

NEUROLOGISCHE COMPLICATIES BIJ HIV-INFECTIE

AUTEURS:

J. SCHOUTEN

B. JAEGER

C.L. GORTER DE VRIES

J. DE GANS

P. PORTEGIES

Datum verschijnen: oktober 1993

Datum eerste wijziging: april 2000

Datum laatste wijziging: maart 2013

INDELING

- 1) Meningitis/encefalitis bij HIV
- 2) Ruimte-innemend proces bij HIV
- 3) Cognitieve stoornissen bij HIV
- 4) Polyneuropathie, Myopathie en Myelopathie bij HIV
- 5) Immuun Reconstitutie Inflammatoir Syndroom (IRIS) bij HIV

Nota Bene:

In dit protocol wordt gesproken over vastgestelde HIV-infectie. Hiermee wordt een HIV-1 infectie bedoeld, aangezien HIV-2 in West-Europa zeldzaam is. Een nog niet vastgestelde HIV-infectie kan debuten met bovengenoemde ziektebeelden. Overweeg bij risicogroepen (homoseksuele mannen, personen uit endemische gebieden, intraveneus drugsgebruik) altijd HIV als onderliggende oorzaak.

Bij een nieuwe HIV-infectie zal het moment van starten met antiretrovirale therapie (ART) altijd in overleg met een internist -infectioloog in een HIV behandelcentrum plaatsvinden.

Voor de up to date antibiotica richtlijnen verwijzen we naar de website van Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB).

Betekenis van veelvoorkomende afkortingen:

cART = combinatie antiretrovirale therapie

HAART = highly active antiretroviral therapy

NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor

NNRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor

PI = protease inhibitor

AZT = zidovudine

HAND = HIV associated neurocognitive disorder

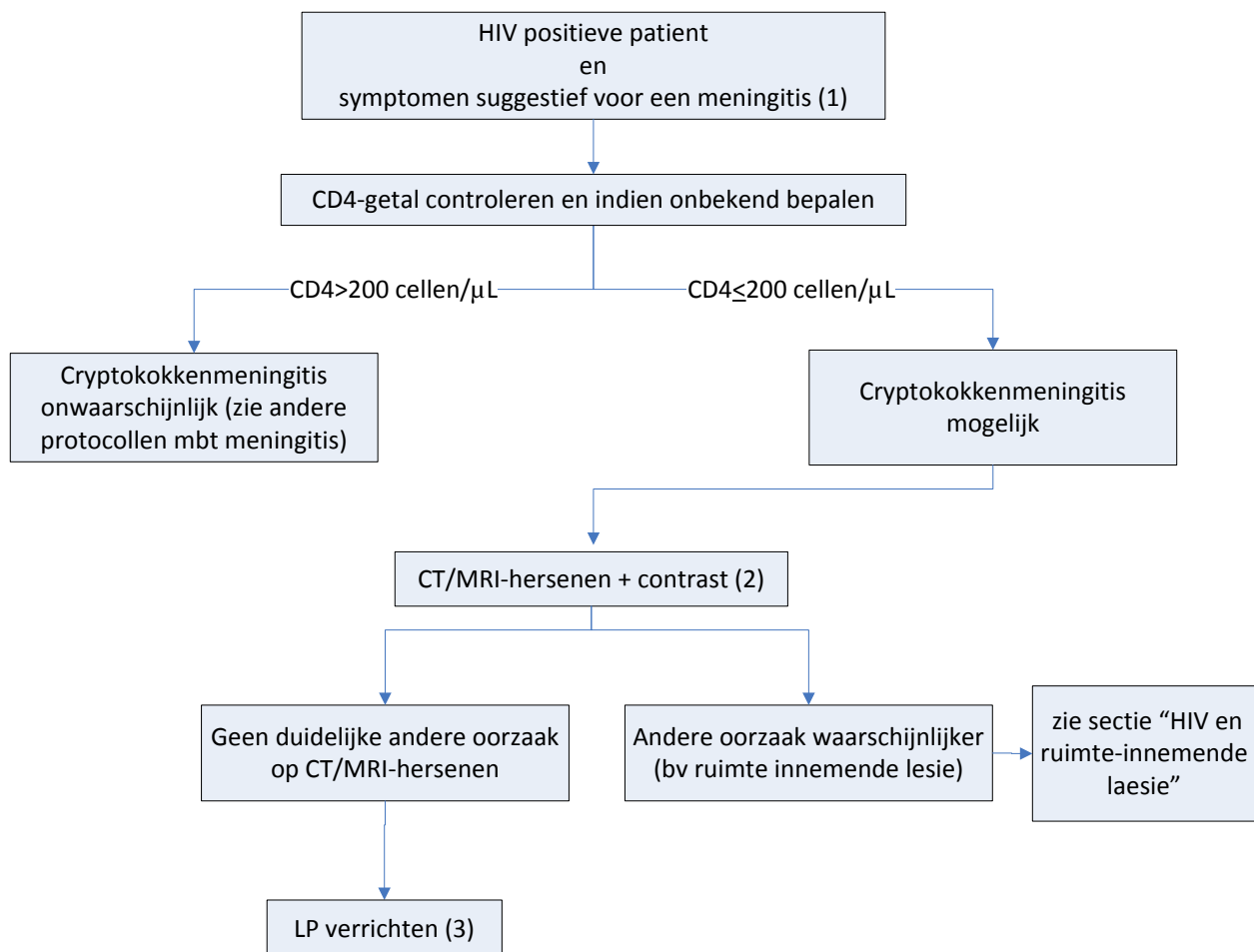
1) MENINGITIS/ENCEFALITIS BIJ HIV

DD meningitis bij de HIV-infectie: Cryptokokkenmeningitis HIV-1 meningitis Meningitis lymphomatosa Meningitis tuberculosa Luëtische meningitis Listeria meningitis	DD encefalitis bij de HIV-infectie: Acute HIV-1 encefalitis CMV-encefalitis Toxoplasma encefalitis HSV encefalitis VZV encefalitis
---	--

