

Huid, haren en hiv-infectie

C.J.G. Sanders

Dermatoloog

Correspondentieadres:

C.J.G (Koos) Sanders

UMC Utrecht

Afdeling Dermatologie

Heidelberglaan 100

3584 CX Utrecht

E-mail: c.sanders@umcutrecht.nl

EPIDEMIOLOGIE

Humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1)-infectie wordt veroorzaakt door een retrovirus, een groep ribonucleïnezuur (RNA)-virussen die gebruikma-

ken van het enzym reverse transcriptase om hun genetische informatie in het gastheer-DNA te kunnen incorporeren.¹ Hiv-1 wordt voornamelijk overgedragen van mens op mens door middel van geïnfecteerd bloed, vaginaal vocht, sperma of borstvoeding. De ziekteverschijnselen die hiv-1-infectie mede kan veroorzaken, en die als eerste werden beschreven, waren onder andere *Pneumocystis carinii* (*jiroveci*) pneumonie en kaposi sarcoom (KS).^{2,3} Deze eerste groep patiënten die in 1981 werd beschreven bestond uit homoseksuele mannen en later bleek dat ook regelmatige bloedtransfusie bij onder andere patiënten met hemofilie, intraveneus drugsgebruik en heteroseksueel contact risicofactoren waren voor hiv-1-infectie. De hiv-1-pandemie is in de afgelopen 35 jaar wereldwijd sterk uitgebreid en

zorgt nog steeds voor grootschalige morbiditeit en mortaliteit. Volgens de schattingen van UNAIDS zijn er sinds de start van de hiv-epidemie 78 miljoen mensen geïnfecteerd geraakt en zijn er 35 miljoen overleden.⁴ In 2015 zijn er wereldwijd naar schatting 36 miljoen mensen die leven met hiv-1-infectie waarvan er 17 miljoen antiretrovirale therapie (ART) gebruiken. Dit heeft er mede voor gezorgd dat er in 2015 minder mensen overleden aan acquired immunodeficiency syndrome (aids)-gerelateerde ziekten dan bijvoorbeeld in 2010, namelijk ruim 1 miljoen. Wel is het nog steeds zorgwekkend dat het aantal nieuwe mensen dat wordt geïnfecteerd met hiv-1 minder sterk daalt en met ruim 2 miljoen geïnfecteerden wereldwijd nog steeds heel aanzienlijk is.⁴ Er zijn grote geografische verschillen in hiv-1-prevalentie, waarbij de meerderheid van de mensen met hiv-1-infectie leeft in sub-Sahara Afrika en vooral in het oostelijke en zuidelijke deel. Hier zijn ook meer vrouwen geïnfecteerd dan mannen en bijna de helft van het aantal nieuwe hiv-1-infecties komt voor in dit deel van het continent. De overdracht van hiv-1 in oost en zuidelijk sub-Sahara Afrika is, na een sterke daling van de moeder-op-kindtransmissie, vooral door heteroseksueel contact waarbij sekswerkers en grote leeftijdsverschillen tussen partners belangrijke risicofactoren zijn.^{4,5} Elders zijn mannen die seks hebben met mannen (MSM) en mensen die intraveneus drugs gebruiken belangrijke risicogroepen.^{6,7}

PREVENTIE

De preventie van hiv-1-infectie heeft velerlei facetten en was er initieel op gericht om de bloedvoorziening veilig te maken door middel van screening van bloeddonaties en donoren en voor IV-drugsgebruikers het aanbieden van spuitruilprogramma's.⁵

Seksuele transmissie van hiv-1 wordt onder andere beperkt door het aantal seksuele partners te minderen en barrièremethoden te gebruiken zoals het mannen- of het vrouwencondoom. Ook medische circumcisie bij mannen is een effectieve methode gebleken waarbij in diverse populaties een reductie van de hiv-incidentie met 50% werd gevonden. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) adviseert landen in oostelijk en zuidelijk Afrika om mannelijk (jong)-volwassenen medische circumcisie als hiv-1-preventiemiddel aan te bieden, maar altijd met counseling over seksueel risicogedrag en preventie.⁸ Recent is er ook veel aandacht voor 'behandeling als preventie'.⁹ Mensen met hiv-1-infectie die antiretrovirale therapie gebruiken krijgen meestal, na verloop van tijd, een ondetecteerbare virale load en in dat geval is het risico op overdracht van hiv-1 door middel van seksueel contact verwaarloosbaar klein. Ook zijn er sterke aanwijzingen dat het gebruik van antiretrovirale middelen voorafgaand aan een risicovol seksueel contact sterk bijdraagt aan het verminderen van hiv-1-transmissie. Deze pre-exposure profylaxe is een interessante methode om het risico op hiv-1-transmissie te beperken en er wordt in

