoek aan de kliniek wanneer het toestemmingsformulier wordt ondertekend, en 2) retrospectief over de periode tussen week 72 (het eind van de oorspronkelijke studie) en follow-upweek 144 uit de beschikbare medische dossiers. Van de patiënten die lost to follow-up of overleden zijn, zal er alleen retrospectief data worden verzameld indien de ethische commissie hier goedkeuring voor heeft gegeven.

In totaal zullen er internationaal 70 patiënten kunnen worden geïnccludeerd in vier klinieken in Frankrijk, Portugal and Zuid-Afrika. Dit retrospectieve onderzoek is op 1 november 2005 gestart; verwachte stop is 1 juni 2006.

PREPARE

PI (voor Nederland): Peter Reiss
PM (voor Nederland): Marcel Bootsma
RV: per centrum

De PREPARE-studie is een gerandomiseerde open-label studie waarin wordt gekeken of bij patiënten die in hun eerstelijns HAART-regime de AZT en 3TC vervangen door tenofovir disoproxil fumarate (TDF) en emtricitabine (FTC) minder veranderingen in de hoeveelheid vet in armen en benen optreden dan in patiënten die AZT en 3TC blijven gebruiken. Aanwijzingen hiervoor zijn tot nog toe beperkt; deze 48-weken-durende studie hoopt daarom een duidelijker antwoord op deze vraag te kunnen geven.

Ook zal in deze groepen de veranderingen in buikvet, bloedlipiden, suikerstofwisseling en botdichtheid worden vergeleken. Voor de vetbepalingen zal tijdens de studie drie keer zowel een DEXA-scan als een CT-scan worden gemaakt. Daarnaast zal de virologische effectiviteit en algehele veiligheid van de behandelingen worden gemonitord en vergeleken.

Patiënten die HIV-1-positief zijn, 18 jaar of ouder, en ten minste twee jaar behandeling met een eerstelijnsregime met onder andere AZT en 3TC gebruiken en een plasma HIV-1-RNA <50 kopieën/ml gedurende ten minste zes maanden hebben bij screening, kunnen deelnemen aan de studie. In totaal zullen er 120 patiënten worden gerandomiseerd in ongeveer vijftien ziekenhuizen in Nederland, Zwitserland, Spanje, Frankrijk en Groot-Brittannië. Momenteel wordt de studie voorbereid en vindt de selectie van de ziekenhuizen plaats. De eerste patiënt zal naar verwachting in januari 2006 worden geïnccludeerd.



Nevirapine en efavirenz: vergelijking van effectiviteit in de vroege fase van de behandeling en bij patiënten met een gevorderde HIV-1-infectie

Het 2NN-onderzoek heeft aangetoond dat het verschil in effectiviteit tussen nevirapine (NVP) en efavirenz (EFV) in het eerste jaar van behandeling gering is. In aanvullende analyses is gekeken naar de vroege effectiviteit van NVP, EFV en de combinatie NVP + EFV. Tevens is er gekeken naar de effectiviteit van NVP en EFV bij patiënten die starten in een gevorderd stadium van HIV-1-infectie.

Vroege effectiviteit van NVP en EFV¹

Een snelle daling van de plasma viral load (pVL) in de eerste weken van antiretrovirale behandeling is essentieel om de selectie van resistente HIV-stammen te voorkómen.

Voor de vergelijking van de vroege effectiviteit van NVP, EFV en NVP + EFV werd de *viral decay constant* (VDC) berekend, welke een maat is voor de snelheid waarmee de pVL daalt. In dit onderzoek werden patiënten geïncludeerd die gedurende de eerste twee weken de hun toegewezen behandeling bleven gebruiken en waarvan ten minste twee viral load-bepalingen beschikbaar waren. De groep die eenmaal daags NVP kreeg en de groep die tweemaal daags NVP kreeg werden voor deze analyse gecombineerd, omdat beide groepen de eerste twee weken 200 mg NVP eenmaal daags kregen. Alle bepalingen tot en met de eerste bepaling met een pVL <50 kopieën/ml werden gebruikt. De mediane VDC (log₁₀ kopieën/dag; interkwartiel *range*) was in alle groepen in de eerste week hoger dan in de tweede week (tabel 1). Een hoge VDC in de eerste week was gecorreleerd met een lage VDC in de tweede week (Spearman's coëfficiënt: -0,22, p<0,001). Dit wijst erop dat de VDC in de tweede week afhankelijk was van de hoeveelheid virus die in de eerste week geklaard werd. De VDC over de beide weken samen verschildte niet tussen de behandelingsgroepen (p=0,109).

Patiënten met een baseline pVL >100.000 kopieën/ml hadden een 8,7 maal hogere kans op een hoge VDC (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI): 6,2-12,3, p<0,001) dan patiënten met een pVL ≤100.000 kopieën/ml. Patiënten in Zuid-Afrika hadden een significant lagere kans op een

Tabel 1: *Viral decay constant*

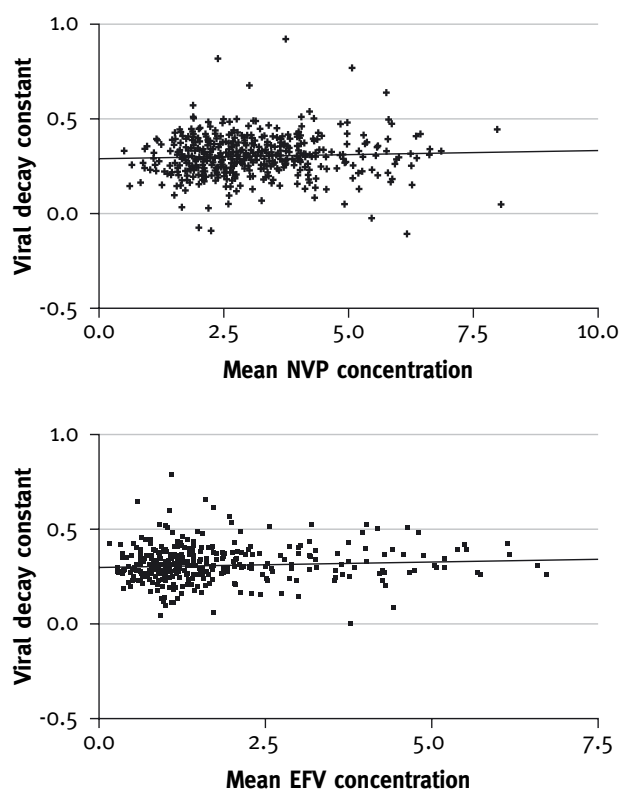
	Week 1	Week 2	Beide weken samen
NVP	0,47 (0,37-0,59)	0,15 (0,09-0,23)	0,30 (0,25-0,36)
EFV	0,51 (0,43-0,60)	0,13 (0,07-0,21)	0,31 (0,27-0,37)
NVP + EFV	0,49 (0,39-0,59)	0,15 (0,10-0,21)	0,30 (0,27-0,36)

hoge VDC (*odds ratio* 0,7, 95%-BI 0,4-1,0) dan patiënten in Europa/Verenigde Staten/Canada. Binnen de regio's waren geen verschillen tussen de behandelingsgroepen. Geslacht, leeftijd, baseline, CD4-aantallen en ziektestadium waren niet geassocieerd met de VDC.

Er waren geen aanwijzingen dat patiënten met een hoge VDC een kleinere kans hadden op falen tijdens de behandeling dan patiënten met een lage VDC (*hazard ratio* 0,8, 95%-BI 0,6-1,2, p=0,253). Ook was er geen relatie tussen de C_{min} van NVP of EFV en de VDC (figuur 1).

Effectiviteit bij patiënten met een gevorderde HIV-1-infectie²

In een tweede analyse werd gekeken naar de kans op virologisch falen in relatie tot het aantal CD4-cellen en de viral load bij aanvang van de behandeling. Van virologisch falen was sprake als de viral load nooit tot <400 kopieën/ml daalde, of



Figuur 1: *Viral decay constant* in relatie tot de plasmaconcentraties van NVP en EFV

Tabel 2: Risico op virologisch falen in relatie tot de CD4-waarden en de viral load bij aanvang van behandeling

CD4	pVL	<400 kopieën/ml				<50 kopieën/ml			
		NVP		EFV		NVP		EFV	
		N	Falen*	N	Falen	P-waarde	Falen	P-waarde	Falen
<25	Allen	73	38%	47	28%	0,259	44%	0,232	32%
	<100.000	25	32%	16	19%	0,353	36%	0,446	25%
	≥100.000	48	42%	31	32%	0,455	48%	0,355	35%
25-199	Allen	239	24%	160	26%	0,767	40%	0,593	38%
	<100.000	135	21%	81	25%	0,562	33%	0,975	32%
	≥100.000	104	28%	79	27%	0,801	49%	0,332	43%
≥200	Allen	295	26%	193	25%	0,740	31%	0,496	28%
	<100.000	256	27%	166	25%	0,580	29%	0,651	28%
	≥100.000	39	21%	27	26%	0,495	41%	0,507	30%

*Percentage dat virologisch faalde (Kaplan Meier-schatting).

in twee opeenvolgende bepalingen steeg tot >400 kopieën/ml nadat deze eerder ondetecteerbaar was. Het risico werd berekend voor patiënten met <25 CD4-cellen/mm³, 25-199 cellen/mm³ en ≥200 cellen/mm³. Voor de viral load werd de grens gelegd bij 100.000 kopieën/ml.

De kans op virologisch falen was hoger bij een viral load >100.000 kopieën/ml. Dit gold voor alle CD4-strata in zowel de NVP- als in de EFV-groep, met uitzondering van de NVP-groep met ≥200 cellen/mm³ (tabel 2). Er waren geen statistisch significante verschillen tussen NVP en EFV; ook niet na correctie voor leeftijd, geslacht, geografisch gebied of CDC-classificatie bij aanvang van de behandeling. Deze conclusie geldt ook bij het gebruik van 50 kopieën/ml als ondergrens.

Alhoewel de verschillen niet significant zijn, lijkt het er op dat de kans op virologisch falen bij <25 CD4-cellen bij een EFV-regime lager is dan bij een NVP-regime. Ook zijn de verschillen tussen beide viral load-strata met betrekking tot het percentage patiënten dat faalt bij EFV kleiner dan bij NVP.

In tabel 3 wordt de toename van het aantal CD4-cellen weer-gegeven, onderverdeeld naar viral load en CD4-waarden bij aanvang van de behandeling. Alleen in de groep met <25 CD4-cellen/mm³ werd een statistisch significant verschil gevonden tussen NVP en EFV, met een grotere stijging voor EFV.

Tabel 3: Toename van het aantal CD4-cellen/mm³ per CD4- en pVL-stratum

CD4-stratum	NVP		EFV		P-waarde
	N	Toename (ikr)	N	Toename (ikr)	
<25	73	160 (100-210)	47	195 (150-230)	0,020
25-199	25	160 (100-240)	16	145 (70-230)	0,227
≥200	48	170 (80-290)	31	160 (70-280)	0,492
pVL-stratum					
<100.000	416	160 (90-260)	263	150 (70-155)	0,511
≥100.000	191	180 (110-260)	137	180 (100-240)	0,842

ikr = interkwartiel range

Conclusies

Het 2NN-onderzoek liet voor de totale onderzoekspopulatie geen statistisch significante verschillen zien in de effectiviteit van NVP en EFV. Het onderzoek toonde ook aan dat het combineren van beide middelen geen hogere effectiviteit oplevert, maar wel meer bijwerkingen geeft. Bovenstaande analyses zijn in lijn met deze bevindingen.