a) Cryptokokkenmeningitis

Infectie met *Cryptococcus neoformans* is de meest voorkomende schimmelinfectie van het centrale zenuwstelsel bij AIDS-patiënten. De ziekte komt vrijwel uitsluitend voor bij HIV-patiënten met een zeer slechte afweer ($CD4 < 200$ cellen/ μL , maar meestal $CD4 < 100$ cellen/ μL). Infectie geschiedt via de luchtwegen.

Stroomdiagram aanvullend onderzoek cryptokokkenmeningitis



Ad 1

Klinische symptomen:

Hoofdpijn, koorts, malaise.

Klassieke symptomen van een meningitis ontbreken meestal (nekstijfheid treedt maar bij 20-30% van de patiënten op^{1,4}).

Subacut beloop (de klachten ontstaan in de loop van 2 à 4 weken).

Ad 2

Beeldvormend onderzoek (CT/MRI-hersenen):

1) Beoordelen of LP veilig uit kan worden gevoerd.

2) Andere oorzaken uitsluiten.

Infectie met *C. neoformans* leidt zelden tot een ruimte-innemende laesie.

Ad 3

Liquordiagnostiek:

1) Openingsdruk meten

70% van de patiënten heeft een verhoogde openingsdruk (>20 cm H₂O)².

2) Routine onderzoek (cellen/eiwit/glucose)

75% heeft lichte mononucleaire pleiocytose en verhoogd eiwit in de liquor.

Bij 25-30% van de patiënten toont de liquor bij routineonderzoek geen afwijkingen².

3) Cryptokokken tests

a) cryptokokken antigeen test + direct liquorpreparaat

sens. 91-100%, spec. 95-99%

kan ook uit serum worden bepaald (zelfde sens./spec.)

NB: antigeen test vooral zinvol bij lage verdenking om bij negatieve test af te zien van LP. In acute fase en bij hoge verdenking verandert uitslag het beleid niet.

b) kweken *C. neoformans*

dit is de goud standaard om de diagnose te stellen

4) Banale kweek en grampreparaat

5) Voldoende spijtliquor

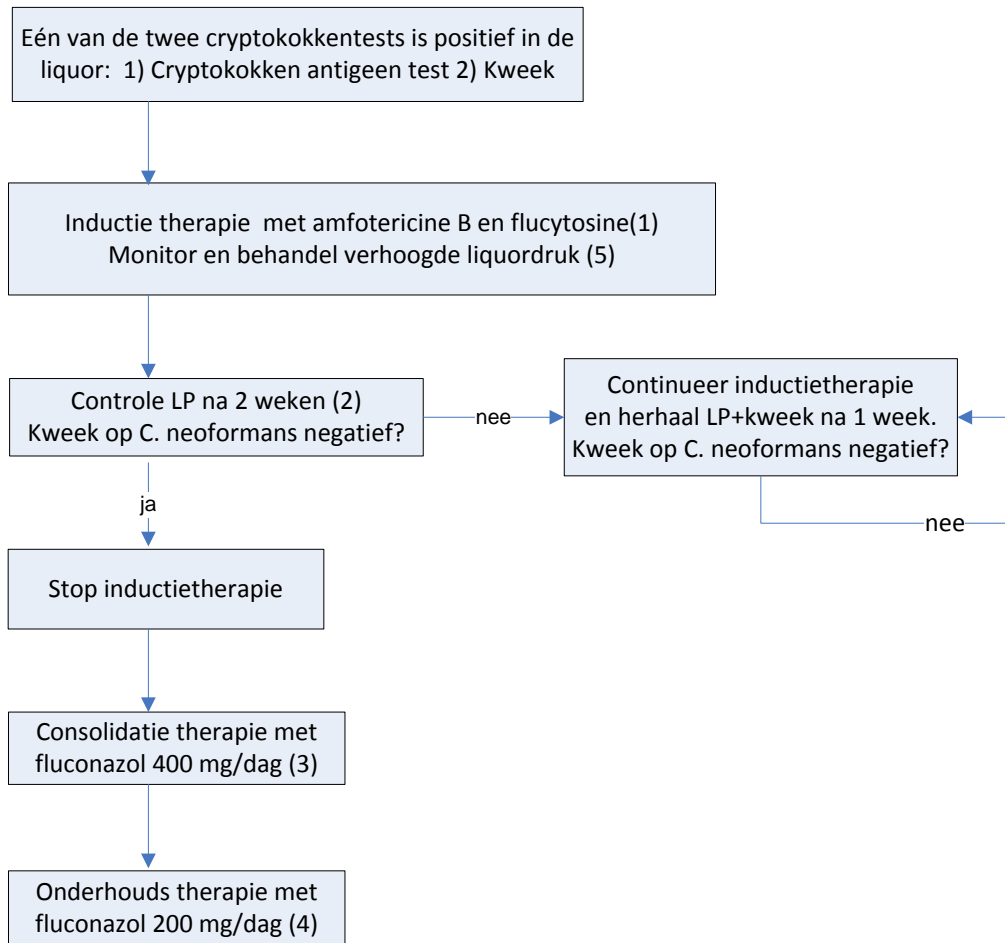
Afhankelijk van de eerste uitslagen kunnen andere tests worden overwogen op spijtliquor:

