

SAMENVATTING

Volgend jaar is het 30 jaar geleden dat de wereld werd opgeschrikt door een nieuwe ziekte. Jonge homoseksuele mannen overleden aan een afweerstoornis die aids (acquired immunodeficiency syndrome) genoemd werd. De ziekte bleek veroorzaakt te worden door het humaan immuundeficiëntie virus (hiv). Koortsachtig onderzoek leidde 15 jaar later tot een behandeling bestaande uit een combinatie van 3 of meer medicijnen die het virus langdurig kon onderdrukken. Daardoor kon de afweer van de patiënt zich weer herstellen.

Hiv-proteaseremmers vormen de hoeksteen van de combinatie behandeling tegen hiv (combinatie antiretrovirale therapie (cART)). Proteaseremmers verhinderen dat nieuw gevormde virale eiwitten geknipt kunnen worden tot kleine voor het virus bruikbare eiwitten met als gevolg dat hiv zich niet kan vermenigvuldigen. Een van de eerste proteaseremmers, ritonavir, wordt vanwege de bijwerkingen bijna niet meer gebruikt in de normale dosering. Totdat ontdekt werd dat het toevoegen van een veel lagere dosering van ritonavir aan een andere proteaseremmer de werkzaamheid van die proteaseremmer enorm verbetert. Deze zogenaamde ritonavir-gebooste proteaseremmers behoren tot de meest krachtige anti-hiv-medicijnen die momenteel beschikbaar zijn. **Hoofdstuk 1** geeft een overzicht van de voor- en nadelen van deze groep medicijnen. In dit proefschrift zijn enkele hiervan nader onder de loep genomen.

Voordelen

Hoofdstuk 2 gaat over de kracht van proteaseremmers. Het grote probleem van het behandelen van hiv/aids in de beginjaren was dat het virus snel resistent werd tegen het gebruikte medicijn door mutaties. Toen er meer medicijnen beschikbaar kwamen, bleek het door medicijnen te combineren veel moeilijker voor het virus om met mutaties aan de behandeling te ontsnappen. Uit de praktijk van behandeling met ritonavir-gebooste proteaseremmers was later bovendien gebleken dat, als de patiënt nooit eerder behandeld was geweest, het ontstaan van resistentie mutaties uiterst zeldzaam was.

Door die observatie en het besef dat de combinatie therapie ook nadelen heeft zoals bijwerkingen van de verschillende medicijnen, zijn wetenschappers gaan onderzoeken of hiv ook behandeld kon worden met alleen een ritonavir-gebooste proteaseremmer (monotherapie).

In **hoofdstuk 2** geven we een overzicht van alle studies die onderzocht hebben of monotherapie met proteaseremmers een goede hiv-behandeling is. Vergeleken met de gebruikelijke cART blijkt monotherapie met ritonavir-gebooste proteaseremmers statistisch significant minder effectief. Maar de verschillen waren niet groot en bij de meeste patiënten (~70%) werkte monotherapie goed.

Bovendien kon bij de meeste patiënten bij wie monotherapie niet werkte de 2 andere middelen (de zogenaamde nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)-backbone) toegevoegd worden en werkte de behandeling als nog. Het is daarom



mogelijk dat een bepaalde groep patiënten wel profijt heeft van monotherapie met ritonavir-gebooste proteaseremmers. We noemen dit de '3-1-3 strategie': met cART beginnen, als het virus onderdrukt is onderhoudsbehandeling met proteaseremmer monotherapie en alleen als het virus aantoonbaar wordt de NRTI-backbone weer toevoegen. Deze nieuwe behandelstrategie wordt momenteel verder onderzocht en is potentieel aantrekkelijk met name voor reductie van (lange termijn) bijwerkingen, kosten en NRTI-resistentie.

Nadelen

In **hoofdstukken 3 tot en met 6** worden verklaringen gezocht voor die gevallen dat behandeling met proteaseremmers het virus niet of niet langdurig kan onderdrukken. In **hoofdstuk 3** beschrijven we drie patiënten bij wie hiv niet meer onderdrukt werd ondanks het gebruik van de ritonavir-gebooste proteaseremmer lopinavir/ritonavir. We vonden dat bij de virussen van deze drie patiënten twee mutaties waren ontstaan tegen lopinavir/ritonavir, die tot dan toe niet bekend stonden als resistentie mutaties. Bovendien bleken deze twee mutaties voldoende om resistentie tegen lopinavir/ritonavir te geven, terwijl eerder werd aangenomen dat minstens vijf mutaties noodzakelijk waren. Naar aanleiding hiervan zijn de gevonden mutaties toegevoegd aan de internationale lijst bekende resistentie mutaties.

In **hoofdstukken 4 en 5** wordt onderzocht of de werkzaamheid van proteaseremmers verminderd kan worden door eigenschappen van de patiënt in plaats van het virus. In **hoofdstuk 4** hebben we gekeken of de proteaseremmers atazanavir, lopinavir en ritonavir getransporteerd kunnen worden door één van 11 effluxpompen (ABC transporters). Deze pompen bevinden zich op verschillende cellen in het lichaam en kunnen er onder andere voor zorgen dat schadelijke stoffen die in de cel zijn gekomen er weer uit worden gepompt. Deze pompen kunnen er bijvoorbeeld voor zorgen dat veel medicijnen niet kunnen doordringen in de hersenen. Ook is bekend uit de kankergeneeskunde dat kankercellen resistent kunnen zijn tegen chemotherapie doordat ze die medicijnen naar buiten pompen via ABC transporters.

