

Richtlijn: Diagnostiek en behandeling van neurologische complicaties bij HIV/AIDS

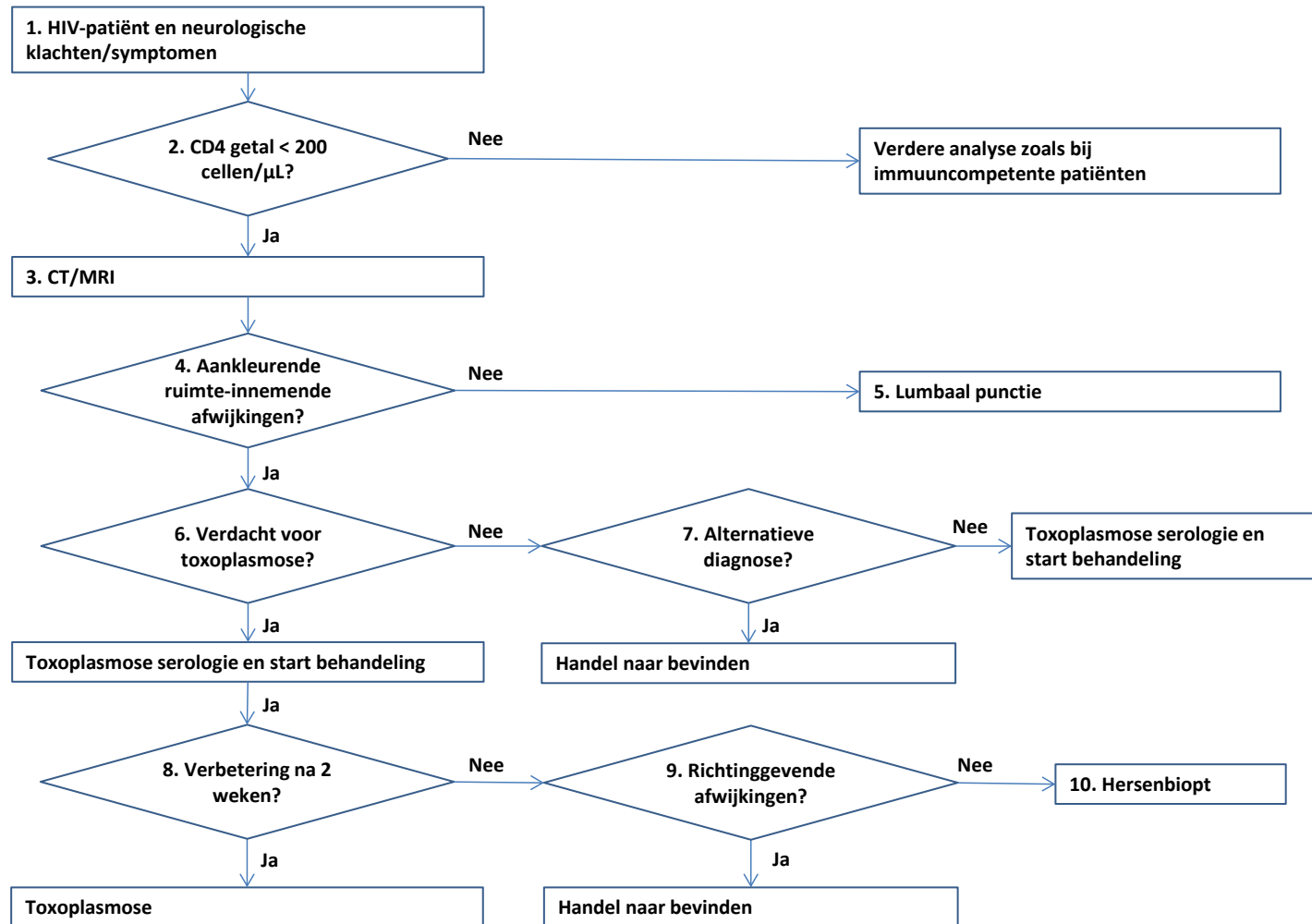
Oorspronkelijke richtlijn: A. Ruitenbergh / M.H.A. Willems

1^e revisie 2011: M.C.M. Kouwenhoven / M.H.A. Willems: Richtlijn 'Neuro-AIDS'

2^e revisie 2016: M. Schuur / M.H.A. Willems. Beoordeeld door: dr. M.E. van der Ende, internist

Ongewijzigd verlengd in 2018. Opnieuw te reviseren over 2 jaar (2020)

Stroomdiagram 1: Neurologische klachten bij patiënten met HIV



NB. denk bij secundaire achteruitgang na initiële verbetering onder behandeling aan IRIS, met name na recente start cART met goed effect

Disclaimer: De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attentie op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen.

Toelichting stroomdiagram 1:

1. Neurologische klachten

HIV-patiënten met aanhoudende ernstige hoofdpijn, insult(en) of focale neurologische afwijkingen

2. CD4 getal < 200 cellen/ μ L

Centraal zenuwstelsel complicaties (mn opportunistische infecties) treden over het algemeen pas op bij een onbehandelde HIV infectie (detecteerbaar HIV-RNA) en een CD4 getal <200 cellen/ μ L. Bij hogere waarden: overweeg diagnoses zoals in de immuuncompentente populatie. Indien geen recente waarde: bepaling inzetten (samen met HIV RNA).

3. CT/MRI

Beeldvorming van cerebrum en/of myelum, bij voorkeur MRI. Bij spoedindicaties CT-schedel met aanvullende contrastseries.

4. Aankleurende ruimte-innemende afwijkingen

Bij ruimte-innemende aankleurende laesies in de eerste plaats denken aan toxoplasmose en het primair centraal zenuwstelsel lymfoom. Indien specifieke afwijkingen op beeldvorming (bv tuberculoom of PML), zet dan specifieke diagnostiek in.

5. Lumbaal punctie

Mits er geen contra-indicaties zijn. Liquordiagnostiek op geleide van kliniek en beeldvorming, zonodig van tevoren overleggen met medisch microbioloog of viroloog. In ieder geval: openingsdruk meten, chemie (cellen, eiwit, glucose), PCR op toxoplasma, EBV, spijtliquor. Op indicatie: CMV, VZV, JC, cryptococcon, lues, TB. Denk aan het gelijktijdig afnemen van serologie op toxoplasma (en evt lues) bij verdenking hierop. Bij verdenking op een primair centraal zenuwstelsel lymfoom, naast EBV ook immunofenotypering (aparte liquorbuis).

6. Radiologische verdacht voor toxoplasmose

Tenzij alternatieve diagnose altijd toxoplasma serologie bepalen (deze bepaling duurt 1 dag) en proefbehandeling starten.

7. Alternatieve diagnose

Alternatieve diagnoses: PCNSL, tuberculoom, zeldzamere verwekkers, bacterieel hersenabces. Indien er geen contra-indicaties voor een LP zijn, alsnog verrichten. Anders handelen naar bevinden.

8. Respons evaluatie na 2 weken

Indien er na 2 weken klinisch of radiologisch geen verbetering is heroverweeg de diagnose. Bij lage verdenking op toxoplasmose (bv bij negatieve serologie): eerder LP of hersenbiopt overwegen. Denk bij secundaire achteruitgang na initiële verbetering aan IRIS, met name na recente start cART met goed effect. Zie tekst richtlijn.

