

Tien jaar 'highly active anti-retroviral therapy'-ervaring in Nederland

Ten years of experience with highly active anti-retroviral therapy in the Netherlands

Auteur S.A. Danner

Trefwoorden HAART, aids, hiv-infectie, therapietrouw

Key words HAART, aids, hiv infection, compliance

Samenvatting

In tien jaar tijd is de vrijwel altijd dodelijke ziekte hiv-infectie/aids veranderd in een aandoening met een zo sterk verbeterde levensverwachting, dat het in Nederland nu mogelijk is als hiv-geïnfecteerde een levensverzekering af te sluiten. De verbeterde levensverwachting is te danken aan de ontwikkeling van een aantal antiretrovirale geneesmiddelen, die in verschillende combinaties voorgeschreven worden. Deze combinaties staan bekend als 'highly active anti-retroviral therapy'-regimes.

Belangrijke problemen bij de huidige behandeling vormen de bijwerkingen, met name plasmalipidenveranderingen, verminderde insulinegevoeligheid en lipodystrofie (wijziging in de distributie van lichaamsvet). De sterke neiging van hiv tot resistentievorming is ook een belangrijk probleem. Een constant goede geneesmiddelenpiegel is van groot belang, omdat 'highly active anti-retroviral therapy'-middelen competitieve remmers van de hiv-replicatie zijn. Dit stelt grote eisen aan de therapietrouw van de patiënt.

Hoe groot de vooruitgang in de westerse wereld ook is, veruit de meeste hiv-infecties komen voor in derdewereldlanden, waar zowel de infrastructuur van de gezondheidszorg als de beschikbare financiële middelen totaal onvoldoende zijn.

(Tijdschr Infect 2006;1:3-9)

Summary

Over the last ten years, the nearly always lethal disease hiv infection/aids, has changed into a disease with high life expectancy. So much so, that today a hiv-infected person in the Netherlands can get a life insurance. The improved life expectancy is a consequence of the development of a number of anti-retroviral medicines, prescribed in various combinations. These combinations are known as highly active anti-retroviral therapy regimes.

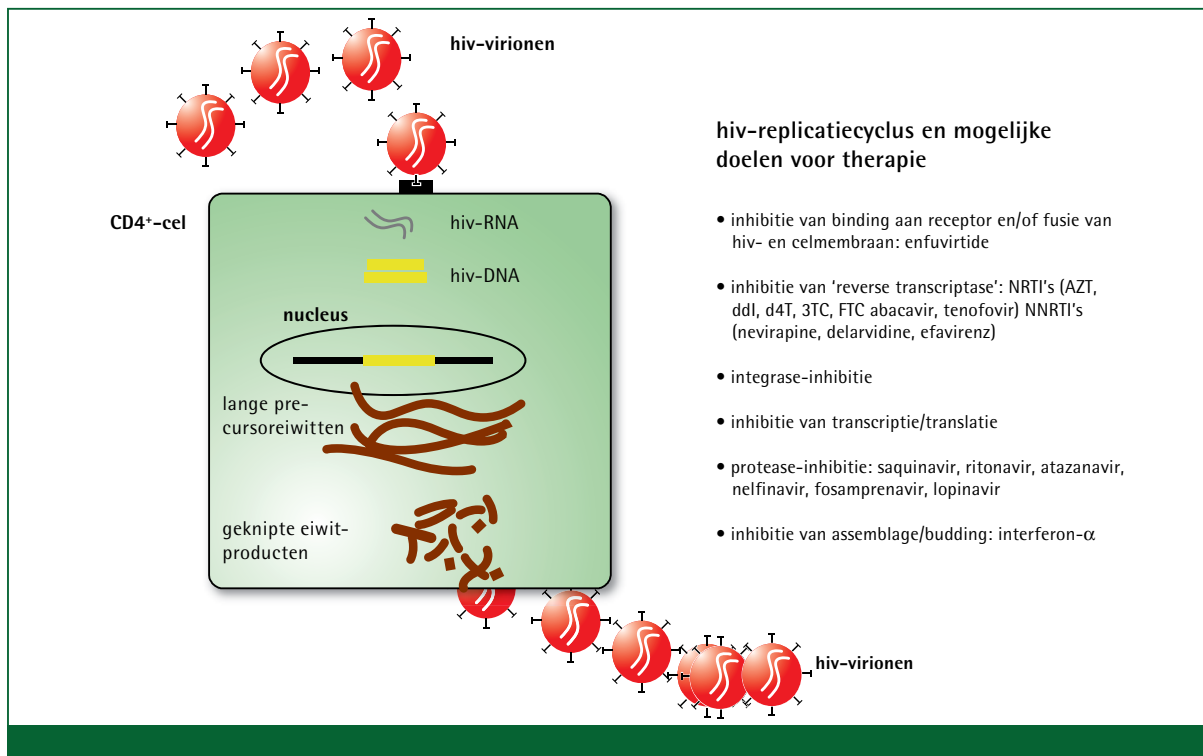
The main problems in the current treatment are the side effects, especially plasma lipid changes, decreased insulin sensitivity and lipodystrophy (change in body fat distribution). Another problem is the tendency of hiv to become resistant for the treatment. A constant good drug level is of the utmost importance since highly active anti-retroviral therapy regimes are competitive inhibitors of hiv replication. Therefore, patients need to strictly adhere to their therapies.

