



Universiteit
Leiden
The Netherlands

HIV and schistosomiasis : studies in Tanzania

Downs, J.A.

Citation

Downs, J. A. (2016, May 31). *HIV and schistosomiasis : studies in Tanzania*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/39785>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/39785>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/39785> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Downs, J.A.

Title: HIV and schistosomiasis : studies in Tanzania

Issue Date: 2016-05-31

Samenvatting

Sinds de ontdekking van het humaan immunodeficiëntievirus hiv, ruim 35 jaar geleden, zijn meer dan 39 miljoen mensen overleden aan de gevolgen van een hiv-infectie. De hiv-epidemie heeft haar oorsprong in sub-Sahara Afrika, en nog steeds wordt deze regio het hardst getroffen door de gevolgen hiervan. Hoewel slechts 12% van de wereldbevolking zich in Afrika bevindt, woont daar tweederde van het aantal hiv-geïnfecteerde mensen. Daarbij is Afrika het werelddeel waar zich tweederde van alle nieuwe hiv- infecties ter wereld voordoen, evenals tweederde van het totaal aantal sterfgevallen ten gevolge van de ziekte aids.

Het is algemeen bekend dat mensen die lijden aan seksueel overdraagbare aandoeningen (soa's), zoals gonorroe, syfilis, en herpes simplex-virus, een groter risico lopen om met hiv geïnfecteerd te raken in vergelijking tot degenen die vrij zijn van soa's. Daarbij zijn de concentraties van het virus in het bloed veel hoger bij mensen die een hiv-infectie hebben in combinatie met een andere aandoening, zoals één van bovengenoemde soa's of tuberculose. Deze toename in concentratie van virusdeeltjes zorgt ervoor dat juist deze mensen met een dubbele infectie het virus gemakkelijker kunnen overdragen naar hun partner. Daarbij versnelt deze hogere concentratie de overgang van het hiv-dragerschap naar de symptomatische ziekte aids, en leidt het tot een snellere dood indien niet tijdig een behandeling wordt ingezet. Onderzoek van de laatste jaren laat steeds overtuigender zien dat sommige tropische parasitaire infecties ditzelfde effect kunnen bewerkstelligen. Met andere woorden: het lijkt er op dat co-infecties van hiv en parasieten een belangrijke rol spelen in de verspreiding van hiv en aids in sub-Sahara Afrika.

Schistosomiasis is een worminfectie waaraan naar schatting 260 miljoen mensen lijden, van wie 90% in sub-Sahara Afrika woont. In Tanzania, het land waar het onderzoek werd gedaan dat in dit proefschrift wordt beschreven, komen twee soorten *Schistosoma* endemisch voor: *Schistosoma haematobium* en *S. mansoni*. In sommige regio's blijkt meer dan 50% van de volwassenen een infectie te hebben met ten minste één van deze twee soorten *Schistosoma*. Op zich veroorzaakt schistosomiasis al substantiële ziekte en sterfte, met naar schatting 200.000 doden per jaar en een jaarlijks verlies van 3.31 miljoen DALYs (disability-adjusted life-years). De mogelijkheid dat schistosomiasis bovendien de overdracht van hiv en de progressie van aids bevordert, maakt de noodzaak van de juiste behandeling en bestrijding van deze verwaarloosde tropische worminfecties zelfs nog urgenter.

De focus van dit proefschrift ligt op het voorkomen van de overdracht van hiv en het beheersen van ziekte ten gevolge van deze infectie in sub-Sahara Afrika. Als eerste zal een beschrijving worden gegeven van het uitgevoerde epidemiologische bevolkingsonderzoek in Tanzania, waarbij het verband tussen infecties met hiv en infecties met *S. haematobium* en *S. mansoni* in kaart werd gebracht. De daarop volgende hoofdstukken richten zich op de behandeling van infecties met *S. haematobium* bij vrouwen, teneinde verdere genitale afwijkingen te voorkomen, alsmede de immunologische reacties op de behandeling bij hiv-positieve vrouwen gunstig te beïnvloeden. De afsluitende hoofdstukken zijn gewijd aan de mogelijke implementatie in Tanzania van de wetenschappelijke bevindingen met als doel hiv-infecties te voorkomen of in elk geval tijdig te diagnosticeren.

