

Huidaandoeningen bij hiv-infectie: de situatie sinds de introductie van HAART

Skin diseases in hiv infection: the situation since the introduction of HAART

Auteur H.J.C. de Vries

Trefwoorden antiretrovirale therapie, hiv, huidziekten, immuunreconstitutiesyndroom, infectieus

Key words antiretroviral therapy, HIV, immune reconstitution inflammatory syndrome, infectious, skin diseases

Samenvatting

Hiv-infecties gaan vaak gepaard met opportunistische infecties, neoplasmata en bepaalde huidaandoeningen. Sinds de introductie van 'highly active antiretroviral therapy' (HAART) is de incidentie van opportunistische infecties en neoplasmata gedaald. HAART geeft echter veel bijwerkingen zoals toxicodermie, lipodystrofie en het immuunreconstitutiesyndroom, wat gekenmerkt wordt door het zichtbaar worden van eerder door immuunsuppressie niet opgemerkte (opportunistische) infecties, (contact)eczemen en autoimmuunaandoeningen. Herkenning en behandeling van deze -veelal tijdelijke- beelden is van belang teneinde de patiënt te motiveren HAART te continueren.

(Tijdschr Infect 2006;1:176-83)

Summary

HIV infections often cause opportunistic infections, neoplasms, and certain skin conditions with or without itch. Since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) the incidence of opportunistic infections and neoplasms has decreased. However, HAART has many side effects such as drug rashes, lipodystrophy and the immune reconstitution inflammatory syndrome, which is characterized by the emergence of previously through immune suppression unnoticed (opportunistic) infections, (contact) dermatitis and auto-immune diseases. It is important to recognize and treat these -often temporary- conditions and motivate patients to continue HAART.

Inleiding

Aan het begin van de jaren 80 van de vorige eeuw verscheen een publicatie over een cluster jonge, homoseksuele, ogenschijnlijk gezonde mannen te New York met het cutane Kaposisarcoom (KS).¹ Hiermee werden de eerste patiënten met aids beschreven, en werd een epidemie ingeluid die tot vandaag de dag miljoenen mensen heeft getroffen. Aangezien er voor hiv-infecties nog geen afdoende therapie of vaccinatie voorhanden is, lijkt er voorlopig geen einde te komen aan deze pandemie. Ook nu vormen ongebruikelijke of atypisch verlopende infecties vaak de eerste tekenen van een al gevorderde hiv-infectie. Met de komst van 'highly active antiretroviral

therapy' (HAART) in 1996 werd het mogelijk hiv-infecties te behandelen en werd het zinvol om een actief testbeleid te voeren teneinde een hiv-infectie in een vroeg stadium op te sporen. Hierdoor kunnen patiënten veel van de afwijkingen die berusten op immuundeficiëntie, bespaard blijven.² Helaas is in Nederland het aantal nieuwe hiv-patiënten (mede door het actieve testbeleid) in 2005 met 20% toegenomen ten opzichte van het voorgaande jaar.³ De introductie van HAART heeft, naast een daling van aan immuundeficiëntie gerelateerde huidaandoeningen, geleid tot een toename van specifieke vormen van dermatopathologie zoals toxicodermie, lipodystrofie en het immuunrecon-



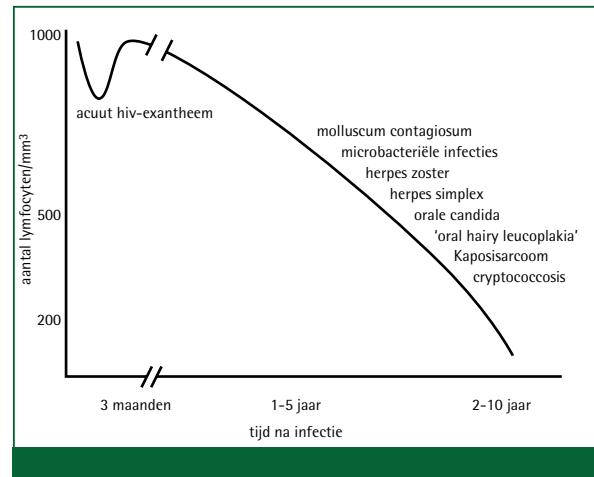
Figuur 1. Acuut hiv-exantheem.

