

# Ruim 25 jaar verder: mensen met een lang bestaande hivinfectie

Thom Vonder, Tania Mudrikova

## Samenvatting

Mensen die voor de introductie van 'highly active antiretroviral therapy' (HAART) werden gediagnosticeerd met hivinfectie en nu nog in leven zijn, staan bekend als 'long-term survivors' (LTS). Velen van hen leefden jarenlang met een onvoldoende onderdrukte virale replicatie en overleefden verschillende aidsdefiniërende aandoeningen. Desondanks heeft het merendeel nu een uitstekende virologische suppressie en een herstel van hun CD4-getal weten te bereiken. Ruim 25 jaar blootstelling aan hivinfectie en antiretrovirale medicatie hebben echter hun tol geëist. Door aanhoudende systemische inflammatie, versnelde veroudering en toxische effecten van langdurig ART-gebruik, hebben veel LTS nu te maken met een substantiële ziektelast. Even belangrijk zijn de psychologische gevolgen van het chronisch ziek zijn en van de abrupte verandering in het levensperspectief na de introductie van de combinatie-therapie. Om optimale behandeling te kunnen bieden is het daarom van belang om meer inzicht te krijgen in de karakteristieken en de risico's van deze unieke groep patiënten.

## Summary

HIV-infected patients who were diagnosed before the introduction of 'highly active antiretroviral therapy' (HAART) and who are still alive today, are known as long-term survivors (LTS). Many of them were exposed to years of inefficiently suppressed viral replication and survived several AIDS-defining conditions. Despite this, most have managed to achieve an excellent virological suppression and CD4-cell count restoration. However, more than 25 years of exposure to HIV infection and antiretroviral therapy (ART) have taken their toll. Due to ongoing systemic inflammation, accelerated aging and long-term ART toxicity, many LTS are now confronted with

a substantial comorbidity burden. Not less important are the psychological consequences of chronic disease and abrupt change in the life perspective after the introduction of combination antiretroviral therapy. In order to provide LTS with optimal care, it is important to get better insight into the unique characteristics and risks of this group of patients.

## Introductie

Sinds 1981, het jaar waarin de eerste patiënt in Nederland met aids werd gediagnosticeerd, heeft beleid rondom de hivinfectie een enorme ontwikkeling doorgemaakt. De wetenschappelijke successen op virologisch, immunologisch en farmacologisch gebied werden door de klinici snel in de dagelijkse praktijk vertaald. Na jaren van slechte prognostische vooruitzichten, met veel morbiditeit en een gemiddelde levensverwachting van slechts enkele jaren na diagnose, heeft de introductie van 'highly active antiretroviral therapy' (HAART) in 1996 voor een drastische ommekeer gezorgd. Ook al zijn veel patiënten in de pre-HAART-periode overleden, is een groot aantal mensen met de diagnose uit dat tijdperk nog in leven. Van 3500 personen die vóór 1996 bij de Stichting HIV Monitoring (SHM) werden geregistreerd, waren er eind 2018 nog 1933 in zorg [1]. Zij worden nu vaak 'long-term survivors' (LTS) genoemd. Zij vormen een unieke groep patiënten die werden blootgesteld aan jarenlang onvoldoende onderdrukte virale replicatie en die vaak een of meer aidsdefiniërende aandoeningen overleefden.

UMC Utrecht, afdeling Interne Geneeskunde, divisie Interne Geneeskunde en Dermatologie, T. Vonder, coassistent, T. Mudrikova, internist-infectioloog. Correspondentieadres: t.mudrikova@umcutrecht.nl.

Velen van hen worden nu behandeld met complexe antiretrovirale regimes vanwege virusresistentie. Volgens de SHM-data hadden de LTS in Nederland in 2018 een mediane leeftijd van 58 jaar, waren het met name mannen (82,5 procent) en meer dan de helft was afkomstig uit Nederland (65,8 procent); 66,6 procent is besmet geraakt via seksueel contact met mannen die seks hebben met mannen (MSM) [1].

