

Nederlandse samenvatting

Inleiding en probleemstelling

In 1981 werden de eerste patiënten met "AIDS" beschreven. Zij hadden ernstige infecties veroorzaakt door ziekteverwekkers die gewoonlijk niet tot ziekte leiden. Twee jaar later werd ontdekt dat dit syndroom veroorzaakt werd door een virus, HIV (humaan (menselijk) immunodeficientie (afweerverlagend) virus). Dit virus verzwakt de afweer door aantasting van bepaalde afweercellen. Hierdoor kan het lichaam bepaalde ziekteverwekkers niet meer goed bestrijden en kunnen allerlei ernstige infecties optreden. De afkorting "AIDS" staat voor acquired immune deficiency syndrome ofwel verworven aantasting van het afweersysteem. Sinds de beschrijving van de eerste patiënten is het aantal mensen met HIV infectie wereldwijd fors toegenomen. Naar schatting waren in 2007 33,2 miljoen mensen besmet met HIV, en kwamen er in dat jaar 2,5 miljoen nieuwe infecties bij. Voordat een behandeling tegen HIV beschikbaar was, overleden vrijwel alle patiënten met HIV ten gevolge van ernstige infecties.

Het eerste geneesmiddel tegen HIV, zidovudine, kwam in 1987 beschikbaar. Sindsdien zijn meer dan 20 verschillende geneesmiddelen tegen HIV geregistreerd. Deze middelen worden ingedeeld in 6 verschillende klassen op basis van hun aangrijpingspunt in de levenscyclus van het virus. Door het gebruik van een combinatie van verschillende geneesmiddelen tegen HIV kan het virus sterk onderdrukt worden en de afweer tegen infecties (gedeeltelijk) herstellen. Nadat deze behandeling in 1996 werd geïntroduceerd, is de sterfte onder patiënten met HIV fors gedaald en is het aantal ernstige infecties ook afgenomen. Levenslange behandeling is echter noodzakelijk, aangezien het (nog) niet mogelijk is om de ziekte te genezen. Helaas worden met langdurig gebruik van deze geneesmiddelen in toenemende mate ook bijwerkingen van de behandeling gezien. Zo kan na verloop van tijd een verandering van de vetverdeling in het lichaam plaatsvinden. Dit houdt in dat de buik dikker wordt en tegelijkertijd de armen en benen dunner worden. Ook het gezicht kan er meer ingevallen uitzien. Een andere bijwerking is een verminderde gevoeligheid voor het hormoon insuline, dat normaal de bloedsuikerspiegel verlaagt (insulineresistentie). Hierdoor kan in sommige gevallen zelfs suikerziekte ontstaan. Ook kan het cholesterol- en vetgehalte in het bloed stijgen. Deze bijwerkingen worden samen ook wel "lipodystrofie syndroom" genoemd. De laatste jaren wordt ook steeds vaker een toegenomen botontkalking (osteoporose) beschreven bij mensen met HIV infectie. Of dit een gevolg is van de behandeling is nog niet duidelijk.

Deze genoemde bijwerkingen kunnen belangrijke gevolgen hebben voor mensen die behandeld worden voor HIV infectie. De veranderingen in het uiterlijk kunnen erg ingrijpend zijn. Dit kan leiden tot minder goed innemen van de geneesmiddelen met als gevolg het ontwikkelen van resistentie (verminderde gevoeligheid) voor de behandeling en uiteindelijk het falen van de behandeling. Verder zouden sommige van deze bijwerkingen, zoals de hogere suiker- en cholesterolwaarden, kunnen leiden tot een hoger risico voor hart- en vaatziekten. Het gunstige effect van de behandeling op de levensverwachting kan hierdoor voor een deel teniet worden gedaan. Het beperken van deze bijwerkingen is daarom van groot belang, enerzijds voor de kwaliteit van leven van mensen met HIV infectie, en anderzijds voor het bereiken van langdurige onderdrukking van het virus, en hopelijk ook voor het verminderen van het risico voor hart- en vaatziekten.