- TBC (kweek, Ziehl-Neelsen kleuring, PCR)
- HIV-1 virale lading (HIV-1 RNA)
- Luesreacties
- Viruskweek en PCR op neurotrope virussen

Therapie cryptokokkenmeningitis

Therapie bestaat uit 3 fasen; de inductietherapie, gevolgd door de consolidatietherapie en vervolgens de onderhoudstherapie^{5,6}.

Stroomdiagram therapie cryptokokkenmeningitis



Ad 1

De inductietherapie bestaat uit conventioneel amfotericine B en flucytosine gedurende 2 weken.

Dosering conventioneel amfotericine B: 0,7-1,0 mg/kg/dag i.v.

Dosering flucytosine: 100 mg/kg/dag p.o. in 4 doses

Amfotericine B (eerste keus):

* Cave nierfunctiestoornissen, aanvankelijk dagelijks lab controle, later 2 maal per week

Bij een serumkreatininegehalte > 265 $\mu\text{mol/mL}$ de behandeling 24-48 uur staken⁷.

Zie Farmacotherapeutisch Kompas voor proefdosering en eventuele bijwerkingen.

* Tweede keus: liposomaal amfotericine B (3 a 4 mg/kg/dag i.v.)⁶ (bij pre-existente nierfunctiestoornis)

Flucytosine:

* Cave nierfunctiestoornissen en beenmergdepressie, zie verder Farmacotherapeutisch Kompas

Ad 2

Twee weken na starten van de inductietherapie dient een LP te worden verricht om te beoordelen of uit de liquor *C. neoformans* kan worden gekweekt.

- Negatieve kweek → stop inductietherapie
- Positieve kweek → Continueer inductietherapie gedurende 1 week en na deze week opnieuw controle LP verrichten om te kweken op *C. neoformans*.
 - * Kweek na 1 week wel negatief? → Stop inductietherapie
 - * Kweek na 1 week niet negatief? → Continueer inductietherapie, herhaal LP na 1 week.
Zolang de kweek positief blijft moet de inductietherapie worden voortgezet en moet er wekelijks een controle LP worden verricht om de liquor te kweken op *C. neoformans*.

Ad 3

Consolidatietherapie met fluconazol gedurende 8 weken.

Dosering fluconazol: 400 mg/dag p.o.

Ad 4

Onderhoudstherapie met fluconazol.

Dosering fluconazol: 200 mg/dag p.o.

Duur: patiënt kan stoppen met de onderhoudsbehandeling wanneer (onder behandeling met cART) het CD4 getal > 200 cellen/ μ L is en de HIV virale lading ondetecteerbaar of zeer laag gedurende ≥ 3 maanden¹¹.

Ad 5

Verhoogde liquordruk

Cave klinische symptomen van verhoogde liquordruk (hoofdpijn, visusstoornissen of papiloedeem). Bij aanwezigheid/toename van deze symptomen herhaal LP's tot deze symptomen zijn verdwenen of de openingdruk is genormaliseerd. Wanneer langdurig en/of frequent LP's nodig zijn, kan een lumbale drain of ventriculaire drain worden aangelegd.

De werkzaamheid van medicamenteuze behandeling (acetazolamide, mannitol, corticosteroiden) van de verhoogde liquordruk is niet bewezen en wordt niet aanbevolen.

b) CMV encefalitis

Cytomegalovirus behoort tot de familie van de herpesvirussen. De ziekte komt vrijwel uitsluitend voor bij HIV-patiënten met een zeer slechte afweer (CD4 <50 cellen/ μ L).

Andere klinische syndromen op basis van CMV bij HIV-patiënten met een gestoorde afweer zijn: retinitis, gastrointestinale ulcera en polyradiculomyelitis.

Klinische symptomen

Snel progressieve encefalopathie: bewustzijnsveranderingen, gedragsveranderingen, focale neurologische uitvalsverschijnselen. Eventueel hersenzenuwuitval (meestal in het geval van ventriculitis).

Aanvullend onderzoek

- CT/MRI-hersenen:
Op T2-gewogen MRI opnames zijn vaak gebieden met verhoogde signaalintensiteit zichtbaar. In het geval van een ventriculo-encefalitis kan er sprake zijn van een hydrocefalus en kan er periventriculair signaalverhoging met aankleuring na contrast zichtbaar zijn⁹.
- Liquordiagnostiek:
 - 1) Routine onderzoek liquor (cellen/eiwit/glucose)
Soms pleiocytose/verhoogd eiwit/verlaagd glucose maar deze bevindingen zijn niet-specifiek en hoeven niet aanwezig te zijn.
 - 2) CMV tests
 - a) PCR op CMV-DNA
sens 62-100%, spec 89-100%⁹
 - b) kweken CMV
CMV kweken is een niet-sensitieve test

Therapie CMV encefalitis

Therapie bestaat uit 2 fasen; de inductietherapie, gevolgd door de onderhoudstherapie⁹.