In **Hoofdstuk 1** worden achtergrond en context belicht van het onderzoek dat wordt weergegeven in dit proefschrift. Tevens wordt een overzicht gegeven van de bestaande publicaties en worden de doelstellingen van het onderzoek gepresenteerd.

In **Hoofdstuk 2** wordt een bevolkingsonderzoek besproken onder 457 vrouwen woonachtig in acht verschillende dorpen in het noordwesten van Tanzania. De vrouwen werden zowel onderzocht op infecties met *S. haematobium* en *S. mansoni* infecties, als op trichomoniasis, syfilis, en hiv. We constateerden een duidelijk verband tussen *S. haematobium* en hiv-infecties, waarbij vrouwen met een *S. haematobium*-infectie een viermaal hogere kans bleken te hebben om met hiv te zijn geïnfecteerd, in vergelijking tot vrouwen zonder schistosomiasis. Deze bevindingen bevestigen een eerdere studie in Zimbabwe waarbij vergelijkbare Odds Ratio's werden gevonden voor hiv-positieve vrouwen met een *S. haematobium*-infectie. Samen leveren deze twee onafhankelijke studies voldoende argumenten om prospectief vervolgonderzoek te initiëren naar de onderliggende mechanismen, zodat bepaald kan worden of een infectie met *S. haematobium* daadwerkelijk een risicofactor vormt voor het oplopen van een hiv-infectie, en tevens om aan te tonen dat bestrijding van *S. haematobium* zal leiden tot een afname van de incidentie van hiv-infecties binnen de gemeenschappen waar *S. haematobium* endemisch is.

Hoofdstuk 3 beschrijft een vergelijkbaar bevolkingsonderzoek onder 345 vrouwen in een gebied waar *S. mansoni* endemisch is. Vrouwen konden zich vrijwillig opgeven om zich op een hiv-infectie te laten testen, inclusief de bijbehorende begeleiding, en de status van hun *Schistosoma*-infectie te laten bepalen door middel van het testen op concentraties in het serum van het Circulerend Anodaal Antigen (CAA). Een *Schistosoma*-infectie werd zo bij meer dan 50% van de onderzochte vrouwen aangetoond, waarbij de kans op het hebben van een

hiv-infectie bij de *S. mansoni* positieve vrouwen 3.9 keer groter bleek. Daarbij was de prevalentie van hiv het hoogst (12.5%) bij vrouwen die ook de hoogste concentratie van CAA in het serum vertoonden, terwijl de prevalentie van hiv 8.3% was bij de vrouwen met een lage CAA- concentratie en 2.5% bij vrouwen bij wie dit *Schistosoma* antigeen niet kon worden aangetoond. Deze bevindingen waren nieuw aangezien voorafgaande studies zich voornamelijk waren gericht op infecties met *S. haematobium*. Dit gaf aanleiding tot nieuwe hypothesen over het mechanisme waardoor schistosomiasis kan leiden tot het toenemen van het risico op een infectie met hiv.

In **Hoofdstuk 4** onderzoeken we waarom vrouwen met urogenitale schistosomiasis, welke wordt veroorzaakt door *S. haematobium*-infectie, ziekteverschijnselen behouden zelfs na het toedienen van de juiste behandeling met praziquantel, het middel tegen schistosomiasis. Hiertoe behandelden we vrouwen met praziquantel en gedurende de daaropvolgende zes maanden herhaalden we regelmatig de bepalingen. Dit onderzoek ging verder dan eerder uitgevoerde studies door het toepassen van nieuwe diagnostische methoden om de *Schistosoma*-infectie op zeer gevoelige wijze kwantitatief aan te tonen, te weten de polymerase kettingreactie (PCR) en de bepaling in het serum van het *Schistosoma* antigeen CAA. Hiermee toonden we aan dat vrouwen met urogenitale schistosomiasis aanhoudend gynaecologische afwijkingen vertoonden, zelfs tot zes maanden na de behandeling met praziquantel, en dat er tevens nog *Schistosoma* DNA aantoonbaar bleek in de urine en de afgenomen genitaalmonsters. Deze bevindingen tonen het belang aan van vroegtijdige diagnostiek en behandeling van schistosomiasis, aangezien de gynaecologische schade in een later stadium onomkeerbaar kan zijn.