diverse populaties onderzoek gedaan om te bepalen op welke manier deze methode het best kan worden ingezet, zowel voor individuele bescherming en om de hiv-1-incidentie terug te dringen.⁵

BEHANDELING

In 1996 kwamen er meerdere antiretrovirale middelen ter beschikking voor therapie en dat heeft in de afgelopen twintig jaren gezorgd voor een indrukwekkende verbetering van de mortaliteit en morbiditeit van mensen met hiv-1-infectie.¹⁰ Nu is er niet langer sprake van een langzaam voortschrijdende en dodelijk ziekte maar van een chronische infectie die met levenslange medicatie onder controle kan worden gehouden. De immunosuppressie, die door hiv-1-infectie wordt veroorzaakt, wordt vooral duidelijk in de verlaging van het aantal CD4+-T-lymfocyten in het perifere bloed. Door ART treedt er een langzaam herstel op van deze lymfopenie maar zal er geen restloos herstel van de immunosuppressie optreden. Vanwege het hoog ingeschatte risico op bijwerkingen was het advies om pas te starten met deze antiretrovirale medicatie indien er al duidelijk sprake was van immunosuppressie en het CD4-aantal < 200/ml.¹⁰ Naar mate men meer langetermijnervaring kreeg met deze medicatie en uit studies duidelijk werd, dat sterftecijfer en morbiditeit daalde bij mensen met hiv-1-infectie die zonder uitstel direct therapie kregen aangeboden, gaf de WHO vorig jaar het advies om de behandeling direct te starten bij elke patiënt met hiv-1-infectie.¹¹

Op dit moment is er slechts één patiënt die definitief is genezen van zijn hiv-1-infectie na het ontvangen van een beenmergtransplantatie voor de behandeling van zijn leukemie met donorcellen met een delta-32-mutatie in het CCR-5-gen.¹² Deze mutatie maakt deze cellen resistent tegen infectie met hiv-1 en na een tweede gift van deze donorcellen werd in zijn bloed en diverse weefsels geen hiv-1 meer aangetoond. Hij kon zijn antiretrovirale medicatie staken en sindsdien zijn er geen hiv-1-partikels meer gevonden in zijn lichaam. Het is tot op heden nog niet gelukt om dit buitengewone resultaat te bereiken bij andere patiënten die, bijvoorbeeld een stamceltransplantatie nodig hadden of die heel langdurig een niet-detecteerbare virale load hadden.¹²

Het vooruitzicht op een vaccin tegen hiv-1-infectie is niet heel gunstig voor de korte termijn.¹³

HIV EN HUIDZIEKTEN

Het spectrum van huid- en haarziekten bij mensen met hiv-1-infectie is breed en kan worden ingedeeld in virale infecties, bacteriële infecties, infestaties, schimmel- of gistinfecties, inflammatoire aandoeningen, maligniteiten en geneesmiddelenreacties. Voordat er effectieve hiv-1-medicatie ter beschikking was en veel patiënten met hiv-1-infectie zich presenteerden met ernstige immunodeficiënties, kwamen huidziekten frequent voor en had meer dan 95% een of meerdere huidaandoeningen in het

verloop van de infectie.¹⁴ Omdat het aantal mensen met nieuwe hiv-1-infecties in de wereld nog niet heel sterk terugloopt en de gezondheidszorgcapaciteit vaak onvoldoende is, is er behoefte aan gedegen richtlijnen voor het verstrekken van zorg voor huidaan- doeningen. Helaas zijn deze richtlijnen nog niet voorhanden en is het belangrijk om deze wel te gaan ontwikkelen.¹⁵ De verbetering van de zorg, de antiretrovirale therapie en het actieve hiv-1-testbeleid in Nederland hebben er mede toe geleid dat patiënten met hiv-1-infectie in een veel vroeger stadium van de ziekte worden opgespoord en behandeld en dat extreme immuundeficiënties met hun begeleidende huidproblemen veel minder vaak worden gezien.¹⁶