9. Richtinggevende afwijkingen

Op basis van beloop of beeldvorming

10. Hersenbiopt

Bij negatieve LP's, of als er een contra-indicatie is voor een LP.

ACHTERGRONDINFORMATIE

Kader:

Deze richtlijn beperkt zich tot volwassen patiënten met een bekende of nieuwe diagnose HIV.

In de praktijk zal het met name HIV-1 infecties betreffen (HIV-2 is endemisch in West-Afrika en in Rotterdam bij Kaapverdianen, maar deze epidemie lijkt te verdwijnen).

Let op dat neurologische verschijnselen een eerste presentatie van een (ongediagnostiseerde) HIV-infectie kunnen betreffen. Denk hier met name aan bij risicogroepen, zoals patiënten uit endemische gebieden. Endemische gebieden zijn: Sub-Sahara Afrika, Caribisch gebied (nb Antillen en Suriname), Oost-Europa. Andere risicogroepen: mannen die seks hebben met mannen (met name bij ouderen nogal eens ongediagnostiseerd), intraveneus druggebruikers.

Achtergrond en definities:

Een infectie met het humaan immunodeficiëntie virus (HIV) leidt zonder behandeling tot progressieve immunosuppressie en tot het 'acquired immunodeficiency syndrome' (AIDS) [1]. AIDS in Europa bestaat uit een aantal AIDS-definiërende ziektebeelden, waarvoor we naar de CDC-criteria verwijzen [2].

HIV infectie treedt meestal op door onbeschermd seksueel contact, blootstelling aan geïnfecteerd bloed of perinatale transmissie.

In beginsel is er een symptomatische vroege infectie met algemene ziekteverschijnselen, zoals koorts, lymfadenopathie, pijnlijke keel, 'rash', myalgie/artralgie, hoofdpijn. Het betreffen vaak milde klachten die vanzelf overgaan, waarschijnlijk bij 50-70% van de patiënten [1].

Daarna volgt een periode van chronische infectie, waarbij er een langere periode zonder klachten is, die echter niet in alle gevallen volledig asymptomatisch verloopt. Er kunnen klachten als moeheid, gewichtsverlies, lymfadenopathie, orofaryngeale candidiasis ontstaan [1, 3]. In deze periode is er een stabiele virale concentratie met een progressieve afname van het CD4 celgetal, de gemiddelde duur is ongeveer 8-10 jaar [1].

AIDS treedt op na de chronische HIV infectie fase, bij chronisch tekort aan CD4. Het kenmerkt zich door AIDS kenmerkende klinische symptomen, waaronder opportunistische infecties die frequenter of ernstiger optreden en HIV-gerelateerde maligniteiten [4].

Een aantal HIV geïnfecteerden (~1-2%) ontwikkelt geen klinische progressie en blijft in de loop van de tijd stabiele CD4 getallen houden met spontane virale suppressie. Dit zijn de zogenaamde HIV controllers [1]. Op lange termijn lijkt deze groep wel een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekten te hebben in vergelijking met de niet-geïnfecteerde populatie [4].

Voor de komst van gecombineerde antiretrovirale therapie (cART), was de morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van AIDS hoog [4]. Neurologische complicaties traden bij 60-70% van de patiënten met AIDS op, bij zo'n 10% was het de eerste manifestatie van de HIV infectie [5]. Sinds cART is de incidentie van neurologische complicaties sterk gedaald. Dit is een direct gevolg van virale suppressie en dientengevolge vaak een normaal CD4-getal. Opportunistische infecties van het CZS komen nog wel voor bij patiënten met een laag CD4 getal (< 200 cellen/ μ L), dit zijn patiënten bij wie HIV nog niet is vastgesteld of patiënten die geen cART willen en/of kunnen gebruiken [5]. Deze de zogenaamde 'late presenters' vormen in Rotterdam ongeveer 40% van de patiënten [6].

Epidemiologie

Wereldwijd waren er in 2009 2.6 miljoen nieuwe infecties, waarbij de hoogste prevalentie in Afrika (sub-Sahara) [7]. In het ErasmusMC werden in 2015 148 nieuwe diagnoses HIV gesteld.

Wanneer testen?

Patiënten met klinische tekenen van acute of chronische infectie.

Degenen met mogelijke blootstelling aan HIV. Hieronder vallen mannen die seks hebben met mannen, patiënten uit endemische gebieden, IV-druggebruikers en patiënten met zogenaamde HIV indicator ziekten (zoals o.a. lues, hepatitis B en C, TBC).

Bij een prevalentie van > 0,1 is het kosten-effectief om op HIV te testen [8].

Routine screening in een aantal gezonden (zoals zwangeren).

Prognose

Zonder antivirale therapie is de mediane overleving van patiënten met gevorderde HIV infectie (CD4 <50 cellen/ μ L) 12-18 maanden [4].

Een laag baseline CD4-getal, het laagste CD4-getal tijdens behandeling en late presentatie met lage CD4- of CD8-getallen correleren met het voorkomen van neurologische complicaties. Neurologische complicaties hebben een verhoogd mortaliteitsrisico (met uitzondering van HIV-polyneuropathie) [9].

Behandeling

Een infectie met HIV is niet te genezen met de huidige beschikbare behandelingen. Op dit moment kan medicatie de aanmaak van het virus onderdrukken, zodat minder nieuwe cellen worden geïnfecteerd [1]. De middelen worden in combinatie gegeven als zogenaamde combinatie antiretrovirale therapie (cART). Volgens de laatste richtlijnen bestaat een eerste lijns cART regime tegenwoordig uit twee nucleoside analogen (NRT-remmers) en een integraseremmer, met als alternatief een niet-nucleoside analoog of een proteaseremmer [1].

Na het stellen van de diagnose HIV infectie, wordt onafhankelijk van het CD4 getal meteen gestart met cART [10]. Voor de behandeling is goede motivatie en compliance noodzakelijk.

Naast cART wordt zonodig antimicrobiële profylaxe ter voorkoming van opportunistische infecties gestart. Tevens moeten veelvoorkomende co-infecties (bv hepatitis B en C, lues) worden behandeld.

Naast behandeling van de patiënt is bronopsporing van de besmetting noodzakelijk.

Zie verder Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB richtlijn) voor de actuele antibiotische behandelingen.

Neurologische complicaties

Ondanks daling in de incidentie sinds de introductie van cART, dient men alert te zijn bij patiënten met HIV die zich presenteren met neurologische klachten. Er is een uitgebreide DD, met onder andere ook nieuwe neurologische complicaties doordat een deel van hen de leeftijd bereikt waarop veel voorkomende neurologische aandoeningen optreden. HIV gerelateerde neurologische aandoeningen treden over het algemeen pas op bij een CD4 getal < 200 cellen/ μ L of bij een hoge concentratie HIV RNA.

