

Acute hiv-infectie

Acute HIV infection

Auteurs	S.U.C. Sankatsing, R. Steingrover en K. Brinkman
Trefwoorden	acute hiv, acuut retroviraal syndroom, antiretrovirale therapie, primaire hiv
Key words	acute HIV, acute retroviral syndrome, anti-retroviral therapy, primary HIV

Samenvatting

Acute of primaire hiv-infectie is de periode tussen besmetting en het ontstaan van een chronische hiv-infectie. Dit gaat vrijwel altijd gepaard met atypische klinische verschijnselen (het acuut retroviraal syndroom) die vaak worden geduid als een griepachtig beeld. Tijdens deze periode van infectie vinden processen plaats die bepalend zijn voor het verdere beloop van de infectie. Patiënten zijn in deze periode zeer besmettelijk door de hoge virale 'load' in het bloed. Het starten van antiretrovirale therapie in deze periode kan mogelijk leiden tot een betere klinische uitkomst op de lange termijn. Verder kan het de duur van eventuele klachten van een acuut retroviraal syndroom verkorten. Op dit moment wordt in gerandomiseerde studies onderzocht of inderdaad sprake is van een betere klinische uitkomst bij het starten van antiretrovirale therapie tijdens een acute hiv-infectie. Tot de uitkomsten hiervan bekend zijn, is het aan te raden om alleen bij de patiënten die ernstige klachten hebben bij hun acuut retroviraal syndroom, te starten met therapie. Bij de overige patiënten moet een eventuele behandeling besproken worden en bij voorkeur in studieverband plaatsvinden.

(Tijdschr Infect 2008;3:47-52)

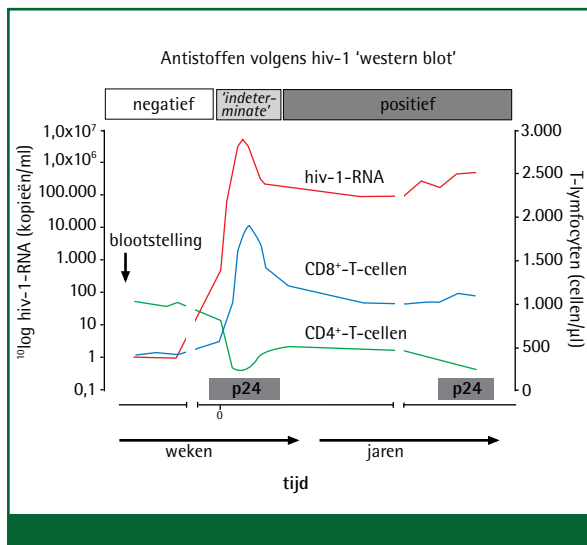
Summary

Acute or primary HIV infection is the period between infection and the time till chronic HIV infection. During this stage of infection the patient develops atypical symptoms (the acute retroviral syndrome) which is often mistakenly contributed to flu. At this stage of infection processes are taking place which will ultimately determine the further course of the infection. In this period patients are highly contagious because of the high viral load in the blood. Starting antiretroviral therapy at this stage of infection might result in a better clinical outcome in the future and can shorten the symptoms of a acute retroviral syndrome. At this moment randomized controlled trials are being conducted to determine whether starting HIV therapy during acute infection indeed results in a better clinical outcome. Until the results of those studies become available it is recommended to start antiretroviral therapy during acute infection in patients with serious symptoms. For other patients therapy can be considered, preferable in a ongoing study.

Inleiding

Onder acute of primaire hiv-infectie wordt de periode verstaan tussen de hiv-besmetting en het ontstaan van een chronische hiv-infectie. Deze periode

duurt 3 tot 24 weken.¹ Een acute hiv-infectie kan asymptomatisch verlopen, maar gaat vaak gepaard met klachten. Deze klachten variëren in ernst en aard en zijn vaak weinig specifiek. Het ziektebeeld



Figuur 1. Schematische weergave van het beloop van laboratoriummarkers tijdens verschillende fasen van een hiv-infectie. Het moment van blootstelling is aangegeven met zwarte verticale pijlen. Het moment waarop meetbare veranderingen optreden, is met een 0 op de x-as aangegeven.