### Antiretrovirale behandeling: van de mono- naar de tripeltherapie

Na de introductie van de eerste hivremmer azidothymidine (AZT), een nucleoside reverse-transcriptaseremmer (NRTI) in 1987 werden veel patiënten met AZT-monotherapie behandeld. Al snel bleek echter dat de suppressie van de virusreproductie slechts tijdelijk was, en dat er selectie van virusmutaties optrad. Met de volgende NRTI's zoals zalcitabine (ddC), didanosine (ddI) en stavudine (d4T) werd duotherapie mogelijk. Mono- en duotherapie hadden een gunstig effect op de overleving van hivpatiënten, maar gingen gepaard met (langetermijn)toxiciteit en verdere opkomst van resistente mutanten. Midden jaren 90 kwam er een grote doorbraak toen twee nieuwe geneesmiddelenklassen werden geïntroduceerd: de proteaseremmers (PI's; saquinavir in 1995) en non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NNRTI's; nevirapine in 1996). Het werd al snel duidelijk dat verschillende geneesmiddelenklassen combineren in een tripeltherapie veel effectiever was en voor een duurzamer effect kon zorgen dan de eerder gebruikte mono- en duotherapieën. Het HAART-tijdperk met een nieuw levensperspectief voor de patiënten was hiermee begonnen. LTS hebben de ontwikkelingen rondom hivbehandeling van dichtbij meegemaakt en velen hebben er persoonlijk aan bijgedragen door deel te nemen aan geneesmiddelenproeven.

Veel van hen werden vóór 1996 met mono- en/of duotherapie behandeld met aanzienlijke selectie van de resistentiemutaties als gevolg, met name in het reversetranscriptasegen. Uit de data van SHM blijkt dat 46 procent van de LTS die momenteel in

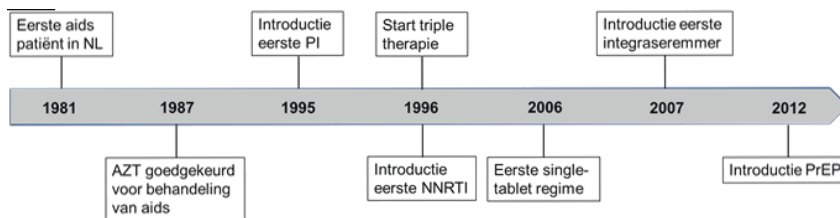
Nederland in zorg zijn, mono- of duotherapie heeft ontvangen voorafgaand aan het starten van HAART [1]. Jaren van blootstelling aan medicatie, met name in de vroege jaren van het antiretrovirale tijdperk, hebben ook hun tol geëist. Veel LTS hebben nu te maken met de neveneffecten in de zin van toxiciteit en moeten worden behandeld met complexe regimes vanwege de resistentie.

Veel van deze patiënten hebben in de vroege jaren antiretrovirale behandeling afgehouden, met name vanwege angst voor de toxiciteit en de opvatting van een slechte prognose ondanks behandeling. Soms vonden artsen op basis van de kennis van toen dat de behandeling uitgesteld kon worden. Achteraf gezien was dit een goede beslissing omdat deze patiënten na start van het HAART-tijdperk een wildtypevirus hadden, waardoor zij behandeling met relatief simpelere regimes konden krijgen.

De ontwikkeling van nieuwe antiretrovirale middelen ging door. Naast de medicijnen met minder toxiciteit in de bestaande klassen zijn er medio het eerste decennium van deze eeuw (rond 2005) nieuwe geneesmiddelenklassen beschikbaar gekomen (integraseremmers, fusie- en entryremmers). Ook werden steeds meer middelen in één tablet gecombineerd (singletabletre regimes). Dit heeft geleid tot vermindering van toxiciteit en een verbetering van de therapietrouw.

De nieuwe antiretrovirale klassen – zonder kruisresistentie – hebben ervoor gezorgd dat de patiënten met resistent virus weer een volledig suppressief regime konden krijgen. Volgens SHM ontvangt 26,6 procent van de LTS in Nederland momenteel een 'niet-standaard' regime [1].