- Centraal zenuwstelsel (CZS) complicaties: opportunistische infecties, tumoren en HIV-gerelateerde aandoeningen (HIV geassocieerde neurocognitieve stoornis, vacuolaire myelopathie, HIV-meningitis)
- Perifere zenuwstelsel complicaties: neuro- en myopathieën

I. CENTRAAL ZENUWSTELSEL COMPLICATIES

Belangrijke symptomen van CZS betrokkenheid zijn focale neurologische afwijkingen, hoofdpijn en insulten (zie bijlage 2).

Tabel: Differentiaal diagnose van CZS-complicaties bij HIV

1. Cerebrale toxoplasmose
2. Cryptococce meningitis
3. Primair centraal zenuwstelsel lymfoom (PCNSL)
4. Progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML)
5. HIV-geassocieerde cognitieve stoornissen (HAND)
6. Neurological Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS)
7. Meningitis tuberculosa
8. CMV encefalitis

Ia. Opportunistische infecties

Gerichte vroege behandeling verbetert de prognose, dus snel inzetten van diagnostiek is van belang. Overweeg om in een vroeg stadium met een infectioloog te overleggen.

Cerebrale toxoplasmose

Het betreft een protozoön, *Toxoplasma gondii*, transmissie vindt plaats door inname van gecontamineerd rauw vlees of drinkwater [5]. Door re-activatie van toxoplasmose kan bij immunodeficiëntie cerebrale toxoplasmose ontstaan, dit is een multifocale necrotiserende encefalitis met abcesvorming.

Voorkomen: incidentie 0.4 per 1000 patiëntjaren in 2006-2007 [5].

Symptomen: Een primaire infectie verloopt meestal asymptomatisch. Bij cerebrale toxoplasmose ontstaan er subacuut focale neurologische uitvalsverschijnselen, cognitieve stoornissen, hoofdpijn, koorts, insulten en in enkele gevallen een gedaald bewustzijn [5].

Aanvullend onderzoek: *Toxoplasma* antistoffen in serum. *Toxoplasma* IgG is positief in 85% van de patiënten, afwezigheid maakt de diagnose onwaarschijnlijk, maar sluit het niet helemaal uit [11, 12]. Liquor toont vaak een milde mononucleaire pleiocytose en mild verhoogd eiwit. Er kunnen tachyzoiten (actieve vorm van de parasiet) in de liquor aanwezig zijn (Giemsa kleuring). Een PCR op *T. gondii* heeft een hoge specificiteit (96-100%), maar een variabele sensitiviteit (50-98%) [13].

MRI toont multifocale ruimte-innemende laesies met perifocaal oedeem en ringvormige aankleuring na contrast. Voorkeurslokalisaties zijn frontaal, pariëtaal en basale kernen.

Een PET of SPECT-scan kan helpen om te differentiëren van een PCNSL. Bij een PCNSL wordt radioactief materiaal opgenomen, maar niet in geval van een toxoplasmosehaard [14].

Een biopsie kan nodig zijn als er twijfel blijft bestaan over de diagnose (niet alvorens een proefbehandeling te zijn gestart).

Opmerking Het aantonen van *T. gondii*-DNA in liquor of hersenweefsel kan geen onderscheid maken tussen een latente of actieve infectie. Een negatieve PCR in serum sluit cerebrale toxoplasmose niet geheel uit [5].

Differentiaal diagnose: PCNSL, cryptococce, histoplasmose, tuberculoom

Behandeling: Combinatietherapie van Pyrimethamine 50 mg (oplaaddosis van 100 mg), Sulfadiazine 1000 mg 4 dd en Folinezuur 15 mg 1dd gedurende 4-6 weken. Alternatief is Clindamycine 600 mg 3-4 dd in plaats van Sulfadiazine of monotherapie met Atovaquon 750 mg 2 dd [5].

Profylactische behandeling kan worden gestaakt wanneer virale suppressie bereikt wordt met cART of moet worden gecontinueerd tot een CD4 getal >200 cellen/ μ L gedurende minstens 3 maanden [5]. Bij klinisch vermoeden op cerebrale toxoplasmose starten met proefbehandeling [5].

Het klinisch beeld verbetert meestal binnen 10-14 dagen, indien dit niet het geval is dient een alternatieve diagnose overwogen te worden!

Prognose: 5-jaars overleving is 70.4%. Een bewustzijnsdaling bij presentatie is een ongunstige prognostische factor, cART een gunstige [5].

Vaak worden patiënten al profylactisch behandeld omdat er behandeling met Co-trimoxazol gegeven wordt ter profylaxe van PCP, dit middel dekt ook Toxoplasmose.

Cryptococcal meningitis

Cryptococcus neoformans is een gekapseld gist, besmetting vindt plaats via inhalatie [5].

Voorkomen: incidentie 0.2 per 1000 patiëntjaren in 2006-2007 [5].

Symptomen: Tekenen van een subacute meningitis: koorts, algehele malaise, hoofdpijn, soms meningeale prikkeling. Kan gepaard gaan met een encefalopathisch beeld van traagheid, cognitieve veranderingen, persoonlijkheidsveranderingen en geheugenverlies. In latere stadia kunnen er tekenen van verhoogde liquordruk zijn door een liquorresorptiestoornis [5].

Aanvullend onderzoek: lumbaalpunctie met verhoogde openingsdruk. In de liquor een lichte mononucleaire pleiocytose, licht verhoogd eiwit en verlaagd glucose. Bevestiging middels positief cryptococcalantigeen, positieve c. neoformans kweek of kleuring (Oost-Indische inkt) [5]. Indien er geen liquor kan worden afgenomen zou men het antigeen in serum kunnen bepalen.

MRI: meestal geen afwijkingen. Er kan een verwijding van het ventrikelsysteem worden gezien en cryptococcomen (T2- hyperintense gebieden thv de basale kernen en randaankleuring op T1 na contrast).

Behandeling: Drie fasen: inductietherapie, consolidatietherapie en onderhoudstherapie. Amfotericine B deoxycholaat 0.7 mg/kg 1 dd intraveneus in combinatie met Flucytosine 25 mg/kg 4 dd intraveneus of per os gedurende 2 weken. Na 2 weken herhalen liquoronderzoek, zolang de kweek positief blijft, wordt geadviseerd de inductietherapie continueren. Bij goede respons daarna over op Fluconazol 400 mg 1 dd gedurende 8 weken en nadien 200 mg per dag continueren als secundaire profylaxe [5]. Profylactische behandeling moet worden gecontinueerd tot een CD4 getal > 200/ μ L gedurende minstens 3 maanden [5]. Overweeg bij tekenen van verhoogde intracranieële druk ontlastende lumbaalpuncties en eventueel een drain.

Bij het starten van AmB frequent bloedonderzoek in verband met mogelijke ernstige bijwerkingen (nefrotoxiciteit, anemie, elektrolyetstoornissen) [5]. Liposomaal Amfotericine B zou even effectief zijn, maar minder nefrotoxisch [5].

NB. Bij cryptococcal meningitis wordt geadviseerd niet direct met cART te starten en uit te stellen tot er klinische verbetering is opgetreden [5, 15]. Er is echter veel discussie over de timing van de start van behandeling van cART, gemiddeld tussen de 2-6 weken [10, 16, 17].