wordt het acuut retroviraal syndroom (ARS) genoemd en werd in 1985 voor het eerst beschreven bij een groep patiënten.² Van alle hiv-geïnfecteerde patiënten blijkt bij doorvragen 80-90% lichamelijke klachten te hebben gehad in de periode vlak na de vermoede besmettingsdatum.³ Het uiteenlopende en weinig specifieke karakter van de klachten is de reden dat de diagnose acute hiv-infectie vaak niet wordt gesteld. Bij een onderzoek in de Verenigde Staten werden slechts 17% van de patiënten in 1 keer correct gediagnosticeerd. Bij eveneens 17% duurde het langer dan een maand voordat de juiste diagnose werd gesteld.⁴ In een andere studie bleek dat bij slechts 26% van de patiënten de diagnose acute hiv-infectie werd gesteld.⁵

In het laatste jaar waarover gerapporteerd is, werden in Nederland 1.205 nieuwe patiënten met een hiv-infectie gemeld bij de Stichting HIV Monitoring.⁶ Hiervan blijken slechts enkele tientallen een acute hiv-infectie te hebben. Bij het overgrote deel is in het verleden een acute hiv-infectie niet als zodanig herkend.

Het diagnosticeren van een acute hiv-infectie is van belang, omdat dit therapeutische en epidemiologische consequenties heeft. Daarnaast is het tegenwoordig gemakkelijker om een acute hiv-infectie te diagnosticeren met bloedonderzoek. In dit overzichtsartikel wordt ingegaan op de pathogenese, de klinische verschijnselen, de diagnostiek en de eventuele behandeling van een acute hiv-infectie.

Pathogenese

Infectie

Bij een hiv-infectie binden viruspartikels aan de CD4⁺-moleculen van dendritische cellen, die na 2-5 dagen migreren naar de regionale lymfklieren. Hier worden andere CD4⁺-T-cellen geïnfecteerd door direct cel-celcontact. Nadat een cel geïnfecteerd is, wordt het virus geïntegreerd in het genetisch materiaal van deze cel. Een deel van de geïnfecteerde cellen gaat over in een rustende fase en vormt zo een reservoir van latent geïnfecteerde cellen. Deze kunnen later opnieuw voor hiv-replicatie zorgen. In de overige geïnfecteerde cellen gaat de hiv-replicatie door, wat zorgt voor infectie van de overige lymfoïde organen. Deze disseminatie van hiv in het lichaam is onafhankelijk van de besmettingsroute.⁷ De initiële besmetting leidt tot activering van het immuunsysteem, waardoor de hiv-replicatie verder bevorderd wordt, doordat hiv-replicatie plaatsvindt in geactiveerde CD4⁺-T-cellen.⁸

Tijdens deze eerste fase van een hiv-besmetting verdubbelt de viruspopulatie zich elke 6-10 uur. Dit resulteert in een piek van het virus in het plasma na ongeveer 6 tot 15 dagen na de besmetting. De virale 'load' kan daarbij oplopen tot enkele miljoenen kopieën per ml. Dit is ook de fase waarin de meeste symptomen zich openbaren. Een hoge virale 'load' gaat vaak samen met het optreden van meer symptomen (zie *Figuur 1*).⁹⁻¹¹

Immuunreactie

Op het moment van de infectie is er nog geen specifieke afweer tegen hiv en treedt een activering van het immuunsysteem op.¹² Gaandeweg prolifereren de hiv-specifieke CD4⁺-T-cellen. Hierdoor wordt de hiv-replicatie geremd en daalt de virale 'load' van hiv in het plasma tot een bepaalde waarde, het virale setpoint, die voor elke patiënt verschillend is. Het lukt echter niet om de virusreproductie geheel te stoppen. Door de persisterende virusexpositie blijft het immuunsysteem geactiveerd, waardoor er opnieuw CD4⁺-T-cellen worden geïnfecteerd. Dit treft vooral hiv-specifieke CD4⁺-T-cellen, die dan verloren gaan.¹³ De hiv-specifieke afweer neemt hierdoor steeds verder af.

