

# Patiënt, huisarts en behandeling van hiv-infectie: een medaille met vele zijden

Met het beschikbaar komen van effectiever behandelingsmogelijkheden is de zorg voor mensen met een hiv-infectie een nieuwe fase ingegaan. Het vooruitzicht om circa twee jaar te overleven met de diagnose aids lijkt te zijn verruimd tot een perspectief van een klachtenvrij leven gedurende vele jaren. Er wordt gespeculeerd over de mogelijkheid dat de huidige behandeling het hiv-virus volledig kan elimineren. Het is te begrijpen dat deze berichten een golf van optimisme hebben veroorzaakt onder hiv-geïnfekteerden. Voor mensen die tot voor kort vanwege de beperkte therapeutische consequenties afzagen van een hiv-test, kan de nieuwe therapie een reden zijn zich te laten testen. Een schaduwzijde van de nieuwe behandeloptie is dat zij – ten onrechte – wel wordt gezien als effectief alternatief voor preventie.

Huisartsen krijgen in toenemende mate te maken met vragen over de nieuwe behandeling, met name van mensen die overwegen zich op hiv te laten testen. De antwoorden zijn niet eenvoudig, evenmin als de behandeling, die naast voordelen ook belangrijke beperkingen kent. Patiënten verwachten echter juiste informatie en begeleiding van hun huisarts. Daarnaast is het belangrijk dat huisartsen in gesprekken met patiënten over preventie van hiv en andere seksueel overdraagbare aandoeningen (soa) verkeerde opvattingen op dit gebied corrigeren. Om deze redenen wordt in dit commentaar ingegaan op de anti-hiv therapie en de belangrijkste gevolgen voor de huisartsgeneeskundige zorg.

## Natuurlijk beloop, pathogenese en therapie

Uit vier longitudinale cohortstudies (Vancouver, San Francisco, Sydney en Amsterdam), waarin homo- en biseksuele mannen werden gevolgd vanaf het moment van seroconversie (1984), blijkt dat na acht jaar 28 procent aids had ontwikkeld en 17 procent was overleden aan de gevolgen hiervan. Vanaf het moment van seroconversie was de kans op aids na drie jaar 6 procent, na vijf jaar 23 procent. De gemiddelde duur vanaf seroconversie tot overlijden was negen jaar. In deze periode was alleen monotherapie met zidovudine beschikbaar. Na tien jaar bleek, afhankelijk van de gebruikte definitie van 'non-progression' 1-17,5 procent van de hiv-geïnfekteerden geen progressie van de hiv-infectie te vertonen. Snelle progressie is geassocieerd met een heftig verloop van de acute hiv-infectie, met name als hierbij langer dan een week koorts optreedt.<sup>1</sup>

Vanaf medio 1996 wordt een hiv-infectie behandeld met een combinatie van antiretrovirale middelen uit twee groepen: reverse transcriptase (RT) remmers en proteaseremmers. De eerste verhinderen het inbouwen van het virale RNA in het DNA van de gastheercel, en zijn dus alleen werkzaam in zojuist geïnfekteerde cellen. Proteaseremmers, de nieuwste generatie anti-hiv middelen, blokkeren in reeds geïnfekteerde cellen de assemblage van functionele virale eiwitten.<sup>2</sup> Er zijn nu zes RT-remmers en vier proteaseremmers beschikbaar.

De nieuwe inzichten in de pathogenese van hiv en de beschikbaarheid van proteaseremmers hebben het aanzien van de hiv-therapie veranderd. Gebleken is dat vanaf het begin van de infectie een massale virusproductie plaatsvindt, die op elk moment kan leiden tot therapieresistente virusmutanten.<sup>3</sup> Dit verklaart de beperkte duur van het effect van de tot dan toe gebruikelijke monotherapie met een RT-remmer. Een hogere

'viral load' (aantal kopieën hiv-RNA in het bloed) voor aanvang van de behandeling en een geringere virusreductie tijdens behandeling bleken significant geassocieerd te zijn met een grotere kans op ziekteprogressie en dood. Combinaties van twee RT-remmers hadden een aanzienlijk beter effect dan monotherapie, vooral bij patiënten die voorheen niet behandeld waren en patiënten die vroeg begonnen met behandeling. Er werd een sterkere reductie van de viral load bereikt, waardoor de kans op het ontstaan van resistentie werd verminderd.<sup>4-6</sup> Combinatietherapie is dus verre te prefereren boven monotherapie, en vroeg beginnen met behandeling verdient de voorkeur.

