

# Hiv/aids in Malawi

## HIV/AIDS in Malawi

<b>Auteur</b>	E.E. Zijlstra
<b>Trefwoorden</b>	aids, antiretrovirale therapie, epidemiologie, hiv, klinische presentatie, Malawi
<b>Key words</b>	AIDS, anti-retroviral therapy, clinical presentation, epidemiology, HIV, Malawi

### Samenvatting

Malawi behoort tot de landen in Afrika die hard getroffen zijn door de hiv-epidemie. Veertien procent van de volwassenen in de leeftijdsgroep 15-49 jaar is hiv-positief. Jaarlijks sterven 85.000 mensen aan hiv/aids. De druk op het gezondheidszorgsysteem is hoog en ziekenhuizen zijn overbezet door patiënten met hiv-gerelateerde aandoeningen. De prevalentie van hiv onder patiënten die opgenomen zijn op een afdeling Inwendige Geneeskunde is 70%. Tuberculose, sepsis, gastro-enteritis en meningitis zijn de belangrijkste diagnoses. Halverwege 2004 is de vrije verstrekking van antiretrovirale therapie van start gegaan in een door het Ministerie van Gezondheid geleide, landelijke invoering volgens een public-healthbenadering. Zesentachtig procent van de naar schatting 170.000 patiënten die antiretrovirale therapie nodig hebben, is met behandeling gestart, met goede resultaten: 68% van de patiënten die ooit gestart zijn, is in leven en 96% gebruikt nog eerstelijnsbehandeling.

*(Tijdschr Infect 2008;3(55):8-13)*

### Summary

Malawi is among the poorest countries worldwide and has been hit hard by the HIV epidemic. 14% of adults in age group 15-49 is HIV infected and 85,000 patients die every year because of HIV/AIDS. The epidemic puts enormous pressure on the health service and facilities are overburdened with patients with HIV related diseases. The prevalence of HIV among medical in-patients is 70%. Tuberculosis, sepsis, gastroenteritis and meningitis are the most common diagnoses. Mid 2004 the Ministry of Health launched the free antiretroviral programme in a nation-wide scale-up and to date 86% of 170,000 patients who are thought to be in need of anti-retroviral therapy have started. Initial results are promising: 68% of patients ever started on ART are alive and 96% is still on first-line therapy.

### Inleiding

Malawi ligt in de zuidelijke helft van Afrika en heeft circa 15 miljoen inwoners. Het is een van de armste landen ter wereld: het bruto nationaal product per capita bedraagt \$ 148, waarmee het onderaan de lijst van armste landen staat. Het heeft weinig natuurlijke rijkdommen en de economie moet het hebben van de inkomsten uit tabak, koffie en thee.

### De hiv-epidemie

Malawi wordt hard getroffen door de hiv-epidemie, die in de jaren 80 van de vorige eeuw in volle hevigheid

losbarste. Naar schatting is 14% van de bevolking tussen de 15 en 49 jaar met hiv geïnfecteerd; in de grote steden wordt de prevalentie onder volwassenen op 30% geschat. Jaarlijks sterven 85.000 mensen aan hiv/aids, en de sterfte is het hoogst in de economisch meest productieve leeftijdsgroep. Er zijn minstens 700.000 weeskinderen. De levensverwachting is tussen 1987 en 2002 gedaald van 41 naar 36 jaar voor mannen, en van 45 naar 37 jaar voor vrouwen.<sup>1</sup> De gezondheidszorg is altijd al zwak geweest en er is een groot tekort aan medisch en verpleegkundig personeel. Er zijn 2 artsen per 100.000 inwoners (Nederland 315/100.000). Het land heeft pas sinds



Figuur 1. Een patiëntenzaal op de afdeling Inwendige Geneeskunde van het Queen Elizabeth Central Hospital, Blantyre, Malawi.