Het doel van dit proefschrift is om twee mogelijke strategieën te beschrijven om de bovengenoemde bijwerkingen van de behandeling voor HIV infectie te beperken. De eerste strategie is het weglaten van bepaalde geneesmiddelen uit een bepaalde klasse (de zogenaamde nucleoside reverse transcriptase remmers oftewel NRTI) uit de combinatiebehandeling. Dit werd onderzocht in de MEDICLAS studie (Metabolic effects of different classes of antiretrovirals / Effecten op de stofwisseling van verschillende klassen geneesmiddelen tegen HIV). In dit onderzoek werd een behandeling met 2 NRTI (zidovudine en lamivudine ofwel ZDV/3TC) samen met lopinavir/ritonavir vergeleken met een behandeling zonder NRTI (bestaande uit lopinavir/ritonavir samen met nevirapine). In de verdere tekst worden deze behandelingen aangeduid als de ZDV/3TC bevattende en de ZDV/3TC sparende behandeling. Vijftig mannen met HIV infectie die nog niet eerder een behandeling tegen HIV hadden gebruikt deden mee aan dit onderzoek. De verdeling tussen de twee behandelingen werd door het lot bepaald. Gedurende drie jaar werden de effecten van deze twee behandelingen op lichaamssamenstelling, insulinegevoeligheid, cholesterol- en vetgehalte, botdichtheid en bloedvaten onderzocht.

De tweede strategie bestaat uit het vervangen van een van de geneesmiddelen in een effectieve behandeling tegen HIV door het middel atazanavir. Omdat van atazanavir bekend is dat het vrijwel geen effect heeft op het cholesterol- en vetgehalte in het bloed, zou hierdoor een verbetering kunnen optreden bij patiënten die een verhoogd cholesterol- en vetgehalte hebben door de behandeling. Dit werd onderzocht in het ATHENA cohort, een landelijk onderzoek

waarbij van vrijwel alle in Nederland behandelde patiënten met HIV infectie anoniem gegevens worden verzameld.

Samenvatting van de belangrijkste bevindingen.

Lichaamssamenstelling (hoofdstuk 2).

Het onderhuidse vet in de armen en benen begon na 3 maanden behandeling af te nemen bij patiënten die behandeld werden met de ZDV/3TC bevattende behandeling in het MEDICLAS onderzoek. Tegelijkertijd nam de hoeveelheid vet in de buik rondom de ingewanden toe. Deze veranderingen, zich uitend in dunner wordende armen en benen en een dikker wordende buik, zijn kenmerkend voor het lipodystrofiesyndroom. Daarentegen was er bij patiënten die de ZDV/3TC sparende behandeling kregen een toename van vet in het gehele lichaam, zoals te verwachten bij herstel van een ernstige ziekte.

Aangezien het onderhuids vetverlies in de armen en benen alleen voorkwam bij patiënten die behandeld werden met de ZDV/3TC bevattende behandeling, lijkt het er op dat ZDV/3TC een rol speelt bij het ontstaan van deze bijwerking.

Cholesterol- en vetgehalte (hoofdstukken 2 en 8).

Bij alle patiënten in het MEDICLAS onderzoek nam het totale cholesterol- en vetgehalte in het bloed toe na de start van de behandeling. Dit is een bekende bijwerking van het middel lopinavir/ritonavir, waarmee alle patiënten behandeld werden. De toename in het totale cholesterol gehalte was het grootst bij de patiënten die met de ZDV/3TC sparende behandeling kregen, en alleen bij deze patiënten steeg ook het LDL cholesterol (ook wel het "slechte" cholesterol genoemd). Dit was een verrassende bevinding, en er wordt nog verder onderzocht waardoor dit veroorzaakt werd. Het HDL cholesterol (het zogenaamde "goede" cholesterol) nam ook toe bij alle patiënten. Omdat van het geneesmiddel nevirapine bekend is dat het leidt tot een stijging van het HDL cholesterol, was de verwachting dat patiënten die dit middel kregen (in de ZDV/3TC sparende behandeling) een grotere toename van het HDL cholesterol zouden hebben vergeleken met de andere behandelingsgroep. Dit bleek echter niet het geval. Mogelijk is een groter onderzoek met meer patiënten nodig om dit aan te tonen.