Combinaties van twee RT-remmers en een proteaseremmer sorteren op dit moment het beste effect in termen van verlaging van het aantal hiv-RNA-kopieën in het bloed, verhoging van het aantal CD4-lymfocyten (een maat voor de cellulaire immuniteit), en uitstel van aids en van overlijden. Uit onderzoeken die inmiddels twee jaar lopen, blijkt dat, afhankelijk van de gebruikte combinatie, bij ten minste 60 procent van de patiënten een stabiele reductie van de viral load optreedt tot een ondetecteerbaar niveau, en een flinke stijging van het aantal CD4-cellen.<sup>7,8</sup> In lymfweefsel neemt de hoeveelheid virus eveneens sterk af. In de klinische toestand treedt een duidelijke verbetering op. Deze resultaten hebben er ook toe geleid dat post-expositie profylaxe (PEP) met combinatietherapie geadviseerd wordt bij prik- en snijaccidenten aan een hiv-positieve bron.<sup>9</sup>

## Het enthousiasme getemperd?

De eerste berichten over de nieuwe behandeling hadden een zeer optimistische toon. Wellicht zou volledige eradicatie van het virus binnen drie à vier jaar mogelijk zijn. Het grote aantal beschikbare middelen zou een garantie bieden voor reservebehandelingen.

Anderhalf jaar later hebben de ervaringen het enthousiasme enigszins getemperd. Onlangs werd bekendgemaakt dat deze behandeling weliswaar het virus tot ondetecteerbaar niveau terugbrengt, maar het niet doet verdwijnen. Het kan zich waarschijnlijk langdurig 'verbergen' in cellen die geen nieuw virus produceren. De proteaseremmers hebben veel bijwerkingen en interacties met andere geneesmiddelen.<sup>1</sup> Tussen de proteaseremmers kan kruisresistentie optreden, zodat er weinig alternatief overblijft na het falen van de eerste therapie. Het effect van combinatietherapie bij niet eerder behandelde patiënten houdt langer aan dan bij patiënten die eerder met een of twee antiretrovirale middelen waren behandeld. Na zes maanden behandeling had van de eerste groep nog 84 procent, en van de tweede groep 61 procent een spiegel van <1000 hiv-RNA kopieën per ml bloed.<sup>10</sup>

De combinatietherapie heeft dus beperkingen. Het effect, dat vooral gelegen is in het (langdurig) onderdrukken van de virusproductie, kan worden verminderd door (gedeeltelijke) resistentie tegen de in de tripeltherapie toegepaste middelen. Het gaat dan om kruisresistentie met eerder gebruikte middelen, of resistent virus in nog onbehandelde patiënten. Voorts blijkt een groeiend aantal patiënten niet of onvolledig in staat te zijn de behandeling volgens de (veeleisende) voorschriften vol te houden, waardoor zeer snel therapieresistentie kan optreden. Het is bekend dat mensen die zich niet ziek voelen, zo-

als hypertensiepatiënten, een lage compliantie met medicatie hebben. Daarnaast kunnen verschillende andere oorzaken worden aangewezen:

- de behandelend arts heeft de patiënt onvoldoende voorbereid op de therapie;
- de patiënt krijgt onvoldoende begeleiding tijdens de behandeling;
- de bijwerkingen van de behandeling zijn niet acceptabel;
- het gecompliceerde doseringsschema past niet in het leven van de patiënt;
- de vooruitzichten zijn minder rooskleurig geworden, zodat de motivering vermindert;
- bijkomende problemen, bijvoorbeeld armoede, drugsgebruik, illegaliteit, gevangenschap;
- bijkomende morbiditeit, hetgeen bij hiv-geïnfecteerden regelmatig voorkomt.

