

Aids: van een dodelijke epidemie naar een chronische ziekte

Valérie Kokoszka



In 2016 viert pharma.be, de Algemene Vereniging van de Geneesmiddelenindustrie, haar 50ste verjaardag. Naar aanleiding van deze heuglijke gebeurtenis blikt ze in een reeks artikels terug naar de grote vooruitgang die de afgelopen 50 jaar geboekt werd in de behandeling van een aantal pathologieën, mede dankzij het doorgedreven onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen. Telkens opnieuw komt de uitzonderlijke rol naar voor die ons land gespeeld heeft als voortrekker in farmaceutisch onderzoek. Maar we kijken ook vooruit, naar de toekomstige behandelingen, geneesmiddelen en vaccins die vandaag in België worden ontwikkeld en getest, dankzij de unieke samenwerking tussen de innovatieve bedrijven en talrijke wetenschappelijke centra in ons land.

De aidsepidemie werd in 1981 ontdekt, maar ze is al veel ouder dan dat. Veroorzaakt door het *human immunodeficiency virus* (HIV), zorgde de ziekte destijds wereldwijd voor grote onrust door de manier waarop ze werd doorgegeven en het dodelijke virulentie ervan. Maar, de afgelopen 30 jaar is een uitzonderlijke therapeutische vooruitgang geboekt. Bij opsporing en behandeling in een vroeg stadium wordt het een chronische infectie met een haast normale levensverwachting voor de patiënt. Dankzij aanzienlijke inspanningen van onderzoekers en wetenschappers, hebben heel wat patiënten toegang tot een doeltreffende behandeling van slechts één tablet per dag. Het onderzoek wordt steeds voortgezet en kan zich nu eerder richten op remissie. Onderzoekers zetten in op verschillende strategieën, waaronder therapeutische vaccins. Deze voortdurende inspanningen zijn bijzonder belangrijk voor België, waar de ziekte al jaren dezelfde dynamiek vertoont, met 3 nieuwe seropositieve gevallen per dag.

Volgens professor Stéphane De Wit (hoofd van de dienst Infectieziekten van het UMC Sint-Pieter te Brussel) is België een van “de Europese landen waar de incidentie van de ziekte het hoogst is, met 1.000 tot 1.100 nieuwe hiv-gevallen per jaar, of ongeveer 3 per dag. Hoewel er sinds 2013 sprake is van een lichte daling, is de dynamiek van de epidemie niet onder controle. De ziekte blijft heel actief en richt zich in het bijzonder op twee populaties: homoseksuele mannen en migranten uit Sub-Sahara-Afrika. Bij de algemene bevolking is de epidemie nauwelijks actief.”

Het hiv-retrovirus en reverse-transcriptase

Het aidsvirus werd begin jaren 1980 geïdentificeerd, vooral door de wetenschappelijke vooruitgang in de moleculaire biologie. Hiv behoort tot de familie van de retrovirussen. Het is een ietwat speciale groep met een specifiek enzym, reverse-transcriptase, dat RNA kan omzetten in DNA. In 1983 slagen Françoise Barré-Sinoussi en Jean-Claude Chermann, beiden van de afdeling virale oncologie van het Instituut Pasteur onder leiding van professor Luc Montagnier, erin om hiv te isoleren. Al snel ontdekten de wetenschappers ook hoe hiv wordt overgedragen (via seksueel contact, bloed en van moeder op foetus) en werden screeningtests ontwikkeld.

Aids: hyperactiviteit van het immuunsysteem

Bij infectie koloniseert het hiv de immuuncellen - voornamelijk de T-lymfocyten - om zich vervolgens te vermenigvuldigen en te verspreiden in het lichaam. Vanaf het begin van de infectie hoopt

het virus zich op in de cellen van de gastheer en vormt het daar slapende virusreservoirs die levenslang aanwezig blijven. Wat wij ‘aids’ noemen, is in feite het laatste stadium van een hiv-infectie. De ziekte wordt gekenmerkt door het optreden van kankers en infecties zoals pneumocystose, cerebrale toxoplasmose, kaposisarcroom en het non-hodgkin-lymfoom.