Despite the advance in the Western world, most hiv infections occur in third-world countries, where both the infrastructure of public health care and the available financial assets are utterly inadequate.

Inleiding

In Nederland werd de diagnose aids voor het eerst gesteld in 1982.¹ De jaren daarna groeide het aantal patiënten aanvankelijk exponentieel, maar na enkele jaren lineair. Eind 1983 werd de verwekker ontdekt,

waarna een serologische test beschikbaar kwam om de aanwezigheid van antistoffen tegen hiv aan te tonen.² Het werd toen ook snel duidelijk dat er een lange tijd bestond tussen het feitelijke moment van infectie en het ontstaan van de eerste klachten. De



Figuur 1. Schematische weergave van de hiv-replicatie en de verschillende aangrijpingspunten voor antiretrovirale middelen. Tot nu toe zijn de volgende antiretrovirale middelen succesvol gebleken: de remming van het hiv-enzym 'reverse transcriptase', dat het hiv-RNA tot hiv-DNA kopiëert, en de remming van het hiv-enzym protease, dat de eerstgevormde lange precursoreiwitten knipt in de verschillende structurele en functionele hiv-eiwitten. Recent is ook de eerste fusieremmer geïntroduceerd, deze voorkomt het samensmelten van virion- en celmembraan. NRTI=nucleosideanaloge RT-inhibitoren, NNRTI=non-nucleoside-RT-inhibitoren.

therapie bestond uit het behandelen van de vele infectieuze en maligne complicaties. De gemiddelde overlevingsduur na het stellen van de klinische diagnose aids bedroeg minder dan één jaar.

Anti-hiv-therapie: de pre-'highly active anti-retroviral therapy'-periode

In de overlevingsduur leek verandering te komen toen bleek dat het nucleosideanalogon 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT) werkzaam was als inhibitor van de hiv-replicatie in een celsysteem. In 1986 werden de resultaten van een prospectieve, placebo gecontroleerde klinische studie bekend gemaakt. Hierbij bleek dat er een gunstig klinisch effect werd bereikt met AZT. De patiënten (allen symptomatisch) leefden langer, voelden zich beter en hadden per tijdseenheid minder hiv-gerelateerde complicaties.³ Het enthousiasme was groot en er was met recht sprake van een doorbraak.

Twee gebeurtenissen die hier kort op volgden, deden het optimisme weer geheel bekoelen: het gunstige

effect hield niet langer dan een half tot een heel jaar aan, en bij patiënten die nog in de asymptomatische fase verkeerden, bleek profylactische toediening van AZT geen uitstel te geven van het optreden van klachten.⁴ In beide gevallen bleek dat uit het perifere bloed van de patiënt, een hiv-stam geïsoleerd kon worden die geheel AZT-resistent was. Uit serieel bloedonderzoek gedurende de studies bleek inderdaad dat deze resistentie binnen 6-12 maanden ontstond.⁵ Na het stoppen van de therapie bleef de resistente hiv-populatie ook vaak aanwezig.