stitutiesyndroom ('immune reconstitution inflammatory syndrome', IRIS). In dit artikel wordt zowel aan primaire hiv-geassocieerde huidafwijkingen als aan door actieve antiretrovirale therapie geïnduceerde huidaandoeningen aandacht besteed. Bij een patiënt met hiv die zich met huidafwijkingen presenteert, dienen allereerst de mate van immunosuppressie (aantal CD4⁺ T-cellen, CD4⁺/CD8⁺-T-celratio), de ziekteactiviteit ('viral load' uitgedrukt in kopieën per ml), het gebruik van HAART, andere antimicrobiële middelen en overige medicatie in kaart te worden gebracht. Deze gegevens kunnen het stellen van de diagnose vergemakkelijken. Opportunistische infecties zijn namelijk eerder te verwachten bij duidelijke immunodeficiëntie en medicatiegebruik bij hiv-patiënten leidt vaker tot geneesmiddelreacties. Daarnaast is het van belang om bij patiënten met een onbekende hiv-serostatus en ongewone presentaties van huidinfecties aan een co-infectie van hiv te denken, ook als de betreffende persoon niet tot een risicogroep behoort.

Huidafwijkingen bij een hiv-infectie

De primaire hiv-infectie

Een primaire hiv-infectie uit zich na de besmetting bij 50 tot 70% van de patiënten met algehele malaise met koorts, myalgieën, gegeneraliseerde lymfadenopathie en/of hoofdpijn.⁴ Daarnaast kunnen huidafwijkingen ontstaan die lijken op het tweede stadium van syfilis: een maculopapuleus exantheem, vaak ook op handpalmen en voetzolen. Tevens kunnen slijmvliesafwijkingen zoals ulceraties en enantheem



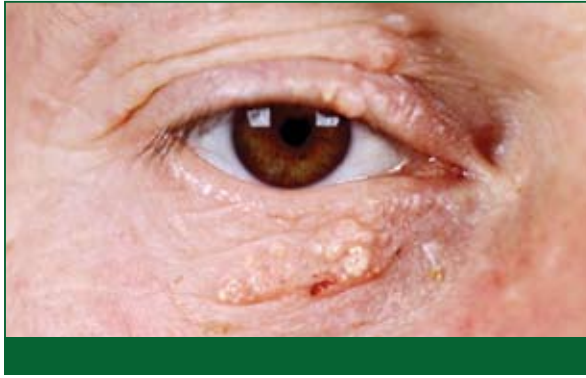
Figuur 2. Afname van aantal lymfocyten als maat voor de immunodeficiëntie als gevolg van een hiv-infectie met bijbehorende opportunistische infecties.

in de mond en op de genitaliën optreden (zie *Figuur 1*). Nadat de verschijnselen van de acute hiv-infectie zijn verdwenen, volgt een vaak langdurige asymptomatische periode, waarin een proces van geleidelijk voortschrijdende immunodeficiëntie plaatsvindt. Bij gevorderde immunodeficiëntie krijgt de patiënt opnieuw klachten, veelal in de vorm van opeenvolgende, opportunistische infecties die enigszins correleren met de mate van de immunosuppressie (zie *Figuur 2*).

Virusinfecties

Ongeveer 20% van de hiv-geïnfecteerden krijgt mollusca contagiosa. Vaak zijn ze gelokaliseerd op ongewone plekken zoals in het gezicht (zie *Figuur 3*), en zijn ze groter dan bij immunocompetente personen. Herpes-simplexvirusinfecties kunnen zich eveneens op een ongewone wijze presenteren bij hiv-geïnfecteerden, waarbij chronische, grote, pijnlijke en vegeterende ulceraties ontstaan. De laesies reageren meestal goed op een behandeling met guanosine-analoga zoals valaciclovir of famciclovir, in een dosering zoals wordt aanbevolen bij de behandeling van herpes zoster.

Ook gordelroos kan ernstiger verlopen bij een onderliggende hiv-infectie. Vaak zijn hierbij meerdere dermatomen tegelijkertijd betrokken. KS wordt geassocieerd met het humane herpesvirus type 8 en kent verschillende presentatievormen zoals een patch-, plaque- en nodulair type.⁵ Behalve aan de huid kan KS zich ook in het maag-darmkanaal en andere organen voordoen en daar tot inwendige bloedingen leiden. 'Oral hairy leukoplakia' komt in het gehele mondslimvlies voor, maar vooral



Figuur 3. Mollusca contagiosa.

aan de tongrand, en wordt geassocieerd met het Epstein-Barrvirus.

