

CORONA ONDER DE LOEP (15)

De farmacotherapeutische aanpak van de HIV-infectie

Als het immuunsysteem ernstig ondermijnd is, zoals bij aids, grijpen micro-organismen, virussen en schimmels hun kans en treden er vaak ernstige infecties op, de zogenaamde *secundaire of opportunistische infecties*, ook wel *superinfecties* genoemd.

Toen virusremmers tegen het HIV ontbraken, konden artsen niets anders doen dan te trachten deze superinfecties zo goed mogelijk te behandelen. Maar het was dweilen met de kraan open. De replicatie van het virus moest uiteraard worden geblokkeerd. En daaraan kon pas worden gewerkt nadat wetenschappers achter het mechanisme kwamen waarmee dit nieuwe virus zich vermenigvuldigt. Veel van die kennis hebben de lezers van de vorige aflevering nu ook.

Die eindigde met de aanmoediging of jij wellicht enige suggesties had. Mogelijk heb je inmiddels een aantal aangrijpingspunten voor potentiële virusremmers in gedachte.

Het antwoord is:

Blokkeer de werking van één of meer van de betrokken enzymen!

In het geval van het HIV kwam men destijds (hoe kan het anders) op het idee de enzymatische omzettingen in de cel te dwarsbomen. En dat lukte, zij het niet zonder slag of stoot. Ik schets in een korte samenvatting de ontwikkelingen.

Min of meer centraal in de hele ontwikkelingscyclus van het HIV staan de enzymen: *reverse transcriptase*, *integrase* en *protease*. Op deze katalysatoren werden in de loop van jaren dan ook de pijlen gericht.

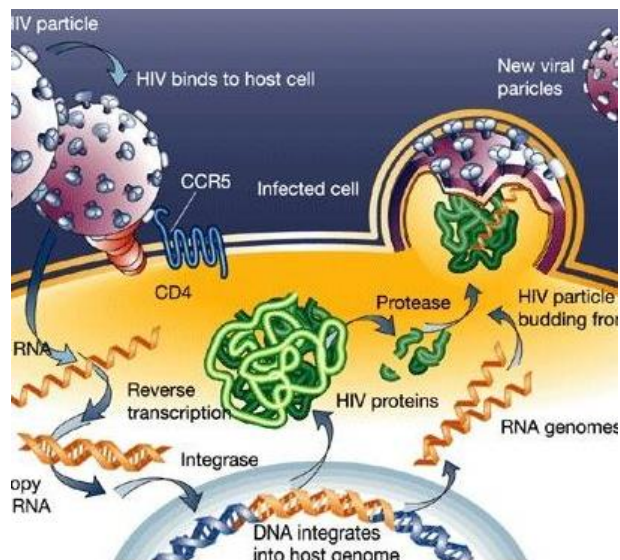
De successen kwamen niet onmiddellijk, verre van dat. De trage vorderingen op onderzoeksgebied was er mede de oorzaak van dat er tussen 1980 en 1995 wereldwijd miljoenen mensen aan aids overleden.

We volgen aan de hand van de afbeelding de vorderingen in de tijd.

In 1987 leek het mogelijk de HIV-infectie te bestrijden met een stof die de *reverse-transcriptase (RT)* remde. Het betrof de chemische verbinding **azidothymidine (AZT)**. Deze RT-remmer zou, zo was de verwachting, de vorming van proviraal DNA uit viraal RNA onmogelijk maken en daarmee de gehele route blokkeren. De klinische toepassing van AZT werd helaas geen succes, want het overlevingsvoordeel bleek van korte duur. Intensief onderzoek leidde tot de synthese van nieuwe RT-remmers.

Zo kreeg men na verloop van enkele jaren *twee klassen* RT-remmers in handen, twee groepen stoffen die op twee verschillende wijzen de transcriptase aanpakten.¹

De behandeling met één middel uit deze groepen (*monotherapie*) leverde echter geen positieve resultaten op.



¹ De details laten we achterwege.

Men probeerde duo-therapie, dus een behandeling met *twee* middelen, uit iedere klasse één. Maar ook die therapie bood onvoldoende succes. Inmiddels werd duidelijk wat de reden was: deze stoffen kunnen de virusreproductie niet *effectief* blokkeren, omdat zich in de reverse-transcriptase gemakkelijk mutaties voordoen.

Een verandering in de enzymstructuur heeft tot gevolg dat onder invloed van de RT-remmer het (ongevoelige) gemuteerde enzym wordt uitgeselecteerd. Hierdoor kunnen de opvolgende reacties met medewerking van de 'nieuwe' reverse transcriptase nu ongestoord verlopen! De RT-remmer heeft daar immers geen greep op. Zo ontstaan er virussen die door mutatie en selectie ongevoelig zijn geworden voor het oorspronkelijk toegepast medicijn.

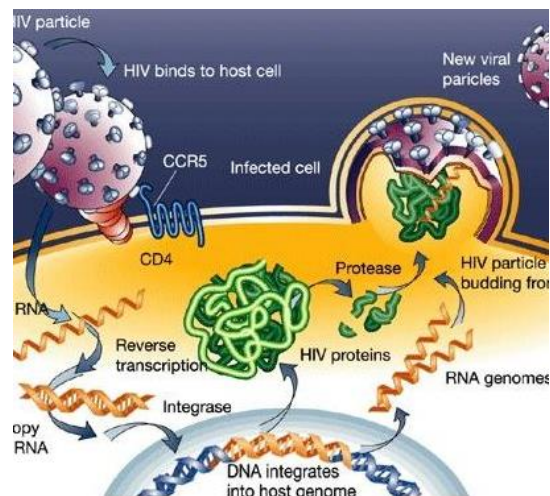
Maar enkele jaren later had men óók de beschikking over stoffen die het enzym protease remmen: de *protease-remmers*.