AZT en de vele nucleosideanaloga die daarna beschikbaar kwamen zoals dideoxyinosine (DDI), didehydrodideoxythymidine (D4T) en dideoxycytidine (DDC), remmen een noodzakelijke stap in de hiv-replicatie: de werking van het viraal gecodeerde enzym 'reverse transcriptase' (RT), zodat geen DNA-kopie van het virale RNA gemaakt kan worden. In tegenstelling tot gewone nucleosiden hebben bovengenoemde nucleosideanaloga slechts één OH-groep beschikbaar voor binding. Ze worden wel gebonden aan de voorgaande nucleoside,

maar de volgende kan niet aan hen gebonden worden, waardoor ze als DNA-ketenbeëindiger werken. Deze remming is niet volledig, zodat virusreproductie blijft doorgaan in aanwezigheid van een hiv-remmer. Dit is hét standaardrecept om ongevoelige hiv-stammen te selecteren.

Klinische studies met twee RT-remmers bleken langer een gunstig effect te hebben, maar ook bij deze combinatietherapie ontstond resistentie en verlies van effectiviteit. Die effectiviteit werd gemeten aan het klinische resultaat (lukte het om opportunistische infecties en tumoren te voorkómen?) en aan de stijging van het aantal CD4⁺-lymfocyten, immers de 'hallmark' van de immunodeficiëntie die door hiv veroorzaakt wordt.

Naast de nucleosideanaloge RT-inhibitoren (NRTI's) werden enkele middelen ontwikkeld die eveneens het enzym RT remmen maar dan direct, zonder dat er sprake is van inbouw en DNA-ketenbeëindiging. Deze middelen heten de non-nucleoside-RT-inhibitoren (NNRTI's). De geneesmiddelen nevirapine (eind tachtiger jaren van de vorige eeuw ontwikkeld) en efavirenz zijn hiervan voorbeelden. Het zijn sterk werkzame middelen, maar bijzonder gevoelig voor resistentieontwikkeling: één mutatie in het RT-gen van het hiv kan voldoende zijn voor een vrijwel volledige resistentie.⁶ De eerste klinische studies met nevirapine (monotherapie) werden dan ook vanwege een teleurstellend effect afgebroken.

Een derde klasse antiretrovirale middelen remt de werking van een ander hiv-enzym; het hiv-protease. Dit enzym knipt de eerstgevormde lange polyproteïneketens op specifieke plaatsen, zodat de verschillende structurele en functionele hiv-proteïnen ontstaan. Toepassing van deze protease-inhibitoren (PI's) leidt ertoe dat er wel hiv-partikels gevormd worden, maar deze zijn niet-functioneel omdat ze geen cel kunnen infecteren. PI's zijn ook sterk werkzame middelen (zie *Figuur 1*).

In 1996 kwamen verschillende PI's op de markt. Tegelijkertijd werd het mogelijk op routinebasis de hoeveelheid hiv in het plasma te meten met PCR. Onderzoek wees uit dat, hoewel slechts een zeer klein deel van de hiv-deeltjes zich in het plasma bevindt (het overgrote deel bevindt zich in de lymfoïde weefsels), deze hoeveelheid een goede afspiegeling is van de totale hiv-'load' in het lichaam. Dit komt doordat er een vlot verkeer bestaat tussen de verschillende lichaamscompartimenten.⁷

Door het meten van deze 'viral load' in het plasma (aantal moleculen hiv-RNA per milliliter plasma) werd de evaluatie van antiretrovirale middelen sterk

gefaciliteerd. Men hoefde nu immers niet te wachten op veranderingen in het aantal CD4⁺-lymfocyten, laat staan op het optreden of verbeteren van klinische verschijnselen. Men kon periodiek de 'viral load' in het plasma meten, om na te gaan of er sprake was van goede remming van de hiv-reproductie. Bij een goede remming ziet men de 'viral load' in het plasma dalen met één of meer 10-logaritmen binnen enkele weken. Wat misschien nog belangrijker is, is dat een stijging in de 'viral load' na een aanvankelijke daling wijst op onvoldoende remming van de hiv-reproductie. Dit kan komen als gevolg van therapieontrouw of als gevolg van inmiddels ontstane resistentie.