In het ATHENA cohort werd een afname gezien in het totale cholesterol- en bloedvetgehalte bij patiënten bij wie een ander geneesmiddel omgezet werd naar atazanavir, vergeleken met patiënten die doorgingen met hun huidige behandeling. Het lijkt er dus op dat een deel van de verhoging in cholesterol- en vetgehalte een direct effect is van de gebruikte geneesmiddelen, en dat dit (deels) omkeerbaar is na het stoppen van deze geneesmiddelen. De grootste verbetering werd gezien bij patiënten die voorafgaand aan de verandering van behandeling de hoogste cholesterol- en bloedvetgehalten hadden. Patiënten met lipodystrofie hadden een vergelijkbare verbetering in cholesterol- en bloedvetgehalte na verandering van de behandeling als patiënten zonder lipodystrofie. Bij patiënten met suikerziekte was er minder verbetering te zien. Patiënten die hun behandeling veranderden hadden echter wel een hoger risico op falen van de behandeling tegen HIV dan patiënten die doorgingen met hun behandeling. Hierbij moet worden opgemerkt dat de patiënten die de behandeling veranderden al veel langer behandeld waren tegen HIV infectie, en meer kans hadden op resistentie van het virus dan de mensen die doorgingen met de behandeling.

Insulinegevoeligheid (hoofdstukken 3 en 4)

Na drie maanden behandeling werd bij patiënten in de MEDICLAS studie die behandeld werden met de ZDV/3TC bevattende behandeling een afname in de suikeropname in de spier onder invloed van insuline vastgesteld, een teken van verminderde insulinegevoeligheid. Deze verminderde insulinegevoeligheid bleef gedurende het hele onderzoek bestaan, daarnaast was er ook tijdelijk een afname in de remming van de vetafbraak, een ander teken van verminderde insulinegevoeligheid. Bij patiënten die behandeld werden met de ZDV/3TC sparende behandeling was er geen sprake van verminderde insulinegevoeligheid, na twee jaar leek er zelfs een verbetering van insulinegevoeligheid in de lever te zijn. Insulineresistentie werd dus alleen vastgesteld bij de patiënten die de ZDV/3TC bevattende behandeling kregen. Dit pleit ervoor dat ZDV/3TC een rol speelt in het ontstaan van insulineresistentie.

Botdichtheid (hoofdstuk 5)

Bij alle patiënten in het MEDICLAS onderzoek nam de botdichtheid in de heup en de ruggenwervels af in het eerste jaar na het starten van de behandeling, daarna leek de botdichtheid te stabiliseren. De afname in botdichtheid was het grootst bij

patiënten die behandeld werden met de ZDV/3TC bevattende behandeling. ZDV/3TC lijkt dus ook bij deze bijwerking een rol te spelen. Uit bloed- en urine onderzoek bleek verder bij alle patiënten een toename van de botstofwisseling.

Vaatwandeigenschappen (hoofdstukken 6 en 7)

Eerst zijn verschillende vaatwandeigenschappen onderzocht in een groep patiënten met HIV infectie vergeleken met een groep gezonde vrijwilligers. Er werd door middel van geluidsgolvenonderzoek gekeken naar de dikte van de vaatwand in een slagader in de hals (intima-media dikte) en naar de stijfheid van verschillende bloedvaten in het lichaam. In andere onderzoeken is vastgesteld dat deze vaatwandeigenschappen een maat zijn voor “aderverkalking” (atherosclerose) en hart- en vaatziekten kunnen voorspellen. Patiënten met HIV infectie bleken een dikkere vaatwand (intima-media dikte) te hebben en stijvere slagaderen dan gezonde vrijwilligers. Verder bleek dat bij patiënten met HIV infectie die een behandeling kregen tegen HIV de slagaderen in de benen stijver waren dan bij patiënten die geen behandeling hadden. Er was geen verschil in vaatwandeigenschappen tussen patiënten met of zonder lipodystrofie.