GALT en microbiële translocatie

In het 'gut associated lymphoid tissue' (GALT) bevindt zich het grootste deel van de lymfocyten in het lichaam.¹⁴ Het blijkt dat gedurende alle fasen van een hiv-infectie vooral het aantal CD4⁺-T-cellen in

het GALT daalt.¹⁵ Deze daling begint reeds tijdens de acute fase van een hiv-infectie.^{16,17}

Voor de daling van het aantal CD4⁺-T-cellen op lange termijn wordt vooral de aanhoudende immuunactivering verantwoordelijk gehouden.¹⁸ Deze kan door de voortdurende aanwezigheid van hiv worden verklaard, maar ook door de schade die optreedt aan de immunologische barrière in de darmmucosa vroeg in de infectie.¹⁶ Hierdoor treedt een zogenoemde microbiële translocatie op, het verplaatsten van micro-organismen vanuit het lumen van de darm door het gehele lichaam. Tevens is tijdens een chronische infectie een verhoogde concentratie lipopolysaccharide (LPS) meetbaar in het plasma.¹⁹ Aangezien LPS een zeer sterke activator van het immuunsysteem is, ligt het voor de hand dat de aanhoudende immuunactivering deels hierdoor wordt veroorzaakt. Het immunologisch herstel van de darmmucosa tijdens het gebruik van 'highly active anti-retroviral therapy' (HAART) is afhankelijk van het moment waarop HAART wordt gestart. Indien HAART wordt gestart tijdens een acute infectie, is een aanzienlijk herstel mogelijk. Bij een latere start lijkt dit herstel slechts beperkt.²⁰

Klinische symptomen

Klinische symptomen ontstaan ongeveer 2-6 weken na de besmetting. Het precieze mechanisme waardoor symptomen ontstaan, is niet helemaal duidelijk. Waarschijnlijk ontstaan de symptomen door immunogelateerde cytotoxiciteit. De symptomen kunnen heel verschillend zijn en worden vaak aangezien voor griep of een mononucleosis infectiosa. De belangrijkste symptomen zijn koorts, lymfadenopathie, rash en faryngitis. Ook andere symptomen komen echter voor. De presentatie kan variëren van een acute gastro-enteritis tot een neurologisch syndroom als Guillain-Barré of een aseptische meningitis. De meest voorkomende symptomen zijn weergegeven in *Tabel 1*.^{3,21}

Diagnostiek

Voor een correcte diagnose is een goed begrip van de tijdsduur en het beloop van de verschillende fasen van de infectie van belang, evenals inzicht in de gevoeligheid van de verschillende tests tijdens deze periode. Na de blootstelling aan het virus gaat dit zich in eerste instantie vooral repliceren in lymfoïde weefsels. Op een bepaald moment treedt een groot-schalige disseminatie van het virus op met een sterke stijging van de plasma virale 'load', het hiv-RNA en

Tabel 1. Symptomen die gerapporteerd worden ten tijde van een acute hiv-infectie en de frequentie van voorkomen.^{3,21}

Symptomen	Frequentie van voorkomen (%)
koorts/nachtzweeten	20-90
spier-/gewrichtspijn	10-90
moeheid	45-90
malaise	30-70
keelpijn	15-75
opgezette lymfklieren	15-85
huidafwijkingen	20-80
gewichtsverlies	25-70
hoofdpijn	15-70
misselijkheid/braken	10-60
diarree	15-60
hoesten	15-20
orale ulcera	5-30
genitale ulcera	5-15
aseptische meningitis	10-25

het p24-antigeen. Dit wordt gevolgd door de reactie van het immuunsysteem: het absolute aantal CD4⁺-T-cellen daalt, het aantal CD8⁺-T-cellen neemt fors toe en er verschijnen antistoffen (zie *Figuur 1*). Op dit moment is een aantal tests beschikbaar om een hiv-infectie aan te tonen. Bij een acute hiv-infectie zijn er nog geen antistoffen aantoonbaar, en kan de uitslag dus fout-negatief zijn als een test wordt gebruikt die alleen naar antistoffen kijkt. De test moet dan na 1-2 weken worden herhaald, of worden gecombineerd met een p24-antigeenbepaling of een bepaling van het plasma-hiv-RNA. De sensitiviteit van de plasma-hiv-RNA-bepaling is hoger dan die van de p24-antigeenbepaling, maar is minder specifiek en duurder. Het p24-antigeen is in de acute fase positief, maar kan tijdens de chronische fase van infectie negatief worden.²² Een gecombineerde test die bestaat uit een antistof- en p24-antigeenbepaling is het betrouwbaarst en geeft in de meeste gevallen een correcte uitslag. Deze test is dus bij uitstek geschikt om een acute hiv-infectie aan te tonen dan wel uit te sluiten. Een positieve test moet uiteraard wel bevestigd worden met een 'western blot' of plasma-hiv-RNA-bepaling. Een negatieve uitslag moet gevolgd worden door een herhaling van de test 3 tot 6 maanden later. Bij een negatieve uitslag van de gecombineerde test en desondanks een hoge verdenking op een acute hiv-infectie, kan een plasma-

hiv-RNA-bepaling worden overwogen.