- De initiële daling van de viral load over de eerste twee weken versilde niet tussen NVP en EFV, en combineren verhoogde de vroege effectiviteit niet.
- Ook bij patiënten met een gevorderde HIV-1-infectie waren er geen grote verschillen in effectiviteit tussen beide middelen. Alleen bij patiënten <25 CD4-cellen/mm³ lijkt er een voordeel voor EFV te zijn, alhoewel door het geringe aantal patiënten in deze groep geen statistische significantie werd bereikt.
- Het herstel van het afweersysteem – uitgedrukt als stijging van het aantal CD4-cellen – versilde niet tussen beide middelen behalve bij patiënten met <25 CD4-cellen/mm³, waar er een significant voordeel voor EFV werd gezien.

NVP en EFV zijn derhalve beide zeer effectieve middelen als onderdeel van de behandeling van een HIV-1-infectie in een brede patiëntengroep.

F. van Leth, arts-epidemioloog, KNCV Tuberculosefonds, Den Haag

Literatuur

1. Leth F van, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2005;38(3):296-300.
2. Leth F van, et al. AIDS 2005;19:463-71.

Voor productinformatie zie elders in deze uitgave.



Resultaten

In deze rubriek worden de interim- of eindresultaten beschreven die inmiddels van een aantal studies bekend zijn.

ARES

Resultaten van de Antiretrovirale Regimes Evaluatie Studie

S.H. Lowe^{1,2}, A.M.J. Wensing^{3,4}, E.A.M. Hassink¹, R.W. ten Kate⁵, C. Richter⁶, G. Schreijf⁷, P.P. Koopmans⁸, J.R. Juttman⁹, I. van der Tweel¹⁰, J.M.A. Lange^{1,2}, J.C.C. Borleffs⁴

¹International Antiviral Therapy Evaluation Center (IATEC) en ²Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, Tropical Medicine and AIDS, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, ³Eijkman Winkler Institute, Department of Medical Microbiology, Division of Virology en ⁴Department of Internal Medicine, Division of Internal Medicine en Infectious Diseases, University Medical Center Utrecht, Utrecht, ⁵Kennemer Gasthuis, Department of Internal Medicine, Haarlem, ⁶Rijnstate Hospital, Department of Internal Medicine, Arnhem, ⁷University Hospital Maastricht, Department of Internal Medicine, Maastricht, ⁸University Medical Centre Nijmegen, Department of Internal Medicine, Nijmegen, ⁹St Elisabeth Hospital, Department of Internal Medicine, Tilburg, ¹⁰Centre for Biostatistics, Utrecht University, Utrecht

INTRODUCTIE

De ARES-studie is uitgevoerd om de antivirale effectiviteit en verdraagbaarheid van twee eenmaaldaagse (1dd) regimes te vergelijken met een veelgebruikt tweemaaldaags (2dd) regime. Met regimes die bestaan uit minder pillen en die maar eenmaal daags hoeven te worden ingenomen, wordt mogelijk een betere therapietrouw bereikt. Een betere therapietrouw draagt weer bij tot een betere onderdrukking van het HIV-1-virus en een verminderde kans op het ontstaan van resistente virussen.

METHODE

ARES is een gerandomiseerde, open-label, multi-center studie die de effectiviteit en veiligheid van drie antiretrovirale regimes vergelijkt, namelijk:

- A: nelfinavir 1250 mg 2dd, didanosine 400/250 mg 1dd en stavudine 40/30 mg 2dd;
- B: nevirapine 400 mg 1dd, didanosine 400/250 mg 1dd en lamivudine 300 mg 1dd;
- C: saquinavir *soft gelatin capsules* (sgc; Fortovase[®]) 1600 mg 1dd, ritonavir 100 mg 1dd, didanosine 400 of 250 mg 1dd en lamivudine 300 mg 1dd.

Ten tijde van de ontwikkeling van het protocol werd een regime van de proteaseremmer (PI) nelfinavir in combinatie met twee nucleoside reverse transcriptaseremmers beschouwd als een standaard HAART-regime voor mensen die starten met therapie.

Het primaire doel was om een vergelijking te maken tussen het 2dd PI-bevattende regime (arm C) en de andere twee regimes na 48 en 96 weken binnen de groep deelnemers die een plasma viral load onder de detectiegrens hadden. Het secundaire doel was om arm A en B te vergelijken met C met betrekking tot a) de tijd tot de eerste keer een plasma viral load (pVL) onder de detectiegrens (50 kopieën/ml), b) virologisch falen, c) falen op de behandeling en d) veranderingen in het aantal CD4⁺-cellen. Deelnemers werden gerekruteerd uit zeven Nederlandse ziekenhuizen en gaven allen schriftelijk *informed consent*.

RESULTATEN

In totaal namen 71 patiënten deel aan de studie. Met uitzondering van CD4-aantallen waren de baselinenkenmerken gelijkwaardig in de drie groepen (zie tabel 1).

Tabel 1. Baselinenkenmerken van de patiënten in de armen A, B, en C

Characteristic	Treatment arm		
	A	B	C
Number of patients	26	22	23
Mean age, years (SD)	42.3 (9.8)	35.8 (5.5)	37.4 (11.6)
Number male/female (%)	20/6 (77/23)	18/4 (82/18)	21/2 (91/9)
Number with CDC A/B/C (%)	16/5/5 (62/19/19)	12/5/5 (54/23/23)	16/3/4 (70/13/17)
Median plasma HIV-1 RNA (log ₁₀ copies/mL) (IQR)	5.1 (4.7-5.4)	5.0 (5.0-5.3)	4.8 (4.5-5.0)
Median CD4 (cells/μL) (IQR)	190 (110-261)	115 (20-210)	300 (120-460)

Arm A: nelfinavir, didanosine, stavudine; arm B: nevirapine, didanosine, lamivudine 1dd; arm C: saquinavir sgc, ritonavir, didanosine, lamivudine 1dd. CDC = Centers for Disease Control and Prevention; IQR = 25-75% interquartile range

In tabel 2 zijn alle week-48-resultaten weergegeven. Na 48 weken therapie was het percentage patiënten met een plasma HIV-1-RNA-concentratie (pVL) <50 kopieën/ml volgens de *intention-to-treat*-analyse respectievelijk 42,3, 50,0 en 56,5% in arm A, B en C. De tijd totdat de pVL voor de eerste keer <50 kopieën/ml was, was significant korter in arm C. Patiënten in arm B hadden signi-

ficant meer progressie naar CDC-events. Deze verschillen worden mogelijk veroorzaakt door verschillen in baselinekenmerken van de groepen (zie tabel 1). Bijwerkingen waren het minst in arm C, en in arm A gebeurden meer events die associaties vertoonden met mitochondriale toxiciteit. De toename in CD4-cellen was vergelijkbaar over de verschillende armen.

Tabel 2. Week-48-resultaten: effectiviteit (virologie en immunologie), ernstige bijwerkingen, nieuwe CDC-events en permanente veranderingen in gerandomiseerde therapie (ITT)

	Treatment arm			P value comparison with A
	A (n=26)	B (n=22)	C (n=23)	
Virological efficacy				
Percentage with pVL <50 copies/mL	42.3	50.0	56.5	A vs. B: .25 A vs. C: .33
Virological failure, number (%)	13 (50.0)	10 (45.5)	9 (39.1)	A vs. B: .75 A vs. C: .45
Treatment failure, number (%)	17 (65.4)	12 (54.6)	11 (47.8)	A vs. B: .44 A vs. C: .22
Immunological efficacy				
Mean increase CD4 count (cells/ μ L)	117	196	168	A vs. B: .41 A vs. C: .21
Serious adverse events				
Number of serious clinical adverse events	7	12	6	
Number of patients with one or more serious clinical adverse events (%)	6 (23.1)	8 (36.4)	3 (13.0)	A vs. B: .31 A vs. C: .37
Number of serious laboratory adverse events	8	10	3	
Number of patients with one or more serious laboratory adverse events (%)	7 (26.9)	5 (22.7)	2 (8.7)	A vs. B: .74 A vs. C: .10
Number of patients with one or more serious adverse events (%)	8 (30.8)	12 (54.6)	4 (17.4)	A vs. B: .10 A vs. C: .28
New CDC events				
Number of new CDC category B events	0	9	5	
Number of new CDC category C events	2	6	0	
Number of patients with one or more new CDC events (%)	2 (7.7)	9 (40.9)	4 (17.4)	A vs. B: .02 A vs. C: .55
Change of allocated therapy				
Number of patients with permanent change of allocated regimen (%)	15 (57.7)	11 (50)	7 (30.4)	A vs. B: .81 A vs. C: .10
Reason for change of regimen, number	15	13 ^a	7	
Virological failure	1	7 ^a	0	
Adverse events	9	5 ^a	3	
Clinical progression of HIV	1	1 ^a	0	
Low drug levels	2	0	0	
Lost to follow-up	1	0	2	
Patient withdrawal	1	0	0	
Interaction with co-medication	0	0	1	
Start with different regimen	0	0	1	

Arm A: *nelfinavir, didanosine, stavudine*; arm B: *nevirapine, didanosine, lamivudine 1dd*; arm C: *saquinavir sgc, ritonavir, didanosine, lamivudine 1dd*. CDC = Centers for Disease Control and Prevention; ITT = intention to treat

^aEén patiënt had tegelijkertijd klinische progressie van een HIV-gerelateerde ziekte, hepatitis, en virologisch falen.

CONCLUSIE

Er zijn geen statistisch significante verschillen in effectiviteit tussen de twee eenmaaldaagse regimes en het tweemaaldaagse regime. Arm C heeft mogelijk een betere virologische respons en is minder toxisch dan de armen A en B.

N.B.: De oorspronkelijke ARES-studie bestond uit vier armen en zou 96 weken duren. Om diverse redenen is de vierde arm al vrij vroeg gestopt en is de hele studie na 48 weken (in plaats van na 96 weken) gestopt. Deze aspecten komen uitgebreid aan bod in het artikel over de ARES-studie dat binnenkort verschijnt in *HIV Clinical Trials*.

IVIG

Intraveneuze immunoglobulinen (IVIG)-behandeling voor de modulatie van immuunactivatie in humaan immunodeficiënte virus type-1-geïnfecteerde therapieën individuen

Hyperactivatie van het immuunsysteem wordt als een belangrijke oorzaak gezien van het verlies van CD4⁺-T-cellen tijdens chronische HIV-1-infectie. Intraveneuze immunoglobulinen (IVIG) worden veelvuldig en veilig gebruikt bij een aantal auto-immuunziekten die worden gekenmerkt door een hoge mate van immuunactivatie. In deze *proof-of-concept*-studie keken we of IVIG ook in chronische HIV-1-infectie de immuunactivatie kon verminderen, en zo ja, of dit effect zou hebben op CD4⁺-T-celgetal en plasma HIV-1-RNA.

Om dit te kunnen onderzoeken includeerden we zes chronisch HIV-1-geïnfecteerde patiënten die nog nooit antiretrovirale therapie

hadden gebruikt. Deze behandelden we met IVIG (0,4 g/kg) op week 0 en 4, met een follow-up van twaalf weken na de tweede gift. We keken vervolgens naar plasma HIV-1-RNA, T-celaantallen en T-celactivatie op dag 0, 1 en 4 en week 1, 2, 4, 6, 8 en 16.