Anti-hiv-therapie: 'highly active anti-retroviral therapy'

Inmiddels was men ervan overtuigd dat, naar analogie van de tuberculosebehandeling, minimaal tripletherapie noodzakelijk was om snelle resistentievorming te vermijden. Dergelijke combinaties bestonden uit een 'backbone' van twee NRTI's, gecombineerd met óf een NNRTI óf een PI. Deze combinaties werden 'highly active anti-retroviral therapy' (HAART)-regimes genoemd. Ze werden op grote schaal ingevoerd in 1996, nadat op het wereld aids-congres in dat jaar de zeer gunstige resultaten van verscheidene klinische fase II- en III-studies bekend gemaakt waren.⁸

Door het beschikbaar komen van de viral load bepalingen in het plasma, bleek uit spijs serum dat het in de pre-HAART-periode ook maar zelden gelukt was om een sterke daling van de 'viral load' te bereiken. Dit kwam met HAART-regimes wel tot stand. Met HAART-regimes werd ook voor het eerst een stijging tot normale waarden van een voorheen ernstig tekort aan CD4⁺-lymfocyten waargenomen. Het aantal cellen nam niet alleen toe, maar ze bleken ook goed te functioneren, omdat de incidentie van opportunistische infecties en tumoren zeer sterk afnam. Hierdoor daalde de mortaliteit in korte tijd in overweldigende mate.⁹

In de geschiedenis van de geneeskunde zijn er niet veel voorbeelden van een ziekte, waarbij een absoluut infauste prognose in zo een korte tijd werd omgebogen tot iets wat op een chronische aandoening gaat lijken. Voor de patiënten betekenden de jaren 1996-1998 dan ook een drastische wisseling van perspectief.

Preventie van verticale hiv-transmissie

Op één gebied werd ook al in het pre-HAART-tijd-

perk groot succes geboekt: het voorkómen van een hiv-infectie bij een pasgeborene van een hiv-seropositive moeder. Uit epidemiologisch onderzoek bleek dat de kans op deze zogenoemde verticale transmissie gemiddeld rond de 25% lag. Het overgrote deel van deze transmissies vindt plaats gedurende de laatste 1-2 weken van de zwangerschap en tijdens de bevalling.

In 1994 bleek dat AZT-behandeling (monotherapie), gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap en tijdens de bevalling (gecombineerd met behandeling van de pasgeborene gedurende 6 weken), tweederde van de verticale transmissies kon voorkómen.¹⁰ Later werden met tripleregimes nog betere scores gehaald. Combinaties met obstetrische maatregelen zoals een lage drempel om sectio caesarea te verrichtten en het zo min mogelijk uitvoeren van invasieve ingrepen, leiden er toe dat tegenwoordig de kans op verticale transmissie rond de één procent ligt (aangenomen dat de 'viral hiv load' in het plasma van de moeder zeer laag is en blijft). Daarnaast zijn pogingen ondernomen om met minimale regimes (bijvoorbeeld slechts twee weken vóór de verwachte bevalling en intrapartum) toch een redelijk resultaat te verkrijgen. Dit is gedaan om ook in derdewereldlanden behandeling mogelijk te maken. Zo blijkt bijvoorbeeld dat, met slechts één gift nevirapine aan moeder en kind bij het begin van de bevalling, 50% van de verticale transmissie voorkómen kan worden.¹¹ Helaas doet borstvoeding, waarmee hiv kan worden overgedragen en waarvoor in veel derdewereldlanden geen goed alternatief bestaat, veel van de effecten weer teniet.

'Therapeutic drug monitoring'

Regelmatig werden toch zogenoemde virologische doorbraken ('failures') gezien, na enkele weken tot maanden die gevolgd werden door een daling van het aantal CD4⁺-lymfocyten, en nog weer later gevolgd door klinische complicaties. Soms bleek de oorzaak te liggen bij een slechte therapietrouw van het regime, maar het kwam ook voor bij patiënten bij wie aan de therapietrouw niet te twijfelen viel. Dit leidde tot de ontwikkeling van nog een andere 'tool' bij de behandeling: de regelmatige controle van plasmaspiegels van de antiretrovirale middelen. Met name in Nederland is hieraan veel onderzoek verricht.¹²

De eerste generatie PI's kent een smalle therapeutische breedte, de dalspiegels zijn immers maar weinig hoger (2 à 3 maal) dan de zogenoemde IC₅₀ (de concentratie geneesmiddel waarmee in vitro de hiv-

replicatie voor 50% wordt geremd). Hiv-replicatiemmers werken competitief: zodra de intracellulaire spiegels te laag worden, start direct de replicatie. Suboptimale spiegels zorgen dus voor replicatie in aanwezigheid van het geneesmiddel en leiden derhalve tot resistentie. In sommige landen is daarom 'therapeutic drug monitoring' (TDM) een vast onderdeel van de behandeling geworden.