1991 een medische school (het College of Medicine), waaraan inmiddels ruim 250 artsen zijn afgestudeerd. Alhoewel de migratie van artsen uit Malawi lijkt mee te vallen, blijft 'brain drain' een reële bedreiging.<sup>2</sup>

De toch al zwakke infrastructuur van de gezondheidszorg is nog verder overbelast door de toename van het aantal patiëntenopnames vanwege hiv/aids. In het Queen Elizabeth Central Hospital (QECH) in Blantyre (1.000 bedden, grootste ziekenhuis van het land) is het aantal opnames op de afdeling Inwendige Geneeskunde vervijfvoudigd na de introductie van hiv. Het bezettingspercentage van de bedden ligt altijd rond 125% (zie *Figuur 1*). Van de patiënten op de afdelingen Inwendige Geneeskunde, Chirurgie en Kindergeneeskunde is respectievelijk 70, 40 en 19% geïnfecteerd met hiv.<sup>3</sup>

### Belangrijkste klinische problemen

De belangrijkste diagnoses op de afdeling Inwendige Geneeskunde zijn tuberculose (TB), sepsis, gastro-enteritis en meningitis; alle zijn sterk geassocieerd met hiv. Zestig procent van de patiënten die worden opgenomen, weet zijn hiv-status. Dit is een sterke

toename ten opzichte van voor de invoering van antiretrovirale therapie (4%). Binnenkort verandert het hiv-testbeleid van een opt-in- naar een opt-out-benadering.

De interactie tussen hiv en TB is navenant: na het uitbreken van de hiv-epidemie is het aantal TB-gevallen vervijfvoudigd en 70% van de patiënten met sputumpositieve longtuberculose is ook hiv-positief. Daarnaast is er een grote toename van longtuberculose die niet bevestigd kan worden met sputumonderzoek (sputumnegatieve TB) en van extrapulmonale tuberculose (tuberculeuze meningitis, adenitis, pleuritis, pericarditis, peritonitis). Voor beide categorieën geldt dat >85% ook hiv-geïnfecteerd is.<sup>4</sup> Een groot probleem is de hoge mortaliteit: 23% van de TB-patiënten overlijdt binnen 1 jaar na het starten van de TB-behandeling. Zestig procent hiervan overlijdt in de eerste 2 maanden.<sup>5</sup> De reden hiervoor is niet duidelijk: late presentatie, comorbiditeit (bijvoorbeeld sepsis, kaposisarcroom), onvoldoende absorptie van TB-geneesmiddelen door hiv-geassocieerde enteropathie, een immunologische reactie door vrijkomen van cytokines door massale sterfte van mycobacteriën na het starten van tuberculostatica, alsook resistentie

**Tabel 1.** Antiretrovirale middelen die in gebruik zijn in Malawi.

Eerstelijns therapie	stavudine-lamivudine-nevirapine (Triomune®)
Alternatieve eerstelijns therapie voor neuropathie voor hepatitis en huidreacties	zidovudine-lamivudine-nevirapine stavudine-lamivudine-efavirenz
Tweedelijns therapie	zidovudine-lamivudine-tenofovir-lopinavir/ritonavir

voor tuberculostatica zijn hiervoor mogelijk verantwoordelijk en onderwerp van onderzoek. Het is duidelijk dat de doelstelling van de World Health Organization (85% genezing) niet gehaald wordt en dat de TB-epidemie niet onder controle zal komen zonder gelijktijdige aanpak van de hiv-epidemie.

Sinds 2 jaar is Malawi overgegaan op een behandelingsschema van 6 maanden. Rifampicine maakt de volledige 6 maanden deel uit van het schema (2 maanden dagelijks rifampicine, pyrazinamide, isoniazide en ethambutol, gevolgd door 4 maanden dagelijks rifampicine en isoniazide). Een andere belangrijke verandering is het weglaten van intermitterende dosering in het oude schema (2 weken (0,5 maand) dagelijks rifampicine, pyrazinamide, isoniazide en ethambutol, gevolgd door 6 weken (1,5 maand) rifampicine, pyrazinamide, isoniazide, ethambutol 3 keer per week, gevolgd door 6 maanden dagelijks rifampicine en ethambutol). Multiresistente tuberculose (MDR-TB) is aangetoond in Malawi en er is nu tweedelijnsbehandeling beschikbaar.

Sepsis wordt vooral veroorzaakt door non-typhi *Salmonellae* (NTS: *S. typhimurium* en *S. enteritidis*) en *Streptococcus pneumoniae*. In de laatste jaren is er toenemende resistentie voor chlooramfenicol, wat samen met penicilline de standaard sepsisbehandeling was.<sup>6</sup> Ciprofloxacine is nu beschikbaar en het middel van keus. Buiktyfus kwam vroeger redelijk frequent voor, maar de NTS hebben *Salmonella typhi* vrijwel volledig verdrongen. In de continue surveillance van bloedkweeken, die in de Wellcome Trust Research Laboratories wordt uitgevoerd, wordt *S. typhi* nog hoogst zelden geïsoleerd.