Bij aanvang van de studie hadden de patiënten een mediaan CD4⁺-T-celgetal van 300 (range 200-460) x 10⁶/l en een plasma HIV-1-RNA van 5,0 (range 3,2-5,2) log₁₀ kopieën/ml. Na IVIG-toediening zagen we dat de IgG-plasmaspiegels een piek vertoonden gedurende de eerste dagen na toediening en dat ze binnen een week weer op de uitgangswaarden terug waren. We zagen een afname in het percentage geactiveerde (CD38+ HLA DR+) CD4⁺- en CD8⁺-T-cellen, zonder dat we effect zagen op het aantal delende cellen, gemeten als Ki67-expressie. Het CD4⁺-T-celgetal steeg licht, wat significant was op dag 4 (mediaan +55 cellen, range 0-150, p=0,043). Het plasma HIV-1-RNA steeg licht tijdens de eerste dagen na IVIG-infusie, wat statistisch alleen significant was op dag 1 (mediaan +0,13 log₁₀, range 0,01-0,55, p=0,028). Al deze parameters keerden terug naar hun uitgangswaarden binnen een week na infusie.

CONCLUSIE

In deze HIV-1-geïnfecteerde patiënten veroorzaakte IVIG-behandeling een tijdelijke afname van T-celactivatie en een toename van het CD4⁺-T-celgetal, ondanks een toename in plasma HIV-1-RNA. De toename in plasma HIV-1-RNA zou het gevolg kunnen zijn van een veranderde klaring van HIV-viruspartikels uit het bloed. Onze resultaten ondersteunen de hypothese dat T-celactivatie, meer dan HIV-1-infectie zelf, het verlies van CD4⁺-T-cellen veroorzaakt en suggereren dat immuunmodulerende therapie in HIV-1-infectie inderdaad werkzaam zou kunnen zijn.

ONDERZOEK GERICHT OP ANTIRETROVIRALE MIDDELEN

Naam studie	Inclusiecriteria	Omschrijving studie	Totaal geïncludeerd (deelnemende centra) Totaal te includeren	Startdatum/ Stopdatum	CI, PI, SI, PM, RV, VC, V*
2NN long-term follow-up	- deelnemers aan 2NN die op week 48 nog steeds in de follow-up van de studie zaten en nog steeds worden behandeld in het studiecentrum	<p>Een retrospectief project waarin patiënten die in de oorspronkelijke 2NN-studie geïncludeerd waren 96 weken na het beëindigen van de studie worden geëvalueerd (dat wil dus zeggen, 144 weken na de start van de oorspronkelijke 2NN-studie) om de langetermijneffectiviteit van nevirapine en efavirenz in combinatie met d4T en 3TC te onderzoeken. Van deelnemers die het toestemmingsformulier hebben getekend zal in twee stappen relevante klinische en laboratoriumgegevens worden verzameld, te weten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) cross-sectioneel tijdens het bezoek aan de kliniek wanneer het toestemmingsformulier wordt ondertekend, en 2) retrospectief over de periode tussen week 48 (het eind van de oorspronkelijke studie) en follow-upweek 144 uit de beschikbare medische dossiers. Van de patiënten die lost to follow-up of overleden zijn, zal er alleen retrospectief data worden verzameld indien de ethische commissie hier goedkeuring voor heeft gegeven. 	Totaal internationaal te includeren: 750 patiënten (in 50 klinieken wereldwijd)	Start: 1 juli 2004 Stop: 1 juni 2006	PI: Prof. dr. Joep Lange, internist PM Nederland: Lia Dam/ Hans Hoogeveen

Naam studie	Inclusiecriteria	Omschrijving studie	Totaal geïncludeerd (deelnemende centra) Totaal te includeren	Startdatum/ Stopdatum	CI, PI, SI, PM, RV, VC, V*
<p>D:A:D <i>Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs</i></p>	<p>- behandeling met HAART en participatie in een cohort voor HIV-geïnfec-teerden</p>	<p>D:A:D is een internationale, prospectieve multi-cohortstudie. Doel is de incidentie van myocardinfarcten te onderzoeken in HIV-geïnfec-teerden die antiretrovirale behandeling krijgen om een eventueel verband tussen die twee aan te kunnen tonen. Wereldwijd participeren 11 cohorten in het onderzoek. Om de vraagstelling van dit onderzoek te kunnen beantwoorden, zijn 30.000 patiëntjaren nodig; dit aantal is met de eerste groep van 23.437 geïncludeerde patiënten inmiddels ruim overschreden (D:A:D cohort I). Vanuit Nederland participeert het voormalige ATHENA-cohort in D:A:D. Om het oorspronkelijke cohort aan te vullen en de bijwerkingen van nieuwere antiretrovirale middelen die recenter in gebruik zijn, genomen beter in kaart te kunnen brengen, zijn er inmiddels nog ruim 12.000 patiënten geïncludeerd uit de deelnemende centra in D:A:D cohort II.</p> <p>De cohorten worden gesuperviseerd door een <i>Steering Committee</i> met afvaardiging vanuit alle cohorten, de EMEA en de farmaceutische industrie.</p> <p>Twee artikelen zijn momenteel <i>in press</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Thiébaud R, El Sadr W, Fris-Møller N et al for the 'Data Collection of Adverse events of anti-HIV Drugs' (D:A:D) study group. Predictors of hypertension and changes of blood pressure in HIV-infected patients. <i>Antivir Ther</i> 2005. - Law MG, Fris-Møller N, El-Sadr WM et al for the D:A:D Study Group. The use of the Framingham Equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: Comparison with observed events in the D:A:D study. <i>HIV Med</i> 2005. <p><i>Meer informatie is te vinden op http://www.cphiv.dk.</i></p>	<p>Totaal internationaal geïncludeerd in cohort I: 23.437 patiënten (±95.000 patiëntjaren) Totaal internationaal geïncludeerd in cohort II: ±12.900 patiënten</p>	<p>Start: maart 2000 Stop inclusie 1^e fase: maart 2002 Inclusie 2^e fase: gaande Stop: vooralsnog onbe-paald</p>	<p>PI Nederland: Dr. Peter Reiss, internist Coördinatie: CHIP (<i>Copenhagen HIV Programme</i>)</p>
<p>ESPRIT</p>	<p>- ≥300 CD4⁺-cellen/mm³ - gebruik/start van antiretrovirale therapie; geen hydroxyurea - geen auto-immuunaandoening (waaronder de ziekte van Crohn en psoriasis) - >1 jaar geen ziekteactiviteit in geval van aids-definiërende (C-event, CDC 1993) en enkele andere ernstige ziekten (waaronder de ziekte van Hodgkin)</p>	<p>Subcutaan IL-2, 7,5 MIU zdd, toegevoegd aan de antiretrovirale therapie gedurende 5 dagen in 3 cycli met 8 weken tussen de cycli. Randomisatie naar al dan niet toevoegen van IL-2 in de verhouding 1:1. Na de initiële 3 cycli herhaling cycli IL-2 op geleide van de CD4-respons (als CD4-cel-aantal zakt beneden 1000 cellen/mm³ of beneden 2 maal de baselinewaarde). De inclusie is inmiddels gesloten. <i>Informatie op internet: www.espritstudy.org.</i></p>	<p>Totaal internationaal geïncludeerd: 4150 patiënten Totaal in Nederland geïncludeerd: 54 patiënten (AMC (7), OLVG locatie Prinsengracht (16), MC Jan van Goyen (9), St. Elisabeth zhs Tilburg (15), KG Haarlem (4), AZ Groningen (3))</p>	<p>Start inclusie (Nederland): augustus 2000 Stop inclusie: 30 mei 2003 Stop: 30 mei 2007</p>	<p>CI Nederland: Dr. Peter Reiss, internist PM Nederland: Lieselotte Posthuma de Boer Consulent medische vragen: Joost Vermeulen, arts Coördinerend RV: Nicolette Hulshoff RV: per centrum</p>

FREE**FREE of Inconvenience,
Toxicity and Pill burdens**

- HIV-1-geïnfecteerde volwassenen
- therapiepatief
- ≥ 18 jaar
- viral load ≥ 30.000 kopieën/ml
- CD4-celaantal ≤ 350 cellen/mm³ bij screening

Een strategisch, gerandomiseerd, multi-center, open-label onderzoek waarbij primair de effectiviteit en veiligheid wordt onderzocht van een vroege switch van Combivir®/Kaletra® naar Trizivir® op geleide van de viral load. Patiënten die in aanmerking komen voor deelname starten met de combinatie Combivir/Kaletra.

Alle deelnemers beginnen met dezelfde behandeling. Hierbij worden zij gedurende de eerste 6 maanden nauwgezet gevolgd, onder andere voor wat betreft de viral load, het CD4-aantal en een aantal andere parameters. Indien na minimaal 12 weken behandeling, doch niet later dan 24 weken, de viral load 2 maal achter elkaar is gedaald tot ondetecteerbaar niveau, dan wordt de deelnemer gerandomiseerd. Randomisatie vindt plaats naar 2 behandelgroepen: de eerste groep gaat door met de Combivir/Kaletra-behandeling, terwijl de tweede groep overgaat naar behandeling met Trizivir. Randomisatie vindt plaats via een van tevoren willekeurig bepaalde volgorde.

Deelnemers die na randomisatie één of meerdere verhoogde lipiden- en/of glucosewaarden hebben, zullen de Kaletra-bevallende therapie stoppen en doorgaan met Trizivir.

Naast de primaire vraagstelling zal er ook worden gekeken naar kwaliteit van leven, therapiegemak en therapietrouw. Inmiddels is de studie uitgebreid met resistentieonderzoek. Wanneer er sprake is van therapiefalen zal er bij de betreffende patiënt resistentieonderzoek plaatsvinden.

Totaal geïncludeerd: 170 patiënten
Totaal te includeren: 210 patiënten in 12 Nederlandse ziekenhuizen en 1 Belgisch ziekenhuis

Start: februari 2003
Stop inclusie: december 2005
Stop: 2 jaar na inclusie van de laatste patiënt

PI: Dr. Clemens Richter, internist Rijnstate zhs
SI: Nienke Langebeek MSc, Rijnstate zhs

HBV-HIV

- gedocumenteerde HIV-infectie
- HIV-therapiepatief
- HBV-positief
- $> 10^6$ HBV-DNA kopieën/ml
- geen verdere leverafwijkingen

Op dit moment zijn alfa-interferon, lamivudine en adefovir de enige geregistreerde middelen die bij een hepatitis B (HBV)-infectie gebruikt worden. Tenofovir en emtricitabine hebben beide aangetoonde activiteit tegen zowel het HIV-virus als het HBV-virus, maar zijn voor HBV-infectie nog niet geregistreerd. In deze open-label studie wordt gekeken of emtricitabine alleen of in combinatie met tenofovir een betere behandeling is voor een coïnfectie met HIV/HBV. De volledige behandeling zal bestaan uit arm 1: zidovudine, emtricitabine en efavirenz, en arm 2: tenofovir, emtricitabine en efavirenz.

Van de in totaal 24 te includeren deelnemers zullen de eerste 16 (8 in iedere arm) gevraagd worden om in de eerste 3 maanden frequent HBV-DNA te laten testen, zodat we de daling van het HBV-DNA in het bloed goed in kaart kunnen brengen. De duur van de studie zal in totaal 48 weken bedragen. Alle patiënten krijgen 3 jaar de kans om deze therapie te blijven volgen.