Ondanks dat is de behandeling bij een heel hoog percentage van de LTS succesvol: in 2019 had 89,1 procent een virale load van minder dan 50 kopieën/ml, en bij 97,1 procent was de viremie onder de 200 kopieën/ml [1].



Figuur 1. Een overzicht van belangrijke mijlpalen in de behandeling van hivinfectie

### Lange termijn ART-toxiciteit

De twee vaak aangetroffen chronische consequenties van ART-toxiciteit bij LTS zijn lipodystrofie en perifere polyneuropathie. De exacte prevalentie van lipodystrofie [vetaccumulatie, vetverlies (lipoatrofie) of een combinatie] is lastig te bepalen door ontbrekende eenduidige definitie, waardoor schattingen variëren van 18 tot 83 procent [2]. Lipodystrofie is niet alleen een cosmetisch en psychologisch probleem, het wordt ook geassocieerd met hyperlipidemie, insuline-resistentie en een verhoogd risico op hart- en vaatziekten [2-4]. Perifere neuropathie werd in de studie van Evans et al. gevonden bij 32 procent van de hivpatiënten die langer dan drie jaar ART-gebruiker waren; bij een derde van hen was het ziektebeeld symptomatisch [5]. Zowel lipodystrofie als perifere neuropathie werd geassocieerd met blootstelling aan met name zogeheten ‘d-drugs’ (d4T, ddI en ddC) [6]. Deze NRTI's zijn niet meer op de markt, maar waren in de tijd van beperkte antiretrovirale opties een belangrijke pijler van de behandeling. Om mensen te laten overleven was men bereid meer toxiciteit te accepteren. Sommige neveneffecten, zoals de hierboven beschreven lipodystrofie en polyneuropathie, kwamen bovendien pas aan het licht na langere expositie. Bij lipoaccumulatie speelden de PI's ook een rol [7].

Ook al zijn deze bijwerkingen jaren geleden ontstaan, veel van de LTS ondervinden er nu nog last van.

### Immunologische achteruitgang en herstel

Bij veel hivpatiënten leidde de onvoldoende onderdrukte virale replicatie uiteindelijk tot een dusdanige daling van het CD4-getal dat opportunistische infecties en maligniteiten zich konden ontwikkelen, met in veel gevallen een fatale afloop. Veel LTS hebben echter één of zelfs meer aidsdefiniërende aandoeningen overleefd. Van alle hivpatiënten die momenteel in Nederland in zorg zijn, had 23 procent ooit een aidsdefiniërende aandoening, maar in de groep LTS is dit percentage 64 procent [1].

Ondanks een initieel immunologisch verval, hebben de meeste LTS hun CD4-getal weten te herstellen tot meer dan 500 cellen/mm<sup>3</sup>. SHM rapporteerde in 2018 dat in Nederland 73,5 procent van de LTS een CD4-getal had van 500 cellen/mm<sup>3</sup> of hoger [1]. Deze getallen zijn vergelijkbaar met de bevindingen in een Canadees LTS-cohort, waarin 68 procent van de LTS een CD4-getal van meer dan 500 cellen/mm<sup>3</sup> en 97,1 procent een viral load van minder dan 200 kopieën/ml had [8].

## Persisterende inflammatie en versnelde veroudering

Ondanks adequate onderdrukking van de virale replicatie blijft er bij hivpatiënten sprake van een persisterende staat van immunosuppressie en inflammatie. Dit wordt in stand gehouden door een combinatie van factoren, waaronder laaggradige residuale viremie, veranderingen in het intestinale microbioom, microbiële translocatie en virale co-infecties [9]. Studies laten zien dat mensen met hiv immunologische gelijkenissen vertonen met qua kalenderleeftijd oudere hivnegatieve personen, wat suggereert dat chronische inflammatie, het effect van ART op mitochondriën en andere factoren leiden tot vroegtijdige veroudering van het immuunsysteem [9,10]. Dit fenomeen wordt daarom ook wel 'inflamm-ageing' genoemd [11].