Bijwerkingen van 'highly active anti-retroviral therapy'

Vanaf de introductie van de eerste hiv-replicatiemmer was duidelijk dat de therapeutische breedte beperkt was, omdat werkzame bloedspiegels al snel leiden tot allerlei bijwerkingen.

Voor wat betreft de NRTI's lijkt er een 'common pathway' te bestaan die veel bijwerkingen verklaart. De nucleosideanaloga worden door het hiv-enzym RT ingebouwd in de zich verlengende hiv-DNA-keten. De gevoeligheid van de nucleosideanaloga voor dat enzym is vele malen groter dan voor de humane polymerasen α en β . Het humane polymerase γ is echter wel enigszins gevoelig voor de nucleosideanaloga. Polymerase γ is betrokken bij de replicatie van mitochondriaal DNA. In vitro is inmiddels aangetoond dat sommige nucleosideanaloga de hoeveelheid mitochondriaal DNA in celkweken ernstig doen dalen. Bij te sterke afname komt de cel in energienood en sterft af. Mitochondriale toxiciteit kan op deze manier verantwoordelijk zijn voor een groot aantal bijwerkingen: polyneuritis, pancreatitis, myocarditis, lactaatacidose, hepatitis en lipoatrofie.¹³ De nucleosideanaloga hebben deze bijwerkingen in wisselende mate. Stavudine (D4T) geeft bijvoorbeeld veel meer bijwerkingen dan lamivudine (3TC).

De NNRTI nevirapine kan ernstige leverenzymstijgingen geven, vooral bij vrouwen die nog een relatief hoog aantal CD4⁺-lymfocyten hebben. Voorts kan het middel een 'rash' geven, iets waarop meer kans bestaat als direct de volle dosis wordt toegediend. De andere NNRTI efavirenz kan eveneens huiduitslag veroorzaken en daarnaast veroorzaakt het middel soms psychische bijwerkingen, die variëren van zeer levendige dromen tot depersonalisatieverschijnselen of depressie.

De bijwerkingen van de PI's zijn gevarieerd. Alle PI's geven in mindere of meerdere mate klachten van het maag-darmkanaal (misselijkheid, diarree), die meestal afnemen na enkele weken behandeling. Daarnaast veroorzaken ze metabole stoornissen als verminderde insulinegevoeligheid en stijging in

triglyceriden-, totaal- en LDL-cholesterolgehalten. PI's zijn ook op de een of andere manier betrokken bij het ontstaan van lipodystrofie.

Lipodystrofie is in korte tijd tot de meest gevreesde bijwerking op de middellange termijn van HAART geworden. Het pathofysiologisch mechanisme is nog lang niet duidelijk.¹⁴ De verschijnselen bestaan uit het verdwijnen van lichaamsvet perifeer (subcutaan vet in armen, benen en in het gelaat) en toename van vet centraal (rond de ingewanden, de borsten, de nek). Met name de lipoatrofie (apoptose van vetcellen) in het gelaat kan ernstige vormen aannemen en geeft grote cosmetische en daarmee psychologische problemen. NRTI's spelen vermoedelijk een rol bij de lipoatrofie. De PI's kunnen deze rol waarschijnlijk versterken en zijn ook betrokken bij de lipohypertrofie. De individuele gevoeligheid varieert sterk.