#### Gevolgen voor de huisartspraktijk

Een kleine 30 procent van de huisartsen heeft hiv-geïnfecteerden in de praktijk, terwijl bijna alle huisartsen verzoeken om de hiv-test krijgen. Aan beide groepen moet de huisarts kunnen uitleggen wat de huidige mogelijkheden zijn voor behandeling en controle, en wat men van de behandeling kan verwachten.

Gezien de onzekerheden is er vooralsnog geen reden om de test actief aan te bevelen. Mijns inziens dient de huisarts patiënten die een duidelijk risico hebben gelopen op hiv-infectie, wel in overweging te geven om zich op basis van de nieuwe informatie nog eens terdege te beraden op de mogelijkheid van een hiv-test.

De huisarts kan bij onbehandelde patiënten de controle van de viral load en CD4-aantal uitvoeren, om het beloop te volgen en de indicatie voor behandeling te stellen. De controles vinden in principe elke vier maanden plaats. De richtlijn is dat symptomatische hiv-geïnfecteerden in ieder geval, en asymptomatische patiënten bij een CD4-aantal <500/mm<sup>3</sup> of een viral load >10.000 kopieën hiv-RNA per ml plasma in aanmerking komen voor behandeling.<sup>2</sup> Indien er voorafgaand aan de behandeling twijfel bestaat of de patiënt de behandeling kan volhouden, verdient uitstel van behandeling de voorkeur boven het risico dat de medicatie onvoldoende wordt ingenomen en therapieresistentie wordt geïnduceerd. Ook het (tijdelijk) stoppen met medicatie dient om deze reden ineens te geschieden.

In nauw overleg met de aids-specialist kan de huisarts ook de controle van de behandeling uitvoeren. Bij deze patiënten is de huisarts bovendien de aangewezen persoon om bijwerkingen en problemen met de therapietrouw te signaleren en oplossingen te helpen zoeken. Daarnaast moet de huisarts zicht houden op omschakelingsproblemen bij patiënten die al ziek waren en zich op het overlijden hadden voorbereid. Zij krijgen een nieuw, zij het vooralsnog onzeker perspectief. De omgeving van de patiënt reageert vaak optimistischer op de behandeling dan gerechtvaardigd is, waardoor de patiënt zich niet gesteund voelt. Ook doemen vragen op over sociale reïntegratie, werk en verzekeraarbaarheid. Patiënten die bij de

behandeling geen baat meer hebben, de 'uitbehandelden', kunnen in ernstige psychische problemen raken.

Tenslotte kan de huisarts in gesprekken over preventie van hiv en soa, die ook bij hiv-geïnfecteerden nodig zijn, de misvatting rechtzetten dat behandeling preventie overbodig maakt. De binnenkort te verschijnen, geheel herziene 'HIV-wijzer' biedt alle informatie die huisartsen op dit gebied nodig hebben.

#### Conclusie

In de begeleiding van hiv-geïnfecteerde patiënten verschuift het accent naar vroeg behandelen, signaleren van problemen bij de behandeling, stimuleren van de therapietrouw, controle van het effect en de neveneffecten van de behandeling, en het hanteren van de onzekerheid over het behandelresultaat op termijn. Dit verschilt niet veel van de begeleiding bij chronische ziekten. Voor mensen die om een hiv-test verzoeken, blijft gelden dat zij op basis van de beschikbare informatie zelf beslissen. Die informatie omvat nu ook de mogelijkheden van behandeling en controle en de voor- en nadelen daarvan. Patiënten die duidelijk risico hebben gelopen dient te worden aanbevolen nog eens goed na te denken over de test. Ook bij adviezen over veilig vrijen en veilig spuiten zullen de nieuwe feiten aan de orde moeten worden gesteld.