Bacteriële infecties

Stafylokokken- en streptokokkeninfecties kunnen bij hiv-patiënten ernstigere en vaak moeilijker te behandelen ziektebeelden zoals folliculitiden en erysipelas, veroorzaken.⁶ Mycobacteriële infecties van de huid, meestal veroorzaakt door atypische mycobacteriën, komen vaker voor. Datzelfde geldt voor syfilis. Naar schatting een kwart tot een derde van de patiënten met een infectieuze, vroege vorm van syfilis heeft een hiv-co-infectie. Zoals alle ulceratieve seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA) vergroot syfilis de transmissiekans van hiv. Omgekeerd is niet bekend of een hiv-infectie de kans op transmissie van syfilis verhoogt. Wel zijn beide SOA sterk gecorreleerd met onveilig seksueel gedrag, wat het optreden van co-infecties kan verklaren. Een syfilisinfectie kan progressiever verlopen bij een hiv-patiënt. Hierbij moet men vooral bedacht zijn op vroeg optredende complicaties zoals syfilitische meningitis.⁷

Bacillaire angiomatose presenteert zich, net zoals KS, met paarskleurige maculae en papels, maar wordt veroorzaakt door *Bartonella henselae*, de bacterie die ook verantwoordelijk is voor de kattenkrabziekte, of door *Bartonella quintana*. De infectie wordt overgebracht door huisdieren, alhoewel dit niet altijd anamnestisch kan worden bevestigd, en kan goed behandeld worden met erytromycine of doxycycline.

Schimmelinfecties

Bij hiv-geïnfecteerden met een lage weerstand komt orale candidiasis, met wegstrijkbare witte plekken in mond en keel, veel voor. Zeldzame schimmelinfecties zoals cryptococcosis (zie *Figuur 4*) en histoplasmosis (zie *Figuur 5* op pagina 179) kunnen optreden, waarbij men bedacht moet zijn op

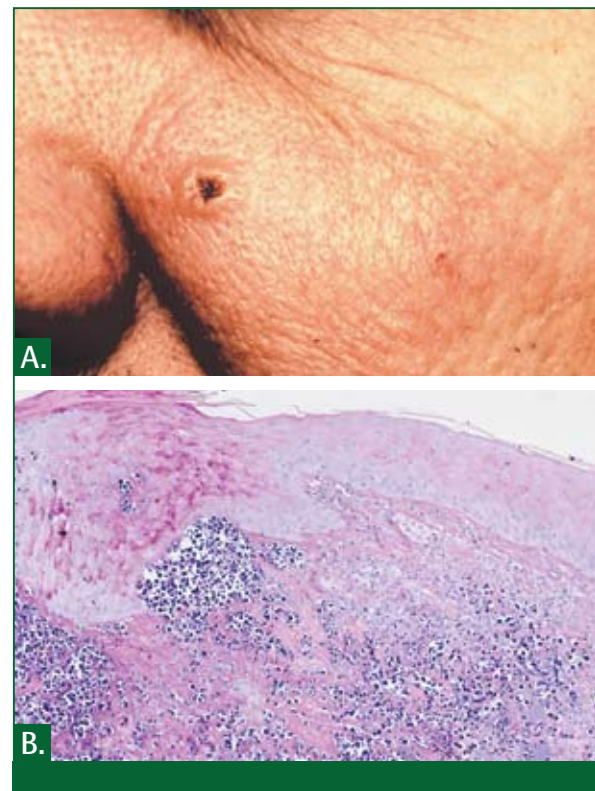
gegeneraliseerde beelden met betrokkenheid van andere organen zoals lever en hersenen.