De rol van de dermatoloog in Nederland bij mensen met hiv-1-infectie is vooral herkenning van symptomen die vroeg in de hiv-infectie optreden zoals exanthenen of orale ulcera die kunnen wijzen op een acute hiv-1-infectie. De dermatoloog, als specialist op het gebied van seksueel overdraagbare aandoeningen en seksueel risicogedrag, is bij uitstek in staat om huid- en slijmvliesaandoeningen die kunnen wijzen op een soa, zoals hiv-1, in hun differentiele diagnose op te nemen en aanvullend onderzoek in te zetten. Dit is belangrijk omdat vroegdiagnostiek van mensen met hiv-1-infectie aan hen de kans geeft om op korte termijn te starten met ART die verdergaande beschadiging van het immuunsysteem kan voorkomen en bijvoorbeeld het herstel van CD4+-T-celdepletie kan bevorderen.^{16,17} Daarnaast is het zinvol om een vroegtijdige diagnose te stellen zodat mensen counseling krijgen over hun risicogedrag, beschermingsmaatregelen kunnen worden besproken en partners op de hoogte kunnen worden gesteld waardoor verdere verspreiding van hiv-1-infectie kan worden voorkomen.¹⁷

Er bestaan wereldwijd, landelijk en ook op regionaal niveau soms grote verschillen in welke groepen mensen of welk risicogedrag het grootste risico geeft op transmissie van hiv-1-infectie. In Nederland lopen vooral mannen die seks hebben met mannen een groter risico terwijl elders bijvoorbeeld IV-drugsgebruik en het delen van besmette naalden leidt tot een plotselinge uitbraak van hiv-1-infectie.^{7,6} Dit maakt duidelijk dat bij een klinische verdenking over risicogedrag dit moet worden besproken bij elke individuele patiënt.

Natuurlijk hebben patiënten met hiv-1-infectie ook nog steeds zorg nodig voor veel voorkomende huidproblemen zoals seborroïsch eczeem, psoriasis, xerosis cutis, herpes-simplexvirus (HSV) en varicella-zostervirusinfecties, geneesmiddelreacties, en regelmatig voorkomende problemen zoals KS en anale intraepitheliale neoplasie (tabel 1).

Seborroïsch eczeem is een veel voorkomende aandoening in de algemene populatie maar ook patiënten met hiv-1-infectie die onder controle zijn met een ondetecteerbare virale load en CD4+-T-cellen in de hogere regionen zullen episodes doormaken met

seborroïsch eczeem. Klinisch zien we ook regelmatig de combinatie van seborroïsch eczeem met psoriasismanifestaties en, indien dat het geval is, dan is het zinvol om aan een mogelijk onderliggende hiv-1-infectie te denken.^{14,18} Meestal zijn het patiënten met typische psoriasis plaques op de strekzijde van de extremiteiten die daarnaast ook omschreven erythemateuze patches ontwikkelen met vette schilfering op typisch seborroïsche plaatsen zoals, behaarde hoofd, wenkbrauwen, nasolabiale plooien, presternaal en grotere plooien zoals axillae en liezen. Histologisch onderzoek van deze huidafwijkingen toont meestal meer een eczeembeeld dan psoriasisafwijkingen. De behandeling is met topicale imidazolderivaten, glucocorticosteroiden, pimecrolimus of tacrolimus. Ernstige sebopsoriasis kan worden behandeld met smalspectrum UVB-therapie.¹⁸

HSV-infecties kunnen, bij patiënten met tevens een hiv-1-infectie, langer persisteren, grotere huidulcera veroorzaken en zorgen voor frequentere recidieven. Door de destructie van de epitheelbarrière werd aangenomen dat HSV-infecties ook zouden bijdragen aan verdere verspreiding van hiv-1 en dat onderdrukking van HSV-infecties door middel van virostatica zou leiden tot een afname van de hiv-1-incidentie. In groots opgezette interventiestudies in landen met een hoge hiv-1-prevalentie werd wel een afname gezien van incidentie HSV-2-infecties maar geen beschermend effect gezien op nieuwe hiv-1-infecties.¹⁹