Met een snelle en correcte diagnose kan de patiënt adequaat verwezen worden voor het vervolgtraject en kan voorlichting plaatsvinden over de risico's op besmetting voor de partner(s). Tevens kan eventuele (vroeg) behandeling met antiretrovirale medicatie besproken worden.

Behandeling

Er is een aantal redenen om met HAART te starten tijdens een acute hiv-infectie, namelijk bij ernstige klinische symptomen, uit epidemiologische overweging ter voorkoming van hiv-transmissie, en ter verbetering van de klinische uitkomst.

Ernstige klinische symptomen

Bij ernstige klinische symptomen, zoals bijvoorbeeld een aseptische meningitis, kan HAART overwogen worden. Het is namelijk aangetoond dat de ernst van de klachten samenhangt met de hoogte van de virale 'load' in het plasma.²³ Starten met HAART resulteert in een snelle daling van de virale 'load' in het plasma en zorgt in het algemeen voor een snellere afname van de klinische verschijnselen.

Epidemiologische aspecten

Recentelijk is aannemelijk gemaakt dat ten tijde van een acute infectie de kans op transmissie verhoogd is.^{24,25} Tijdens een acute hiv-infectie is namelijk sprake van een hoge concentratie hiv-RNA in het plasma en daardoor waarschijnlijk ook in semen. Hiermee samenhangend bestaat er een verhoogde kans op transmissie via onbeschermd seksueel contact. Het starten van de behandeling tijdens een acute hiv-infectie kan daarom de besmettingskans verkleinen. Aangezien er tal van factoren zijn die bepalend zijn voor het ontstaan van een epidemie, is de rol van de plasma- en semenconcentraties van hiv-RNA niet eenduidig. Door middel van fylogenetische analyse in een groot cohort van seroconverters kon wel worden aangetoond dat virus dat afkomstig was van patiënten met een acute hiv-infectie, voor 49% bijdroeg aan het optreden van nieuwe infecties.²⁶ Het is de vraag of dit resultaat algemeen van toepassing is op andere cohorten of patiëntengroepen, en of het behandelen van een acute hiv-infectie daadwerkelijk het aantal transmissies verlaagt. Mocht dit zo zijn, dan is een wellicht belangrijkere vraag in hoeverre het therapieadvies voor een individuele patiënt door de maatschappij kan worden gestuurd.

Verbetering klinische uitkomst

Het lijkt logisch om zo snel mogelijk te starten met HAART. Zodoende kan voorkomen worden dat het virus zich door het hele lichaam verspreidt en een reservoir vormt waar het niet meer uit te krijgen is. Helaas heeft onderzoek aangetoond dat het starten met HAART binnen 10 dagen na het begin van de eerste symptomen niet kan voorkomen dat er een reservoir ontstaat van langlevende geïnfecteerde cellen, ondanks dat de virale 'load' in het plasma onmeetbaar is.²⁷ Zelfs behandeling met 5 middelen tijdens een acute hiv-infectie voorkomt de vorming van dit reservoir niet. Als de therapie gestopt wordt terwijl de patiënt een onmeetbare plasma-hiv-RNA heeft, wordt het hiv-RNA in plasma weer meetbaar.²⁸ Wel lijkt de concentratie plasma-hiv-RNA lager uit te vallen na een tijdelijke behandeling met HAART tijdens een acute hiv-infectie dan wanneer geen therapie wordt gegeven.²⁹ Aangezien er een sterk verband is tussen de concentratie plasma-hiv-RNA en de ziekteprogressie, zou een tijdelijke behandeling tijdens een acute hiv-infectie klinische voordelen kunnen hebben.³⁰ Een ander argument om tijdens een acute hiv-infectie met HAART te beginnen, is het feit dat het grootste verlies van CD4⁺-T-cellen, en dan vooral van hiv-specifieke CD4⁺-T-cellen, optreedt gedurende een acute hiv-infectie. Behandeling tijdens een acute hiv-infectie zou allereerst het verlies van CD4⁺-T-cellen kunnen beperken.³¹ Verder kan tijdelijke behandeling gedurende een acute infectie ervoor zorgen dat de hiv-specifieke immuunrespons gespaard wordt, waardoor na het stoppen van de therapie hiv door het immuunsysteem zelf beter onder controle kan worden gehouden.³²