Jeukende huidaandoeningen

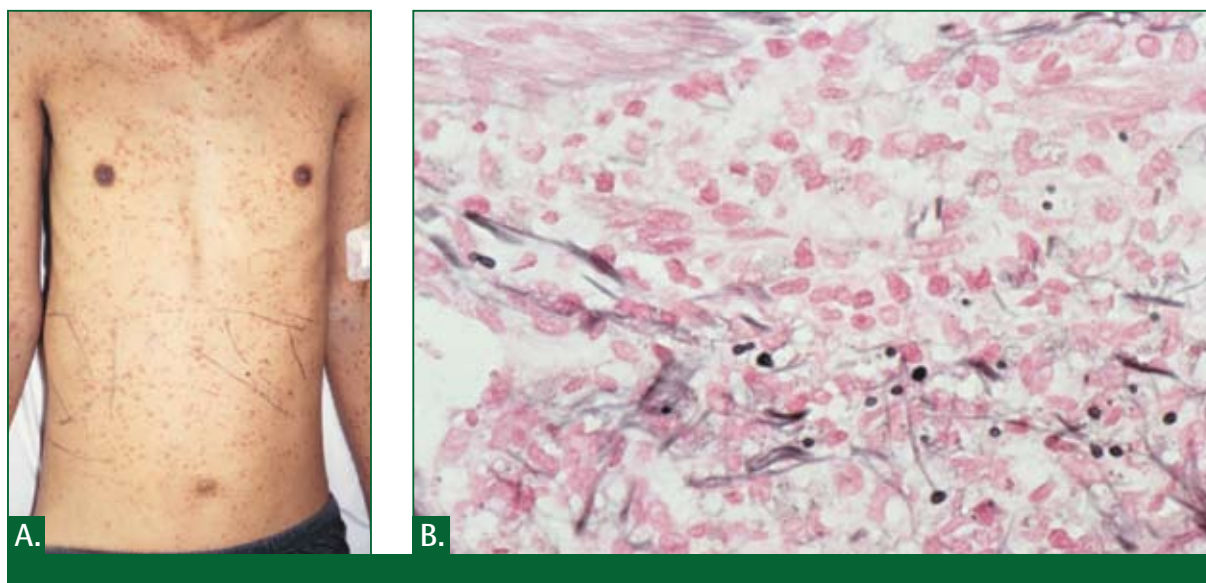
Mensen met hiv hebben vaak last van hardnekkige jeuk.⁸ Dit kan het gevolg zijn van xerosis cutis, diverse vormen van folliculitiden zoals eosinofiele pustuleuze folliculitis, *Pityrosporum*-folliculitis, en geneesmiddelreacties. 'Pruritic papular eruption' (PPE) is een specifieke aandoening bij hiv en wordt gekenmerkt door urticaria, prurigo en excoriaties. De jeuk bij PPE is daarbij zeer therapieresistent. Recentelijk is gesuggereerd dat PPE een reactief beeld op insectenbeten is.⁹ Scabiës kan bij hiv-geïnfecteerden zeer uitgebreid zijn en bij ernstige immuunsuppressie leiden tot de zeer besmettelijke 'crusted' scabiës (scabies Norvegica, zie *Figuur 6* op pagina 180).

Andere dermatologische aandoeningen

Seborroïsch eczeem is een van de meest voorkomende huidaandoeningen bij hiv-geïnfecteerden. Hoewel het ook bij niet-hiv-geïnfecteerden vaak voorkomt, ziet men bij hiv-patiënten vaak uitgebreidere en therapie-



Figuur 4. Cryptococcosis. A. Klinische afwijking naast de neus. B. Pathologisch substraat met gistorganismen dermaal en epidermaal (HE-kleuring, vergroting 400x).



Figuur 5. Histoplasmosis. A. Klinische afwijkingen op de romp. De viltstiftlijnen geven de grenzen aan van de vergrote lever en milt. B. Pathologisch substraat met dermaal gelegen gistorganismen (Grocottkleuring, vergroting 400x).

resistente uitingen. Tevens kunnen in een vergevorderd stadium van de hiv-infectie haren versneld grijs worden en kan krullend haar spontaan steil worden.

Huidafwijkingen als gevolg van de behandeling met HAART

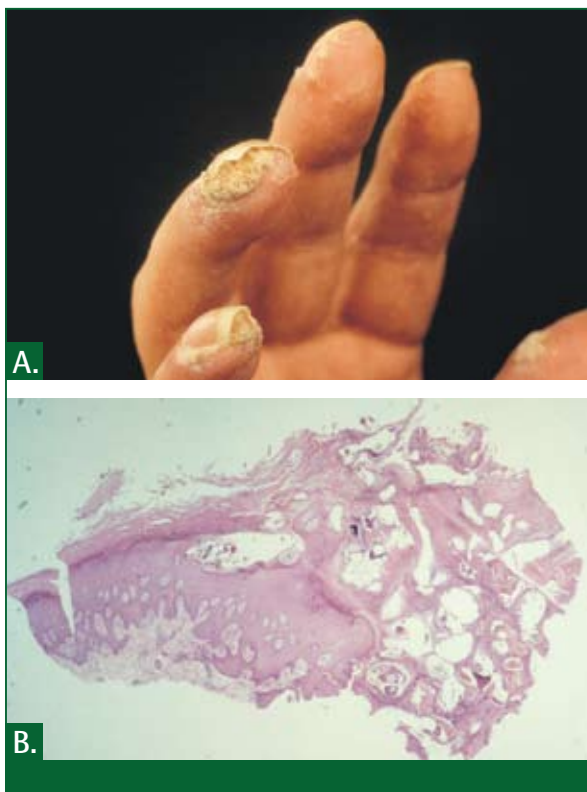
Mensen met hiv hebben meer last van bijwerkingen van geneesmiddelen dan anderen. Daarvoor zijn diverse speculatieve oorzaken aan te wijzen.