1) De inductietherapie bestaat uit ganciclovir óf foscarnet óf cidofovir gedurende 3 weken.

Dosering ganciclovir: 5 mg/kg i.v. elke 12 uur

Dosering foscarnet: 90 mg/kg i.v. elke 12 uur

Dosering cidofovir: 5 mg/kg i.v. één keer per week, na 2 giften 5 mg/kg i.v. eens per 2 weken

Ganciclovir:

* Cave pancytopenie

Controleer tijdens de inductietherapie 3 keer per week het bloedbeeld, tijdens de onderhoudstherapie 1 keer per week⁷. Zie Farmacotherapeutisch Kompas voor bijwerkingen en toediening.

Foscarnet:

* Cave nierfunctiestoornissen en elektrolytstoornissen.

Controleer tijdens de inductietherapie 3 keer per week kreatinine, natrium, kalium, calcium en fosfaat, tijdens de onderhoudstherapie 1 keer per week⁷. Zie Farmacotherapeutisch Kompas voor bijwerkingen en toediening.

Cidofovir:

* Cave neutropenie, proteïnurie en nierfunctiestoornissen.

Controleer kreatinine, bloedbeeld en proteïnurie voor elke infusie met cidofovir⁷. Zie Farmacotherapeutisch Kompas voor bijwerkingen en toediening.

* Cidofovir wordt altijd in combinatie met probenecide toegediend ivm nierfunctie. Het volgende toedieningsschema is beschreven¹⁰:

Geef 2 g probenecide p.o. 3 uur voor infusie.

Geef 1 L fysiologisch zout i.v. 1 uur voor infusie.

Geef de i.v. dosis van 5 mg/kg met 1 L fysiologisch zou en laat dit in 1 uur inlopen.

Geef 1 g probenecide p.o. 2 uur na het einde van de infusie van cidofovir.

Geef 1 g probenecide p.o. 8 uur na het einde van de infusie van cidofovir.

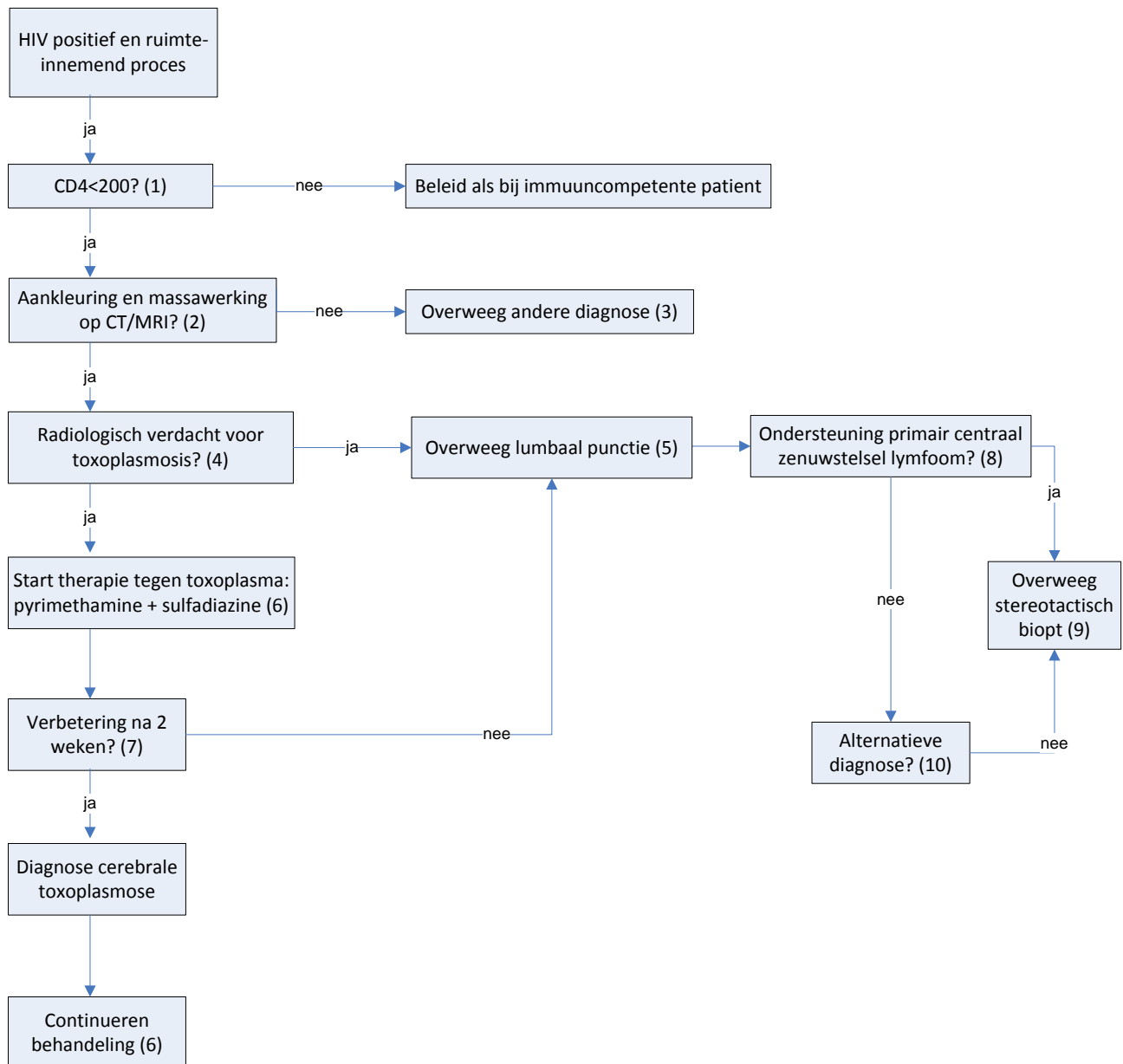
2) De onderhoudstherapie bestaat uit ganciclovir 5 mg/kg/dag i.v.
Duur onbekend (in elk geval zolang er immuundeficiëntie bestaat).