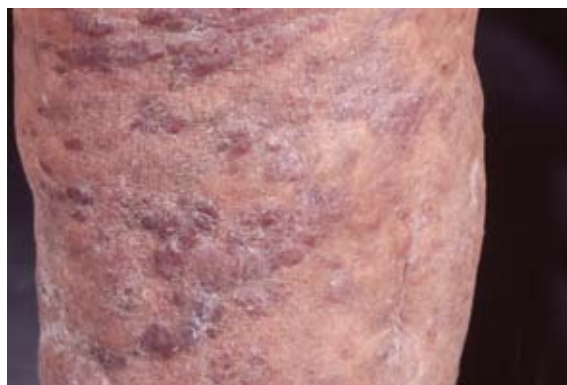
Voor de individuele patiënt met hiv-1-infectie blijft het natuurlijk wel belangrijk om HSV-infectie en reactivatie, met mogelijk bijkomende epitheeldefecten, zo goed mogelijk onder controle te houden. Soms is daarvoor langdurige onderhoudstherapie nodig. Acyclovir en andere nucleoside analogen kunnen goed een HSV-infectie onderdrukken maar er is een toegenomen risico op het ontstaan van resistentie van HSV tegen deze middelen vooral onder immunocompromitteerde patiënten.²⁰

Patiënten met hiv-1-infectie hebben een groter risico op geneesmiddelreacties op bijvoorbeeld veel gebruikte antibiotica zoals cotrimoxazol maar ook op antiretrovirale medicatie. Zo kregen patiënten die werden behandeld met een nucleoside reverse transcriptase (NRTI) abacavir in 5-8% van de gevallen een geneesmiddelenreactie met koorts, exantheem, maag-darmklachten in de eerste weken van behandeling.²¹ Er werd een duidelijke relatie gevonden met het HLA-B*5701-eiwit dat abacavir bindt en samen een eiwitcomplex vormt dat als lichaamsvreemd wordt opgemerkt en een auto-immunreactie induceert door geactiveerde CD8+-T-cellen. Hiermee werd abacavir het eerste geneesmiddel waarvoor genotypering van HLA-antigenen noodzakelijk was voordat het veilig aan patiënten met hiv-1-infectie kon worden gegeven. Hierdoor en ook doordat het scala aan antiretrovirale middelen is toegenomen zijn er tegenwoordig minder ernstige geneesmiddelenreacties te verwachten met ART.^{21,22}

Tabel 1. Huidaandoeningen die regelmatig voorkomen bij patiënten met hiv-1-infectie in Nederland.

<p>Inflammatoire aandoeningen Exantheem bij acute hiv-1-infectie Seborroïsch eczeem Psoriasis Atopische dermatitis, regelmatig in combinatie met xerosis cutis Eosinofiele folliculitis en prurigo papulosa</p> <p>Geneesmiddelgerelateerde reacties</p> <p>Neoplasië Kaposi sarcoom Anale intraepitheliale neoplasië en anuscarcinoom</p> <p>Infecties Bacterieel Viraal (bijv herpes-simplexvirusinfectie, herpes zoster, orale harige leukoplakie, mollusca contagiosa), Schimmel (cryptococcosis, histoplasmosis, orale candidiasis)</p>

KS was de eerste neoplasië die werd geassocieerd met hiv-1-infectie en het KS-herpesvirus (ook wel HHV-8) is een noodzakelijke factor voor de ontwikkeling van dit sarcoom.^{3,23} Het is een ziekte die de diagnose aids rechtvaardigt en door het gebruik van ART is de prevalentie van KS afgenomen. Het is echter ook duidelijk dat ondanks adequate controle van de hiv-1-infectie met ondetecteerbare virale load en hoge CD4+-T-cellen er nog steeds persisterende huid- en slijmvliesafwijkingen van KS kunnen persisteren.²⁴



Figuur 1. Kaposi sarcoom met geïndureerde plaques en nodi bij patiënt met hiv-1-infectie.