1. Er ontstaan verschuivingen in de Th1-Th2-balans richting het Th2-cytokinespectrum, waardoor sneller allergische reacties optreden.¹⁰
2. Vanwege de vele infecties waardoor hiv-patiënten geplaagd worden, zullen zij over het algemeen meer antibiotica gebruiken, waardoor bij een herhaalde expositie eerder een allergische reactie te verwachten is.
3. Co-infecties met diverse herpesvirussen komen vaker voor bij hiv-patiënten en zijn geassocieerd met specifieke geneesmiddelreacties (zoals amoxicillinereacties bij Epstein-Barrvirus en het 'drug rash with eosinophilia and systemic symptoms' (DRESS) bij humaan herpesvirus type 6).
4. Het gebruik van HAART geeft vaak bijwerkingen, omdat HAART levenslang moet worden gebruikt en de combinatie van de diverse middelen kan leiden tot onverwachte interacties. Bovendien zijn veel HAART-medicamenten vanwege hun levensbelang versneld goedgekeurd door de instanties voor geneesmiddelenregistratie. Hier-

door waren en zijn de complete bijwerkingenprofielen in een aantal gevallen niet bekend.

Overgevoelighedsreacties

Geringe geneesmiddelreacties met huiduitslag en jeuk komen bij de aanvang van HAART veelvuldig voor, maar ook ernstigere reacties zoals het Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse, zijn beschreven. De huiduitslag begint meestal 1 tot 3 weken na de start van de medicatie en kan gepaard gaan met koorts. Geneesmiddelreacties komen vaker voor bij vrouwen en patiënten met een laag aantal CD4⁺ cellen (<50/ μ l).¹¹ Alle klassen van HAART-medicamenten kunnen een overgevoelighedsreactie uitlokken. Indien de tijd tussen het starten van de medicatie en het ontstaan van de huidafwijking langer is dan enkele weken, dan is er meestal een andere oorzaak in het spel, zoals een bijkomende of complicerende infectie of IRIS. De huiduitslag verdwijnt in de helft van de gevallen zonder dat de medicatie hoeft te worden gestaakt. De oorzaak hiervan is onbekend. Symptomatische therapie met corticosteroïden en antihistaminica volstaat. Ontstaan er echter blaren, slijmvliesafwijkingen, orgaanstoornissen en/of hoge koorts, dan moet de medicatie wel worden gestaakt. Op een later tijdstip kan dan worden getracht het medicijn opnieuw te geven. Een uitzondering hierop is abacavir: herstart van dit middel na een eerdere overgevoelighedsreactie kan een dodelijke afloop hebben. Ook bij het gebruik van nevirapine kunnen ernstige reacties optreden. De kans op huidreacties



Figuur 6. 'Crusted' scabiës. A. Subungiale afwijkingen. B. Het pathologische substraat met multipele scabiësmijten in het stratum corneum (HE-kleuring, vergroting 50x).

ten gevolge van het gebruik van nevirapine stijgt met een toenemend aantal $CD4^+$ cellen; het middel mag alleen nog bij een lager aantal $CD4^+$ cellen worden voorgeschreven.¹²

Lipodystrofiesyndroom

In 1997 werd voor het eerst melding gemaakt van lipodystrofie bij mensen die HAART gebruiken.¹³ Dit beeld wordt gekenmerkt door het verlies van perifere vetweefsel (lipoatrofie) in het gezicht en op de armen, benen en billen (zie *Figuur 7* op pagina 181).¹⁴ Daarnaast treedt een centrale herverdeling op van vetweefsel naar de romp en de nek ('buffalo hump', zie *Figuur 8* op pagina 181). Verder vindt men vaak metabole afwijkingen zoals hypercholesterolemie, dyslipidemie en diabetes mellitus. In eerste instantie werd het lipodystrofiesyndroom toegeschreven aan het gebruik van proteaseremmers. Recente data doen echter vermoeden dat ook de andere klassen van HAART lipodystrofie kunnen induceren.¹⁵ Tevens blijkt hiv zelf lipodystrofie te veroorzaken, daar deze verschijnselen ook worden gezien bij patiënten die geen antiretrovirale medicatie gebruiken. Lipodystrofie ontstaat meestal 2 tot 12 maanden na de start

van de therapie. Het is cosmetisch zeer storend en kan de therapietrouw in gevaar brengen. Daarnaast is het risico op hart- en vaatproblemen ten gevolge van dyslipidemie, indien onbehandeld, groter.