Referenties

1. Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989;86:528-32
2. www.uptodate.com: AIDS-associated cryptococcal meningoencephalitis
3. Graybill JR, Sobel J. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2000;30(1):47
4. Darras-Joly C, Chevret S. *Cryptococcus neoformans* infection in France: epidemiologic features of and early prognostic parameters for 76 patients who were infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996;23(2):369
5. Goodkin K. The spectrum of Neuro-AIDS disorders. Chapter 24: Cryptococcosis and other fungal infections of the central nervous system. 2008
6. Perfect JR, Dismukes WE. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2010;50(3):291
7. Farmacotherapeutisch kompas: <http://www.fk.cvz.nl>
8. Lortholarya O, Fontanetb A. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS* 2005, 19:1043–1049
9. Portegies P, Solod L. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. *Eur J Neurol* 2004 May;11(5):297-304
10. Jacobson MA. Treatment of CMV retinitis in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1997; 337:105-114
11. Ik Lin Tan et al. HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *Lancet Neurol* 2012;11:605-17

2) RUIJTE-INNEMEND PROCES BIJ HIV

Stroomdiagram diagnostiek en therapie bij ruimte-innemend proces



Ad 1

Cerebrale manifestaties van (opportunistische) infecties of andere AIDS gerelateerde aandoeningen treden over het algemeen pas op bij een CD4 getal beneden de 200 cellen/ μ L.

Dit geldt zeker voor toxoplasmose (CD4 < 100), cryptococcose (meestal CD4 < 100), CMV encefalitis (CD4 < 100) en progressieve multifocale leucoencefalopathie (CD4 gemiddeld 125, cave soms hoger).

Bij een CD4 getal boven de 200 cellen/ μ L dienen eerst de gangbare diagnoses passend bij een immunocompetente patiënt overwogen te worden.

Ad 2

Bij een aankleurende laesie met ruimte-inname staan cerebrale toxoplasmose en het primair centraal zenuwstelsel lymfoom (PCZL) bovenaan in de differentiaal diagnose. Zonder aankleuring is vooral cerebrale toxoplasmose echter niet uitgesloten. *Toxoplasma gondii* is bij HIV positieve patiënten met een slechte afweer de meest voorkomende oorzaak van ruimte innemende cerebrale laesies. Toxoplasma serologie wordt altijd bepaald bij verdenking op cerebrale toxoplasmose. Afwezigheid van Toxoplasma IgG heeft een negatief voorspellende waarde van 94-97%¹. Gebruik van primaire profylaxe tegen toxoplasmose (co-trimoxazol) verlaagt het risico op het krijgen van cerebrale toxoplasmose met ongeveer 50%. Bij een sterke radiologische verdenking wordt altijd een proefbehandeling gegeven².

Ad 3

Onder andere progressieve multifocale leucoencefalopathie (PML)

Pathogenese: Veroorzaakt door polyomavirus JC.

Kliniek: progressieve focale uitval in weken tot maanden, geen koorts, geen hoofdpijn.

Radiologische kenmerken: multifocale T2/flair hyperintense laesies zonder ruimte-inname, meestal subcorticaal, parieto-occipitaal, thalamus, achterste schedelgroeve. < 10% geringe aankleuring na contrasttoediening. Cave PML in kader van IRIS kan massawerking en aankleuring van laesies geven.

Liquordiagnostiek: liquor PCR op JC virus, sensitiviteit 80-90%, specificiteit 99% (indien PCR negatief en sterke verdenking: herhaal PCR).

Beleid: Indien cART naïef → start cART

Ad 4

Radiologische kenmerken van cerebrale toxoplasmose.

CT-hersenen: hypodense laesies met oedeem en massawerking. Ringvormige solide aankleuring na contrast.

MRI-hersenen: op T1 iso- of hypointens, hyperintense ring na contrast. Signaalintensiteit op T2 varieert afhankelijk van stadium.

Voorkeurslokalisatie: basale ganglia, frontaal en parietaal. 27-43% heeft een solitaire laesie³.

Ad 5

LP verantwoord indien geen risico op verplaatsing t.g.v ruimte-inname laesie(s).

In ieder geval bepalen: cellen, eiwit, glucose, PCR op toxoplasma, PCR op EBV (bij verdenking primair centraal zenuwstelsel lymfoom), spijtliquor.

Indien LP niet verantwoord, overweeg stereotactisch biopt.