Totaal geïncludeerd: 8 patiënten (AMC (2), Rijnstate zhs (3), HIV-NAT Thailand (3))
Totaal te includeren: 24 patiënten (Nederland (AMC, OLVG, Rijnstate zhs) en Thailand (HIV-NAT))

Start: januari 2004
Stop: december 2007

PI: Prof. dr. Joep Lange, internist
CI's: Dr. Jan Prins, internist; Katalin Pogány, internist; Dr. Ferdinand Wit; Dr. Kiat Ruxungtham, HIV-NAT, Bangkok
Coördinator Thailand: Saskia Aular, HIV-NAT, Bangkok
PM: Engelen Septer-Bijleveld
Financiële sponsor: Gilead

MAN2

Mycophenol mofetil in Antiretroviral Naïve patients (2)

& substudie

MYOCARDH

Effects of Mycophenolate Mofetyl (MMF) on Surrogate markers for Cardiovascular Disease in HIV-1-infected patients

- chronische HIV-1-infectie
- therapie-naïef, geen indicatie voor antiretrovirale behandeling
- CD4-celaantal >250 en <450 cellen/mm³
- viral load >10.000 kopieën/ml

MAN2 is een multi-center, gerandomiseerde, open-label studie, waarbij patiënten worden gerandomiseerd naar MMF 2dd 500 mg gedurende 48 weken versus geen behandeling.
Bij HIV-1-infectie is er sprake van een chronische hyperactivatie van het immuunsysteem. Deze hyperactivatie wordt beschouwd als de belangrijkste oorzaak van het verlies van CD4⁺-T-cellen. Daarnaast vermenigvuldigt HIV zich met name in geactiveerde CD4⁺-T-cellen. In deze studie wordt getracht de activatie van het immuunsysteem te remmen met MMF om zo het verlies aan CD4⁺-T-cellen tegen te gaan. In eerdere studies waarin MMF in deze dosering werd gegeven aan HIV-1-geïnfecteerde patiënten werden geen bijwerkingen van MMF gemeld. In deze studie wordt MMF gebruikt zonder antiretrovirale medicatie. Indien de behandeling effectief is, zou de start van antiretrovirale therapie uitgesteld kunnen worden.
MYOCARDH is een substudie van MAN2, in samenwerking met de afdeling Vasculaire Geneeskunde van het AMC, waarin wordt gekeken naar de effecten van behandeling met MMF op een aantal surrogaatmarkers die geassocieerd zijn met het ontstaan van hart- en vaatziekten. Deelnemers aan de substudie hebben geen extra studiebezoeken.

Totaal geïncludeerd: 11 patiënten (AMC)
Totaal gescreend: 14 patiënten (AMC)
Totaal nationaal te includeren: 90 patiënten (AMC, Haga zhs locatie Leyenburg, KG Haartem, OLVG)

Start: maart 2005

PI hoofdstudie: Dr. Jan Prins, internist; Dr. Robert Kauffmann, internist Haga zhs; Dr. Robin Soetekouw, internist KG; Dr. Kees Brinkman, internist OLVG
SI hoofdstudie: Joost Vermeulen, arts
RV: Marian Nievaard
PI MYOCARDH substudie: Dr. Erik Stroes, AMC, afd. Vasculaire Geneeskunde
SI substudie: Sander van Leuven, arts-onderzoeker AMC, afd. Vasculaire Geneeskunde

MEDICLAS

Metabolic Effects of Different Classes of Antiretrovirals

- antiretrovirale therapie-natieve mannen
- indicatie voor het starten van antiretrovirale therapie

Een gerandomiseerd prospectief onderzoek naar metabole bijwerkingen bij initiële antiretrovirale therapie. De volgende regimes worden vergeleken: lopinavir-ritonavir + Combivir[®] en lopinavir-ritonavir + nevirapine (NRTI-sparend). Voor start van de therapie en 3, 12 en 24 maanden daarna worden lichaamsvetverdeling en botdichtheid (BIA, CT en DEXA), lipidspectrum, mitochondriaal DNA (PBMC's en vetbiopten) en vaatmetingen verricht. Daarnaast wordt in een subgroep van 16 personen naar insulinegevoeligheid gekeken middels een hyperinsulinemische euglykemische clamp en microvasculaire metingen. Doel is enerzijds prospectief inzicht te krijgen in het optreden van diverse aspecten van metabole bijwerkingen en anderzijds een NRTI-bevattende met een NRTI-sparende therapie te vergelijken.

Totaal geïncludeerd: 50 patiënten (10 centra in Nederland; 1 in London, 1 in Helsinki en 1 in Barcelona)

Start: januari 2003
Stop inclusie: 1 juli 2005
Stop: 2 jaar na inclusie laatste deelnemer

PI's: Prof. dr. Sven Danner, internist VUMC; Dr. Peter Reiss, internist
CI's: Dr. Michiel van Agtmael, internist VUMC; Prof. dr. Hans Sauerwein, internist-endocrinoloog
SI: Marit van Vonderen, internist VUMC
Coördinerend RV's: Ingrid Knufman, VUMC, Nicolette Hulshoff
RV: per centrum

NILE

Nevirapine Intensive Lipid Evaluation

- ten minste 6 maanden virologisch stabiel (<50 kopieën/ml) bij behandeling met AZT+3TC+abacavir of Trizivir®

Een explorerende, fase IV, open-label, eenarmige, niet-gerandomiseerde studie om de mechanismen te onderzoeken waardoor nevirapine de HDL-cholesterolconcentratie in het bloed doet verhogen en om inzicht te krijgen in het mogelijk gunstige effect van deze verhoging op de conditie van het vaatstelsel.

De studiemedicatie zal bestaan uit toevoeging, gedurende 6 maanden, van nevirapine aan de antiretrovirale behandeling van alleen AZT+3TC+abacavir of Trizivir. Patiënten zullen uitgebreid worden gescreend voor start van intensivering van de behandeling met nevirapine en op week 2, 4, 6, 12 en 24 na start van de toevoeging van nevirapine aan het behandelingsregime. Bij start van de nevirapine-toevoeging en op week 6 is er een dagopname met meerdere bloedafnames gedurende de dag om de HDL-kinetiek te bestuderen.

NILE is ontworpen met het doel inzicht te krijgen in het mechanisme dat ten grondslag ligt aan het in eerdere studies (Atlantic, 2NN) vastgestelde HDL-cholesterol-afhankelijke effect van nevirapine. Niet alleen zou dit van belang kunnen zijn voor de keuze van initiële therapie bij HIV-1-infectie, en dan met name bij patiënten met een verhoogd a-priori risico op hart- en vaatziekten, maar het zou ook de weg kunnen banen naar de ontwikkeling van nieuwe HDL-cholesterol-verhogende geneesmiddelen. Dit laatste is daarom zo belangrijk omdat middelen die nevirapine niet voorhanden zijn en verwacht wordt dat een dermate stijging van HDL-cholesterol induceren zoals nevirapine niet voorhanden zijn en verwacht wordt dat een substantiële verdere medicamenteuze reductie in het optreden van hart- en vaatziekten, naast het gebruik van statines en fibraten, de komende 10 jaar alleen bereikt kan gaan worden met interventies die HDL-cholesterol in belangrijke mate doen stijgen.

Totaal geïncludeerd: 13 patiënten (AMC (8), OLVG (5))
Totaal te includeren: 20 patiënten (AMC, OLVG en 1 centrum in Engeland)

Start inclusie: december 2003
Stop inclusie: 31 december 2005

CI's: Dr. Peter Reiss, internist; Dr. Erik Stroes, AMC, afd. Vasculaire Geneeskunde; Prof. dr. John Kastelein, internist AMC, afd. Vasculaire Geneeskunde
SI: Raaj Sankatsing
PM: Marcel Bootsma
Coördinerend RV: Hans-Erik Nobel
RV: per centrum
Sponsor: Boehringer Ingelheim

Naam studie	Inclusiecriteria	Omschrijving studie	Totaal geïncludeerd (deelnemende centra) Totaal te includeren	Startdatum/ Stopdatum	CI, PI, SI, PM, RV, VC, V*
PREPARE	<ul style="list-style-type: none"> - HIV-1-positief - ≥18 jaar - ten minste 2 jaar behandeling met eerstelijns regime met o.a. AZT+3TC - plasma HIV-1-RNA <50 kopieën/ml gedurende ten minste 6 maanden bij screening 	<p>Een gerandomiseerde open-label studie waarin wordt gekeken of bij patiënten die in hun eerstelijns HAART-regime de AZT en 3TC vervangen door tenofovir disoproxil fumarate (TDF) en emtricitabine (FTC) minder veranderingen in de hoeveelheid vet in armen en benen optreden dan in patiënten die AZT en 3TC blijven gebruiken. Aanwijzingen hiervoor zijn tot nog toe beperkt; deze 48-weken-durende studie hoopt daarom een duidelijker antwoord op deze vraag te kunnen geven. Ook zal in deze groepen de veranderingen in buikvet, bloedlipiden, glucose metabolisme en botdichtheid worden vergeleken. Voor de vetbepaling zal tijdens de studie drie keer een DEXA-scan en een CT-scan worden gemaakt. Daarnaast zal de virologische effectiviteit en algehele veiligheid van de behandelingen worden gemonitord en vergeleken.</p> <p>Momenteel wordt de studie voorbereid en vindt de selectie van de ziekenhuizen plaats.</p>	Totaal te includeren: 120 patiënten in ±15 Europese ziekenhuizen	Start: januari 2006	PI Nederland: Dr. Peter Reiss, internist PM Nederland: Marcel Bootsma RV: per centrum
PRIMO-RETRO	<ul style="list-style-type: none"> - patiënten van wie een primaire HIV-infectie is gedocumenteerd 	<p>Een retrospectief onderzoek naar de behandelresultaten van patiënten bij wie behandeling wordt gestart tijdens een primaire HIV-infectie. Op aangeven van de behandelaren zelf en middels selectie op databasegegevens afkomstig van de Stichting HIV Monitoring (SHM) en de Amsterdam Cohort Studies (ACS) is een cohort patiënten gedefinieerd van wie een primaire HIV-infectie is gedocumenteerd.</p> <p>In augustus 2003 is begonnen met de eerste stap waarbij o.a. is getoetst welke patiënten aan de inclusiecriteria voldeden. Op basis van deze gegevens konden 300 patiënten worden geïncludeerd.</p> <p>Middels statusonderzoek in de behandelende ziekenhuizen zijn aanvullende gegevens verzameld welke niet in de SHM-database staan, zoals serologie-uitslagen, de symptomen die gerapporteerd zijn tijdens primaire HIV-infectie en of patiënten vanwege de ernst van het acute retrovirale syndroom opgenomen zijn geweest. Het statusonderzoek is in het 3^e kwartaal 2004 voltooid.</p> <p>Uit de SHM, de ACS-database, en van het CLB/Sanquin werd data ontvangen waarmee de uiteindelijke dataset is geconstrueerd. Op dit moment wordt deze data geanalyseerd.</p>	Totaal geïncludeerd: 300 patiënten	Start: augustus 2003 Stop: februari 2006	Participanten: Radjin Steingrover, arts; Dr. Jan Prins, internist; Dr. Frank Kroon, internist LUMC; Dr. Frank de Wolf, SHM; Dr. Maria Prins, GGD Amsterdam; Dr. Irene van Valkengoed, AMC, afd. Sociale Geneeskunde

PRIMO-SHM

- acute/recente HIV-1-infectie met plasma HIV-1-RNA detecteerbaar
- een negatieve of *low level* ELISA
- een negatieve, incompleete of *indeterminate* Western Blot (maximaal drie banden positief)
- een negatieve HIV-1 ELISA binnen de afgelopen 180 dagen

Een gerandomiseerd prospectief onderzoek naar het effect van HAART tijdens een primaire HIV-infectie. Patiënten worden gerandomiseerd over 3 armen: geen HAART, HAART gedurende 6 maanden en HAART gedurende 15 maanden. Er zijn aanwijzingen dat een kortdurende behandeling tijdens een primaire HIV-infectie het *viral setpoint* na behandeling gunstig kan beïnvloeden. De HAART zal bestaan uit Combivir®, efavirenz en Kaletra®, waarbij na het bereiken van een ondetecteerbare viral load Kaletra zal worden gestaakt. Primaire uitkomsten zijn de viral loads op 96 weken na baseline; beide therapiearmen worden ook nog vergeleken op 36 weken na de staken van de therapie. Secundair zullen het aantal CD4⁺-cellen en de HIV-specifieke afweer worden geëvalueerd.