Prognose: Bij behandeling zoals bovengenoemd is de mortaliteit in de eerste twee weken ongeveer 6% [5]. Een hoge concentratie c. neoformans in de liquor, een verhoogde openingsdruk en een bewustzijnsdaling of insult bij presentatie zijn prognostisch ongunstige factoren [11].

Progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML)

Demyeliniserende aandoening van het CZS veroorzaakt door het JC-virus.

Voorkomen: incidentie 0.7 per 1000 patiëntjaren (2001) [5].

Symptomen: Subacut ontstaan van focale neurologische uitvalsverschijnselen. De symptomen zijn afhankelijk van de lokalisatie in het CSZ. Vaak worden hemiparese, cognitieve stoornissen, ataxie, afasie, gezichtsvelduitval, sensibele stoornissen gemeld. Insulten worden ook wel beschreven [5, 11].

Aanvullend onderzoek: MRI toont hyperintense laesies op T2-gewogen opnamen en FLAIR met overeenkomende hypo-intense laesies op de T1-gewogen opnamen. Er is geen massawerking en vaak is er geen of slechts geringe aankleuring na contrast. Voorkeurslokalisaties zijn de subcorticale witte stof, de witte stof van de cerebellaire pedunkels of hemisferen en de hersenstam [5].

Liquoronderzoek: PCR op JC-virus (bij klinisch hoge verdenking herhalen). Negatieve PCR sluit de diagnose niet uit. Bij typisch klinisch en MRI beeld en als andere oorzaken zijn uitgesloten beschouwen als possible PML [11, 13].

Behandeling: Er zijn geen klinische studies. Start van cART lijkt effectief door verbetering van de immuniteit tegen het JC-virus [5].

Prognose: Slechte prognose met een 1-jaars en 3-jaars overleving van 55 en 50% resp [18]. Ongunstige factoren zijn een laag CD4 getal, jongere leeftijd, hoge plasmaconcentratie JC-virus DNA, hoge virusload in de liquor en laesies in de hersenstam [5, 18].

Meningitis tuberculosa

Primaire infectie met mycobacterium tuberculosis vindt plaats via aerosolen, na verspreiding in het bloed en passeren van de bloed-hersenbarrière vormen de bacteriën granulomen in de meningen en het hersenparenchym [5]. Deze granulomen kunnen ruptureren en een necrotiserende granulomateuze ontstekingsreactie geven. Er kan ook een vasculitis met herseninfarcten optreden. Verder kunnen granulomen samenvoegen tot tuberculomen [5]. Tuberculose kan het beloop van een HIV-infectie versnellen doordat de virale replicatie verhoogt [5].

Voorkomen: In Nederland is meningitis tuberculosa zeldzaam, i.t.t. de Afrikaanse landen waar TBC de meest voorkomende doodsoorzaak bij HIV geïnfecteerden is [14, 19-21]. Ongeveer 1-18% van de HIV patiënten met TBC heeft een centraal zenuwstelsel lokalisatie [22].

Symptomen: Subacute meningitis met hoofdpijn, koorts, algehele malaise, meningeale prikkeling en braken [5]. In een later stadium kunnen hierbij insulten, focale neurologische uitvalsverschijnselen, cognitieve stoornissen en een verminderd bewustzijn worden gezien. Soms ook gepaard gaand met symptomen van systemische tuberculose, zoals hoesten en gewichtsverlies [5].

Aanvullend onderzoek: Aantonen van M. tuberculosis in liquor door middel van kweek (88% aangetoond), Ziehl-Neelsen (69%) preparaat, auramine kleuring of PCR. In liquor wordt in veel gevallen een pleiocytos, laag glucose en verhoogd eiwit gevonden.

NB. In ongeveer 5% van de patiënten is de liquor geheel normaal.

MRI kan een basale meningeale aankleuring, ischemie, granulomen en hydrocefalus tonen.

Een positieve Mantoux en een X-thorax met een miliair longbeeld vergroten de verdenking op tuberculeuze meningitis. De sensitiviteit van een Mantoux is bij HIV-geïnfecteerden echter lager dan de HIV-negatieve populatie [5].

Behandeling: Langdurige behandeling met tuberculostatica. Eerste 2 maanden vier middelen. Daarna continuatiefase met 2 tot 3 middelen. Veel gebruikt regime:

Isoniazide 5 mg/kg, Rifampicine 10 mg/kg, Pyrazinamide 25 mg/kg en Ethambutol 20 mg/kg eenmaal daags in combinatie met Pyridoxine 20 mg eenmaal daags. Daarna uitsluitend Rifampicine en Isoniazide in dezelfde doseringen voor een behandelduur van totaal 9 tot 12 maanden [5].

Prognose: De prognose is slecht met een mortaliteit van meer dan 60% en verschillende neurologische restverschijnselen. Bij patiënten die al behandeld worden met cART wordt de prognose tussen 8-14% geschat [23]. Ongunstige factoren zijn een bewustzijnsdaling bij presentatie, laag natrium, CD4 getal < 50 cellen/ μ L, multiresistent organisme, hemiplegie [5]. Starten van cART tijdens TB behandeling is veilig

en lijkt de prognose te verbeteren, er is echter geen consensus over de termijn waarop cART gestart moet worden [5, 24-29].

CMV encefalitis

Cytomegalovirus is een beta-herpesvirus, ook wel humaan herpesvirus 5 (HHV5) genoemd [30, 31]. Het virus wordt meestal verkregen op de kinderleeftijd, de eerste infectie verloopt in immunocompetente mensen asymptomatisch, waarna het virus indolent aanwezig is (seroprevalentie van 40-100%, afhankelijk van de karakteristieken van de onderzochte populatie) [31].

Voorkomen: voornamelijk bij patiënten met een vergevorderde/langdurig bestaande HIV-infectie met een CMV infectie in de voorgeschiedenis en slechte afweer (CD 4 < 50 cellen/ μ L) [32].

Symptomen: klinisch beeld van subacute encefalopathie met verwardheid, somnolentie, apathie, persoonlijkheidsveranderingen, cognitieve stoornissen en focale neurologische uitvalsverschijnselen, soms hersenzenuw uitval [5]. Bij polyradiculomyelitis presenteert de patiënt zich vaak met een paraparese, sensibiliteitsstoornis en areflexie aan de benen, de symptomen stijgen in de loop van de tijd op en treden vaak op in combinatie met urineretentie [5]. Andere klinische syndromen bij CMV: retinitis, gastro-intestinale ulcera [32].

Aanvullend onderzoek: De diagnose wordt gesteld door het aantonen van CMV-DNA met PCR of door een CMV kweek van de liquor. Dit kan ook gebruikt worden voor follow-up van behandeling.

Op MRI-hersenen kunnen hyperintense gebieden zichtbaar zijn op T2 (bijvoorbeeld periventriculair), soms subependymale aankleuring op T1 na contrasttoediening. Verder ventrikelverwijding. Ruimte-innemende CMV-laesies zijn herkenbaar als laesies in de cerebrale hemisfeer met randaankleuring en oedeem [5].