Ad 6

NB: bij massawerking op beeldvorming bij voorkeur geen corticosteroïden toedienen, kan vals positief effect van toxoplasma behandeling suggereren en diagnostiek later verstoren

Therapie tegen cerebrale toxoplasmose:

1e keus: pyrimethamine eenmalig 100 mg, daarna 1 dd 50 mg po + sulfadiazine 4 dd 1 g po

2e keus: pyrimethamine eenmalig 100 mg, daarna 1 dd 50 mg po + clindamycine 3 dd 600 mg po

Alternatief: atovaquone 2 dd 750 mg (2 dd 5 cc) suspensie po (innemen met vet voedsel).

Behandelingsduur: 4-6 weken.

Bij combinatie pyrimethamine/sulfadiazine ook folinezuur geven 1 dd 15 mg po.

Secundaire profylaxe:

Pyrimethamine 1 dd 50 mg po + 7,5 mg folinezuur. Bij afwezigheid van PCP profylaxe (=co-trimoxazol 1 dd 480 mg po) pyrimethamine 1 dd 25 mg po combineren ofwel met sulfadiazine 2 dd 1 g po + folinezuur 1 dd 7.5 mg po, ofwel met clindamycine 4 dd 300 mg po + folinezuur 1 dd 7,5 mg.

Bijwerkingen sulfadiazine (meestal na 7-10 dagen): bij 6-12% van de patiënten rash, urticaria, Stevens Johnson syndroom, nierfunctiestoornissen, hematurie.

Alternatief bij bijwerkingen:

- 4 dd 600 mg clindamycine p.o. of i.v. gedurende 6 weken, daarna over op 3 dd 450 mg p.o.

NB.: Bij hoge doseringen p.o. vaak diarree (dan i.v. geven).

- Claritromycine (experimenteel): 2 dd 1 gram (na 6 weken 2 dd 500 mg).

- Atovaquon (Wellvone) 4 dd 750 mg p.o.

NB: indien het CD4 getal gedurende 3 maanden >200 cellen/ μ L is kan de secundaire profylaxe worden gestaakt.

Ad 7

Na 10 dagen therapie tegen toxoplasma moet een afname in aantal en/of grootte van de laesies te zien zijn met reductie van omringend oedeem. Dit gaat bij 85% van de patiënten gepaard met een klinische verbetering. Volledige resolutie van de laesies kan 6 maanden duren.

NB: de beeldvorming kan achterlopen op de kliniek.

Ad 8

Bij verdenking primair centraal zenuwstelsel lymfoom bepaal PCR op EBV (sensitiviteit bijna 100%, specificiteit ongeveer 50%). In de praktijk zal de uitslag van deze test het beleid vrijwel nooit beïnvloeden, meestal wordt over gegaan tot een stereotactisch biopt.

Ad 9

Een hersenbiopt is de goud standaard. Series bij AIDS patiënten rapporteren 0-12% ernstige morbiditeit en 0-9% mortaliteit ten gevolge van een biopt⁵. Bij diagnostische onzekerheid en of uitblijven van reactie op empirische therapie dient een biopt niet onnodig uitgesteld te worden.

Ad 10

O.a. cryptococoom, tuberculoom, aspergilloom, bacterieel hersenabces.

Referenties

1. Skiest et al. Focal Neurological Disease in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. Clin Infect Dis. 2002 Jan 1;34(1):103-15
2. Antinori A et al. Prevalence, associated factors, and prognostic determinants of AIDS-related toxoplasmic encephalitis in the era of advanced highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2004 Dec 1;39(11):1681-91.
3. C.E. Offiah and I.W. Turnbull. The imaging appearances of intracranial CNS infections in adult HIV and AIDS patients. Clin Radiol. 2006 May;61(5):393-401.
4. Louise C. Ivers et al • HIV/AIDS. Predictive Value of Polymerase Chain Reaction of Cerebrospinal Fluid for Detection of Epstein-Barr Virus to Establish the Diagnosis of HIV-Related Primary Central Nervous System Lymphoma. Clin Infect Dis. 2004;38 (1 June)
5. Ik Lin Tan et al. HIV-associated opportunistic infections of the CNS. Lancet Neurol 2012;11:605-17

3) COGNITIEVE STOORNISSEN BIJ HIV

NB: voor de volledigheid verwijzen we ook naar het protocol 'diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie'. Ook bij HIV-patiënten moeten gebruikelijke oorzaken van dementie overwogen worden.

HIV associated dementia (HAD)

Voor de introductie van combinatie antiretrovirale therapie (cART) in 1996 ontwikkelde 15-20% van de HIV-patiënten het AIDS dementie complex (ook wel HIV dementie of HIV encefalitis genoemd). Tegenwoordig wordt de term HIV associated dementia (HAD) gebruikt. Sinds de introductie van cART is HAD een zeldzame complicatie geworden van HIV infectie.

Klinische symptomen

HAD omvat 3 kernsymptomen:

- 1) cognitieve functiestoornissen (geheugenstoornissen, mentale traagheid en concentratie/aandachtsstoornissen).
- 2) motorische functiestoornissen (traagheid, coördinatie- en balansstoornissen).
- 3) gedragsstoornissen (apathie, stemmingsstoornissen, sociale isolatie).

HAD verloopt langzaam progressief.