Totaal gerandomiseerd: 50 patiënten (AZ Maastricht (5), Erasmus MC (3), Haga zhs locatie Leyenburg (3), OLVG (9), OLVG locatie Prinsengracht (1), LUMC (1), St. Elisabeth zhs Tilburg (1), UMC St Radboud Nijmegen (1), MS Twente (1), MC Leeuwarden (1), AMC (24))
Totaal te includeren: 60 patiënten

Start: mei 2003
Stop: vermoedelijk mei 2006

PI's: Dr. Frank Kroon, internist LUMC; Dr. Jan Prins, internist
SI: Radjin Steingrover, arts
Coördinerend RV: Nicolette Hulshoff
RV: per centrum

Protocol A4001026 (geen NATEC-studie)

- HIV-therapienatief
- ≥ 48 jaar
- HIV-positief
- HIV-RNA > 2000 kopieën/ml
- CCR5 co-receptor troop virus (NSI)
- geen gedocumenteerde resistentie tegen Combivir® en efavirenz
- tropisme en resistentiepatroon worden beide bepaald met de *Phenosense HIV entry assay* van Monogram
- geen behandeling van een opportunistische infectie in de 30 dagen voorafgaand aan randomisatie
- geen primaire HIV-infectie
- geen aanwezigheid van een CXCR4 (SI) of dual troop virus

Een fase 2b/3-studie waarin nieuwe patiënten worden behandeld met maraviroc (300 mg 1dd of 2dd) in combinatie met AZT/3TC (300 mg/150 mg 2dd) in vergelijking met efavirenz (600 mg 1dd) + AZT/3TC (300 mg/150 mg 2dd) (1:1:1). Het primaire eindpunt is een ondetecteerbare viral load na 48 weken met een officiële interim-analyse op week 16 van de eerste 204 patiënten. Deze interim-analyse zal eind 2005 plaats vinden.

Totaal internationaal geïncludeerd: 436 patiënten
Totaal internationaal te includeren: 1070 patiënten
Totaal in Nederland geïncludeerd: 3 patiënten (Erasmus MC)
Totaal in Nederland te includeren: 50 patiënten (AMC, Erasmus MC, OLVG, Rijnstate zhs, UMC Utrecht)

Start: 18 maart 2005
Stop inclusie: december 2005
Stop: augustus 2008

CI: Prof. dr. Andy Hoepelman, internist UMC Utrecht
SI: per centrum
RV: per centrum

**Protocol A4001028
(geen NATEC-studie)**

- ≥ 18 jaar
- HIV-positief
- HIV-RNA >5000 kopieën/ml
- stabiele antiretrovirale behandeling of tijdelijk geen behandeling (>4 weken)
- gedocumenteerde genotypische of fenotypische resistentie tegen ≥ 3 ARV-groepen
- of
- HAART-ervaring met ≥ 3 klassen (NRTI, NNRTI, 2 PI's of enfuvirtide). Elk middel uit de ARV-groep moet ten minste 6 maanden gebruikt zijn
- CCR5 co-receptor troop virus (NSI)
- tropisme en resistentiepatroon worden beide bepaald met de *Phenosense HIV entry assay* van Monogram
- gebruik van tipranavir in de achtergrondtherapie is toegestaan

Een fase 2b/3-studie waarin voorbehandelde patiënten worden behandeld (2:2:1) met maraviroc (150 mg 1dd of 2dd) toegevoegd aan een 'optimale achtergrondtherapie'. Er wordt fenotypische en genotypische gevoeligheid bepaald voor alle geregistreerde medicamenten (inclusief enfuvirtide). De opzet van deze studie is vergelijkbaar met de TORO-studies met T-20.

Het primaire eindpunt is een extra daling (in logschaal) van het HIV-1-RNA op week 48 in vergelijking met alleen optimale achtergrondtherapie.

Totaal internationaal geïncludeerd: 202 patiënten
Totaal internationaal te includeren: 570 patiënten
Totaal in Nederland geïncludeerd: 4 patiënten (UMC Utrecht, AMC)
Totaal in Nederland te includeren: 50 patiënten (AMC, Erasmus MC, OLVG, Rijnstate zhs, MS Twente, VUMC, UMC Utrecht)

Start: 18 maart 2005
Stop inclusie: najaar 2005
Stop: december 2006

CI: Prof. dr. Andy Hoepelman, internist
UMC Utrecht
SI: per centrum
RV: per centrum

ROSI**Rosiglitazone-interventie bij
antiretrovirale-
therapie-geassocieerde
lipoatrofie**

- mannen met klinisch evidente lipoatrofie
 - HIV-RNA <50 kopieën/ml
 - >36 weken geen gebruik (meer) van een PI
 - >24 weken geen gebruik (meer) van stavudine
 - geen gebruik van hormonen of fibraten
 - geen klinisch relevante leverenzymstoornissen (transaminasen)
- Een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie naar de effecten van rosiglitazone op de verdeling, de insulinegevoeligheid en het spiermetabolisme in patiënten met HIV-lipoatrofie. Deelnemers worden gerandomiseerd naar rosiglitazone (8 mg/dag) of placebo in een verhouding 2:1. Voor start van de medicatie en na 4 maanden is er een dagopname om de verdeling (CT- en DEXA-scan), het lipidenspectrum, de insulinegevoeligheid (middels hyperinsulinemische euglykemische clamp) en het spiermetabolisme (een spierbiopsie) te bestuderen. Doel van de studie is om inzicht te krijgen in de precieze effecten van rosiglitazone op de vet- en suikerstofwisseling in een specifieke groep patiënten: patiënten met evidente HIV-lipoatrofie die gedurende langere tijd geen gebruik (meer) maken van PI's en stavudine. Het is mogelijk dat rosiglitazone in deze specifieke groep effectief is. Tot nu toe zijn 4 studies gerapporteerd, waarvan 2 wel en 2 geen verbetering van de verdeling lieten zien, hetgeen doet vermoeden dat er wellicht een subgroep van patiënten is die voordeel van dit medicijn zou kunnen hebben.

Totaal geïncludeerd: 11 patiënten
Totaal te includeren: 12-15 patiënten (AMC, MC Jan van Goyen, OLVG, VUMC, Slotervaart, LUMC)

Start: december 2003
Stop: nog niet bekend

PI: Dr. Peter Reiss, internist; Prof. dr. Hans Sauerwein, internist-endocrinoloog
SI: Regje Blumer, arts
RV: Gerrit Jan Ilbrink

SEMEN STUDIE	<ul style="list-style-type: none"> - HIV-1-geïnfectedeerde mannen - antiretroviraal-niëf of - starters met HAART 	<p>Prospectief onderzoek naar de spermakwaliteit van HIV-1-geïnfectedeerde mannen die therapiënaïef zijn of starten met HAART. Follow-up is 48 weken voor de behandelde groep en de duur van het onderzoek voor de onbehandelde groep.</p> <p>Doel is effect van HIV-1 en HAART op spermakwaliteit te beschrijven. De inclusie is inmiddels gesloten.</p>	Totaal geïncludeerd: 101 patiënten (AMC)	Start: september 2002 Stop: september 2006	Pl: Prof. dr. Fulco van der Veen, gynaecoloog Sl: Liesbeth van Leeuwen, arts
SILCAAT	<ul style="list-style-type: none"> - >50 en <300 CD4⁺-cellen/mm³ - <10.000 HIV-RNA-kopieën/ml - een aids-definiërende ziekte in de voorgeschiedenis is in veel gevallen geen exclusie criterium - geen auto-immuunaandoening (waaronder de ziekte van Crohn en psoriasis) - behandeling met 2 of meer HIV-remmers, gedurende ten minste 4 maanden in ongewijzigd regime - geen hydroxyurea 	<p>Subcutaan IL-2, 4,5 MIU zdd, toegevoegd aan de antiretrovirale therapie gedurende 5 dagen in 6 cycli met 8 weken tussen de cycli. Randomisatie naar al dan niet toevoegen van IL-2 in de verhouding 1:1. Na de initiële 6 cycli herhaling cycli IL-2 op geleide van de CD4-respons.</p>	<p>Totaal internationaal geïncludeerd: 1971 patiënten</p> <p>Totaal in Nederland geïncludeerd: 23 patiënten (AMC (5), OLVG (8), Slotervaart (1), MC Jan van Goyen (2), Rijnstate zhs Arnhem (7))</p>	<p>Start inclusie (Nederland): februari 2000</p> <p>Stop inclusie: 17 oktober 2002</p> <p>Stop: oktober 2006</p>	<p>CI Nederland: Prof. dr. Joep Lange, internist</p> <p>Consulent medische vragen: Joost Vermeulen, arts</p> <p>PM: Lieselotte Posthuma de Boer</p> <p>Coördinerend RV: Nicolette Hulshoff</p> <p>RV: per centrum</p>
Stichting HIV Monitoring (geen NATEC)	- HIV-1-positief	<p>De Stichting HIV Monitoring (SHM) is door de Minister van VWS aangewezen als de instantie die de registratie en monitoring van HIV-1- en HIV-2-geïnfectedeerden in de Nederlandse HIV-behandelcentra uitvoert. De missie van de Stichting is 'een bijdrage te leveren aan de ontwikkeling van kennis over de epidemiologie en het beloop van zowel de behandelde als de onbehandelde infectie met HIV.'</p> <p>De SHM verzamelt en beheert de geanonimiseerde gegevens van HIV-geïnfectedeerde patiënten en hun antiretrovirale behandeling en bewerkt die gegevens ten behoeve van rapportage aan de overheid en andere instanties over het verloop en de behandeling van de HIV-infectie. Regelmatig publiceert de SHM de wetenschappelijke resultaten ten behoeve van verder wetenschappelijk onderzoek, informatie en consensusvorming.</p>	Totaal geïncludeerd: 10.854 patiënten	Start: 1 januari 2002	Directeur: Dr. Frank de Wolf