Hoofdstuk 5 legt de basis voor een nieuwe aanpak van onderzoek naar schistosomiasis. Hier laten we zien dat het *Schistosoma* antigeen CAA kan worden geëxtraheerd en gekwantificeerd vanuit kaartjes met ingedroogde bloeddruppels. Dit is een methode van verzamelen van bloedmonsters die vaak wordt toegepast in armere streken, zowel voor wetenschappelijke doeleinden als voor klinisch onderzoek. De hoeveelheid CAA, bepaald vanuit gedroogde bloedmonsters op de kaartjes, bleek significant te correleren met de hoeveelheid CAA die rechtstreeks was bepaald in het serum. Deze correlatie bleek ook niet te zijn beïnvloed als de kaartjes met de ingedroogde bloeddruppels tot acht jaar werden bewaard. Voor dit onderzoek werden *Whatman ProteinSaver 903* kaartjes gebruikt, het type dat wereldwijd het meest wordt gebruikt voor het verzamelen van bloeddruppels.

In **Hoofdstuk 6** borduren we voort op de interactie tussen hiv-infecties en schistosomiasis. Hierbij werden 351 hiv-positieve poliklinische patiënten gerekruteerd die de in de voorafgaande zes maanden antivirale behandeling

hadden ondergaan. We toonden aan dat de 30% van de hiv-geïnfekteerde patiënten die tevens een infectie met *Schistosoma* hadden, een vier keer zo grote kans hadden op immunologisch falen van de hiv-behandeling in vergelijking met diegenen die geen gelijktijdige *Schistosoma*-infectie vertoonden. Deze bevindingen zijn klinisch relevant omdat vele hiv-positieve patiënten in sub-Sahara Afrika van eerste-lijn behandeling overstappen naar een tweede-lijn behandeling zodra er sprake is van een immunologisch falen. Tevens benadrukt dit hoofdstuk het belang van verder onderzoek naar dit onderwerp.

Tenslotte worden in **Hoofdstuk 7** de resultaten gepresenteerd van een toegepast onderzoek naar het verder optimaliseren van de wijze van verzamelen en testen van de kaartjes met de gedroogde bloeddruppels bij pasgeborenen om daarmee het onderzoek naar de hiv-status in een rurale kliniek in Tanzania te verbeteren. Door middel van het toepassen van diverse opeenvolgende goedkope en lokaal aangestuurde interventies werd het mogelijk om de doorlooptijd tussen het verzamelen en het testen van de 'bloedkaartjes' terug te brengen van 55 dagen naar 38 dagen, waarbij er nadrukkelijk op werd gelet dat 90% van de verzorgers van deze kinderen ook daadwerkelijk de juiste testuitslagen ontvingen. Dit onderzoek was niet alleen van belang voor de lokale gemeenschap, maar is tevens breder toepasbaar omdat het tegemoet komt aan een algemeen model voor goedkope en vernieuwende interventies, voornamelijk aangestuurd door lokale gezondheidswerkers.

Het werk dat in dit proefschrift wordt gepresenteerd, werd uitgevoerd door een klinisch onderzoeker die zich in Mwanza, Tanzania, zowel bezighield met de patiëntenzorg als wetenschappelijk onderzoek verrichtte. Veel van de bevindingen zijn rechtstreeks klinisch toepasbaar, zowel in de patiëntenzorg als bij de preventie van hiv-infecties, maar de resultaten dienen eveneens ter stimulans voor vervolgstudies met als doel de gezondheidssituatie in Tanzania verder te verbeteren.