Uit de experimenten die in **hoofdstuk 4** zijn beschreven blijkt dat atazanavir, lopinavir en ritonavir niet goed getransporteerd kunnen worden door de 11 effluxpompen. Het is daarom onwaarschijnlijk dat effluxpompen een rol spelen in het falen van proteaseremmer therapie. De proteaseremmers kunnen een aantal pompen echter wel blokkeren zodat andere stoffen niet meer getransporteerd kunnen worden. Zodoende is het mogelijk dat bijwerkingen van andere medicijnen, die normaliter wel getransporteerd kunnen worden, versterkt worden. Ook is het mogelijk dat bijwerkingen optreden doordat bepaalde voor de stofwisseling belangrijke functies van de pompen gehinderd worden.

In **hoofdstuk 5** beschrijven we hoe T cellen, de afweercellen die het doelwit zijn van hiv, langdurig blootgesteld werden aan toenemende, voor de cellen schadelijke concentraties atazanavir, lopinavir en ritonavir. Het doel van de experimenten was om de cellen ongevoelig te maken voor de proteaseremmer (cellulaire resistentie) om



vervolgens te kijken of deze verandering leidt tot een verminderde anti-hiv-werking van de proteaseremmer (virale resistentie).

We vonden dat alleen de cellen die blootgesteld werden aan lopinavir matig resistent werden tegen deze proteaseremmer. Deze cellulaire resistentie werd niet veroorzaakt door een toename van effluxpompen. De concentratie van lopinavir in de resistente cellen was ook onveranderd ten opzichte van de oorspronkelijk, onbehandelde cellen. Wel vonden we in de resistente cellen aanwijzingen voor minder geprogrammeerde celdood (apoptose). Het is (nog) onbekend of het in vitro minder gevoelig en kwetsbaar worden van deze cellen ook in vivo optreedt in T-cellen van patiënten die langdurig behandeld worden met lopinavir.

Hoofdstuk 6 gaat over één van de belangrijkste bijwerkingen van de meeste proteaseremmers: cholesterol en triglyceriden (vetzuren) verhoging. Deze bijwerking is niet zelden een reden om de proteaseremmer te vervangen voor een alternatief medicijn. Ondanks meerdere onderzoeken is niet duidelijk of de mate van vetverhoging samenhangt met de hoogte van de concentratie van proteaseremmers in het bloed. Als er zo'n relatie is, zou verlaging van de dosering van de proteaseremmer verbetering van de vetten kunnen geven. Eerdere onderzoeken spreken elkaar tegen. Bij twee patiëntengroepen hebben we gekeken of er een relatie is tussen de concentratie lopinavir en vetverhoging: de patiënten van de hiv-polikliniek van het VU medisch centrum die met lopinavir behandeld worden en patiënten die meededen aan een onderzoek waarin bijwerkingen van twee verschillende hiv combinatie behandelingen, waaronder lopinavir, werden vergeleken. In beide groepen was er geen relatie tussen lopinavir concentratie en de verhoging van cholesterol en triglyceriden.

Conclusie

In **hoofdstuk 7** wordt de balans opgemaakt van de voor- en nadelen van behandeling met ritonavir-gebooste proteaseremmers door middel van een zogenaamde Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats (SWOT) analyse.

De belangrijkste voordelen van ritonavir-gebooste proteaseremmers zijn de grote kans op langdurige volledige onderdrukking van hiv en de zeer geringe kans op mutaties bij het falen van therapie met proteaseremmers. De kracht van de proteaseremmers wordt onderstreept doordat ze als enige klasse van anti-hiv-middelen als monotherapie effectief zijn. Daar staat tegenover dat er specifieke bijwerkingen zijn, zoals vet-en vaatveranderingen, die moeilijk te beïnvloeden zijn en op de lange termijn nadelig kunnen zijn. Verder geven onze experimenten met ABC transporters en T-cellen aan dat langdurig gebruik van proteaseremmers onverwachte bijwerkingen zouden kunnen hebben. Bovendien zijn er patiënten bij wie het virus niet langdurig onderdrukt blijft zonder dat resistentie mutaties ontstaan zijn. De nieuwe mutaties die we gevonden hebben verklaren dit fenomeen maar gedeeltelijk.

Al met al leidt dit tot de conclusie dat ritonavir-gebooste proteaseremmers ook in de toekomst een belangrijke plaats in de behandeling van hiv verdienen, maar dat per individu beoordeeld moet worden wat de meest geschikte combinatie is.

In ontwikkelingslanden worden relatief weinig patiënten met proteaseremmers behandeld, maar we verwachten in de komende jaren een toenemende behoefte en noodzaak ritonavir-gebooste proteaseremmers in te zetten in de behandeling van hiv/aids. De hierboven besproken 3-1-3 strategie zou vooral in ontwikkelingslanden wel eens een grote vlucht kunnen nemen. Dit lijkt alleen verantwoord als de faciliteiten aanwezig zijn om de hiv-behandeling goed te kunnen monitoren.