KS kenmerkt zich door gepigmenteerde papels en plaques die soms de huidlijnen volgen of rood-livide plaques met uitgesproken stevig geïndureerd oedeem (figuur 1). Ook hier kan de dermatoloog in Nederland weer een belangrijke rol spelen door met zijn klinisch observatievermogen dit soort, soms subtiele kenmerken van KS te herkennen en aanvullende diagnostiek in te zetten.²⁵ De behandeling van hiv-geassocieerd KS is niet een-

duidelijk maar meestal wordt eerst de respons afge wacht van ART. Indien deze respons onvoldoende is en er sprake is van ernstige of progressieve uitbreiding van KS dan wordt meestal therapie met liposomaal doxorubicin, liposomaal daunorubicin, of paclitaxel overwogen.²⁶ Recent werd een associatie beschreven tussen het gebruik van renineangiotensine inhibitors, vooral ACE-inhibitors of angiotensine-II-receptorblokkers, en het ontwikkelen van klassiek KS. Deze medicatie zou bijdragen aan het ontstaan van KS door hun immuunmodulerende effect of door hun angiogenetische werking. Of deze associatie terecht wordt vermeld en of dit ook geldt voor hiv-geassocieerd KS is nu nog niet duidelijk.²⁷

ORALE HARIGE LEUKOPLAKIE

Wereldwijd zijn meer dan 90% van alle volwassenen geïnfecteerd met het Epstein-Barr virus (EBV). Deze infectie wordt meestal opgelopen in de kindertijd, adolescentie of op jongvolwassen leeftijd en voornamelijk door oraal-oraal contact overgedragen. In patiënten met een immuundeficiëntie kan een primo-infectie met EBV fataal zijn maar vaker zien we dat bij patiënten met hiv-1-infectie de reactivatie van EBV-infectie zich manifesteert aan de orale mucosa door orale harige leukoplakie.²⁸ Een ruwe witte plaque is meestal zichtbaar aan de laterale tongrand en deze is niet af te schrapen. De plaque is meestal asymptomatisch en behoeft geen behandeling maar dient dus als indicator voor een mogelijk onderliggende hiv-1-infectie.

ANALE INTRAEPITHELIALE NEOPLASIE/ANUSCARCINOOM

Het anuscarcinoom (figuur 2) is een zeldzame neoplasië en na een sterke stijging van de incidentie tussen 1989 en 2006 lijkt er nu een afvlakking van de incidentie op te treden.^{29,30}

Het plaveiselcelcarcinoom van de anus is sterk geassocieerd met humaan papillomavirus (HPV)-16-infectie en hiv-1-infectie is een belangrijke risicofactor. MSM zijn bijna allemaal geïnfecteerd met een HPV-subtype en de belangrijkste risicofactor voor



Figuur 2. Anuscarcinoom bij patiënt met hiv-1-infectie.

het ontstaan van een anuscarcinoom is een persisterende infectie met hoogrisico-HPV-subtypen. Hooggradige anale intraepitheliale neoplasie is de voorloper van het anuscarcinoom maar het is onduidelijk hoe vaak er progressie of regressie van dit stadium optreedt.³¹ Er bestaat geen consensus over de screeningsmethode of frequentie voor MSM met hiv-1-infectie op het ontwikkelen van anale intraepitheliale neoplasie of anuscarcinoom.³¹

In een gerandomiseerde trial onder MSM die hiv-1-geïnfecteerd waren werden drie behandelingsmodaliteiten vergeleken van anale intraepitheliale neoplasie, namelijk gedurende zestien weken topicale imiquimod (drie applicaties/week), topicale fluorouracil crème (twee applicaties/week), en maandelijks elektrocoagulatie.³² Hierin werden responspercentages gevonden van 17% voor topicale fluorouracil crème tot 39% voor elektrocoagulatie. Helaas werd er ook een fors aantal recidieven gezien die varieerden van 58% tot 71% na 72 weken. Daarom lijkt regelmatige follow-up noodzakelijk en is het zinvol om op de eerste plaats geen schade te berokkenen en indien geïndiceerd een roterend therapie schema toe te passen met onder andere de hierboven genoemde interventies.