## Comorbiditeiten

Vergeleken met de algehele populatie hebben mensen met hiv een hoger risico op het ontwikkelen van verschillende leeftijdsgerelateerde ziekten, waaronder hart- en vaatziekten, diabetes mellitus type 2, hypertensie, botfracturen en een verminderde nierfunctie, en krijgen zij deze ziekten bovendien op jongere leeftijd [12,13]. Hiervoor zijn waarschijnlijk meer oorzaken. Naast de hoge prevalentie van de 'klassieke' risicofactoren zoals dyslipidemie [14] en roken [15] verhogen de cumulatieve toxiciteit van langdurig ART-gebruik en de snellere veroudering de kans op deze ziekten [10,16].

Naarmate de hivgeïnfecteerde populatie door langere overleving gemiddeld ouder wordt, zal de prevalentie van de leeftijdsgerelateerde comorbiditeiten toenemen. Van alle hivpatiënten zijn LTS het langst blootgesteld aan chronische immunosuppressie en ART. Daarom is het waarschijnlijk dat zij de groep zijn bij wie de effecten van vroegtijdige veroudering het snelst duidelijk worden. De informatie hierover is echter vrij schaars. De meeste analyses bij LTS kijken naar de overleving en de uitkomsten van de antiretrovirale behandeling bij deze groep. Er is een aantal prospectieve cohortstudies die naar de prevalentie van de comorbiditeiten kijkt bij mensen met hogere

leeftijd of langer bestaande hivinfectie zoals GEPPO en Dat'AIDS [17,18]; er wordt echter niet specifiek naar mensen uit de pre-HAART-periode gekeken. Het GEPPO-cohort liet zien dat personen die meer dan 20 jaar geïnfecteerd zijn met hiv drie keer zoveel kans hebben op multimorbiditeit dan personen van dezelfde leeftijd die korter met hiv geïnfecteerd zijn [17]. Demontès et al vonden in de groepen patiënten met verschillende kalenderperiodes van hiv-diagnose dat de prevalentie van de niet-hivgerelateerde morbiditeit vergelijkbaar was. Zij hebben echter alleen naar de oude populatie gekeken met een gemiddelde leeftijd van 73 jaar [18].

## Cardiovasculaire risicofactoren en aandoeningen

### *Hart- en vaatziekten*

Diverse studies hebben aangetoond dat mensen met hiv een grotere kans hebben op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten (HVZ), waaronder acuut myocardinfarct, coronair lijden, cerebrovasculaire ziekte en perifeer vaatlijden [13,14]. Met name blootstelling aan oudere PI's blijkt geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op HVZ [28,29]. Aangezien veel LTS jarenlang hieraan zijn blootgesteld is een verhoogde prevalentie van HVZ in deze groep te verwachten. Ook de klassieke risicofactoren zijn echter van belang. In het GEPPO-cohort werd bij patiënten die langer dan 20 jaar met hiv geïnfecteerd zijn een prevalentie van HVZ van 25 procent gezien. Dit is bijna 10 procent hoger dan de prevalentie bij patiënten die minder dan 10 jaar geïnfecteerd zijn en een vergelijkbare leeftijd hebben [17].

### *Hypertensie en dyslipidemie*

De prevalentie van hypertensie bij mensen met hiv is heel hoog, in de orde van 60 tot 85 procent [17,18]. De pathofysiologie lijkt multifactorieel, waarbij verschillende virologische en behandelingsgerelateerde factoren ook een rol spelen. Een aantal van deze factoren - een lager CD4-nadir (de laagste CD4-meting van een individu), langere duur van ART-gebruik, behandeling met PI's - is specifiek van toepassing op LTS [19,20].

Al vroeg in de aidsepidemie werden veranderingen in de lipiden-samenstelling beschreven in de zin van een atherogeen LDL-profiel [21,22]. Later bleek het gebruik van ART, met name PI's en NNRTI's, een nog belangrijkere factor in de ontwikkeling van dyslipidemie. Het gebruik van PI's leidt met name tot hypertriglyceridemie en een verhoogd LDL- en totaal cholesterol [23,24]. NNRTI's verhogen ook het LDL- en totaal cholesterol, maar in tegenstelling tot PI's kunnen deze ook leiden tot een stijging van het HDL-cholesterol [23,24]. Langere expositie aan een viremie met de gevolgen voor de lipiden-samenstelling, en langere expositie aan ART kunnen bij LTS tot hogere prevalentie van dyslipidemie leiden [23,25]. In het GEPO-cohort zag men bij mensen die 20 jaar of langer geleden geïnficeerd zijn geraakt, een prevalentie van 77 procent [17].