Andere bijwerkingen

Van de proteaseremmers kan vooral het inmiddels weinig meer voorgeschreven indinavir haar- en nagelproblemen geven.¹⁶ Pijnlijke nagelriemontstekingen en haarverlies beginnen meestal 6 maanden na de start van de medicatie. Ritonavir kan spontane bloedingen en blauwe plekken geven. Van het oudste anti-hiv-middel, zidovudine (AZT), is bekend dat het bandvormige blauwe of bruine nagelverkleuringen kan geven, soms met een verkleuring van de gehele nagel. Tevens kan hyperpigmentatie van de huid en de slijmvliezen optreden (vooral van de knokkels en de tongrand), en kunnen de oogwimpers langer worden. Dit laatste is ook beschreven als een gevolg van de hiv-infectie als zodanig.

Huidafwijkingen als gevolg van IRIS

Een uitgebreid artikel over IRIS is recentelijk in het Tijdschrift voor Infectieziekten gepubliceerd.¹⁷ Na het starten met HAART, treedt bij de meeste hiv-patiënten (partieel) herstel van het immuunsysteem op. In de beginfase kunnen zich hierbij paradoxale inflammatoire beelden zoals opportunistische infecties, contactallergieën en auto-immunbeelden, voordoen. Deze verschijnselen worden samengevat onder de noemer IRIS.^{18,19} IRIS ontstaat doordat er tijdens een voortschrijdende hiv-infectie ingrijpende immunologische veranderingen optreden: 1) het absolute aantal $CD4^+$ lymfocyten daalt. 2) De verscheidenheid aan T-celreceptoren (normaalwaarde 10^8) daalt. Hierdoor verliezen hiv-patiënten het vermogen specifieke pathogenen, maar ook allergenen, te herkennen. 3) Onder invloed van hiv vindt een versnelde thymusatrofie plaats, waardoor het regeneratieve vermogen van het adaptieve immuunsysteem (de productie van nieuwe T-celklonen) blijvend verdwijnt en 4) de Th1-Th2-balans verschuift, zoals al genoemd, richting het Th2-cytokinespectrum. Al deze veranderingen kunnen uiteindelijk leiden tot anergie, wat gekenmerkt wordt door het niet herkennen van de bij een gastheer aanwezige pathogenen door het immuunsysteem, waardoor inflammatie uitblijft. Door het gebruik van HAART vindt (gedeeltelijk) herstel van het adaptieve immuunsysteem plaats. Daarmee wordt de anergie doorbroken en worden voorheen onopgemerkte pathogenen door het immuunsysteem herkend, wat kan leiden tot



Figuur 7. Lipoatrofie van het been met pseudoatletische kenmerken.



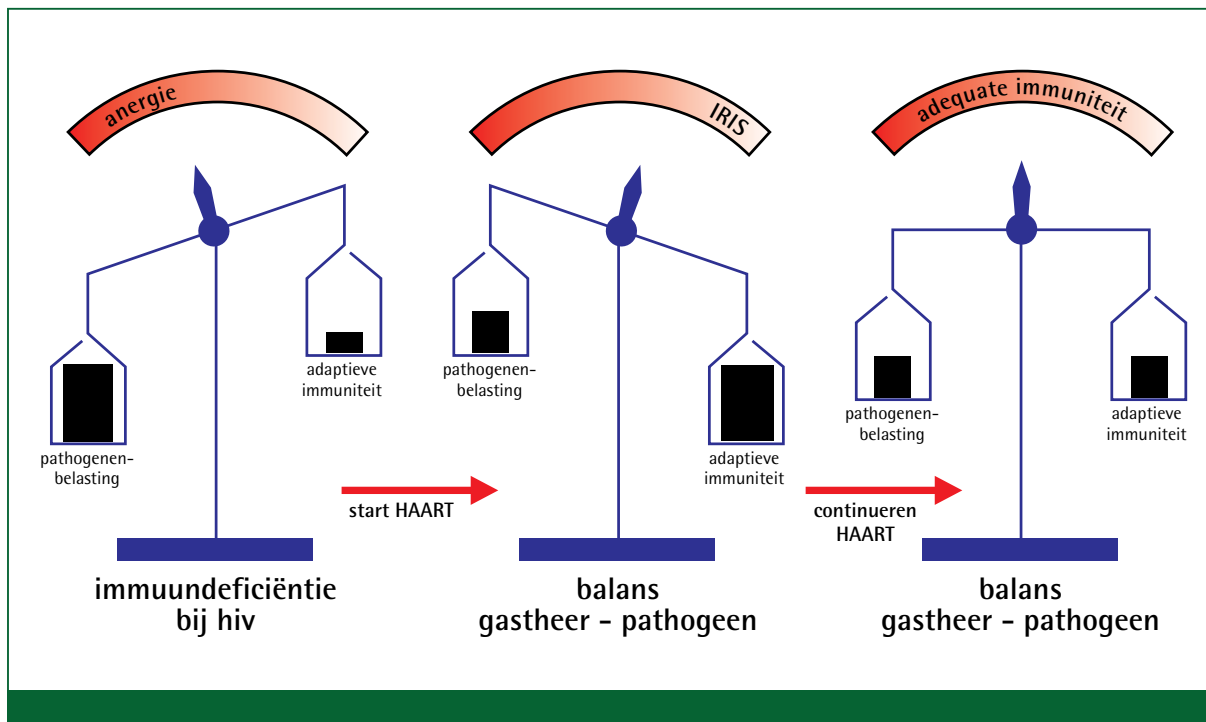
Figuur 8. Lipodystrofie in de nek ('buffalo hump').