Aanvullend onderzoek

- MRI-hersenen:
Diffuse, symmetrisch verhoogde signaalintensiteit in de witte stof (met name op de T2-gewogen beelden). Vaak atrofie.
- Neuropsychologisch onderzoek:
Afwijkingen passend bij een subcorticale dementie.
- Liquor:
Soms celverhoging en/of eiwitverhoging.
Soms is HIV-RNA aantoonbaar in de liquor.

HIV associated neurocognitive disorder (HAND)

Bij 15-50% van de patiënten met een HIV-infectie worden lichtere cognitieve stoornissen gerapporteerd. Deze klachten komen ook voor bij patiënten bij wie de HIV-infectie wordt behandeld met cART en bij wie systemisch de HIV-infectie goed onder controle lijkt te zijn. De overkoepelende term voor HIV-geassocieerde neurocognitive stoornissen is HIV associated neurocognitive disorder (HAND). HAND bestaat uit 3 subvormen (genoemd in oplopende mate van ernst): asymptomatic neurocognitive impairment (ANI), mild neurocognitive disorder (MND) en HIV associated dementia (HAD).

Deze classificatie kan worden gemaakt op basis van neuropsychologisch onderzoek¹.

Klinische symptomen

Cognitieve stoornissen (vooral traagheid, geheugenstoornissen, concentratiestoornissen en moeilijkheden bij het uitvoeren van meerdere taken tegelijk).

Aanvullend onderzoek

- Screenende cognitieve test: HIV dementia scale
Deze test is oorspronkelijk ontwikkeld om HAD op te sporen; de klinische bruikbaarheid voor het detecteren van HAND is onbekend. Een score van 10 of lager is afwijkend. In de

praktijk zullen de meeste patiënten een NPO ondergaan, zodoende is er geen noodzaak tot het verrichten van de HIV dementia scale in de spreekkamer.

- MRI-hersenen: gevonden afwijkingen: witte stofafwijkingen. Soms atrofie. Uitsluiten van andere oorzaken zoals tumoren, (opportunistische) infecties etc. Belangrijk is dat patiënten met HAND niet noodzakelijkerwijs (witte stof) afwijkingen hebben op de MRI-hersenen en dat bovengenoemde afwijkingen ook voorkomen bij mensen zonder HAND.
- Neuropsychologisch onderzoek: gevonden afwijkingen: overwegend subcorticale functiestoornissen. NPO is vooralsnog de goud standaard om HAND te diagnosticeren.
- Liquor: soms celverhoging en/of eiwitverhoging. Soms HIV-RNA aantoonbaar.

Bij een onbekend percentage van de patiënten met HAND is HIV-RNA aantoonbaar in de liquor. Een detecteerbare virale lading in de liquor komt ook voor bij HIV-patiënten bij wie in het bloed geen virus detecteerbaar is en met goede CD4-getallen!

Belangrijk is om HIV-RNA gelijktijdig te bepalen in zowel bloed als liquor. Op die manier kan het volgende onderscheid worden gemaakt:

- 1) patiënten die in het bloed geen aantoonbaar HIV-RNA hebben en in de liquor wel. Dit wordt viral escape genoemd en kan betekenen dat de antiretrovirale therapie onvoldoende doordringt of werkzaam is in de hersenen.
- 2) patiënten die in zowel bloed als liquor aantoonbaar HIV-RNA hebben. Dit betekent dat zij algeheel falen op hun huidige antiretrovirale regime.
- 3) patiënten die noch in het bloed noch in de liquor aantoonbaar HIV-RNA hebben. Neem altijd spijtliquor af zodat bij een detecteerbare virale lading in de liquor vervolgens een resistentieprofiel van het virus in de liquor kan worden bepaald. Doe dit in overleg met de behandelend infectioloog. Liquoronderzoek kan ook worden gebruikt om andere oorzaken uit te sluiten (bijvoorbeeld lues, PML, etc).

Therapie

De therapie voor HAND is onbekend.

Bij aantoonbare HIV-replicatie in de liquor wordt geadviseerd dit te behandelen, door aanpassing van het antiretrovirale regime. Dit dient uiteraard te gebeuren in nauw overleg met de behandelend infectioloog.

Een antiretroviraal regime met een hogere CNS Penetration Effectiveness score (CPE score) is niet bewezen effectief, maar kan worden overwogen. De CPE-score is de som van elk van de scores van de componenten van het antiretrovirale regime bij elkaar opgeteld, zie onderstaande tabel. Hoe hoger de score hoe beter de neuro-effectiviteit. Cave: beperkte evidence!².

	4	3	2	1
NRTIs	Zidovudine	Abacavir Emtricitabine	Didanosine Lamivudine Stavudine	Tenofovir Zalcitabine
NNRTIs	Nevirapine	Delavirdine Efavirenz	Etravirine	
PIs	Indinavir-r	Darunavir-r Fosamprenavir-r Indinavir Lopinavir-r	Atazanavir Atazanavir-r Fosamprenavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir-r Tipranavir-r
Entry/Fusion Inhibitors		Maraviroc		Enfuvirtide
Integrase Inhibitors		Raltegravir		

Voor patiënten met HAND waarbij geen HIV-RNA kan worden aangetoond in bloed en liquor bestaan op dit moment geen therapeutische mogelijkheden.