### Diabetes mellitus type 2

Mensen met hiv hebben een grotere kans op het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2 (DM2). Het GEPO-cohort rapporteert dat de prevalentie van DM2 bij patiënten die 20 jaar of meer hivgeïnficeerd zijn, 38 procent is [17]. Waarschijnlijk is deze hoge prevalentie voor een groot deel te verklaren door blootstelling aan PI's en NRTI's [26], met een belangrijke rol voor de oudere ART-middelen. Samad et al. vonden namelijk dat ART starten in een eerder tijdperk (1997-2004), langere duur van ART-gebruik en behandeling met de oudere antiretrovirale middelen allemaal geassocieerd waren met een verhoogde kans op DM2 [27]. De meeste van deze oude regimes worden tegenwoordig niet meer gebruikt en het effect daarvan lijkt terug te zien in data van SHM. Het risico op het ontwikkelen van DM2 in de periode 2011 tot 2018 was significant lager dan tussen 2000 en 2005 (IRR 1,0 vs 1,19) [1]. Het is aannemelijk dat de DM2-prevalentie bij LTS significant hoger is dan bij mensen die later met hiv zijn gediagnosticeerd, maar een directe vergelijking ontbreekt.

### Maligniteiten

Dat er een associatie tussen hiv en maligniteiten bestaat werd al vroeg in de epidemie duidelijk, toen

er uitzonderlijk vaak kaposisarcomen en non-hodgkinlymfomen werden waargenomen. Deze kwamen daarom bekend te staan als 'aidsdefiniërende maligniteiten' (ADM's). De introductie van HAART leidde tot een significante daling van de incidentie van ADM's en naarmate mensen met hiv ouder werden kwam er steeds meer aandacht voor het risico op het ontwikkelen van niet-aidsdefiniërende maligniteiten (NADM's). Bij mensen met hiv wordt een hogere incidentie van de maligniteiten gezien in vergelijking met niet-geïnficeerde personen [13], met name hodgkinlymfoom, anuscarcinoom, longkanker, prostaatkanker en melanoom. In Nederland zijn NADM's tegenwoordig de meest voorkomende doodsoorzaak bij hiv [1]. Demontès et al. vonden dat 10 procent van de hivpatiënten die werden gediagnosticeerd tussen 1983 en 1996, ooit te maken heeft gehad met een NADM. Dit percentage wordt waarschijnlijk vertekend door survival bias [18].

### Verminderde botdichtheid

Verminderde botdichtheid en daaruit resulterende botfracturen komen ook vaker voor bij mensen met hiv [12,13]. Brown et al toonden aan dat de prevalentie van verminderde botdichtheid bij hivpatiënten 67 procent is [30]. De prevalentie onder LTS is onbekend, maar de kans hierop is waarschijnlijk verhoogd aangezien de blootstelling aan PI's, een laag CD4-nadir, het doormaken van een aidsdefiniërende aandoening (waarbij kans op gebruik van corticosteroiden), hogere leeftijd en lipodystrofie allemaal geassocieerd zijn met het hebben van osteopenie/osteoporose [30-32].

### Hepatitis B-/C-co-infectie

De prevalentie van hepatitis B (hbv) en hepatitis C (hcv) is hoger onder hivpatiënten dan onder de algehele populatie. De co-infectie geeft grotere kans op progressie naar levercirrose, hepatocellulair carcinoom en leverfalen dan een mono-infectie [33]. In Nederland is de prevalentie van chronische hbv- en hcv-infectie al zo'n twee decennia lang dalende. In 1998 werd bij 8,5 procent van de hivgeïnficeerde populatie een positieve HBsAg gevonden, en in