Wat de precieze rol kan zijn van HPV vaccinatie in behandeling en vooral preventie van anale intraepitheliale neoplasie of anuscarcinoom in MSM met hiv-1-infectie is nog onduidelijk.³²

HAARAFWIJKINGEN EN HIV-1-INFECTIE

Er zijn patiënten beschreven met alopecia universalis en alopecia areata bij hiv-1-infectie maar er lijkt geen sterke relatie te bestaan.³³

Er wordt sporadisch melding gemaakt van alopecia van het behaarde hoofd die geassocieerd is met het gebruik van ART en dan met name de protease inhibitor, indinavir, en de nucleoside reverse-transcriptaseremmer lamivudine. De mediane duur van medicatiegebruik tot aan ontstaan van alopecia was 2,5 maand en het staken van medicatie gaf soms verbetering.³⁴

Voor het beschikbaar komen van ART ontwikkelden patiënten met hiv-1-infectie regelmatig diepe immuundeficiënties met opportunistische infecties en ernstige cachexie. In deze omstandigheden was er soms sprake van diffuse alopecia en het verlies van natuurlijke haarkrullen en verlies van pigmentatie.³⁵

LITERATUUR

1. Barré-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy JF. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat Rev Microbiol* 2013;11:877-83.
2. CDC. *Pneumocystis Pneumonia - Los Angeles*. MMWR 1981;30:1-3.
3. CDC. *A cluster of Kaposi's sarcoma and Pneumocystis carinii pneumonia among homosexual male residents of Los Angeles and Orange Counties, California*. MMWR 1982;31:305-7.
4. UNAIDS. *Global AIDS update 2016*. <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2016/Global-AIDS-update-2016>. Accessed August 15, 2016.
5. Piot P, Abdool Karim S, Hecht R, et al. *Defeating AIDS-advancing global health*. *Lancet* 2015;386:171-218.
6. Des Jarlais DC, Kerr T, Carrieric P, Feelemyera J, Arasteha K. *HIV infection among persons who inject drugs: ending old epidemics and addressing new outbreaks*. *AIDS* 2016;30:815-25.
7. Ratmann O, Sighem A van, Bezemer D, et al. *Sources of HIV infection among men having sex with men and implications for prevention*. *Science Translational Medicine* 2016;8:1-12.
8. WHO. *Voluntary medical male circumcision for HIV prevention in 14 priority countries in East and Southern Africa*. <http://www.who.int/hiv/pub/malecircumcision/brief2016/en/>. Accessed August 15, 2016.
9. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. *Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission*. *N Engl J Med* 2016 Jul 18 [Epub ahead of print].
10. Eholié SP, Badje A, Kouame GM, et al. *Antiretroviral treatment regardless of CD4 count: the universal answer to a contextual question*. *AIDS Res Ther* 2016;13:27.
11. World Health Organization. *Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV*. ISBN 978 92 4 150956 5 (NLM classification: WC 503.2). World Health Organization 2015.
12. Hütter G, Bodor J, Ledger S, et al. *CCR5 targeted cell therapy for HIV and prevention of viral escape*. *Viruses* 2015;7:4186-203.
13. Wang HB, Mo QH, Yang Z. *HIV vaccine research: The challenge and the way forward*. *J Immunol Res* 2015;2015:503978. doi: 10.1155/2015/503978.
14. Tschachler E, Bergstresser PR, Stingl G. *HIV-related skin diseases*. *Lancet*. 1996;348:659-63.
15. Paul S, Evans R, Maurer T, Muhe LM, Freeman EE. *Treatment of dermatological conditions associated with HIV/AIDS: The scarcity of guidance on a global scale*. *AIDS Res Treat* 2016;2016:3272483. doi: 10.1155/2016/3272483.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.info.



SAMENVATTING

Een hiv-infectie is een potentieel levensbedreigende infectie die zich de afgelopen decennia wereldwijd heeft verspreid. Er zijn nieuwe ontwikkelingen op het gebied van preventie en behandeling die kort zullen worden toegelicht. Verder worden in dit artikel enkele regelmatig voorkomende huid- en haaraandoeningen besproken die bij patiënten met hiv-infectie voorkomen en die belangrijk zijn voor de dermatoloog in België en Nederland.

TREFWOORDEN

huid – haren – hiv-infectie

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

SUMMARY

HIV infection is a potentially lethal infection that has spread worldwide to involve every continent. There have been new developments in prevention and treatment, and I will allude, briefly, to these. Furthermore, I will discuss several common skin and hair problems that may arise during infection with HIV and that are of importance to the practising dermatologist in Belgium and the Netherlands.

KEYWORDS

skin – hair – HIV infection