DD HIV en cognitieve stoornissen

HAND

Neurolues

Depressie/psychiatrische ziekte anderszins

Progressieve multifocale leukoencefalopathie

Vasculaire cognitieve stoornissen

Neoplasma

Metabole encefalopathie

Referenties

1. Schouten J, Cinque P, Gisslen M, Reiss P, Portegies P. HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART era: a review. *AIDS* 2011; 25:561–575.
2. Letendre S. Validation of the CNS penetration effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the CNS. *Arch Neurol* 2008; 65; 65-70.

4) POLYNEUROPATHIE, MYOPATHIE EN MYELO-RADICULOPATHIE BIJ HIV

1. Polyneuropathie bij HIV

De meest frequent voorkomende complicatie in het beloop van een HIV-infectie is een distale axonale (pijnlijke) sensorische, symmetrische polyneuropathie, het meest uitgesproken aan de benen. De symptomen ontstaan doorgaans in weken tot maanden. Er wordt onderscheid gemaakt tussen de 'gewone, HIV-gerelateerde' DSPN en antiretrovirale toxische neuropathie, sinds de introductie van de nieuwe antiretrovirale middelen tegenwoordig zeldzaam. Voor behandeling zie het protocol "symptomatische pijnbehandeling in de neurologie". Bij onvoldoende effect van amitriptyline en gabapentine overweeg behandeling met lamotrigine.

2. Myopathie bij HIV

Er wordt een onderscheid gemaakt tussen een HIV myositis en een NRTI myopathie . Klinisch is sprake van een polymyositis met spierpijn en symmetrische proximale spierzwakte. Het CK kan tot 10 maal verhoogd zijn. In het geval van een HIV myositis toont het spierbiopt een endomysiaal mononucleair celinfiltraat (CD8+ T cellen) en macrofagen. Bij een NRTI myositis ziet men vooral necrose en atrofie en aanwijzingen voor mitochondriale dysfunctie. De behandeling bestaat uit corticosteroiden (zie protocol "immunosuppressiva sectie polymyositis en dermatomyositis") en/of staken van NRTI.

3. Myelo-radiculopathie bij HIV

- **Cytomegalovirus-polyradiculomyelitis**

Kliniek: snel progressieve parese aan de benen, sfincterstoornissen, paresthesieën en distaal gevoelsverlies (cauda equina syndroom). Vaak is er sprake van een CMV-infectie (bijvoorbeeld retinitis) in de voorgeschiedenis.

Diagnostiek: pleiocytose liquor (vooral polymorfonucleaire granulocyten), een verhoogd eiwit en een positieve PCR op CMV-DNA. Soms is ook de kweek op CMV positief. Op MRI kan aankleuring van het myelum en wortels worden gezien. Voor de behandeling zie hoofdstuk CMV encefalitis.

- **Herpes zoster radiculitis**

Kliniek: pijn, zwakte en gevoelloosheid in het verzorgingsgebied van een wortel soms met blaasjes in een dermatoom.

Therapie: aciclovir 800 mg 5dd gedurende 14 dagen.

- **HIV-1 vacuolaire myelopathie**

Kliniek: langzaam progressieve, pijnloze, spastische atactische paraparese; paresthesieën, diepe gevoelsstoornis; toegenomen mictiefrequentie en urge-klachten; erectiele dysfunctie.

Diagnostiek: liquor: lichte pleiocytose, licht verhoogd eiwit. NB: MRI-mylum: vaak geen afwijkingen

Therapie: cART, verder symptomatisch

5) IMMUN RECONSTITUTIE INFLAMMATOIR SYNDROOM (IRIS) BIJ HIV

IRIS = klinische achteruitgang na starten met cART als gevolg van herstel immuunrespons. IRIS kan optreden in reactie op vrijwel ieder pathogeen of resterend antigeen van niet levende pathogenen.

Criteria

- HIV-infectie met meestal een CD4 van <100 cellen/ μ L
- gebruik van cART met een immunologische en virologische respons (d.w.z. toename aantal CD4+ T-cellen en afname van de HIV-RNA load t.o.v. baseline)
- een temporele associatie tussen de start van cART en de klinische achteruitgang
- afwezigheid van een andere verklaring voor de klinische achteruitgang

Risicofactoren voor ontwikkelen IRIS

- lager nadir (laagst gemeten aantal infectie met HIV) CD4 getal (< 50 cellen/ μ L) ten tijde van start cART
- aanwezigheid van (subklinische) opportunistische infecties
- snelle respons op cART, d.w.z. een snelle daling van de viral load en een snelle stijging van het CD4-getal

IRIS manifestatie in centraal zenuwstelsel (CZS-IRIS) vooral geassocieerd met een infectie met:

- *Cryptococcus neoformans*: 10-30%, 3-20 maanden na start cART
- JC-virus: 10-20% van de patiënten met PML gemiddeld 1-2 maanden na start cART
- *M. tuberculosis*: gemiddeld 5-10 maanden na start cART

Therapie

Overweeg bij ernstige vormen van IRIS behandeling met corticosteroiden:

Prednison 1mg/kg/dag max. 60-80 mg of 1000mg methylprednisolon 1dd iv. gedurende 3-5 dagen, gevolgd door afbouwschema (p.o.) gedurende 6-8 weken (expert opinion).

Referenties

1. Johnson T and Nath A. Immune reconstitution inflammatory syndrome and the central nervous system. Curr op in Neur. 2011. 24:284-290
2. Johnson T. and Nath A. Neurological complications of immune reconstitution in HIV-infected patients. Ann. N.Y.Acad.Sci. 1184(2010) 106-120.