2018 was dit percentage gedaald tot 4,2 procent. De prevalentie van hcv-co-infectie toont een vergelijkbare daling van 11,1 procent naar 4,8 procent [1]. De prevalentie van hbv-/hcv-co-infectie en levermorbiditeit was in de vroege jaren van de hiv-epidemie hoog. Veel hivdiagnoses werden toen gesteld bij ontvangers van besmette bloedproducten en intraveneus drugsgebruikers. Veel meer LTS kregen te maken met de hbv-/hcv-co-infectie en de daaropvolgende levermorbiditeit. In een hivcohort van Nederlandse patiënten met hemofilie was er bij 68 procent sprake van een chronische hepatitis C-infectie, waarbij bij een zesde van de patiënten de serologie-uitslag ontbrak [34].

### Cognitieve en psychologische impact

Hiv kan via mononucleaire cellen de hersenen binnendringen, en zich vervolgens vestigen en repliceren in onder andere microgliacellen. Virale replicatie leidt tot immunosuppressie en de productie van pro-inflammatoire stoffen, die uiteindelijk cognitieve schade veroorzaken [35]. Vóór de introductie van HAART zag men vaak ernstige cognitieve en motorische schade bij vergevorderde hivinfectie (aids dementiecomplex, ADC, later hernoemd tot hivgeassocieerde dementie, HAD). De introductie van HAART leidde tot een grote daling in de incidentie van HAD. De laatste jaren zijn er echter steeds meer patiënten met mildere cognitieve klachten, waaronder geheugenproblemen, traagheid en aandachtsproblemen. Hierbij wordt een associatie gezien met onder andere een laag CD4-getal, hogere leeftijd en hart- en vaatziekten [35]. Op basis van deze gegevens zou men verwachten dat er bij LTS vaak cognitieve stoornissen worden gezien. Cysique et al. vonden echter dat de prevalentie daarvan niet significant verschilde in de groepen uit de periode voor en na HAART-introductie (41 procent versus 39 procent). Wel werden er kwalitatieve verschillen gevonden tussen de groepen [36].

Veel LTS hebben ook te maken met psychologische problemen, als gevolg van het doormaken van de beginjaren van de aidsepidemie, een fenomeen dat ook bekend staat als het aidsoverlevingssyndroom [37]. In het begin van de epidemie werd hivinfectie

gezien als een terminale ziekte. Toen HAART werd geïntroduceerd werd overleving ineens een reële optie en deze verandering in perspectief had een grote impact op de levens van mensen met hiv. Veel van hen hadden hun baan al opgezegd en hun spaargeld opgemaakt, toen ze plots te horen kregen dat ze nu een goede kans op overleving hadden. Dit nieuws leidde niet alleen tot gevoelens van hoop maar ook tot onzekerheid en angst, en ging vaak gepaard met symptomen van depressie [37]. Daarnaast leidde deze hernieuwde kans op leven bij veel mensen met hiv ook tot schuldgevoelens, omdat veel van hun vrienden en partners de ziekte niet hadden overleefd [38]. De psychologische last van deze traumatische ervaringen heeft ook een effect op de kwaliteit van leven (QoL) van LTS. Onderzoek laat zien dat de QoL van hivpatiënten significant lager is dan die van de algehele populatie, en bij hivpatiënten die in eerdere kalenderjaren werden gediagnosticeerd, is de reductie in QoL het grootst [39].

### Vermoeidheid

Vermoeidheidsklachten komen veel voor bij mensen met hiv en kunnen een grote impact hebben op hun sociaal-maatschappelijk functioneren en kwaliteit van leven. Het ontwikkelen van vermoeidheidsklachten is met name geassocieerd met psychologische factoren zoals angst en depressie, en het gebruik van ART. Of LTS een grotere kans hebben op het ontwikkelen van vermoeidheidsklachten is nog onduidelijk. Een aantal studies heeft een associatie tussen langere duur van hivdiagnose en het ontwikkelen van vermoeidheidsklachten aangetoond; er zijn echter ook studies die dit tegenspreken [40].