ontstekingsverschijnselen (zie *Figuur 9*). Op deze wijze kunnen (opportunistische) infecties plotseling manifest worden, zoals virale dermatosen (herpes zoster, herpes simplex, moluscum contagiosum, genitale wratten), maar ook bacteriële infecties zoals acne folliculitis en cutane mycobacteriële manifestaties.²⁰ Meestal verdwijnen de ontstekingsverschijnselen die ontstaan als reactie op het infectieuze agens vanzelf, doordat het zich herstellende immuunsysteem het pathogeen uitschakelt, of doordat een nieuwe balans tussen pathogeen en gastheer ontstaat.

IRIS kan echter ook levensbedreigend verlopen, bijvoorbeeld bij een tuberculose-infectie. Om deze reden worden potentiële kandidaten voor HAART altijd gescreend op tuberculose, en zonodig behandeld, alvorens met HAART wordt gestart. Ook niet-infectieuze huidaandoeningen zoals atopisch eczeem, allergisch contacteczeem en auto-immuunziekten, die gedurende de onbehandelde hiv-infectie door de anergische status asymptomatisch waren, kunnen als gevolg van IRIS tot klachten leiden.

Wanneer het immuunsysteem zich na enkele weken tot maanden stabiliseert, verdwijnt IRIS in de meeste gevallen vanzelf. Ondanks de klachten die IRIS kan geven, is het een gunstig proces, dat duidt op het herstel van de immuniteit. Het uitblijven van IRIS bij hiv-patiënten met opportunistische infecties is vervelender. In dat geval persisteren de afwijkingen na de start van HAART, zelfs wanneer het absolute aantal CD4⁺ lymfocyten stijgt. Waarschijnlijk speelt thymusatrofie en het daaruit voortvloeiende gebrek aan regeneratie van unieke T-celreceptoren een rol. Op dit moment lopen er experimentele studies naar het effect van groeihormoon op het herstel van thymusatrofie ten gevolge van hiv.¹¹⁸

De behandeling van IRIS is gericht op de factor die de pathologie veroorzaakt, bijvoorbeeld een antibioticabehandeling bij een bacteriële aandoening. Daarnaast kan symptomatische behandeling worden overwogen zoals lokale corticosteroiden, systemische anti-inflammatoire medicatie, antihistaminica en analgetica.



Figuur 9. Het 'immune reconstitution inflammatory syndrome' als dynamisch proces. Na de start van 'highly active antiretroviral therapy' wordt de status van anergie doorbroken en ontstaat een tijdelijke disbalans die zich uit in inflammatoire symptomen. Uiteindelijk ontstaat bij het continueren van 'highly active antiretroviral therapy' opnieuw een balans en verdwijnen de klachten. IRIS='immune reconstitution inflammatory syndrome', HAART='highly active antiretroviral therapy'.

Conclusie

Huidafwijkingen komen veelvuldig voor bij een hiv-infectie. Enerzijds kan een atypische dermatologische presentatie een eerste aanwijzing zijn voor een hiv-infectie die tot dan toe asymptomatisch verliep. Bij patiënten die niet tot een risicogroep behoren, moet daarom ook aan hiv worden gedacht bij atypische, uitgebreide, multipale of therapieresistente huidinfecties. Het acute hiv-exantheem kan een diagnostisch dilemma zijn, waarbij vaak andere oorzaken worden overwogen zoals geneesmiddelallergieën, syfilis in het tweede stadium en andere virale exanthenen. Anderzijds kan een hiv-infectie gepaard gaan met een scala aan dermatologische problemen. Tijdens het verdere verloop van de hiv-infectie kan de patiënt geconfronteerd worden met een aantal opportunistische huidinfecties. Als gevolg van HAART kan de patiënt ten slotte te kampen krijgen met huiduitslag en IRIS. De laatste jaren heeft er in Nederland door de invoering van HAART een verschuiving plaats gevonden in de incidentie van huidklachten bij hiv-patiënten. Opportunistische infecties worden minder gezien, maar geneesmiddelreacties beduidend meer.