“Dankzij een aantal grote klinische studies in de afgelopen jaren, is de perceptie van en het inzicht in de ziekte enorm geëvolueerd”, benadrukt professor Stéphane De Wit. “Waar we vroeger uitgingen van een vorm van immuundeficiëntie, spreken we nu eerder over het tegenovergestelde, namelijk een hyperactief immuunsysteem. De infectie veroorzaakt een hyperactieve werking van het immuunsysteem die meerdere jaren aanhoudt en uiteindelijk leidt tot immune uitputting. Hierdoor ontstaat inderdaad immunodeficiëntie en de opportunistische complicaties daarvan. De eerste oorzaak is echter hyperactiviteit van het immuunsysteem. Als reactie op het virus creëert het afweersysteem een chronisch inflammatoir klimaat bij de patiënt, met daarna een afname van het aantal T4-lymfocyten, infecties en kankers. Dit nieuwe inzicht werd bevestigd door een grote internationale studie. Een belangrijk gevolg ervan is dat elke seropositieve patiënt behandeld moet worden voordat het aantal lymfocyten begint af te nemen. Op deze manier kan de hyperactiviteit van het immuunsysteem worden vertraagd en het inflammatoire klimaat gecorrigeerd. Het komt erop aan om de replicatie van het virus zo vlug mogelijk te stoppen met antiretrovirale middelen.”

De aidsepidemie bereidt zich al meer dan een eeuw voor

Het hiv-virus bestaat al een hele tijd. Het zou voor het eerst zijn opgedoken in de 18e eeuw. Prof. Stéphane De Wit legt uit dat *"hiv een virus is dat eerst voorkwam bij apen in Sub-Sahara-Afrika. Rond 1880-1890 muteerde het virus en sprong het van de aap over naar de mens. Dat gebeurde in het geografische gebied tussen Kameroen en de Democratische Republiek Congo. Het oudste bloed- en weefselmonster van een*

seropositive persoon dat tot nu toe werd ontdekt, dateert van de jaren 1950 (Leopoldstad, DRC). In de jaren 1970 maakten Belgische artsencoöperanten melding van vreemde infecties, waarvan we nu weten dat het aids was. De epidemie was toen al in volle expansie in Kinshasa. In het UMC Sint-Pieter overleed de eerste aidspatiënt in 1975. Even later volgen de gebeurtenissen in Los Angeles. In 1981 verscheen er in de New York Times een artikel over een nieuwe ziekte die ernstige longaandoeningen veroorzaakt, maar ook leukemie en een significante daling van de immuniteit, gevolgd door een snelle dood. De patiënten zijn vooral homoseksuelen. Dit zijn belangrijke mijlpalen van de epidemie die we al 35 jaar kennen en zich eigenlijk al een eeuw heeft voorbereid."



Ontwikkeling van antiretrovirale middelen en revolutionair andere benadering

De behandeling en benadering van hiv is enorm geëvolueerd sinds de identificatie van het virus

in 1983 en de opkomst van de eerste screeningtests. De ontwikkelingen kunnen terecht revolutionair worden genoemd en zijn het resultaat van de vastberadenheid van onderzoekers, wetenschappers en experts in hun

zoektocht naar een doeltreffende antiretrovirale behandeling.

“In 1987 beschikten de specialisten met het geneesmiddel AZT over de eerste werkzame, goedgekeurde behandeling. Als monotherapie was het positieve effect ervan echter van voorbijgaande aard. AZT en ook de andere geneesmiddelen die in het begin ingezet werden tegen aids, waren in eerste instantie ontwikkeld in de strijd tegen kanker. Kankercellen werden door deze medicatie namelijk op dezelfde manier behandeld als een zich vermenigvuldigend virus. Pas in 1996 verschenen de eerste echte werkzame combinaties van geneesmiddelen. Deze waren speciaal ontwikkeld tegen hiv, op basis van het inzicht in de werking ervan en de kennis over de enzymen die het virus gebruikt om zich te vermeerderen.”

AZT richt zich bijvoorbeeld op reverse-transcriptase, een enzym dat noodzakelijk is voor de replicatie van het virus (nucleoside en nucleotide reverse-transcriptaseremmers en niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers). Andere middelen remmen het enzym protease, dat ook betrokken is bij het intracellulaire replicatieproces van het virus (antiproteasen). De meest recente groep geneesmiddelen, ten slotte, zijn de integraseremmers. Ze verhinderen de integratie van viraal DNA in het genoom van de geïnfecteerde menselijke cel.

Vanaf 1996 zorgden de komst van echt werkzame behandelingen en de ontwikkeling van therapieën die verschillende moleculen combineren (combinatietherapieën) voor *“een paradigmaverschuiving.*

De ziekte die op korte termijn dodelijk was, is een chronische aandoening geworden waarmee je kunt leven.”