De oorzaken van gastro-enteritis zijn recentelijk in kaart gebracht. Naast bacteriële infecties zoals NTS, spelen parasitaire infecties waarschijnlijk een rol. Zesennegentig procent van de patiënten die zijn opgenomen met chronisch diarree, is hiv-positief, en 34% van de opgenomen patiënten heeft een parasitaire infectie met *Cryptosporidium* spp. (10,5%), *Isospora*

*belli* (5,3%) of *Microsporidium* spp. (19,5%).<sup>7</sup>

*Cryptococcus* spp. zijn de frequentste verwekkers van meningitis. Sinds enkele jaren is een behandeling beschikbaar (fluconazol door een continue donatie van Pfizer); daarvoor kon slechts palliatie geboden worden. Differentiatie van tuberculeuze meningitis kan moeilijk zijn en is onderwerp van onderzoek. Beide geven een lymfocytair leukocytose in het lumbaalvocht en kleuring met oostindische inkt heeft een beperkte gevoeligheid. Cryptokokkenantigeentests zijn niet routinematig beschikbaar. Pneumokokken zijn verreweg de belangrijkste verwekkers van bacteriële meningitis. De klassieke behandeling is met penicilline (10% resistentie) en chlooramfenicol (30% resistentie). De laatste jaren komt ceftriaxon steeds meer beschikbaar. De mortaliteit blijft echter hoog (40-50%). Recent onderzoek op onze afdeling toonde aan dat dexamethason als adjuvante behandeling geen effect op de overleving had.<sup>8</sup> Meningokokkenmeningitis komt sporadisch voor en is niet geassocieerd met hiv.

De benadering van de patiënt vindt voornamelijk plaats op basis van protocollen, die zijn opgesteld op basis van lokaal verricht onderzoek en klinische ervaring, met inachtneming van de beperkte diagnostische en therapeutische mogelijkheden.<sup>9</sup>

De sterfte onder opgenomen patiënten is hoog (18%) en hoger onder mannen, zeer waarschijnlijk door een late presentatie.

### Antiretrovirale therapie

Voor 2004 was antiretrovirale therapie alleen in 9 ziekenhuizen beschikbaar tegen betaling. 3.000-4.000 patiënten waren op een niet gestructureerde manier op behandeling. Er was een hoog uitvalpercentage, maar degenen die konden worden geëvalueerd, hadden goede behandelingsresultaten.<sup>10</sup> In 2004 werd besloten tot een landelijke schaalvergroting van de

**Tabel 2.** Aantal klinieken en patiënten dat deelneemt aan het programma.<sup>12</sup>

	December 2003	December 2004	December 2005	December 2006	December 2007
Aantal klinieken in de publieke sector	9	24	60	103	118
Aantal klinieken in de private sector	0	0	23	38	45
Aantal nieuwe patiënten dat gestart is in het betreffende jaar	onbekend	10.183	25.634	46.351	61.688
Totaal aantal patiënten dat ooit gestart is met ART	3.000	13.183	38.817	85.168	146.856
Aantal patiënten in leven en op ART	onbekend	10.761	29.087	59.980	100.649

ART=antiretrovirale therapie.

antiretrovirale therapie, die vanaf dat moment gratis ter beschikking kon worden gesteld vanwege opname in het Global Fund to fight Aids, Tuberculosis and Malaria ([www.theglobalfund.org](http://www.theglobalfund.org)). Het programma werd gefaseerd ingevoerd in ziekenhuizen die daarvoor de benodigde infrastructuur hadden, en er kwam een verplichte training voor gezondheidswerkers. Er werd bewust voor een public-healthbenadering gekozen, die gebaseerd werd op landelijke richtlijnen voor antiretrovirale therapie en de behandeling van hiv/aids. In *Tabel 1* is weergegeven welke middelen gebruikt worden. Geen andere laboratoriumtest is nodig behalve een hiv-test. De mogelijkheid voor bepaling van het aantal CD4<sup>+</sup> cellen is in de meeste ziekenhuizen niet aanwezig. Patiënten komen in aanmerking voor antiretrovirale therapie wanneer ze worden gestageerd als stadium 3 of 4 van het klinisch stadiëringssysteem van de WHO, of bij een CD4<sup>+</sup>-getal <250 cellen/mm<sup>3</sup>, ongeacht het stadium.<sup>11</sup>