Conclusie

Een acute hiv-infectie lijkt een bepalende fase te zijn voor het verdere beloop van de ziekte. Veel van de veranderingen die op den duur het immuunsysteem te gronde richten, vinden plaats ten tijde van het ARS. De beschikbaarheid van betrouwbare en goedkope tests kan zorgen voor een snellere diagnose. De standaard hiv-screening zou moeten bestaan uit een gecombineerde test die antistoffen tegen hiv en het p24-antigeen kan aantonen, en niet alleen gebaseerd is op een antistofbepaling. Tijdens een acute hiv-infectie zal de uitslag voor p24-antigeen positief zijn en die voor hiv-antistoffen negatief, terwijl bij een chronische hiv-infectie de hiv-antistoffen positief zijn en het p24-antigeen positief of negatief is. Bij een sterke verdenking op een acute hiv-infectie met een negatieve uitslag van de gecombineerde test kan een

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Acute of primaire hiv-infectie is de periode tussen besmetting en het optreden van een chronische infectie en kan gepaard gaan met atypische symptomen.
2. De diagnose kan tegenwoordig gemakkelijk gesteld worden met een gecombineerde test die bestaat uit een bepaling van de hiv-antistoffen en het p24-antigeen.
3. Bij patiënten met ernstige symptomen moet behandeling worden overwogen. Verder kan behandeling uit epidemiologisch oogpunt een optie zijn. Tevens geeft vroege behandeling mogelijk een betere klinische uitkomst.

hiv-RNA-bepaling worden overwogen. Deze is sensitiever, maar minder specifiek. Voor de behandelend arts is een diagnose 'acute hiv-infectie' van belang voor het beginnen van de juiste medische begeleiding van de patiënt. Ten aanzien van het starten van (tijdelijke) antiretrovirale therapie bestaat, mede gezien de vele bijwerkingen en mogelijk nadelige langetermijneffecten van HAART, nog steeds onduidelijkheid of en welke voordelen hiervan zijn te verwachten. Tevens is niet duidelijk hoelang deze behandeling zou moeten duren. Kortdurende studies hebben enig voordeel laten zien, maar definitieve uitspraken zijn pas te doen na de uitkomst van gerandomiseerde studies met een klinisch eindpunt, waarin patiënten met een acute hiv-infectie worden gerandomiseerd naar wel of geen therapie. Een dergelijke studie loopt in de meeste hiv-behandelcentra in Nederland en zal in 2008 de eerste resultaten opleveren (primo-SHM-studie).

Alleen bij patiënten met een acute hiv-infectie die ernstige klachten hebben, moet overwogen worden te starten met HAART. Met de overige patiënten kan een (kortdurende) behandeling besproken worden. Het is echter aan te bevelen alleen binnen studieverband een dergelijke behandeling toe te passen.

Referenties

1. Busch MP, Satten GA. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. *Am J Med* 1997;102:117-24.
2. Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1985;1:537-40.
3. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, Rosenberg E, Swanson M, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002;16:1119-29.

4. Weintrob AC, Giner J, Menezes P, Patrick E, Benjamin DK, Lennox J, et al. Infrequent diagnosis of primary human immunodeficiency virus infection: missed opportunities in acute care settings. *Arch Intern Med* 2003;163:2097-100.
5. Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1996;125:257-64.
6. Monitoring of human immunodeficiency virus (HIV) infection in the Netherlands. Report 2007. Stichting HIV Monitoring, Amsterdam. 2007. Te raadplagen op: www.hiv-monitoring.nl (bekeken op 11 april 2008).
7. Scharko AM, Perlman SB, Pyzalski RW, Graziano FM, Sosman J, Pauza CD. Whole-body positron emission tomography in patients with HIV-1 infection. *Lancet* 2003;362:959-61.
8. Stevenson M, Brichacek B, Heinzinger N, Swindells S, Pirruccello S, Janoff E, et al. Molecular basis of cell cycle dependent HIV-1 replication. Implications for control of virus burden. *Adv Exp Med Biol* 1995;374:33-45.
9. Clark SJ, Saag MS, Decker WD, Campbell-Hill S, Roberson JL, Veldkamp PJ, et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1991;324:954-60.
10. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, Garrett PE, Schumacher RT, Peddada L, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* 2003;17:1871-9.
11. Graziosi C, Pantaleo G, Butini L, Demarest JF, Saag MS, Shaw GM, et al. Kinetics of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) DNA and RNA synthesis during primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:6405-9.
12. Nilsson J, Kinloch-de-Loes S, Granath A, Sonnerborg A, Goh LE, Andersson J. Early immune activation in gut-associated and peripheral lymphoid tissue during acute HIV infection. *AIDS* 2007;21:565-74.
13. Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, Ambrozak DR, Hill BJ, Okamoto Y, et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. *Nature* 2002;417:95-8.