### Conclusie

Ondanks het frequent doormaken van aids, jarenlang leven met een onvoldoende onderdrukte virale replicatie en met de onzekerheid over de prognose, hebben de meeste LTS nu een uitstekende virologische suppressie en herstel van hun CD4-getal weten te bereiken. Ruim 25 jaar blootstelling aan hiv en antiretrovirale therapie hebben echter hun tol geëist. Hoewel er veel

aandacht is voor de virologische, immunologische en psychologische uitkomsten bij deze groep, is de informatie over de somatische comorbiditeit nogal schaars. Het is echter te verwachten dat ondanks de relatief lage kalenderleeftijd de LTS met meer nevenziekten geconfronteerd worden dan mensen die alleen met combinatietherapie werden behandeld. Ook onderbelicht zijn de mogelijke langetermijnconsequenties van de doorgemaakte aidsdefiniërende aandoeningen of van de behandeling ervan. Om deze mensen in de toekomst optimale zorg te kunnen bieden is het daarom van belang dat artsen op de hoogte zijn van de unieke psychische en waarschijnlijk ook somatische karakteristieken en bijbehorende risico's van deze groep, zodat de managementstrategieën hierop kunnen worden aangepast. Er moet daarom meer onderzoek worden gedaan met als doel de optimale behandel-, opvolgings- en screeningsstrategieën voor deze groep te kunnen definiëren.

## Referenties

1. Van Sighem AI, Wit FWNM, Boyd A, Smit C, Matser A, Reiss P. Monitoring Report 2019. Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection in the Netherlands. Amsterdam: Stichting HIV Monitoring, 2019. [Internet]. Beschikbaar via: [www.hiv-monitoring.nl](http://www.hiv-monitoring.nl). [Geraadpleegd 26 Januari 2021].
2. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS*. 2003;17 Suppl 1:S141-8.
3. Freitas P, Carvalho D, Souto S, et al. Impact of Lipodystrophy on the prevalence and components of metabolic syndrome in HIV-infected patients. *BMC Infect Dis*. 2011;11:246. Published 2011 Sep 20.
4. Kumar D, Bohra GK, Agarwal M, Khichar S, Choudhary S, Midha N. Prediction of Cardiovascular Disease Risk Using Framingham and Data on Adverse Effect of Antiretroviral Drugs Risk Equation in Relation to Lipodystrophy in HIV Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Glob Infect Dis*. 2018;10:182-7.
5. Evans SR, Ellis RJ, Chen H, et al. Peripheral neuropathy in HIV: prevalence and risk factors. *AIDS*. 2011;25:919-28.
6. Jones MR, Urits I, Wolf J, et al. Drug-Induced Peripheral Neuropathy: A Narrative Review. *Curr Clin Pharmacol*. 2020;15:38-48.
7. Caron-Debarle M, Lagathu C, Boccara F, Vigouroux C, Capeau J. HIV-associated lipodystrophy: from fat injury to premature aging. *Trends Mol Med*. 2010;16:218-29.
8. Krentz HB, John Gill M. Long-term HIV/AIDS survivors: Patients living with HIV infection retained in care for over 20 years. What have we learned?. *Int J Std AIDS*. 2018;29:1098-105.
9. Zicari S, Sessa L, Cotugno N, et al. Immune Activation, Inflammation, and Non-AIDS Co-Morbidities in HIV-Infected Patients under Long-Term ART. *Viruses*. 2019;11(3):200.
10. Smith RL, de Boer R, Brul S, Budovskaya Y, van Spek H. Premature and accelerated aging: HIV or HAART?. *Front Genet*. 2012;3:328.
11. Sokoya T, Steel HC, Nieuwoudt M, Rossouw TM. HIV as a Cause of Immune Activation and Immunosenescence. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:6825493.
12. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2011;53:1120-6.
13. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1787-97.
14. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2506-12.
15. Mdodo R, Frazier EL, Dube SR, et al. Cigarette smoking prevalence among adults with HIV compared with the general adult population in the United States: cross-sectional surveys. *Ann Intern Med*. 2015;162:335-44.
16. Chawla A, Wang C, Patton C, et al. A Review of Long-Term Toxicity of Antiretroviral Treatment Regimens and Implications for an Aging Population. *Infect Dis Ther*. 2018;7:183-95.
17. Guaraldi G, Malagoli A, Calcagno A, et al. The increasing burden and complexity of multi-morbidity and polypharmacy in geriatric HIV patients: a cross sectional study of people aged 65 - 74 years and more than 75 years. *BMC Geriatr*. 2018;18:99.
18. Demontès M, Eymard Duvernavy S, Allavena C, et al. Multimorbidity in Elderly Persons According to the Year of Diagnosis of Human Immunodeficiency Virus Infection: A Cross-sectional Dat'AIDS Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2020;71:2880-8.