Behandeling: Twee fasen: inductie- en onderhoudstherapie. Naast cART, mono- of combinatietherapie met Ganciclovir (5 mg/kg 2 dd i.v. gedurende 2-3 weken) en Foscarnet (60 mg/kg 3 dd of 90 mg/kg 2 dd gedurende 2 weken), gevolgd door onderhoudstherapie [5]. Cave pancytopenie en nierfunctiestoornissen. Als derde keuze kan Cidofovir gegeven worden. Bij immunodeficiëntie secundaire profylaxe (Ganciclovir 5 mg/kg/dag iv) continueren tot er 3 maanden lang een CD4 getal van >200 cellen/ μ L is. Standaard wordt gelijktijdig behandeld met corticosteroiden.

Prognose: Ondanks behandeling beperkt tot enkele maanden [5].

Ib. Tumoren

Primair centraal zenuwstelsel lymfoom (PCNSL)

Het PCNSL vormt een extranodale lokalisatie van een B-cel lymfoom zonder systemische implicatie [33]. Histologisch wordt 75-80% van de PCNSL geassocieerd als grootcellig B-cel lymfoom. Het voorkomen van PCNSL is geassocieerd met het Epstein-Barr-virus (EBV) [7]. Er is een sterke correlatie met een laag CD4-getal (<50/mm³). De lymfomen zijn in >70% hooggradig (stadium III en IV). In 6-20% van de patiënten is er bij presentatie reeds sprake van leptomeningeale metastasering [14, 34]. Door cART is de prognose en progressie vrije overleving in deze groep verbeterd met name door het minder voorkomen van infectieuze complicaties en de lage virale load [33]. Bij 20-25% van de HIV-patiënten met een lymfoom is er sprake van een Burkitt lymfoom. De meeste patiënten hebben een „normale“ immunusstatus (CD4 > 200/mm³). De incidentie is niet veranderd na het beschikbaar komen van cART. Burkitt lymfomen worden genetisch gekenmerkt door veranderingen in c-myc (voornamelijk translocaties). Vaak is ook hier sprake van een hooggradig lymfoom met naast een uitgebreide systemische metastasering in 30-50% metastasering naar het centraal zenuwstelsel.

Voorkomen: incidentie van 0.027 per 1000 patiëntjaren [5].

Symptomen: Focale neurologische uitval, afhankelijk van de lokalisatie (let ook op wortelproblematiek), verder hoofdpijn, insulten, encefalopathie en tekenen van verhoogde intracranieële druk. Daarnaast algemene symptomen als gewichtsverlies en nachtzweeten.

Aanvullend onderzoek: MRI toont solitaire of multipole laesies met oedeem en ruimte-innemende werking en aankleuring na contrast [5]. Lymfomen zijn vaak gelokaliseerd in het corpus callosum, periventriculair en peri-ependymaal (<10% in de posterior fossa).

Liquor: de sensitiviteit en specificiteit van EBV DNA zijn hoog voor een cerebraal lymfoom. Bij negatieve liquor evt. nog 2 keer herhalen. Hierbij dient opgemerkt te worden dat deze getallen gelden voor patiënten met een redelijke verdenking (hoge a priori kans, bijpassend klinisch en radiologisch beeld) op een lymfoom. EBV-DNA PCR in serum is niet sensitief. Daarnaast immunofenotypering en hematocytologie in de liquor. Verdere work-up door consult oogarts en hematoloog, CT-thorax/abdomen/hals.

Indien geen definitieve diagnose mogelijk is overweeg dan een hersenbiopt.

NB. Geen corticosteroïden starten voor het diagnostisch materiaal is afgenomen.

Behandeling: Het continueren van cART is essentieel [5]. De behandeling van PCNSL bestaat uit chemotherapie en /of radiotherapie.

Prognose: Ondanks behandeling is er een snel progressief beloop met een mediane overleving van 3 maanden [5].

Ic. HIV-gerelateerde aandoeningen

HIV geassocieerde neurocognitieve stoornissen (HAND)

HAND (HIV associated neurocognitive disorders) is de verzamelnaam voor neurocognitieve klachten bij HIV-patiënten. Naast HIV-geassocieerde dementie (HAD) behoren hier toe ook: 1) asymptomatische neurocognitieve klachten (patiënten scoren tenminste 1 standaard deviatie onder het gemiddelde op twee gebieden van standaard neurocognitieve testen) en 2) 'minor neurocognitive disorders' (indeling op basis van neuropsychologisch onderzoek) [14]. Bij 15-50% van de HIV-patiënten worden lichte cognitieve stoornissen vastgesteld [32, 35, 36]. Er zijn dan enkel milde klachten in dagelijkse activiteiten. Het is onduidelijk of dit beeld predisponeert voor HIV-dementie.

Voorkomen: Voordat cART als therapie beschikbaar kwam, ontwikkelde zo'n 20% van de HIV-patiënten HAD (destijds 'AIDS-dementiecomplex'), nu is het een zeldzame complicatie van HIV-infectie (incidentie <5%) [11, 36]. Vanwege de toename in overleving van HIV+ patiënten neemt de laatste jaren het aantal patiënten met HIV-dementie met een relatief hoog CD4-getal (>200 cellen/ μ L) en met langdurige succesvolle HIV therapie toe [36].

Risicofactoren: Laag CD4 getal (<200 cellen/ μ L), hoog plasma HIV RNA, hoge concentratie virus in liquor, co-morbiditeit als cardiovasculaire, cerebrovasculaire aandoeningen en IV drug gebruik, oudere leeftijd [36].

Symptomen: HAD heeft 3 kernsymptomen: 1. cognitieve functiestoornissen (attentie, concentratie, denksnelheid, abstractie, geheugen, spraak en visuo-spatiele taken); 2. afwijkingen in motore functies (b.v. stoornis in de fijne motoriek en een onzekere gang); 3. emotionele en/of gedragsafwijkingen. Het is een diagnose per exclusionem. Het beloop is langzaam progressief.

Aanvullend onderzoek: De MMSE is meestal pas in een laat stadium afwijkend, overweeg een neuropsychologisch onderzoek (afwijkingen passend bij subcorticale dementie) en/of specialistische testen (HIV dementia scale). Liquor onderzoek kan een verhoogd eiwit en IgG index tonen. MRI-hersenen kan enige corticale atrofie laten zien met soms periventriculaire witte stof afwijkingen, maar dient vooral ter uitsluiting andere oorzaken [36].

Behandeling: cART therapie (geen consensus tav timing van behandeling, geen gecontroleerde studies naar verschillende middelen met andere CNS farmacokinetiek) [36].

Immuun reconstitutie inflammatoir syndroom (IRIS)

Het is een paradoxale verslechtering van het neurologisch en radiologisch beeld bij patienten, na starten van cART, waarbij immuunreconstitutie is opgetreden (afname viral load en toename CD4 T-cellen). Er worden twee afzonderlijke vormen van IRIS onderscheiden: 1) voorheen subklinische en ongediagnostiseerde opportunistische infecties kunnen na start van cART aan het licht komen („unmasking“ IRIS) of 2) een recent voor een opportunistische infectie behandelde patiënt gaat secundair na start van cART klinisch achteruit („paradoxale“ IRIS) [5, 14, 15]. IRIS kan ook optreden in de afwezigheid van een opportunistische infectie, waarbij het een acute of chronische encefalitis kan veroorzaken [5]. Een verstoord herstel van het immuunsysteem speelt een grote rol in de pathogenese [5]. Het is een diagnose per exclusionem.