14. Cerf-Bensussan N, Guy-Grand D. Intestinal intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterol Clin North Am* 1991;20:549-76.
15. Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, Price DA, Taylor JH, Beilman GJ, et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004;200:749-59.
16. Guadalupe M, Reay E, Sankaran S, Prindiville T, Flamm J, McNeil A, et al. Severe CD4+ T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy. *J Virol* 2003;77:11708-17.
17. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Horowitz A, Hurley A, Hogan C, et al. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004;200:761-70.
18. Hazenberg MD, Stuart JW, Otto SA, Borleffs JC, Boucher CA, De Boer RJ, et al. T-cell division in human immunodeficiency virus (HIV)-1 infection is mainly due to immune activation: a longitudinal analysis in patients before and during highly active antiretroviral therapy (HAART). *Blood* 2000;95:249-55.
19. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 2006;12:1365-71.
20. Estes J, Brenchley JM, Bathold J, Khoruts A, Beilman G, Baker J. CD4 Reconstitution of lymphoid tissues is dependent on earlier initiation of HAART. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles, February 25-28, 2007. Abstract 67.
21. Kassutto S, Rosenberg ES. Primary HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2004;38:1447-53.
22. Daar ES, Little S, Pitt J, Santangelo J, Ho P, Harawa N, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann Intern Med* 2001;134:25-9.
23. Kelley CF, Barbour JD, Hecht FM. The relation between symptoms, viral load, and viral load set point in primary HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:445-8.
24. Pilcher CD, Tien HC, Eron JJ, Vernazza PL, Leu SY, Stewart PW, et al. Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV. *J Infect Dis* 2004;189:1785-92.
25. Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O, et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 2005;191:1403-9.
26. Brenner BG, Roger M, Routy JP, Moisi D, Ntengwa M, Matte C, et al. High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2007;195:951-9.
27. Chun TW, Engel D, Berrey MM, Shea T, Corey L, Fauci AS. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4(+) T cells during primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:8869-73.
28. Sankatsing SU, Van Praag RM, Van Rij RP, Rientsma R, Jurriaans S, Lange JM, et al. Dynamics of the pool of infected resting CD4 HLA-DR- T lymphocytes in patients who started a triple class five-drug antiretroviral regimen during primary HIV-1 infection. *Antivir Ther* 2003;8:137-42.
29. Steingrover R, Bezemer D, Fernandez Garcia E, Kroon F, De Wolf F, Prins M. Early treatment of primary HIV-1 infection lowers the viral set point. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles, February 25-28, 2007. Abstract 124LB.
30. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;126:946-54.
31. Kassutto S, Maghsoudi K, Johnston MN, Robbins GK, Burgett NC, Sax PE, et al. Longitudinal analysis of clinical markers following antiretroviral therapy initiated during acute or early HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2006;42:1024-31.
32. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, Phillips MN, Wilkes BM, Eldridge RL, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000;407:523-6.

Ontvangen 31 oktober 2007, geaccepteerd 14 maart 2008.

Correspondentieadres

Dhr. dr. S.U.C. Sankatsing, internist-infectioloog i.o.
Dhr. drs. R. Steingrover, arts-onderzoeker

Academisch Medisch Centrum
Divisie Inwendige Geneeskunde
Afdeling Infectieziekten, Tropische geneeskunde en
AIDS
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
E-mailadres: s.u.sankatsing@amc.uva.nl

Dhr. prof. dr. K. Brinkman, internist-infectioloog

Onze Lieve Vrouwe Gasthuis
Afdeling Inwendige Geneeskunde
Postbus 95500
1090 HM Amsterdam

Dhr. drs. R. Steingrover is ook werkzaam bij het
Nationaal Aids Therapie Evaluatie Centrum (NATEC).

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.