Therapietrouw: de rol van de verpleegkundig hiv-consulent

Therapietrouw speelt een rol bij vele chronische aandoeningen, die met medicijnen behandeld worden zoals hypertensie en hypercholesterolemie. Bij een hiv-infectie is het belang van terapietrouw nog veel groter, omdat het virologische succes van de behandeling sterk daalt als minder dan 90% van de HAART-medicijnen op de juiste manier wordt ingenomen. Hierdoor kan resistentie ontstaan tegen soms een gehele groep van antiretrovirale middelen. Vooral in de beginjaren van de HAART was dit probleem groot, omdat destijds de meeste medicijnen twee- tot driemaal daags (of nog vaker) moesten worden ingenomen (gezien de korte plasma-halfwaardetijd) en vaak met verschillende specifieke dieetvoorschriften (met voedsel of juist in nuchtere staat) in één HAART-combinatie. De huidige situatie is wat dat betreft verbeterd. Alle nu gangbare HAART-regimes kennen een eenmaal of hooguit tweemaal daagse inname, die doorgaans samen gaat met voedselinname.

Het is bekend dat artsen slechte controleurs van terapietrouw zijn. Verpleegkundigen, vooral als ze gespecialiseerd zijn in de betreffende aandoening, doen dit beter. Het concept gespecialiseerde verpleegkundige of verpleegkundig consulent is in de hiv-zorg vanaf het begin van de epidemie ontwikkeld, en deze verpleegkundigen hebben een grote rol gespeeld bij de specifieke patiëntenvoorlichting en -ondersteuning in al zijn aspecten (waaronder de terapietrouw). Hun inbreng is onmisbaar bij een

goede behandeling en hun aanwezigheid vormt dan ook één van de eisen die de overheid stelt aan een instelling, die als centrum voor behandeling van een hiv-infectie in aanmerking wil komen.

Geneesmiddeleninteracties

NNRTI's en PI's hebben vaak grote invloed op de klaring van geneesmiddelen door de lever. Hierbij komen zowel enzyminductie als -remming voor. Met name de eerstegeneratie-PI ritonavir staat hierom bekend. Het middel geldt momenteel als de sterkste remmer van enkele onderdelen van het P450-enzym-systeem. Hierdoor moeten talloze middelen die vaak als comedicatie nodig zijn lager worden gedoseerd of kunnen niet gegeven worden. Dit nadeel blijkt soms ook een voordeel: de klaring van andere proteaseremmers wordt ook geremd door ritonavir.

Toepassing van die andere PI's samen met een klein beetje ritonavir leidt tot veel hogere en langduriger hoogblijvende plasmaspiegels. De dosis ritonavir is hierbij zo klein dat het middel op zichzelf geen antiretroviraal effect heeft (en ook geen bijwerkingen), maar de werking van de andere PI's wordt krachtig versterkt ('boosted'). In de huidige therapieschema's is dan ook bijna uitsluitend sprake van het gebruik van 'boosted' PI's.

Meer nog dan in veel andere klinische situaties, zal een patiënt die antiretrovirale middelen gebruikt met zijn arts moeten overleggen als hij of zij wil staken of een ander geneesmiddel wil gaan gebruiken.

'Highly active anti-retroviral therapy' in derdewereldlanden

Het overgrote deel van de ziekte en sterfte door hiv-infecties speelt zich af in Afrika (sub-Sahara) en Azië, waar een slechte tot zeer slechte infrastructuur van de gezondheidszorg bestaat en waar voor zorg slechts enkele dollars per jaar per hoofd van de bevolking beschikbaar zijn. In Nederland en andere westerse landen kost een jaar triple-HAART meer dan 10.000 euro, nog afgezien van de noodzakelijke diagnostiek. Vaccinatie laat vooralsnog op zich wachten. Als nu niet op grote schaal HAART toegepast wordt, is in het sub-Sahara-deel van Afrika en in sommige Zuid-Amerikaanse en Aziatische landen een massaal sterven van de seksueel actieve (en economisch actieve) bevolkingsgroep niet te vermijden. Men moet dan denken aan vele miljoenen doden per jaar.