Naam studie	Inclusiecriteria	Omschrijving studie	Totaal geïncludeerd (deelnemende centra) Totaal te includeren	Startdatum/ Stopdatum	CI, PI, SI, PM, RV, VC, V*
Suc-HSA	<ul style="list-style-type: none"> - chronische HIV-1-geïnfecteerde therapiënaïeve patiënten die nog geen indicatie hebben voor behandeling 	<p>Een open-label, single-center studie, waarin de veiligheid, farmacokinetiek en antiretrovirale werking van gesuccinyleerd Humaan Serum Albumine (Suc-HSA) wordt onderzocht. Suc-HSA is albumine gewonnen uit donorbloed waaraan een negatief geladen suikermolecuul is gehangen. Er zijn sterke aanwijzingen dat Suc-HSA werkzaam is als HIV-fusieremmer. Suc-HSA is een vinding van de Rijksuniversiteit Groningen en wordt gemaakt door het CLB in Amsterdam. Het is nooit eerder aan mensen toegediend. In deel I van de studie werden patiënten gerandomiseerd naar een dosering van Suc-HSA van 1 mg/kg of 10 mg/kg intraveneus. De patiënten ontvingen een enkele dosis Suc-HSA. Na deze eerste dosis werden patiënten gedurende 24 uur klinisch gemonitord. Hierna volgde een <i>wash-out</i>-periode van ongeveer 8 weken. Dit deel is inmiddels afgerond. In deel II van de studie, dat nu van start is, ontvangen deelnemende patiënten gedurende 5 dagen eenmaal per dag 10 mg/kg Suc-HSA, waarna ze nog 12 weken worden gevolgd.</p>	<p>Totaal geïncludeerd: 6 patiënten in deel I (AMC), 3 patiënten in deel II Totaal te includeren: 6 patiënten in deel I; 6 patiënten in deel II (AMC)</p>	Start: april 2004	PI: Dr. Jan Prins, internist SI: Joost Vermeulen, arts PM: Engelen Septer-Bijveld RV: Marian Nieuvaard
TMC125-C203 en C203sub (geen NATEC-studie, AMC-studie)	<ul style="list-style-type: none"> - HIV-1-positief - eerder gebruik van NRTI, PI en NNRTI 	<p>Een internationale, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde fase II-studie om de veiligheid, verdraagbaarheid en effectiviteit te evalueren van verschillende doses TMC125 ddd, in aanvulling op een individueel geoptimaliseerde therapie. De studie zou aanvankelijk 3 stadia hebben, waarin steeds hogere doses gebruikt zouden worden. Wegens de grote hoeveelheid pillen in het laatste stadium zijn dubbelblind, gevolgd door een periode van 36 weken waarin alleen de sponsor gedebindeerd is. Tijdens de studie worden gegevens verzameld betreffende HIV-1-RNA in plasma, viraal fenotype en genotype, immunologische parameters en plasmaconcentraties van TMC125. Na de eerste 48 weken is het mogelijk om (facultatief) door te gaan met de studiemedicatie in studieverband (TMC125 of placebo) voor 2 x 48 weken. Op dit moment worden deelnemers aan de studie gedebindeerd. Na debinding zullen de placebo-ontvangers alsnog in studieverband TMC125 kunnen gaan gebruiken middels protocol C211, en kunnen deelnemers gerandomiseerd naar TMC125 doorgaan met het gebruik ervan middels protocol C229. TMC125-C203sub is een substudie van TMC125-C203 om het farmacokinetisch profiel te evalueren op dag 1 en in week 4.</p>	<p>Totaal internationaal gescreend/gerandomiseerd/nog in de studie: 417 patiënten gescreend; 269 patiënten gerandomiseerd; 188 patiënten hebben de eerste 48 weken volgeemaakt; 106 patiënten zijn voortijdig gestopt Eerste extensieperiode: 160 patiënten gescreend; 144 patiënten gerandomiseerd; 19 patiënten zijn voortijdig gestopt; 29 patiënten hebben deze 48 weken volgeemaakt Tweede extensieperiode: 41 patiënten gescreend; 35 patiënten gerandomiseerd; 2 patiënten zijn voortijdig gestopt; 1 patiënt heeft deze 48 weken volgeemaakt</p>	Start: maart 2003 Stop inclusie: 11 juni 2004	PI: Prof. dr. Joep Lange, internist SI: Joost Vermeulen, arts RV: Hans-Erik Nobel Sponsor: Tibotec-Virco

TRISTAN

- HIV-1-positief
- therapienatief voor start HAART
- >1 jaar HAART
- >350 CD4⁺-cellen/mm³ bij start HAART
- ondetecteerbare HIV-1-RNA (kwantitatief) en >500 CD4⁺-cellen/mm³; beide gedurende >6 maanden
- ≤1 therapieverandering sinds start HAART vanwege virologisch falen

Een niet-gerandomiseerde, twee-armige, prospectieve, observationele studie ter evaluatie van effectiviteit en veiligheid van het staken van succesvolle antiretrovirale therapie (HAART) bij patiënten die >350 CD4⁺-cellen/mm³ hadden bij start met antiretrovirale therapie. Arm 1 bestaat uit patiënten die voldoen aan de inclusiecriteria en stoppen met HAART; arm 2 is een controlegroep en bestaat uit patiënten die ook voldoen aan de inclusiecriteria maar besluiten HAART te continueren. Arm 1 wordt vervolgd gedurende de tijd dat het mogelijk is om geen therapie te gebruiken. Indien opnieuw HAART moet worden gestart, zullen zij worden vervolgd tot hun HIV-RNA weer ondetecteerbaar is. Arm 2 zal gedurende een jaar worden vervolgd. De inclusie is inmiddels gesloten; de 48-weeks data worden binnenkort gepresenteerd. Patiënten worden nog wel vervolgd.

Totaal geïncludeerd: 71 patiënten (arm 1: 46; arm 2: 25)

Start: april 2003
Stop inclusie: 1 juli 2004
Stop: onbekend

PI: Dr. Kees Brinkman, internist OLVG
Sf's: Katalin Pogány, internist; Dr. Jan Prins, internist

ONDERZOEK BIJ VROUWEN / KINDEREN

ADAPT (PENTA 14)

Assessment of Dose Adjustment in Paediatric HIV Therapy (PEdiatric Network for the Treatment of Aids)

- HIV-1-positieve kinderen
- HIV-1-RNA >1000 kopieën/ml
- starten met of switchen naar een nieuw HAART-regime dat o.a. een PI en/of een NNRTI bevat

ADAPT is een Europese gerandomiseerde studie met 2 delen die het effect van *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) op de veranderingen in HIV-1-RNA van baseline tot 96 weken follow-up onderzoekt. Kinderen in deel A zullen gerandomiseerd worden over drie groepen: een 'maximale TDM-groep', een 'minimale TDM-groep' en een 'geen-TDM-groep'. De maximale TDM-groep zal jaarlijks PI- en/of NNRTI-dosis-aanpassingen krijgen op basis van de resultaten van een complete farmacokinetische curve na geobserveerde inname. De minimale TDM-groep krijgt jaarlijks PI- en/of NNRTI-dosisaanpassingen op basis van één plasmaspiegel na niet geobserveerde inname. Zowel in de maximale als minimale TDM-groep zullen PI/NNRTI-plasmaspiegels na niet geobserveerde inname worden gerelateerd aan populatiegegevens bij elk polikliniekbezoek. In de geen-TDM-groep zullen de PI/NNRTI-spiegels na afloop van de studie worden bepaald. Kinderen in deel B zullen alleen worden gerandomiseerd over de maximale en minimale TDM-groepen. Alle kinderen zullen therapietrouwondersteuning ontvangen. Naast de hoofdvraag zal ook het therapietrouwondersteunende programma beschrijvend worden geëvalueerd. Er wordt een kosteneffectiviteitsanalyse van TDM gemaakt en er worden leeftidsgerelateerde populatie-farmacokinetische modellen gegenereerd voor specifieke antiretrovirale middelen die door veel kinderen in deze studie worden gebruikt.

Totaal geïncludeerd: 14 kinderen (Italië (7), Duitsland (1), Engeland (2), Nederland (4))

Start: november 2004
Stop inclusie: juli 2006
Stop: juli 2008

PI: Dr. Nico Hartwig, kinderarts SKZ Rotterdam; Gwenda Verweel, arts-onderzoeker SKZ Rotterdam; Hermione Lyali, kinderarts St. Mary's Hospital, Londen; Jack Levy, kinderarts Hôpital St. Pierre, Brussel
SI&PM: Gwenda Verweel, arts-onderzoeker SKZ Rotterdam, en per centrum
RV/VC: per centrum

Naam studie	Inclusiecriteria	Omschrijving studie	Totaal geïncludeerd (deelnemende centra) Totaal te includeren	Startdatum/ Stopdatum	CI, PI, SI, PM, RV, VC, V*
NAP IV	<ul style="list-style-type: none"> - HIV-1-positieve kinderen - CD4⁺-cellen: <ul style="list-style-type: none"> <1 jaar <1750 cellen/mm³ 1-2 jaar <1000 cellen/mm³ 3-6 jaar <750 cellen/mm³ >6 jaar <500 cellen/mm³ - ≥5000 HIV-RNA-kopieën/ml - geen eerdere behandeling met 3TC, AZT/ddl-combinatie en PI's 	<p>Deze tweede vervolgstudie van NAP I heeft tot doel de behandeling van HIV-1-geïnfecteerde kinderen te vereenvoudigen waardoor het medicatieschema beter in het dagelijks leven is in te passen en de kans op een goede therapietrouw wordt geoptimaliseerd.</p> <p>Kinderen die niet eerder behandeld zijn met HAART zullen 2dd indinavir/ritonavir plus 2 NRTI's krijgen in plaats van 3dd zoals in NAP I. Tot mei 2002 werd indinavir/ritonavir gegeven als PI. Daarna is er gewijzigd naar lopinavir/ritonavir i.v.m. toxiciteit en gebruiksgemak.</p> <p>De klinische follow-up, virologische respons, immunologische respons en farmacokinetiek van indinavir/ritonavir en later lopinavir/ritonavir, 3TC en AZT worden bestudeerd.</p>	<p>Totaal geïncludeerd: 32 kinderen (SKZ Rotterdam (27), UMC St Radboud Nijmegen (5))</p>	<p>Start: 20 januari 2002 Stop: nog niet bekend</p>	<p>PI: Prof. dr. Ronald de Groot, kinderarts SKZ Rotterdam SI&PM: Gwenda Verweel, arts-onderzoeker SKZ Rotterdam RV/VC: per centrum</p>
RONDO	<ul style="list-style-type: none"> - HIV-1-positieve kinderen - HIV-1-RNA <50 kopieën/ml gedurende ten minste 6 maanden - op stabiele antiretrovirale therapie - geen gedocumenteerde resistentie voor lopinavir - geen medicatiegebruik dat interactie met lopinavir geeft 	<p>Een multiple-dose, open-label studie met als primair doel de farmacokinetiek van lopinavir/ritonavir te bestuderen als deze 1dd wordt toegediend aan HIV-1-geïnfecteerde kinderen. Secundair wordt ook de verdraagbaarheid en de effectiviteit van lopinavir/ritonavir in 1dd-dosering in combinatie met 2 NRTI's bestudeerd. De follow-up bedraagt 12 maanden.</p> <p>De PI lopinavir/ritonavir is geregistreerd voor 2dd-dosering bij kinderen. Recent is gebleken dat de farmacokinetiek en de klinische resultaten van een 1dd-doseringsschema net zo goed zijn als van een 2dd-doseringsschema. Voor kinderen zou een 1dd-doseringsschema een groot voordeel kunnen zijn. Ten eerste kan het de therapietrouw bevorderen en ten tweede is het, omdat lopinavir/ritonavir bij de maaltijd moet worden ingenomen, makkelijker om een tijdstip op de dag te selecteren (bijv. ontbijt of avonden), vooral voor kinderen die moeite hebben met het ontbijt.</p>	<p>Totaal geïncludeerd: 19 kinderen (SKZ Rotterdam (17), UMC St Radboud Nijmegen (2))</p>	<p>Start: juni 2003 Stop inclusie: april 2005 Stop: april 2006</p>	<p>PI: Prof. dr. Ronald de Groot, kinderarts SKZ Rotterdam SI&PM: Gwenda Verweel, arts-onderzoeker SKZ Rotterdam RV/VC: per centrum</p>

DELAVIRDINE

- patiënten die zonder delavirdine niet adequaat kunnen worden behandeld
- gebruik van ten minste 2 andere antiretrovirale middelen

Dit programma stelt delavirdine beschikbaar voor patiënten met beperkte therapiemogelijkheden.