In het MEDICLAS onderzoek werd bij alle patiënten na start van behandeling een achteruitgang van verschillende vaatwandeigenschappen gezien. Dit betrof zowel een toename van de dikte van de vaatwand als een toename van de stijfheid van de slagaderen in de benen. Daarnaast werd gekeken naar de functie van de vaatwand door het meten van bepaalde eiwitten in het bloed die door de vaatwand geproduceerd worden. Hiermee werd aangetoond dat de vaatwand functie juist verbeterde na het starten van behandeling bij alle patiënten.

Het lijkt er daarom op dat HIV infectie zelf kan leiden tot atherosclerose (“aderverkalking”), mogelijk door chronische ontsteking. Behandeling tegen HIV infectie zou dus enerzijds een gunstig effect op de vaatwand kunnen hebben (door verminderen van ontsteking) en anderzijds een nadelig effect door het veroorzaken van een hoog cholesterol gehalte en insulineresistentie.

Conclusies en aanbevelingen

Beide behandelingen in het MEDICLAS onderzoek waren even effectief in het onderdrukken van het virus en het verbeteren van de afweer. De bijwerkingen van de twee behandelingen verschilden echter duidelijk. Patiënten met de ZDV/3TC bevattende behandeling kregen dunnere benen en armen en een dikker wordende buik, passend bij lipodystrofie. Daarnaast kregen zij insulineresistentie, een verhoogd cholesterol- en bloedvetgehalte, afname van botdichtheid en een achteruitgang van een aantal vaatwandeigenschappen.

Patiënten met de ZDV/3TC sparende behandeling daarentegen kregen geen lipodystrofie of insulineresistentie, en hadden minder achteruitgang van botdichtheid. Hoewel deze strategie dus duidelijk voordelen heeft vergeleken met de ZDV/3TC bevattende behandeling, is de grotere toename in cholesterol- en bloedvetgehalte een belangrijk nadeel. De achteruitgang in vaatwandeigenschappen, die hetzelfde was als in de andere behandelingsgroep, hangt hier mogelijk mee samen.

Uit dit onderzoek concluderen wij dat ZDV/3TC niet langer gebruikt moet worden in de combinatiebehandeling tegen HIV infectie bij patiënten die voor het eerst beginnen met een dergelijke behandeling. Kort geleden is deze aanbeveling ook gedaan in de verschillende richtlijnen voor behandeling van HIV infectie in Europa en de Verenigde Staten. Wereldwijd wordt ZDV/3TC echter nog veel gebruikt omdat het goedkoop en goed te verkrijgen is. Hopelijk zullen andere geneesmiddelen die een alternatief zijn voor ZDV/3TC in de nabije toekomst ook beschikbaar komen voor patiënten in ontwikkelingslanden.

Vanwege de grotere toename in cholesterol- en vetgehalte lijkt de ZDV/3TC sparende behandeling uit het MEDICLAS onderzoek ook niet de optimale eerste behandeling. Gelukkig komen er steeds meer geneesmiddelen tegen HIV beschikbaar die weinig of geen effect op cholesterol- en bloedvetgehalte hebben. Met deze nieuwe middelen is het naar verwachting mogelijk om combinaties van geneesmiddelen zonder ZDV/3TC te geven, zonder het nadelige effect op cholesterol en vetgehalte.

Voor patiënten die door de behandeling reeds een verhoogd cholesterol- en vetgehalte hebben, heeft het overgaan op een atazanavir bevattende behandeling een gunstig effect op cholesterol- en vetgehalte. Hierbij moet wel altijd eerst

Nederlandse samenvatting

zorgvuldig het risico van resistentie van het virus overwogen worden, vanwege een mogelijk verhoogd risico op het falen van de behandeling. Het overgaan op nieuwere geneesmiddelen met weinig of geen effect op cholesterol- en vetgehalte wordt in de toekomst wellicht mogelijk, nu steeds meer geneesmiddelen tegen HIV beschikbaar komen.