Door een gezamenlijke inspanning van velen wordt momenteel hier en daar een begin gemaakt met

HAART op routinebasis in deze landen. Dit wordt mogelijk gemaakt door programma's van de Wereldbank en grote charitatieve instellingen. Sterke prijsreductie van de HAART-middelen door de betreffende farmaceutische bedrijven, grote inzet van talloze niet-gouvernementele organisaties (NGO's) en medewerking-waar-mogelijk van de betrokken regeringen zélf zorgen hier ook voor. De allereerste resultaten wijzen erop dat ook in derdewereldlanden met minimale voorzieningen, het mogelijk is succes te boeken (stijging van de CD4-cellen en verbetering van de klinische conditie).¹⁵

'Highly active anti-retroviral therapy' anno 2006: stand van zaken

De antiretrovirale therapie zoals die nu beschikbaar is, heeft in de westerse wereld een drastische verandering in de levensverwachting voor de met hiv-geïnfecteerde personen bewerkstelligd. De ziekte leidde vóór 1996 binnen enkele jaren tot de dood en nu kan men voorzichtig beginnen te spreken over een chronische aandoening. Voorzichtig, want ook in de westerse landen sterven nog altijd patiënten aan de gevolgen van een hiv-infectie. Dit komt doordat sommigen pas laat onder behandeling komen (vooral patiënten uit derdewereldlanden) en hiv-gerelateerde complicaties hebben die dan een eigen leven gaan leiden, ongeacht de antiretrovirale therapie (bijvoorbeeld maligne lymfoom). Een andere reden kan zijn dat de patiënt een multiresistente hiv-populatie ontwikkelt. Ten slotte zijn er mensen die de therapie zo slecht verdragen dat geen longitudinale behandeling mogelijk is. Het grootste deel van de behandelde patiënten reageert evenwel gunstig en doet dat langzamerhand reeds lang; tussen de één en tien jaar.

Nog steeds worden nieuwe antiretrovirale middelen ontwikkeld. Het betreft zowel nieuwe middelen uit de bestaande drie klassen, als middelen die op andere punten uit de hiv-replicatiecyclus aangrijpen. Voorbeelden hiervan zijn de zogenoemde 'entry-inhibitors' (middelen die het binnendringen in de cel verhinderen, overigens is er reeds één middel op de markt) en 'integrase inhibitors' (middelen die verhinderen dat het nieuwe hiv-DNA integreert in het humane genoom). Gezien de langere levensverwachting van een met hiv-geïnfecteerde patiënt zullen deze middelen, meer dan in het verleden, goed moeten scoren op het gebied van patiëntvriendelijkheid, weinig bijwerkingen moeten hebben en een resistentieprofiel moeten bezitten dat zo min mogelijk overlappend is met de

bestaande middelen.

De levensverwachting is zo sterk toegenomen dat momenteel de Nederlandse verzekeraars een met hiv-geïnfecteerd persoon onder bepaalde omstandigheden niet langer uitsluiten voor het verstrekken van een levensverzekering, iets wat niemand enkele jaren geleden voor mogelijk had gehouden. Tot de schaduwzijden van deze ontwikkeling behoort echter de laatste jaren het toenemen van seksueel onveilig gedrag. Geheel ten onrechte denken vele mensen, vooral jongeren, dat een hiv-infectie niet langer een levensbedreigende ziekte is, of op zijn minst een ziekte die levenslange behandeling vereist met veel bijwerkingen.

Toekomstverwachting

Vooralsnog zullen nieuwe antiretrovirale middelen op de markt blijven komen, omdat de zogenoemde pijlpijn van de farmaceutische industrie nog goed is gevuld. De ontwikkelingskosten zijn echter zeer hoog en als de patentrechten geschonden worden of anderszins sterk onder druk komen te staan, hoe begrijpelijk ook gezien de wanhopige situatie in veel arme landen die generiek (na)gemaakte geneesmiddelen misschien nog een klein beetje kunnen betalen, valt te vrezen dat grote innovatieve bedrijven zullen afhaken. Nauwe samenwerking met overheden en instellingen als de Wereldbank en het Internationaal Monetair Fonds (IMF) zal dit in goede banen moeten leiden.

Nieuwe geneesmiddelen zullen minder bijwerkingen moeten hebben (met name waar het de nog onbegrepen lipodystrofie en plasmalipidenstijgingen betreft), en resistentieprofielen die niet overlappen met die van de huidige middelen. Dit laatste is zeer belangrijk, omdat langzamerhand een duidelijke toename gezien wordt van de zogenoemde primaire hiv-resistentie. Patiënten die nog nooit met antiretrovirale middelen behandeld zijn, blijken geïnfecteerd te zijn met resistente hiv-stammen.