Totaal geïncludeerd: 44 patiënten in 6 verschillende Nederlandse ziekenhuizen
Totaal te includeren: open

Start: 30 oktober 1997
Stop: op het moment van registratie

PI: n.v.t.
PM (voor Pfizer Inc.): Dial Hewlett Jr.
VC: per centrum

TIPRANAVIR

- patiënten ouder dan 18 jaar, die in het verleden zijn behandeld met 3 verschillende ARV-classes, waaronder minstens 2 PIs, en waarvoor geen geregistreerde alternatieve behandeling beschikbaar is

Tipranavir wordt op artsverklaring ter beschikking gesteld. Alle HIV-behandelcentra kunnen deelnemen aan dit programma.

Totaal geïncludeerd: 32 patiënten in verschillende Nederlandse ziekenhuizen
Totaal te includeren: open

Start: augustus 2004
Stop: maart 2006

PI: n.v.t.
PM (voor Boehringer Ingelheim): Egbert de Groot
VC: per centrum

ONDERZOEK UITSLUITEND UITGEVOERD IN HET BUITENLAND

CHARM long-term follow-up

- deelnemers aan de Charm-studie die op week 72 nog steeds in de follow-up van de studie zaten en nog steeds worden behandeld in het studiecentrum

Een retrospectief project waarin patiënten die in de oorspronkelijke Charm-studie geïncludeerd waren 144 weken na het beëindigen van de studie worden geëvalueerd (dat wil dus zeggen, 144 weken na de start van de oorspronkelijke Charm-studie) om de langetermijneffectiviteit van nevirapine en Trizivir[®] te onderzoeken.

Van deelnemers die het toestemmingsformulier hebben getekend zal in 2 stappen relevante klinische en laboratoriumgegevens worden verzameld, te weten: 1) cross-sectioneel tijdens het bezoek aan de kliniek wanneer het toestemmingsformulier wordt ondertekend, en 2) retrospectief over de periode tussen week 72 (het eind van de oorspronkelijke studie) en follow-upweek 144 uit de beschikbare medische dossiers. Van de patiënten die lost to follow-up of overleden zijn, zal er alleen retrospectief data worden verzameld indien de ethische commissie hier goedkeuring voor heeft gegeven.

Totaal internationaal te includeren: 70 patiënten (in 4 klinieken in Frankrijk, Portugal en Zuid-Afrika)

Start: 1 november 2005
Stop: 1 juni 2006

PI: Prof. dr. Joep Lange, internist
PM: Hans Hoogeveen

*CI = Coordinating Investigator, PI = Principal Investigator, SI = Sub-investigator, PM = Project manager, RV = Researchverpleegkundige, VC = Verpleegkundig consultant, V = Verpleegkundige
Indien achter een naam geen affilatie vermeld is, is de genoemde persoon werkzaam bij NATEC//ATEC en/of het AMC.

OVERZICHT STUDIES OPEN VOOR INCLUSIE

Naam studie	Studieopzet	Contactpersoon
2NN long-term follow-up	Retrospectief onderzoek naar de langetermijneffectiviteit van nevirapine en efavirenz + d4T en 3TC in patiënten uit de 2NN-studie	Lia Dam/Hans Hoogeveen, NATEC (tel.: 020-314 93 25/314 93 58)
FREE	Vroege switch van Combivir®/Kaletra® naar Trizivir® in therapie-naïeve HIV-1-geïnfecteerde volwassenen	Nienke Langebeek, Ziekenhuis Rijnstate (tel.: 026-378 88 88)
HBV-HIV	Onderzoek naar de effectiviteit van emtricitabine alleen versus emtricitabine + tenofovir bij een HIV/HBV-coïnfectie	Engelien Septer-Bijleveld, NATEC (tel.: 020-314 93 61)
MAN2 & substudie MYOCARDH	Onderzoek naar de effectiviteit van mycofenolaat mofetil (MMF) monotherapie op HIV-1 en op surrogaatmarkers voor cardiovasculaire aandoeningen (substudie)	Joost Vermeulen, NATEC (tel.: 020-314 93 66/566 89 92)
NILE	Onderzoek naar de effecten van nevirapine op de HDL-cholesterolconcentratie in het bloed	Marcel Bootsma, NATEC (tel.: 020-314 93 59)
PREPARE	Onderzoek naar het effect van switch van eerstelijns HAART met AZT + 3TC naar TDF + FTC op de hoeveelheid vet in armen en benen	Marcel Bootsma, NATEC (tel.: 020-314 93 59)
Primo-SHM	Het effect van al dan niet behandelen van de primaire HIV-infectie	Radjin Steingrover, NATEC (tel.: 020-314 93 65/566 71 44)
Protocol A4001026	Behandeling van naïeve patiënten met de nieuwe entreeremmer maraviroc in combinatie met AZT/3TC versus efavirenz/AZT/3TC	Prof. dr. Andy Hoepelman, UMC Utrecht (tel.: 030-250 91 11)
Protocol A4001028	Behandeling van voorbehandelde patiënten met de nieuwe entreeremmer maraviroc in combinatie met een optimale achtergrondtherapie versus deze achtergrondtherapie alleen	Prof. dr. Andy Hoepelman, UMC Utrecht (tel.: 030-250 91 11)
ROSI	Onderzoek naar de precieze effecten van rosiglitazone op suikerstofwisseling en perifere vetverdeling van mannelijke patiënten met klinisch herkenbare lipotrofie	Regje Blümer, AMC (tel.: 020-566 68 49)
Suc-HSA	Onderzoek naar de veiligheid, farmacokinetiek en antiretrovirale werking van gesuccinylerd Humaan Serum Albumine (Suc-HSA)	Engelien Septer-Bijleveld, NATEC (tel.: 020-314 93 61)

STUDIES VOOR KINDEREN

ADAPT (PENTA 14)	Het al dan niet monitoren van bloedspiegels van PI en NNRTI en op basis daarvan aanpassen van de medicatie bij kinderen die starten met/switchen naar HAART met een PI of NNRTI	Gwenda Verweel, SKZ Rotterdam (tel.: 010-463 62 72)
NAP IV	Onderzoek naar een eenvoudiger behandelingsregime voor nog niet eerder behandelde kinderen; vervolg op NAP I	Gwenda Verweel, SKZ Rotterdam (tel.: 010-463 62 72)

COMPASSIONATE USE PROGRAMMA'S

DELAVIRDINE	Dial Hewlett Jr., Pfizer New York (e-mail: Dial.Hewlett@pfizer.com)
TIPRANAVIR	Egbert de Groot, Boehringer Ingelheim (tel.: 072-567 25 83)

OBSERVATIONELE ONDERZOEKEN (GEEN KLINISCHE STUDIES)

PRIMO-RETRO	Behandelresultaten van patiënten bij wie behandeling wordt gestart tijdens een primaire HIV-infectie	Radjin Steingrover, NATEC (tel.: 020-314 93 65/566 71 44)
Stichting HIV Monitoring	Doelstelling: het leveren van een bijdrage aan de ontwikkeling van kennis over de epidemiologie en het beloop van zowel de behandelde als onbehandelde infectie met HIV	Sima Zaheri, SHM (tel.: 020-566 71 03)

CONGRESKALENDER

Dit is een lijst van publiekelijk toegankelijke congressen.

DECEMBER 2005

5-9 december

14th International Conference on HIV/AIDS and Sexually Transmitted Infections in Africa (ICASA), Abuja, Nigeria
 Contact: the ICASA Secretariat, Plot 823, Ralph Shodeinde Street, Central Business District, Abuja, Nigeria
 tel.: +234-9 290 441 17
 e-mail: president@icasa2005.org, info@icasa2005.org

6-9 december

2nd International HIV Persistence Workshop, Saint Martin, French West Indies
 Contact: HIV Persistence Workshop Conference Secretariat, Toulon, France
 e-mail: hiv2005@club-internet.fr, www.hiv-workshop.com/index.html

JANUARI 2006

12-14 januari

2nd International HIV and Hepatitis Co-infection Workshop, Amsterdam
 Contact: Ms. J. van der Woude, Ms. M. van der Kaa
 tel.: +31 (0)30-230 71 40, fax: +31 (0)30-230 71 48
 e-mail: info@virology-education.com, www.virology-education.com

FEBRUARI 2006

25 februari-5 maart

Hepatitis 2006, Dakar, Senegal
 Contact: hepatitis2006@mangosee.com, www.mangosee.com

MAART 2006

8-10 maart

2006 NIMH/IAPAC International Conference on HIV Treatment Adherence, Jersey City, New Jersey
 Contact: Aimee Clark
 e-mail: aclark@iapac.org

18-21 maart

16th Annual Scientific Meeting: The Society for Healthcare Epidemiology of America, Chicago, Illinois
 Contact: SHEA, 66 Canal Center Plaza, Suite 600, Alexandria, VA 22314
 tel.: +1-703 684 10 06, fax: +1-703 684 10 09
 e-mail: info@shea-online.org
 www.shea-online.org/about/annual_meeting_overview.cfm

APRIL 2006

1-4 april

16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Nice, Frankrijk
 Contact: www.akm.ch/eccmid2006

19-21 april

2nd International Conference on TB Vaccines for the World: TBV 2006, Wenen, Oostenrijk
 Contact: www.meetingsmanagement.com/tbv_2006

20-21 april

Stigmaleasurepractice: 9th Social Research Conference on HIV, Hepatitis C, and Related Diseases, Sydney, Australië
 Contact: e-mail: nchsrconference@unsw.edu
 http://nchsr.arts.unsw.edu.au/conference2006.html

JUNI 2006

15-18 juni

12th International Congress on Infectious Diseases (ICID), Lissabon, Portugal
 Contact: www.isid.org/12th_icid

21-23 juni

2006 International Symposium on HIV & Emerging Infectious Diseases (ISHEID): Focus First on People, Toulon, Frankrijk
 Contact: Scientific Secretariat, Docteur Alain Lafeuillade, Infectiology Unit, Hôpital Chalucet, 83056 Toulon, France
 tel.: +33-4-9422 77 41, fax: +33-4-9492 67 47
 e-mail: toulon2006@club-internet.fr, www.isheid.com

JULI 2006

27-30 juli

14th IUSTI-Asia Pacific International Conference on Sexually Transmitted Infections & HIV/AIDS, Kuala Lumpur, Maleisië
 Contact: Malaysian Medical Association, MMA House, 124, Jalan Pahang, 53000, Kuala Lumpur, Malaysia
 tel.: +60-03-4042 06 17, +60-03-4041 89 72, fax: +60-03-4041 81 87
 www.mma.org.my/iusti/main.htm

AUGUSTUS 2006

13-19 augustus

XVI International AIDS Conference, Toronto, Ontario, Canada
 Contact: Bryan Hobson
 e-mail: info@aids2006.org, www.aids2006.org (available at the end of 2005)

Op 5 december 2005 organiseert de afdeling Humane Retrovirologie, UvA, i.s.m. IATEC