Voorkomen: De incidentie wordt geschat rond de 15% [5, 37]. Vooral cryptococckenmeningitis wordt gecompliceerd door een IRIS (10-30% van CNS IRIS) [5, 15]. Bij het overgrote deel van de patiënten treedt IRIS op binnen 60 dagen (60%) en bij 72% binnen 90 dagen na starten cART [38].

Risicofactoren: Laag CD4 T-celgetal (< 50 cellen/ μ L), hoge HIV RNA load voor start van cART, actuele of subklinische opportunistische infectie ten tijde van start van cART, snelle virologische en immuunrespons na het starten van cART, niet eerder behandeld zijn met cART en genetische predispositie [15].

Symptomen: Paradoxale verslechtering van neurologische klachten in de eerste weken tot maanden na het starten van cART

Aanvullend onderzoek: MRI toont laesies met omliggend oedeem. Liquor kan een pleiocytose tonen, soms met verhoogde openingdruk.

Behandeling: Continueren van cART, behandeling van de opportunistische infectie. Bij klinisch ernstige symptomen en veel massa-werking op beeldvorming kan behandeling met corticosteroiden overwogen worden [14, 15].

Prognose: wisselend, afhankelijk van de onderliggende opportunistische infectie

Vacuolaire myelopathie

Voorkomen: Vacuolaire myelopathie werd pre-cART bij ongeveer 20-55% van de AIDS patiënten gezien (postmortem data),dit was symptomatisch in 5-10% van de patiënten [39-41].

Symptomen: Langzaam progressieve myelopathie. Klinisch is er sprake van gecombineerde strengziekte met een sensore ataxie, waarbij: een langzaam progressieve zwakte in de benen (soms asymmetrisch), spasticiteit, sensibele klachten (vibratie en positiezin), erectiele dysfunctie, mictieproblematiek. De armen zijn zelden aangedaan, is er geen sensibel niveau, geen rugpijn en treedt niet acuut op. Het is een diagnose per exclusionem [14].

Aanvullend onderzoek: Bloedonderzoek: negatieve HTLV-1/2 serologie, normaal vitamine B12.

Liquoronderzoek: lichte pleiocytose en een licht verhoogd eiwit [32], met name ter uitsluiting van behandelbare infecties en meningitis carcinomatosa. Negatieve PCR op VZV, CMV, enterovirussen, TBC en een negatieve luesreacties. Beeldvorming: ontbreken van afwijkingen op MRI, soms kunnen er aspecifieke T2-hyperintensiteiten worden gezien [14, 41].

Behandeling: Starten/continueren van cART, verder symptomatisch. Er is geen behandeling beschikbaar [14].

Prognose: vaak blijvende schade als gevolg van axonale degeneratie

II. PERIFERE ZENUWSTELSEL COMPLICATIES

Polyneuropathie

Voorkomen: Polyneuropathie wordt frequent gezien bij HIV1 geïnfekteerden (prevalentie 30-60%) [42]. Naast PNP o.b.v. HIV kan ook medicatie (zoals Stavudine, Didanosine en Zalcitabine) een toxische PNP veroorzaken. Deze middelen worden tegenwoordig echter niet veel meer voorgeschreven.

Risicofactoren: Hoge leeftijd, voorgeschiedenis van alcoholgebruik, DM, ernstige HIV (lage CD4 getallen en hoog HIV-load in het bloed) kunnen naast neurotoxische medicatie en diabetes bijdragen aan het ontwikkelen van een PNP.

Symptomen: Vroeg in het beloop van de infectie komen ook inflammatoire polyneuropathieën voor, zoals het Guillain-Barré syndroom en de chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) [42]. Meestal betreft het in latere stadia van HIV-infectie een axonale sensomotore (pijnlijke) symmetrische PNP. Bij ongeveer een derde van de patiënten komt distale spierzwakte voor.

Bij het optreden van een demyeliniserende polyneuropathie bij een patiënt met een CD4 getal <50 cellen/ μ L, moet altijd gedacht worden aan een infectie met CMV.

Aanvullend onderzoek: Bij een klassieke sensomotore PNP met een klassiek tijdsbeloop hoeft geen EMG gemaakt te worden. Eventueel gericht bloedonderzoek en/of EMG bij de verdenking op andere oorzaken of een atypisch beloop. Bij verdenking op een inflammatoire PNP kan beeldvorming van de zenuwwortels worden overwogen om infiltratieve processen uit te sluiten. Liquor toont meestal een milde pleiocytose en mild verhoogd eiwit.

Behandeling: Bij acute demyeliniserende PNP-en is de behandeling niet anders dan bij HIV-negatieve patiënten. Symptomatische behandeling van pijn met Amitriptyline is niet effectief bij HIV+. Lamotrigine is een redelijke eerste keus [42, 43]. Een nadeel van Lamotrigine is een rash die vaker voorkomt bij HIV. Bovendien bestaat er een interactie tussen Lamotrigine en cART. Capsaicine, Cannabis, Pregabaline en Gabapentine zouden ook effect hebben op HIV-PNP, de resultaten van verschillende studies zijn echter wisselend. Een alternatief zouden Opioiden kunnen zijn [42].

Prognose: Vaak langzaam progressief.

Myopathie

Voorkomen: Een myopathie kan in het hele verloop van een HIV infectie optreden. Het betreft een zeldzaam beeld.

Risicofactoren: Zidovudine en Stavudine gebruik kunnen aanleiding geven tot een myopathie.

Symptomen: Er bestaat een langzaam progressieve spierzwakte, vooral proximaal, en veel patiënten klagen over spierpijn. Bij onderzoek wordt symmetrische proximale spierzwakte gevonden met vaak uitgesproken spieratrofie. Er worden twee vormen onderscheiden: een HIV-polymyositis en een met Zidovudine /NRTI -gebruik samenhangende myopathie [32, 44].

Aanvullend onderzoek: Een definitieve diagnose wordt gesteld door een combinatie van: spierzwakte, verhoogd serum CK, myopathische afwijkingen op het EMG en een myopathisch beeld in het spierbiopt [44]. Het spierbiopt kan verschillen tussen beide vormen, waarbij bij een NRTI myopathie aanwijzingen voor mitochondriale dysfunctie kunnen worden gezien [32].

Behandeling: Klinisch myopathie bij NRTI gebruik: eerst enkele weken NSAID's proberen. Indien geen verandering enkele weken NRTI staken. Indien er geen reactie is, bestaat er een indicatie voor een spierbiopt. Bij een ontstekingsbeeld kan gestart worden met corticosteroïden [44]. Wanneer een patiënt geen NRTI gebruikt bestaat er direct een indicatie voor een spierbiopt.

CMV polyradiculomyelitis

Voorkomen: Komt voornamelijk voor bij patiënten met een vergevorderde/langdurig bestaande HIV-infectie en een CMV infectie in de voorgeschiedenis.