Dankbetuiging

De auteur is dr. H.J. Hulsebosch erkentelijk voor het kritisch doornemen van de tekst en het beschikbaar stellen van de klinische foto's. Dhr. R. Rodenburg wordt bedankt voor het vervaardigen van de grafische figuren.

Dit artikel verscheen eerder in het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie 2006;16:76-81 en is met toestemming overgenomen.

Referenties

1. Hymes KB, Cheung T, Greene JB, Prose NS, Marcus A, Ballard H, et al. Kaposi's sarcoma in homosexual men - a report of eight cases. *Lancet* 1981;318:598-600.
2. D'Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips A, Sterne J, May M, Justice A, et al. The antiretroviral therapy cohort collaboration. The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2005;165:416-23.
3. Stichting HIV Monitoring. Jaarverslag 2005. Te raadplegen op: www.hiv-monitoring.nl
4. Hulsebosch HJ, Claessen FA, van Ginkel CJ, Kuiters GR, Goudsmit J, Lange JM. Human immunodeficiency virus exanthem. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:483-6.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Hiv-patiënten hebben vaak te maken met huidafwijkingen.
2. Bij atypische, uitgebreide, multipale of therapieresistente huidinfecties moet een hiv-co-infectie worden overwogen.
3. De diagnose syfilis rechtvaardigt een hiv-test, waarbij de windowfase in acht dient te worden genomen.
4. Hiv-patiënten die starten met 'highly active antiretroviral therapy' dienen op voorhand te worden voorgelicht over mogelijke uitingen van 'immune reconstitution inflammatory syndrome'.

5. Buonaguro FM, Tomesello ML, Buonaguro L, Satriano RA, Ruocco E, Castello G, et al. Kaposi's sarcoma: aetiopathogenesis, histology and clinical features. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:138-54.

6. Tschachler E, Bergstresser PR, Stingl G. HIV-related skin diseases. *Lancet* 1996;348:659-63.

7. Blok FA, De Gans J, Schot LJ, Mekkes JR, De Vries HJ: Hersenzenuwuitval door vroege syfilitische meningitis: terugkeer van een vooroorlogs ziektebeeld. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:1636-40.

8. Gelfand JM, Rudikoff D. Evaluation and treatment of itching in HIV-infected patients. *Mt Sinai J Med* 2001;68:298-308.

9. Resneck JS, Van Beek M, Furmanski L, Oyugi J, LeBoit PE, Katabira E, et al. Etiology of pruritic papular eruption with HIV infection in Uganda. *JAMA* 2004;292:2614-21.

10. Heath KV, Montaner JS, Bondy G, Singer J, O'Shaughnessy MV, Hogg RS. Emerging drug toxicities of highly active antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Curr Drug Targets* 2003;4:13-22.

11. Floridia M, Bucciardini R, Fragola V, Galluzzo CM, Giannini G, Pirillo MF, et al. Risk factors and occurrence of rash in HIV-positive patients not receiving nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor: data from a randomized study evaluating use of protease inhibitors in nucleoside-experienced patients with very low CD4 levels (<50 cells/microL). *HIV Med* 2004;5:1-10.

12. Richtlijn Antiretrovirale Therapie. Te raadplegen op: www.nvab.org.

13. Hengel RL, Watts NB, Lennox JL. Benign symmetric lipomatosis associated with protease inhibitors. *Lancet* 1997;350:1596.

14. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000;356:1423-30.

15. McComsey G. Update on mitochondrial toxicity of antiretrovirals and its link to lipodystrophy. *AIDS Rev* 2002;4:140-7.

16. Ward HA, Russo GG, Shrum J. Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:284-93.

17. Van der Ende ME. Immunreconstitutesyndroom: een complicatie van antiretrovirale therapie bij hiv-positieve patiënten. *Tijdschr Infect* 2006;1:48-54.

18. Napolitano LA. Approaches to immune reconstitution in HIV infection. *Top HIV Med* 2003;11:160-3.

19. Stoll M, Schmidt RE. Adverse events of desirable gain in immunocompetence: the immune restoration inflammatory syndromes. *Autoimmun Rev* 2004;3:243-9.

20. Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. *Clin Infect Dis* 2006;42:418-27.

Ontvangen 5 april 2006, geaccepteerd 16 augustus 2006.

Correspondentieadres

Dr. H.J.C. de Vries, dermato-venereoloog

Academisch Medisch Centrum
Afdeling Dermatologie en Venerologie
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
E-mailadres: h.j.devries@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.