3rd HIV-1 mini-symposium

Doelgroep: aidsbehandelaren, aidsprofessionals en HIV-onderzoekers

Fonteinzaal G.o-209/AMC

Programma			
09.30-10.00	"Triple HIV-1 superinfection resulting in recombination" dr. Marion Cornelissen , afdeling Humane Retrovirologie, UvA	10.50-11.30	"The potential role of Dendritic Cells in HIV trans-infection; different outcomes with different cell types" prof. dr. Tom Hope , department of Cell & Molecular Biology, Northwestern University, Chicago
10.00-10.30	"Current status of HIV-1 vaccines; Science and Strategy" dr. Jill Gilmour , Senior Director Clinical Immunology IAVI dr. Frans van den Boom MBA , Executive Director Europe IAVI	11.30-12.00	"HIV-1 protease inhibitor: new drugs and new resistance mechanisms" dr. Charles Boucher MD , afdeling Klinische Virologie, UMC Utrecht
10.30-10.50	Koffie	12.00-12.30	"Human milk contains an HIV-1 transmission inhibitor" drs. Marloes Naarding , afdeling Humane Retrovirologie, UvA

Informatie: Rachida Nachbar, Secretariaat Humane Retrovirologie,
 AMC, Universiteit van Amsterdam, tel.: 020-566 48 53

ADRESSEN EN TELEFOONNUMMERS

Academisch Medisch Centrum^c

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
tel.: 020-566 91 11
ARTSEN
Dr. P.J.M. Bakker, internist
Dr. K. Boer, gynaecoloog
Dr. J.K.M. Eeftink Schattenkerk, internist-infectioloog
Dr. M.H. Godfried, internist
Prof. dr. J.M.A. Lange, internist
Dr. J.T.M. van der Meer, internist-infectioloog
Prof. dr. T. van der Poll, internist-infectioloog
Dr. J.M. Prins, internist-infectioloog
Dr. P. Reiss, internist-infectioloog
H.J. Scherpier, kinderarts
Dr. F.W.N.M. Wit, arts
CONSULENTEN/VERPLEEGKUNDIGEN
H. van Eeden
G.J. van der Heijden
A. van Hes
W. Koevoets
H.E. Nobel
A. van der Plas
E. le Poole
E. Verweij

AZ Groningen^c

Hanzeplein 1
9713 GZ Groningen
tel.: 050-361 61 61
fax: 050-361 90 74
ARTSEN
Dr. J.T.M. van Leeuwen, internist-infectioloog
H.G. Sprenger, internist-infectioloog
CONSULENTEN/VERPLEEGKUNDIGEN
R. Georg
P. van der Meulen

AZ Maastricht^c

P. Debyelaan 25
6202 AZ Maastricht
tel.: 043-387 65 43
fax: 043-387 50 06
ARTSEN
Dr. S. van der Geest, internist
Dr. G. Schreij, internist
Dr. A. Verbon, internist-infectioloog
CONSULENTEN/VERPLEEGKUNDIGEN
C. Leenders
J. Schippers
R. Vergoossen

Catharina Ziekenhuis

Postbus 1350
5602 ZA Eindhoven
tel.: 040-239 72 20
fax: 040-239 72 29
ARTSEN
Dr. B. Bravenboer, internist
CONSULENTEN/VERPLEEGKUNDIGEN
B. Korsten
S. de Munick

Erasmus Medisch Centrum Rotterdam^c

Dr. Molewaterplein 40
3015 GD Rotterdam
tel.: 010-463 92 22
fax: 010-463 35 14
ARTSEN
Dr. M.E. van der Ende, internist
Dr. I.C. Gyssens, internist-infectioloog
Dr. S. de Marie, internist-infectioloog
J.L. Nouwen, internist
P.L.A. Fraaij, arts-onderzoeker (SKZ)
Prof. dr. R. de Groot, kinderarts (SKZ)
Dr. N.G. Hartwig, kinderarts (SKZ)
G. Verweel, arts-onderzoeker (SKZ)
CONSULENTEN/VERPLEEGKUNDIGEN
R. Deenenkamp
I. Padmos
S. Wildenbeest
L. van Zonneveld
L. van der Knaap (SKZ)
W.M. Zijdel (SKZ)

Haga Ziekenhuis, locatie Leyenburg^c

Leyweg 275
2545 CH DEN HAAG
tel.: 070-359 20 00
fax: 070-329 50 46
ARTSEN
Dr. R.H. Kauffmann, internist
CONSULENTEN/VERPLEEGKUNDIGEN
R. Korte
A. Maat

Isala Klinieken, locatie Sophia

Interne Geneeskunde
Postbus 10400
8000 AK Zwolle
tel.: 038-424 55 56
ARTSEN
Dr. P.H.P. Groeneveld, internist
CONSULENTEN/VERPLEEGKUNDIGEN
A. van den Berg

Kennemer Gasthuis, locatie EG

Postbus 417
2000 AK Haarlem
tel.: 023-545 35 45
fax: 023-545 37 59
ARTSEN
Dr. R.W. ten Kate, internist
R. Soetekouw, internist-infectioloog
CONSULENTEN/VERPLEEGKUNDIGEN
A. Kritsos
M. Schoemaker

Leids Universitair Medisch Centrum^c

Stafcentrum inf. Ziekten C5-P
Postbus 9600
2300 RC Leiden
tel.: 071-526 26 13
fax: 071-526 67 58
ARTSEN
Dr. F.P. Kroon, internist-infectioloog
CONSULENTEN/VERPLEEGKUNDIGEN
W. Dorama

MC Alkmaar

Inw. Specialismen
Wilhelminalaan 12
1815 JD Alkmaar
tel.: 072-548 44 44
fax: 072-548 21 65
ARTSEN
Dr. W. Bronsveld, internist
CONSULENTEN/VERPLEEGKUNDIGEN
D. Pronk

MC Haaglanden, locatie Westeinde

Lijnbaan 32
2512 VA Den Haag
tel.: 070-330 20 10
fax: 070-380 94 59
ARTSEN
Dr. F. Jeurissen, internist
Dr. R. Vriesendorp, internist
CONSULENTEN/VERPLEEGKUNDIGEN
M. Groot
R. ten Wolde

MC Leeuwarden, locatie Zuid

Interne Geneeskunde
H. Dunantweg 2
8934 AD Leeuwarden
tel.: 058-286 69 42
fax: 058-286 66 09
ARTSEN
D.P.F. van Houte, internist
M.B. Polée, internist-oncoloog
CONSULENTEN/VERPLEEGKUNDIGEN
S. Faber
S. Rotteveel

Medisch Spectrum Twente^c

Postbus 50000
7500 KA Enschede
tel.: 053-487 37 15
fax: 053-487 35 72
ARTSEN
Dr. G.J. Kootstra, internist
Dr. C.H.H. ten Napel, internist
CONSULENTEN/VERPLEEGKUNDIGEN
H. Wiggers
M. van der Burg

OLVG^c

Postbus 95500
1090 HM Amsterdam
tel.: 020-599 35 01
fax: 020-599 35 22
ARTSEN
Dr. K. Brinkman, internist-infectioloog
Dr. P.H.J. Frissen, internist
H.M. Weigel, internist
CONSULENTEN/VERPLEEGKUNDIGEN
K. Hoeksema
M.J. Kleene
M. Ligtenberg
N. v.d. Meché
R. Regez
L. Schrijnders-Gudde
N. Troost

OLVG, locatie Prinsengracht

Prinsengracht 769
1017 JZ Amsterdam
tel.: 020-599 41 62
fax: 020-599 41 92
ARTSEN
Dr. W.H. Reesink, internist
Dr. J.H. ten Veen, internist

Slotervaartziekenhuis^c

Louwesweg 6
1066 EC AMSTERDAM
tel.: 020-5129333
fax: 020-5125268
ARTSEN
Dr. E.C.M. van Gorp, internist-infectioloog
A.T.A. Mairuhu, arts-onderzoeker
Dr. P.L. Meenhorst, internist-infectioloog
Dr. J.W. Mulder, internist
CONSULENTEN/VERPLEEGKUNDIGEN
L. van Belle
H. Paap

Spaarne Ziekenhuis

Inwendige Geneeskunde
Van Heythuijzenweg 1
2012 CE Haarlem
tel.: 023-514 15 16
fax: 023-514 24 36
ARTSEN
Dr. S.C.C. Reinders Folmers, internist

Stichting Medisch Centrum Jan van Goyen

Jan van Goyenkade 1
1075 HN Amsterdam
tel.: 020-662 24 94
fax: 020-471 58 11
ARTSEN
A. van Eeden, internist
CONSULENTEN/VERPLEEGKUNDIGEN
J. Tesselaar

St. Elisabeth Ziekenhuis^c

Hilvarenbeekseweg 60
5022 GC Tilburg
tel.: 013-539 13 13
fax: 013-535 25 15
ARTSEN
Dr. C. van der Heul, internist
Dr. J.R. Juttman, internist
M.E. van Kasteren, internist
CONSULENTEN/VERPLEEGKUNDIGEN
B. de Kruijff
R. Santegoets
B. van de Ven

Universitair Medisch Centrum St Radboud^c

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
tel.: 024-361 11 11
fax: 024-361 98 77
ARTSEN
Dr. M. Keuter, internist-infectioloog
Dr. P.P. Koopmans, internist-infectioloog, klinisch farmacoloog
Dr. A. van der Ven, internist-infectioloog
Dr. D.M. Burger, apotheker
CONSULENTEN/VERPLEEGKUNDIGEN
M. Bosch
K. Grintjes
B. Zomer
(op adres vermelden: code 560)

Universitair Medisch Centrum Utrecht^c

Sectie Infectieziekten en Aids
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht
tel.: 030-250 91 11
fax: 030-251 83 28
ARTSEN
Dr. J.C.C. Borleffs, internist
Prof. dr. I.M. Hoepelman, internist-infectioloog
C.A.J.J. Jaspers, internist-infectioloog
Dr. M.M.E. Schneider, internist-infectioloog
C.A.M. Schurink, internist
J.P.H. van Wijk, internist i.o.
Dr. S.P.M. Geelen, kinderarts-infectioloog (WKZ)
Dr. T.F.W. Wolfs, kinderarts-infectioloog (WKZ)
CONSULENTEN/VERPLEEGKUNDIGEN
B. Fledderus
E. van Oers
J. Patist
S. Vervoort
N. Nauta (WKZ)

VU Medisch Centrum

Receptie M polikliniek
De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
tel.: 020-444 44 44
fax: 020-444 05 02
ARTSEN
F.A.P. Claessen, internist-infectioloog
Prof. dr. S.A. Danner, internist-infectioloog
R. Perenboom, internist-infectioloog
CONSULENTEN/VERPLEEGKUNDIGEN
L. Hegeman
M. Schut
J.S. Stadwijk

Ziekenhuis Rijnstate

Wagnerlaan 55
6815 AD Arnhem
tel.: 026-378 88 88
fax: 026-378 67 40
ARTSEN
Dr. J. van den Berg, internist
Dr. C. Richter, internist-infectioloog
CONSULENTEN/VERPLEEGKUNDIGEN
P. van Bentum
N. Langebeek

Ziekenhuis Walcheren

Koudekerkseweg 88
4382 EE Vlissingen
tel.: 0118-42 50 00
fax: 0118-42 55 55
ARTSEN
W.L. Blok, internist
CONSULENTEN/VERPLEEGKUNDIGEN
S. Baas

^c = centrumziekenhuis

Secretariaat NATEC

Nationaal Aids Therapie Evaluatie Centrum
Academisch Medisch Centrum
Universiteit van Amsterdam
To-117
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
tel.: 020-566 44 79
fax: 020-691 88 21

INFORMATIE

Redactie NATEC Nieuwsbulletin
tel.: 020-314 93 33
Secretariaat NATEC
tel.: 020-566 44 79
Researchverpleegkundigen
tel.: 020-566 30 13; dagelijks telefonisch
spreekuur tussen 10.00-11.00 uur op
tel. 020-566 24 07