Risicofactoren: Typisch is het CD4-getal <50 cellen/ μ L, CMV viraemie en een systemisch actieve infectie [14, 44].

Symptomen: Het klinisch beeld laat een conus-cauda syndroom zien met snel progressieve opstijgende zwakte, rugpijn, paresthesieën, sfincter dysfunctie, areflexie en gevoelsstoornissen.

Aanvullend onderzoek: In de liquor wordt soms een polymorfonucleaire pleiocytose en verhoogd eiwit gevonden. De diagnose wordt gesteld met behulp van een positieve CMV-DNA PCR of kweek van de liquor. Een MRI wordt gemaakt om tumorinfiltratie uit te sluiten. Daarnaast kunnen aanwijzingen zijn voor een myelitis of radiculoganglionitis (verdikte (aankleurende) zenuwwortels) [44].

Behandeling: Ganciclovir 5 mg/kg iv 2 dd gedurende 2 weken, daarna om de week Ganciclovir 5 mg/kg 2 dd, tot er respons is (gemiddeld 6 weken). Alternatief Foscarnet 90 mg/kg 2 dd (cave NF stoornissen) of als derde keuze Cidofovir.

Onderhoud: Ganciclovir 5 mg/kg/dag iv tot een CD4 getal >100 cellen/ μ L gedurende 3-6 maanden [14, 45].

TABELLEN

Tabel 1: Differentiaal diagnose van CZS complicaties bij HIV-patiënten

Meningitis	Encefalitis	Ruimte-innemende laesie	Cognitieve stoornissen
Cryptococcon meningitis	Acute HIV-1 encefalitis	Toxoplasmose	HAND
HIV-1 meningitis	CMV- encefalitis	Primair centraal zenuwstelsel lymfoom	Neuroloes
Meningitis lymfomatosa	Toxoplasma encefalitis	Cryptococcoom	Depressie/psychiatrische ziekte
Meningitis tuberculosa	HSV encefalitis	Tuberculoom	Progressieve multifocale leukoencefalopathie
Luetische meningitis	VZV encefalitis	Aspergilloom	Vasculaire cognitieve stoornissen
Listeria meningitis		Bacterieel hersenabces	Neoplasma
			Metabole encefalopathie

Naar: AMC richtlijn Neurologische Complicaties bij HIV infectie 2013

Bijlage 1.

Opmerkingen tav diagnostiek

Laboratoriumonderzoek

Probeer altijd gelijktijdig HIV-RNA in liquor en bloed te bepalen, vanwege:

- Zogenaamde 'viral escape' waarbij er geen aantoonbaar HIV-RNA in het bloed is, maar wel in de liquor. Dit kan betekenen dat de antiretrovirale behandeling niet voldoende doordringt of werkt in het CZS.
- Als er zowel in bloed als liquor HIV-RNA aantoonbaar is, betekent het dat de huidige antiretrovirale therapie niet aan slaat
- Als er in bloed en liquor geen HIV-RNA aantoonbaar is, werkt het huidige antivirale regime

Afname van spijtliquor.

Hersenbiopt

Bij patiënten in redelijke klinische conditie. Indien de diagnose onduidelijk is of empirische therapie geen verbetering geeft: in vroeg stadium met neurochirurg overleggen.

Bijlage 2.

Epileptische insulten

Voorkomen: De prevalentie van epileptische insulten bij HIV+ bedraagt 2-20% [46, 47]. 8-18% van de patiënten met een 1e insult bij HIV presenteren zich met een status epilepticus [48]. De belangrijkste oorzaken van insulten zijn: opportunistische infecties (toxoplasmose 12-28%, cryptococckenmeningitis 16-25%, cerebraal tuberculoom 7-40%, PML 19%), tumoren (cerebraal lymfoom) en HIV-dementie.

Aanvullend onderzoek: Bij een patiënt met HIV en insulten dient altijd aanvullend onderzoek gedaan te worden. Het aanvullend onderzoek bestaat uit een CT-hersenen of MRI-hersenen (afhankelijk van de urgentie en vraagstelling), eventueel aangevuld met een lumbaal punctie.

Prognose: Aangezien de recidiefkans zeer hoog is moet onmiddellijk gestart worden met anti-epileptica en niet gewacht te worden tot een tweede insult.

Behandeling: Bij het starten van anti-epileptica moet gedacht worden aan interacties met de gelijktijdig gebruikte HIV-medicatie. Veel anti-epileptica verhogen de activiteit van het cytochroom p450 (CYP450). De protease remmers worden door dit systeem gemetaboliseerd, door activering van het CYP450 systeem kunnen hiervan te lage spiegels ontstaan. Daarnaast zijn zowel anti-epileptica als protease remmers eiwitgebonden, zodat er door onderlinge competitie met serumeiwit geen adequate spiegels opgebouwd kunnen worden. Bij behandeling van insulten bij HIV+ patiënten gaat de voorkeur uit naar Gabapentine of Levetiracetam gezien het ontbreken van eiwitbinding of enzyminductie. Eventueel zou Topamax gebruikt kunnen worden, dit wordt echter wel gemetaboliseerd via CYP450 [49].

Er dient gelet te worden op medicijn- medicijn interactie en medicijn-HIV interactie.

NB. Bij behandeling van toxoplasmose treedt er bij gelijktijdig gebruik van Fenytoïne ongeveer tien maal vaker een overgevoeligheidsreactie op.

NB. In vitro is aangetoond dat Valproaat de virale replicatie van HIV en CMV stimuleert, in vivo zijn deze nadelige effecten niet goed geobserveerd [49].