Nieuwe middelen zullen zich ook deels richten op nieuwe aangrijpingspunten van de hiv-vermenigvuldigingscyclus. Of het ooit zal lukken met medicijnen echte genezing te bereiken (het laatste replicatiecompetente hiv-virion uit het lichaam te verwijderen) wordt ten zeerste betwijfeld.

Een vaccin tegen hiv bestaat nog niet en volgens de meeste virologen zal het nog jaren duren voordat een breed toepasbaar vaccin beschikbaar is. De grote variabiliteit van met name de hiv-envelop vormt één van de grote hinderpalen bij de vaccinontwikkeling.

Het gaat niet alleen over de klassieke, preventieve toepassing van een vaccin. Er wordt ook gedacht over de mogelijke therapeutische waarde ervan, dus vaccineren van reeds hiv-geïnfecteerde patiënten als immunologische ondersteuning (of misschien wel ooit vervanging) van de HAART. De eerste studies zijn gaande.

Hopelijk kan het op deze manier mogelijk worden een hiv-infectie met recht een chronische aandoening te noemen, waarbij de patiënt weliswaar levenslang medicatie moet gebruiken, maar niet in zijn fysiek, psychisch of sociaal functioneren belemmerd wordt en een levensverwachting heeft die niet of nauwelijks verschilt met iemand zonder hiv-infectie.

Referenties

1. Prummel MF, Ten Berge RJ, Barrowclough H, Cejka V. Kaposi-sarcoom en dodelijke opportunistische infecties bij een jonge man met een immunodeficiëntie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983;127:820-42.
2. Barré-Sinoussi F, Cherman JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome. *Science* 1983;220:868-70.
3. Fischl MA, Richmann DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N Engl J Med* 1987;317:185-91.
4. Concorde: MRC/ANRS randomized double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Concorde coordinating committee. *Lancet* 1995; 343:871-81.
5. Larder BA, Darby G, Richmann DD. Hiv with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science* 1989;243:1731-4.
6. Richman D, Havlir D, Corbeil J, Looney D, Ignacio C, Spector SA, et al. Nevirapine resistance mutations of human immunodeficiency virus type 1 selected during therapy. *J Virol* 1994;68:1660-6.
7. Notermans DW, Jurriaans S, De Wolf F, Foudraine NA, De Jong JJ, Cavert W, et al. Decreasing HIV-1 RNA levels in lymphoid tissue and peripheral blood during treatment with zidovudine, lamivudine and zalcitabine. *AIDS* 1998;12:167-73.
8. Danner SA, Carr A, Leonard JM, Lehman LM, Gudiol F, Gonzales J, et al., for the European-Australian Collaborative Ritonavir Study Group. A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of zalcitabine, an inhibitor of HIV-1 protease. *N Engl J Med* 1995;333:1528-33.
9. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunode-

fiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.

10. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med* 1994;331:1173-80.

11. Jackson JB, Musoke P, Fleming T, Guay LA, Bagenda D, Allen M, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 2003;362:859-68.

12. Burger D, Hugen P, Reiss P, Gyssens I, Schneider M, Kroon F, et al. Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naïv HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2003;17:1157-65.

13. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999;354:1112-5.

14. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:F51-8.

15. Severe P, Leger P, Charles M, Noel F, Bonhomme G, Bois G, et al. Antiretroviral therapy in a thousand patients with AIDS in Haiti. *New Engl J Med* 2005;353:2392-4.

Ontvangen 20 december 2005, geaccepteerd 24 januari 2006.

Correspondentieadres

Prof. dr. S.A. Danner, internist

VU medisch centrum
Afdeling Inwendige Geneeskunde
Postus 7057
1007 MB Amsterdam
Tel.: 020 444 43 07
E-mail: s.danner@vumc.nl

Belangenconflict: de auteur is in de afgelopen twintig jaar lid geweest van verschillende ad-hocadviescommissies van farmaceutische bedrijven, die onder andere antiretrovirale middelen produceren.
Financiële ondersteuning: de auteur is hoofd- of medeonderzoeker geweest van verschillende klinische studies waarvoor subsidies van farmaceutische bedrijven werden ontvangen.