### Evaluatie van het programma

Naar schatting komen 170.000 hiv-geïnfecteerden in aanmerking voor antiretrovirale therapie. Drie jaar na de invoering zijn nu ruim 146.000 patiënten gestart met antiretrovirale therapie in 163 klinieken (zie *Tabel 2*). Van de patiënten die ooit zijn gestart (39% mannen), is 68% in leven en ingesteld op antiretrovirale therapie, 12% is overleden, 10% is overgegaan naar een andere kliniek (en is waarschijnlijk in leven), 10% heeft zich aan de controle onttrokken en <1% is gestopt. Zesennegentig pro-

cent krijgt de eerstelijnsbehandeling, 4% alternatieve eerstelijnsbehandeling en een gering aantal van ongeveer 340 patiënten is ingesteld op tweedelijnsbehandeling.<sup>13</sup>

Bij patiënten die op de hiv-polikliniek van het QECH worden vervolgd, is polyneuropathie de meest voorkomende bijwerking (bij ongeveer 20% van de patiënten), maar zelden reden om naar een alternatieve eerstelijnsbehandeling over te gaan, evenals ernstige leverfunctiestoornissen en lactatacidose (beide <1%). Ernstige huidreacties treden bij 2% van de patiënten op (ongepubliceerde gegevens). Er zijn nog onvoldoende gegevens over het voorkomen van lipoatrofie en het immuun-reconstitutieyndroom (IRIS).

### Punten van aandacht

Het programma mag na 3,5 jaar succesvol worden genoemd. Binnen enkele jaren zouden vrijwel alle patiënten die in aanmerking komen, ingesteld kunnen zijn op antiretrovirale therapie. Veel zal afhangen van de bereidheid van patiënten om zich laten testen op hiv-infectie. Het is van groot belang dat bij elk bezoek aan een kliniek, voor wat voor reden ook, de staf evalueert of de patiënt zijn status weet, en, indien hij hiv-positief is, hem stageert en laat beginnen met co-trimoxazolprofylaxe. Malawi heeft in 2005 besloten dat alle hiv-geïnfecteerden die in stadium 2, 3 of 4 zijn of een aantal CD4<sup>+</sup> cellen hebben van <500 mm<sup>3</sup>, co-trimoxazolprofylaxe dienen te gebruiken. Dit geldt ook voor zwangere vrouwen na het eerste trimester. Een knelpunt is de follow-up van patiënten die nog

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. De inwendige geneeskunde in Malawi wordt gedomineerd door hiv-gerelateerde aandoeningen.
2. Het succesvol invoeren van een landelijk programma voor antiretrovirale therapie is mogelijk met minimale laboratoriumondersteuning.

niet in aanmerking komen voor behandeling. In het QECH en vele andere ziekenhuizen bestaat niet de capaciteit om al deze patiënten regelmatig poliklinisch te vervolgen. Na stagering worden patiënten dan ook terugverwezen naar de 'health centres', waar evenmin systematische follow-up plaatsvindt. Het is daarom zeer wel mogelijk dat patiënten te laat starten met antiretrovirale therapie of zelfs overlijden aan een hiv-gerelateerd probleem.

Het programma is een centraal geleid, verticaal programma dat veel tijd en energie kost in de toch al onderbezette ziekenhuizen en klinieken. Decentralisatie en integratie met andere programma's is onderwerp van studie. Er is een reëel gevaar dat andere programma's, zoals die voor de gezondheid van moeder en kind, hieronder lijden. Het succes van het programma is sterk afhankelijk van voldoende personeel, en er is steeds meer personeel nodig in verband met de toename van het aantal patiënten. Naar schatting zijn 20 verpleegkundigen en 5 klinici nodig om 10.000 patiënten die antiretrovirale therapie krijgen, te begeleiden.<sup>14</sup> Diverse klinieken zijn dan ook sterk afhankelijk van niet-gouvernementele organisaties. De overheid investeert nu in meer opleidingscapaciteit, bijvoorbeeld voor artsen, en de salariëring van gezondheidswerkers is verbeterd. Daarnaast zijn er nu betere opleidingen voor laboratoriumanalisten en is een farmacieopleiding gestart.