19. Manner IW, Trøseid M, Oektedalen O, Baekken M, Os I. Low nadir CD4 cell count predicts sustained hypertension in HIV-infected individuals. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15:101-6.
20. Crane HM, Van Rompaey SE, Kitahata MM. Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2006;20:1019-26.
21. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74:1045-52.
22. Feingold KR, Krauss RM, Pang M, Doerrler W, Jensen P, Grunfeld C. The hypertriglyceridemia of acquired immunodeficiency syndrome is associated with an increased prevalence of low density lipoprotein subclass pattern B. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:1423-7.
23. Dubé MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis*. 2003;37:613-27.
24. Fontas E, van Leth F, Sabin CA, et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles?. *J Infect Dis*. 2004;189:1056-74.
25. Kamara DA, Smith C, Ryom L, et al. Longitudinal analysis of the associations between antiretroviral therapy, viraemia and immunosuppression with lipid levels: the D:A:D study. *Antivir Ther*. 2016;21:495-506.
26. Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, et al. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2007;45:111-9.
27. Samad F, Harris M, Puskas CM, et al. Incidence of diabetes mellitus and factors associated with its development in HIV-positive patients over the age of 50. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000457.
28. Iloeje UH, Yuan Y, L'italien G, et al. Protease inhibitor exposure and increased risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients. *HIV Med*. 2005;6:37-44.
29. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D; Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS*. 2003;17:2479-86.
30. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*. 2006;20:2165-74.
31. Kooij KW, Wit FW, Bisschop PH, et al. Low bone mineral density in patients with well-suppressed HIV infection: association with body weight, smoking, and prior advanced HIV disease. *J Infect Dis*. 2015;211:539-48.
32. Goh SSL, Lai PSM, Tan ATB, Ponnampalavanar S. Reduced bone mineral density in human immunodeficiency virus-infected individuals: a meta-analysis of its prevalence and risk factors. *Osteoporos Int*. 2018;29:595-613.
33. Thornton AC, Jose S, Bhagani S, et al. Hepatitis B, hepatitis C, and mortality among HIV-positive individuals. *AIDS*. 2017;31:2525-32.
34. Fransen van de Putte DE, Fischer K, Roosendaal G, Hoepelman AI, Mauser-Bunschoten EP. Morbidity and mortality in ageing HIV-infected haemophilia patients. *Haemophilia*. 2013;19:141-9.
35. Schouten J, Cinque P, Gisslen M, Reiss P, Portegies P. HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART era: a review. *AIDS*. 2011;25:561-75.
36. Cysique LA, Maruff P, Brew BJ. Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras: a combined study of two cohorts. *J Neurovirol*. 2004;10:350-7.
37. Broun SN. Understanding "post-AIDS survivor syndrome": a record of personal experiences. *AIDS Patient Care STDS*. 1998;12:481-8.
38. Brashers DE, Neidig JL, Cardillo LW, Dobbs LK, Russell JA, Haas SM. 'In an important way, I did die': uncertainty and revival in persons living with HIV or AIDS. *AIDS Care*. 1999;11:201-9.
39. Miners A, Phillips A, Kreif N, et al. Health-related quality-of-life of people with HIV in the era of combination antiretroviral treatment: a cross-sectional comparison with the general population. *Lancet HIV*. 2014;1:e32-e40.
40. Jong E, Oudhoff LA, Epskamp C, et al. Predictors and treatment strategies of HIV-related fatigue in the combined antiretroviral therapy era. *AIDS*. 2010;24:1387-405.