De huisarts krijgt onmiskenbaar een belangrijker rol in de begeleiding bij hiv-problematiek. Voor zover het gaat om de indicatiestelling voor en begeleiding van de therapie, heeft samenwerking en taakafbakening met de specialist hoge prioriteit.

prof.dr.L. Wigtersma, huisarts

Afdeling huisartsgeneeskunde, Divisie Public Health  
Academisch Medisch Centrum  
Meibergdreef 15, 1105 AZ Amsterdam

- 1 Veugelers P. Epidemiological evaluations of HIV disease progression [dissertatie]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1996.
- 2 Borleffs JCC, Esseveld F, Hoepelman IM, Boucher CAB. Aids; nieuwe ontwikkelingen. II. Behandeling van HIV-infectie. Ned Tijdschr Geneesk 1997;141:1036-43.
- 3 Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature 1995;373:123-6.
- 4 Delta coordinating committee. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Lancet 1996;348:283-91.
- 5 Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic milliliter. New Engl J Med 1996;335:1081-90.
- 6 Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic milliliter. New Engl J Med 1996;335:1091-8.
- 7 Deeks SG, Smith M, Holodniy M, Kahn JO. HIV-1 protease inhibitors. A review for clinicians. JAMA 1997;277:145-53.
- 8 Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus didanosine in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 counts of 200 per cubic millimeter or less. N Engl J Med 1997;337:725-33.

Vervolg literatuur op pag. 147.

## Euract-nieuws

Euract is de afkorting van European Academy of Teachers. Deze Academy is te beschouwen als de 'onderwijs'-afdeling van de European Society of General Practice (de Europese tak van de Wonca). De Euract heeft een geschiedenis die teruggaat tot 1974. Toen werd de zogenaamde Leeuwenhorst Groep opgericht. Het doel was het uitwisselen van ervaringen, en het stimuleren van het huisartsgeneeskundig onderwijs. Bij het ontstaan van de European Society werd deze organisatie, inmiddels New Leeuwenhorst Group geheten, omgedoopt tot Euract. Daarmee kreeg de Euract een formele status, en werd hij onderdeel van de brede, internationale professionalisering en organisatie van de huisartsgeneeskunde. De bestaande overlegstructuur werd gehandhaafd. De vertegenwoordigers (councillors) per deelnemend land vormen tezamen de Council van Euract. Op dit moment zijn dat 26 landen. Naast 'nieuwe' Oost-Europese landen, zoals Kroatië, Tsjechië, Slowakije, Slovenië en Estland, behoren daartoe ook Israël en Turkije.

## Council

De Council vergadert tweemaal per jaar gedurende twee tot drie dagen. Een van de landen treedt daarbij op als gastheer. Van de beide bijeenkomsten wordt er één gecombineerd met een regionaal of internationaal Wonca-congres, en de andere met een lokale vergadering en cursussen. Tijdens de bijeenkomsten van de Council worden Europese en nationale zaken besproken. Een voorbeeld van het eerste is de WHO-Charter for General Practice/Family Medicine in Europe. Acceptatie van die charter door de regeringen bepaalt de condities, organisatiestructuur en professionele ontwikkeling van de huisartsgeneeskunde. Er vindt iedere keer een uitwisseling plaats van de relevante (onderwijskundige) gebeurtenissen in ieder land. Dan blijkt bijvoorbeeld dat Frankrijk, Spanje, Italië en Oostenrijk nog steeds geen leerstoelen huisartsgeneeskunde hebben, dat maar in een paar landen (Nederland, Verenigd Koninkrijk en Denemarken) de huisarts een poortwachtersfunctie vervult, maar ook dat in een aantal Oost-Europese landen (Tsjechië, Estland, Polen, Hongarije, Roemenië) de huisartsgeneeskunde nieuwe kansen krijgt. Ook in Turkije en Griekenland zijn dergelijke bewegingen gaande.

Een belangrijk deel van de tijd wordt gevuld

met overleg in taakgroepen. Het gaat daarbij om de volgende gebieden: artsopleiding, huisartsopleiding en ELWP, nascholing, kaderopleiding, academisering, toetsing en 'service functions'. Zelf ben ik betrokken bij de artsopleiding, kaderopleiding en academisering. Soms leiden die activiteiten tot de uitgave van een handzaam boekje, bijvoorbeeld 'A survey of current reaccreditation and recertification procedures in Europe'. Regelmatige, beknopte verslaglegging van de Council-bijeenkomsten wordt gedaan in de *European Journal of General Practice*.

## Lidmaatschap

Om het draagvlak te verbreden, zijn (individuele) lidmaatschappen ingesteld. Wat levert het op om lid te zijn?