In 2006 zagen we een nieuwe mijlpaal in de benadering van aids. *“Om de bijwerkingen te verminderen en de levenskwaliteit van de patiënt te verbeteren, kwam het voorstel van een grootschalige studie op tafel. Deze moest onderzoeken wat de gevolgen zijn wanneer de behandeling wordt stopgezet - bij een goede immuniteit - en opnieuw opgestart wanneer de immuniteit weer verslechtert. De resultaten waren negatief en toonden een toename van het aantal kankers, hartaanvallen en andere complicaties. Dit zijn niet per se infectieuze complicaties van aids, maar gevolgen van een lever-, nier-, hersen- of hartfalen. De studie stelde een nieuwe standaard vast voor de benadering van de aandoening: na het starten van een behandeling, mag deze niet worden onderbroken. Bovendien zorgde de studie voor een totaal ander begrip van de ziekte. Ze wijst het overactieve immuunsysteem en bijgevolg het inflammatoire klimaat aan als de fundamentele van het proces dat uiteindelijk leidt tot immunodeficiëntie. De behandeling mag niet worden stopgezet om net te voorkomen dat het virus zich vermenigvuldigt. Hierdoor zou de hyperactiviteit van het afweersysteem en het inflammatoire klimaat nog verergeren.”*

In 2015 *“zorgde de START-studie voor een nieuwe stap voorwaarts. De studie onderzocht of patiënten met nog een heel hoge graad van immuniteit al dan niet moesten worden behandeld. Resultaten toonden aan dat alle patiënten baat hebben bij*

"Aids, een ziekte die chronisch werd"

Patrick Reyntiens, ervaringsdeskundige bij Sensoa, het Vlaamse service- en expertisecentrum voor seksuele gezondheid en hiv, kreeg in 1985 te horen dat hij seropositief was. Sindsdien doorkruist hij heel België om zijn ervaringen en hoop te delen. *"In die tijd was deze diagnose een doodvonnis. Er bestond geen enkel geneesmiddel tegen de ziekte. De grote doorbraak kwam er in 1996, met de combinatietherapieën. Dat betekende echter dat je soms twintig, dertig pillen per dag moest slikken. Tegenwoordig moeten heel wat patiënten slechts één tablet innemen, wat een aanzienlijke verbetering van de levenskwaliteit betekent. Ze kunnen opnieuw normaal leven, werken, sporten. Ik kreeg mijn doodvonnis in 1985. Vandaag is aids een chronische aandoening geworden. De behandeling ervan is enorm geëvolueerd. Misschien slagen we er morgen wel in om de ziekte te genezen?"*

een behandeling, ongeacht het aantal T4-lymfocyten. De therapeutische aanbevelingen werden gewijzigd en elke seropositieve patiënt werd vanaf dan behandeld."

De toekomst van het onderzoek

De ontwikkeling van antiretrovirale geneesmiddelen is zo spectaculair dat *"we op het vlak van traditioneel therapeutisch onderzoek niet veel beter kunnen doen. Patiënten krijgen een behandeling op basis van één tablet, die in 99% van de gevallen werkt en met weinig nadelige effecten. Het therapeutische comfort kan moeilijk nog beter. Er wordt echter nog verder onderzoek gevoerd met twee doelstellingen. De eerste is de ontwikkeling van adjuvante therapieën die het inflammatoire klimaat kunnen reduceren tot het niveau van een seronegatieve persoon. Ten tweede kan aids nog altijd niet genezen worden, ook al is het een stabiele ziekte geworden met een bijna normale levensverwachting. Kunnen we nog beter en streven naar de remissie van de aandoening? Misschien door de immuniteit te stimuleren met therapeutische vaccins, zodat het lichaam doeltreffende antilichamen ontwikkelt? Of door de virusreservoirs, verborgen in de cellen, leeg te maken? Dit zijn de belangrijkste vraagstukken van onderzoekers vandaag de dag. De zoektocht leidde tot de meest spectaculaire resultaten, als we de buitengewone*

ontwikkelingen in de behandeling van hepatitis C even buiten beschouwing laten. Deze aandoening kan vandaag de dag worden genezen. De therapeutische revolutie in de antivirale therapie is echter ook nauw verbonden met het hiv-onderzoek. Het gaat hier immers om hetzelfde type moleculen die inwerken op hetzelfde type enzymen."

Door de vruchtbare werking van het onderzoek en de vooruitgang van de wetenschap hebben de aanzienlijke inspanningen van de onderzoekers in de strijd tegen aids niet alleen bijgedragen aan de chroniciteit van een dodelijke ziekte maar ook aan de uitroeiing van hepatitis C, en dat in amper 30 jaar tijd.

* Met dank aan professor Stéphane De Wit, hoofd van de dienst Infectieziekten van het UMC Sint-Pieter te Brussel, voor zijn bereidwillige medewerking.