Het programma is kostbaar: alleen al de antiretrovirale middelen kosten \$ 15 miljoen per jaar. De financiële onderbouwing blijft afhankelijk van internationale donoren.

Het is bemoedigend dat 3,5 jaar na de introductie van antiretrovirale therapie, nog slechts weinig patiënten de tweedelijnsbehandeling krijgen. Onderzoek is nodig hoe het falen van de behandeling in de praktijk gedefinieerd moet worden: klinisch (weinig betrouwbaar), immunologisch (bepaling CD4<sup>+</sup> cellen beperkt aanwezig) of virologisch (bepaling virale 'load' nauwelijks beschikbaar). Gegevens over primaire en secundaire resistentie worden momenteel verzameld. Dit

zal natuurlijk van groot belang zijn als een afspiegeling van de therapietrouw.

## Referenties

1. National Statistical Office (NSO), ORC Macro. *Malawi demographic and health survey 2004*. Calverton: NSO; 2005.
2. Zijlstra EE, Broadhead RL. *The College of Medicine in the Republic of Malawi: towards sustainable staff development*. *Hum Resour Health* 2007;5:10.
3. Lewis DK, Callaghan M, Phiri K, Chipwete J, Kublin JG, Borgstein E, et al. *Prevalence and indicators of HIV and AIDS among adults admitted to medical and surgical wards in Blantyre, Malawi*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003;97:91-6.
4. Kwanjana J, Harries AD, Gausi F, Nyangulu DS, Salaniponi FM. *HIV-seroprevalence in patients with tuberculosis in Malawi*. *Malawi Med J* 2001;13:7-10.
5. Harries AD, Hargreaves NJ, Gausi F, Kwanjana JH, Salaniponi FM. *High early death rate in tuberculosis patients in Malawi*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:1000-5.
6. Gordon MA, Graham SM, Walsh AL, Wilson L, Phiri A, Molyneux EM, et al. *Epidemics of invasive non-typhoidal Salmonella infections among adults and children associated with multidrug resistance in Malawi*. *Clin Infect Dis* 2008;46:963-9.
7. Beadsworth M, Perez A, van Lieshout L, Munthali C, Watson A, Hart T, et al. *Intestinal protozoal infection and HIV in adult in-patients presenting with diarrhoea in a large teaching hospital in Blantyre, Malawi*. *5th European Congress on Tropical Medicine and International Health, Amsterdam 24-28 May 2007*. Abstract O26-39.
8. Scarborough M, Gordon SB, Whitty CJ, French N, Njalale Y, Chitani A, et al. *Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in Sub-Saharan Africa*. *N Engl J Med* 2007;357:2441-50.
9. Zijlstra EE, editor. *The Clinical Book*. Department of Medicine, College of Medicine, Blantyre, Malawi.
10. Van Oosterhout JJ, Bodasing N, Kumwenda JJ, Nyirenda C, Mallewa, J, Cleary PR, et al. *Evaluation of antiretroviral therapy results in a resource-poor setting in Blantyre, Malawi*. *Trop Med Int Health* 2005;10:464-70.
11. World Health Organization. *Annex 1. WHO staging system*

for HIV infection and disease in adults and adolescents. Te raadplegen op: [www.who.int/docstore/hiv/scaling/anex1.html](http://www.who.int/docstore/hiv/scaling/anex1.html) (bekeken op 11 september 2008).

12. ART In The Public And Private Sectors In Malawi. Results Up To 31th December, 2007. HIV/AIDS Unit, Ministry of Health, Malawi.

13. Treatment of AIDS. A five-year plan for the provision of antiretroviral therapy and good management of HIV-related diseases to HIV-infected patients in Malawi 2006-2010. Lilongwe: Ministry of Health; 2005.

14. Lighthouse, in: Treatment of AIDS. A five-year plan for the provision of antiretroviral therapy and good management of HIV-related diseases to HIV-infected patients in Malawi 2006-2010. Ministry of Health, Malawi. December 2005.

Ontvangen 28 maart 2008, geaccepteerd 24 april 2008.

## Correspondentieadres

Dhr. prof. dr. E.E. Zijlstra, professor of medicine

Department of Medicine  
College of Medicine  
Private Bag 360  
Blantyre  
Malawi  
Tel.: +265 1 87 02 02  
E-mailadres: [eezijlstra@malawi.net](mailto:eezijlstra@malawi.net)

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: geen gemeld.