Regelmatige informatie over experts en opleidingen in de diverse Europese landen, trainingen en literatuur. Al die informatie is tot nu toe ondergebracht in de zogenaamde EURO-CUM-disks. Die zijn speciaal gemaakt voor de leden van Euract. Bij nadere evaluatie bleek er maar weinig gebruik gemaakt te worden van dit medium. Daarom is besloten Internet te gaan gebruiken. Verder geeft het lidmaatschap recht op kortingen bij cursussen, conferenties en workshops die onder supervisie van Euract tot stand komen, en op een gereduceerde abonnementsprijs van de *European Journal of General Practice*.

De kosten van het lidmaatschap bedragen 40 ecu per persoon per jaar. Het geld wordt gebruikt om een beperkte overhead te financieren, het werk van taakgroepen te ondersteunen en bij te dragen aan de reis- en verblijfkosten van de minder gefortuneerde mede-Europeanen.

Omdat bleek dat in Nederland vrijwel alle leden behoren tot de staven van de universitaire vakgroepen huisartsgeneeskunde, is er via overleg in het Interfacultair Overleg Huisartsgeneeskunde (IOH) toe overgegaan per afdeling een aantal lidmaatschappen te garanderen. De voordelen hiervan zijn de garantie van een zeker aantal, en het geeft de afdelingen de mogelijkheid om stafleden op basis van hun deskundigheid en takenpakket te laten deelnemen aan Euract-activiteiten.

## Opbrengst

Sedert 1995 zit ik namens Nederland in de Council en ik heb inmiddels vijf bijeenkomsten bijgewoond onder voorzitterschap van prof.dr. Jan Heyrman, hoogleraar huisartsgeneeskunde te Leuven. Wat is de opbrengst?

In algemene zin is het natuurlijk van belang dat er vanuit Nederland wordt deelgenomen aan het Europese debat. Nederlandse experts worden geadviseerd, geattendeerd en, indien mogelijk, betrokken. De deelname aan congressen als de Wonca in Ierland (Dublin) in 1998 wordt voorbereid. Gezocht wordt naar dwarsverbanden tussen onderzoek (EGPRW), onderwijs (Euract) en kwaliteit van zorg (Equip).

Ons land heeft veel te bieden op het gebied van onderwijs in en door de huisartsgeneeskunde. Met jalouzie wordt soms gekeken naar de positie van de huisarts en mede door de overheid gecreëerde mogelijkheden om het vak gestalte te geven. Maar we kunnen ook veel leren. Zo werden tijdens de laatste bijeenkomst in Bled (Slovenië) een workshop rond het thema gezinsgeneeskunde en een workshop over toetsing in de huisartsopleiding gehouden. Beide waren van uitstekende kwaliteit en internationaal van karakter. Juist op specifieke terreinen kan de uitwisseling van ervaringen en gegevens veel opleveren. Ook valt het steeds weer op dat presentaties van Euract in landen waar de huisartsgeneeskunde nog een plaats moet verwerven, van aanzienlijke politieke betekenis zijn. Ministers en staatssecretarissen ruimen er plaats voor in hun agenda.

## Workshop

Op 13 en 14 november 1998 zal in Maastricht, in aansluiting op de bijeenkomst van de Council, een Workshop Educational Research plaatsvinden. De aankondiging daarvan zal tijdig geschieden. Nadere informatie over de Euract is verkrijgbaar bij ondergetekende.

Harry Crebolder  
Vakgroep Huisartsgeneeskunde  
Universiteit Maastricht  
Postbus 616, 6200 MD Maastricht  
E-mail: Harry.Crebolder@hag@unimaas.NL

## Patiënt, huisarts en behandeling van hiv-infectie: een medaille met vele zijden

### Vervolg literatuur pag. 108

- Siemons GHA, Van Wijngaarden JK. Richtlijnen m.b.t. post-expositie profylaxe bij HIV. Rijswijk: Staatsoezicht op de Volksgezondheid, 1996.
- De Wolf F, De Jong J, Jurriaans S, et al. Virologische evaluatie van HIV-geïnfecteerden behandeld met (combinaties van) anti-retrovirale middelen in het AMC 1996/1997: preliminaire waarnemingen. Ned Tijdschr Geneesk 1998;141: ter perse. ■