Referenties

1. RIVM, *LCI richtlijn HIV infectie*. 2015.
2. Selik RM, M.E., Branson B, *Revised surveillance case definition for HIV infection - United States*. MMWR Recomm Rep, 2014. **63**(1).
3. Brinkman, K., et al., [*Primary HIV-infection: infectious mononucleosis-like presentation with treatment options*] *Primaire HIV-infectie: mononucleosis-infectiosa-achtig ziektebeeld met therapeutische mogelijkheden*. Ned Tijdschr Geneeskd, 1999. **143**(22): p. 1129-33.
4. Bartlett, J.G., *The natural history and clinical features of HIV infection in adults and adolescents*. UpToDate, 2016.
5. Zoest van, R.A. and P. Portegies, *Opportunistische infecties in het centraal zenuwstelsel bij HIV-1-infectie*. Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie, 2014. **115**(1).
6. Op de Coul, E.L., et al., *Factors associated with presenting late or with advanced HIV disease in the Netherlands, 1996-2014: results from a national observational cohort*. BMJ Open, 2016. **6**(1): p. e009688.
7. Dean, D. and J.R. Berger, *Neuro-AIDS in the developing world*. Neurology, 2012. **78**(7): p. 499-500.
8. Omland, L.H., et al., *Five-year risk of HIV diagnosis subsequent to 147 hospital-based indicator diseases: a Danish nationwide population-based cohort study*. Clin Epidemiol, 2016. **8**: p. 333-40.
9. Vivithanaporn, P., et al., *Neurologic disease burden in treated HIV/AIDS predicts survival: a population-based study*. Neurology, 2010. **75**(13): p. 1150-8.
10. Group, I.S.S., et al., *Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection*. N Engl J Med, 2015. **373**(9): p. 795-807.
11. Manji, H. and R. Miller, *The neurology of HIV infection*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. **75 Suppl 1**: p. i29-35.
12. Adolescents, P.o.O.I.i.H.-I.A.a. *Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America*. 2015 December 10 [cited 2016 September 22]; Available from: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.
13. Koralnik, I.J., *Approach to HIV-infected patients with central nervous system lesions* UpToDate, 2016.
14. Singer, E.J., et al., *Neurologic presentations of AIDS*. Neurol Clin, 2010. **28**(1): p. 253-75.
15. Ellis, R. and S.L. Letendre, *Update and New Directions in Therapeutics for Neurological Complications of HIV Infections*. Neurotherapeutics, 2016. **13**(3): p. 471-6.
16. Boulware, D.R., et al., *Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis*. N Engl J Med, 2014. **370**(26): p. 2487-98.
17. Hirsch, H.H., E. Wehrle-Wieland, and M. Battegay, *Antiretroviral therapy after cryptococcal meningitis*. N Engl J Med, 2014. **371**(12): p. 1166.
18. Casado, J.L., et al., *Continued declining incidence and improved survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV/AIDS patients in the current era*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014. **33**(2): p. 179-87.
19. Portegies, P. and R.H. Enting, [*Neurological complications of HIV infection: diagnosis and therapy*] *Neurologische complicaties van de HIV-infectie: diagnostiek en therapie*. Ned Tijdschr Geneeskd, 1994. **138**(30): p. 1507-12.

20. de Gans, J. and P. Portegies, *Neurological complications of infection with human immunodeficiency virus type 1. A review of literature and 241 cases.* Clin Neurol Neurosurg, 1989. **91**(3): p. 199-219.
21. Evenblij, K., A. Verbon, and F. van Leth, *Intention of physicians to implement guidelines for screening and treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected patients in The Netherlands: a mixed-method design.* BMC Public Health, 2016. **16**(1): p. 915.
22. Patel, V.B., et al., *Comparison of a clinical prediction rule and a LAM antigen-detection assay for the rapid diagnosis of TBM in a high HIV prevalence setting.* PLoS One, 2010. **5**(12): p. e15664.
23. Odone, A., et al., *The impact of antiretroviral therapy on mortality in HIV positive people during tuberculosis treatment: a systematic review and meta-analysis.* PLoS One, 2014. **9**(11): p. e112017.
24. Abdool Karim, S.S., et al., *Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment.* N Engl J Med, 2011. **365**(16): p. 1492-501.
25. Blanc, F.X., et al., *Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis.* N Engl J Med, 2011. **365**(16): p. 1471-81.
26. Havlir, D.V., et al., *Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis.* N Engl J Med, 2011. **365**(16): p. 1482-91.
27. Soeters, H.M., et al., *The effect of tuberculosis treatment at combination antiretroviral therapy initiation on subsequent mortality: a systematic review and meta-analysis.* PLoS One, 2013. **8**(10): p. e78073.
28. Soeters, H.M., et al., *The effect of tuberculosis treatment on virologic and CD4+ cell count response to combination antiretroviral therapy: a systematic review.* AIDS, 2014. **28**(2): p. 245-55.
29. Yan, S., et al., *Early versus Delayed Antiretroviral Therapy for HIV and Tuberculosis Co-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.* PLoS One, 2015. **10**(5): p. e0127645.
30. Adland, E., et al., *Ongoing burden of disease and mortality from HIV/CMV coinfection in Africa in the antiretroviral therapy era.* Front Microbiol, 2015. **6**: p. 1016.
31. Freeman, M.L., M.M. Lederman, and S. Gianella, *Partners in Crime: The Role of CMV in Immune Dysregulation and Clinical Outcome During HIV Infection.* Curr HIV/AIDS Rep, 2016. **13**(1): p. 10-9.
32. Schouten, J., et al., *Neurologische complicaties bij HIV-infectie.* AMC Richtlijn, 2013.
33. Spina, M., et al., *Therapeutic options for HIV-associated lymphomas.* Expert Opin Pharmacother, 2010. **11**(15): p. 2471-81.
34. Mounier, N., M. Spina, and C. Gisselbrecht, *Modern management of non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients.* Br J Haematol, 2007. **136**(5): p. 685-98.
35. Power, C., et al., *NeuroAIDS: an evolving epidemic.* Can J Neurol Sci, 2009. **36**(3): p. 285-95.
36. Bhatia, N.S. and F.C. Chow, *Neurologic Complications in Treated HIV-1 Infection.* Curr Neurol Neurosci Rep, 2016. **16**(7): p. 62.
37. Walker, N.F., et al., *Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients.* HIV AIDS (Auckl), 2015. **7**: p. 49-64.
38. Riedel, D.J., et al., *Therapy Insight: CNS manifestations of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome.* Nat Clin Pract Neurol, 2006. **2**(10): p. 557-65.
39. Di Rocco, A., et al., *Treatment of AIDS-associated myelopathy with L-methionine: a placebo-controlled study.* Neurology, 2004. **63**(7): p. 1270-5.

40. Bizaare, M., H. Dawood, and A. Moodley, *Vacuolar myelopathy: a case report of functional, clinical, and radiological improvement after highly active antiretroviral therapy*. *Int J Infect Dis*, 2008. **12**(4): p. 442-4.
41. McArthur, J.C., B.J. Brew, and A. Nath, *Neurological complications of HIV infection*. *Lancet Neurol*, 2005. **4**(9): p. 543-55.
42. Centner, C.M., K.J. Bateman, and J.M. Heckmann, *Manifestations of HIV infection in the peripheral nervous system*. *Lancet Neurol*, 2013. **12**(3): p. 295-309.
43. Simpson, D.M., et al., *Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: a placebo-controlled trial*. *Neurology*, 2003. **60**(9): p. 1508-14.
44. Robinson-Papp, J. and D.M. Simpson, *Neuromuscular diseases associated with HIV-1 infection*. *Muscle Nerve*, 2009. **40**(6): p. 1043-53.
45. Sungkanuparph, S., T. Chakriyanuyok, and B. Butthum, *Antiretroviral therapy in AIDS patients with CMV disease: impact on the survival and long-term treatment outcome*. *J Infect*, 2008. **56**(1): p. 40-3.
46. Satishchandra, P. and S. Sinha, *Seizures in HIV-seropositive individuals: NIMHANS experience and review*. *Epilepsia*, 2008. **49 Suppl 6**: p. 33-41.
47. Kellinghaus, C., et al., *Frequency of seizures and epilepsy in neurological HIV-infected patients*. *Seizure*, 2008. **17**(1): p. 27-33.
48. Lee, K.C., P.A. Garcia, and B.K. Alldredge, *Clinical features of status epilepticus in patients with HIV infection*. *Neurology*, 2005. **65**(2): p. 314-6.
49. Lee, K., et al., *Clinical outcomes and immune benefits of anti-epileptic drug therapy in HIV/AIDS*. *BMC Neurol*, 2010. **10**: p. 44.