Kijken we naar de afbeelding dan kunnen we constateren dat bij een behandeling met een proteaseremmer de omzetting van voorloper-eiwitten naar de gewenste virale proteïnen niet kan verlopen. Door het ontbreken van al die verschillende eiwitten kan de beoogde assemblage niet tot stand komen.

Maar monotherapie met zo'n proteaseremmer gaf ook geen goede uitkomst.

Triple-therapie, dus het combineren van drie middelen met verschillende aangrijpingspunten, leidde echter wél tot succes!

De combinatie van twee RT-remmers uit verschillende klassen + een proteaseremmer bleek volledige onderdrukking van de virusvermenigvuldiging te geven!



Het was indertijd wereldnieuws. Voor deze triple-therapie wordt het acroniem HAART gebruikt: **highly active anti-retroviral therapy**. Tijdens de behandeling daalt in enkele weken de hoeveelheid HIV-RNA – dit is een maat voor de activiteit van het virus - in het bloedplasma tot onmeetbaar lage waarden, gevolgd door een stijging van het aantal CD4+ T-cellen (want die waren het slachtoffer) en het verdwijnen van de ziekteverschijnselen.

Gedurende de laatste twintig jaar werden enkele nieuwe klasse HIV-remmers geïntroduceerd:

- stoffen die de binding van het envelopeiwit gp41 aan de celmembranen blokkeren (2003);
- stoffen die de binding aan de CCR5-receptor remmen (2008) en
- remmers van het enzym *integrase* (2008)

Ondanks het succes van de behandeling dient men niettemin alert te blijven op de vorming van *resistente* HIV's. In dit verband is het goed er nog op te wijzen dat juist zo'n combinatietherapie de resistentieproblematiek voor een belangrijk deel weet te voorkomen. Het blokkeren van de route op *verschillende* momenten ligt hieraan ten grondslag.

Het Farmacotherapeutisch Kompas² geeft als huidige behandeling van *eerste keuze* een tripeltherapie bestaande uit een integraseremmer + twee reverse-transcriptaseremmers. De keuze voor een specifieke combinatie van antivirale middelen is echter afhankelijk van diverse factoren en

² Dit is een gezaghebbend handboek van geneesmiddelen, uitgegeven door het College voor Zorgverzekeraars.

dient in de praktijk te worden gemaakt op basis van het resistentieprofiel van het virus.³ De patiënten worden levenslang aan een antivirale therapie onderworpen, omdat het lichaam het virus niet meer kwijtraakt.

Er zitten ook negatieve aspecten aan de therapie, zoals het optreden van bijwerkingen die zich vrijwel altijd in zekere mate voordoen. Ook constateerde men al gauw ongewenste interacties met een aantal gelijktijdig gebruikte medicamenten tegen begeleidende ziekten (co-medicatie). Het motto is dan ook: 'farmacotherapie op maat'.

Er is nog steeds geen beschermend vaccin tegen de HIV-infectie ontwikkeld. Hoewel in klinische studies potentiële vaccins specifieke immuniteit opwekken, blijken deze geenszins protectief te werken. Men zoekt de oorzaak in het feit dat het HIV gemakkelijk muteert, zodat de gefabriceerde vaccins na verloop van tijd onwerkzaam worden.

Mogelijk vond je dit ook boeiende stof en vond je het interessant dit verhaal te lezen. Zoals eerder gezegd sluit het goed aan bij de stof die je nog in deze en andere afleveringen voorgeschoteld krijgt: ons afweersysteem en zijn inzet bij infectie met het coronavirus.

Indringers

Het is de hoogste tijd ons te verdiepen in de mogelijkheden waarover ons lichaam beschikt om de aanvallen van lichaamsvreemde stoffen af te slaan. We hebben het dan over ons afweersysteem, dat onmiddellijk de wapens oppakt om ongewenste indringers te lijf te gaan. Het gaat vrijwel altijd om organische moleculen, zoals eiwitten, die ons immuunsysteem als vreemd herkent. Voor zover deze niet tot het eigen weefsel behoren, vormen ze het signaal om in actie te komen. Uiteraard moet dit niet gelden voor de eiwitten die tot onze eiwithoudende voedingsstoffen behoren. Maar als coronavirussen of influenzavirussen zich met hun spikes (spijkereiwitten) in het longweefsel van de mens nestelen, ja dán gaat het lichaam protesteren!

Het is (weer) geen eenvoudige kost, maar je moet maar bedenken dat dit systeem elk ogenblik in jouw lichaam actief is, continu op de loer ligt en bij de geringste dreiging voortvarend in actie komt.

Het lichaam verzet zich

Al eerder hadden we het over 'de muur van antistoffen' die oude, kwetsbare mensen in ons land zou moeten beschermen tegen een infectie met SARS-CoV-2. Gedurende de bijna vijf maanden die achter ons liggen hoorden we en lazen we zo nu en dan iets over de immunologische afweer tegen het coronavirus. Gezien de gebrekkige kennis was het in het begin ook voor wetenschappers vooral gissen hoe dit virus zich zou gedragen.

Inmiddels verschijnen echter in toenemende mate studies die ons wat meer leren over de mate waarin geïnfecteerde mensen door middel van het afweersysteem tegenstand kunnen bieden én hoe lang ze erdoor beschermd worden. Dit wil echter niet zeggen dat alles al klip en klaar is. Integendeel, er is nog veel onduidelijkheid en er moeten nog veel vragen worden beantwoord.

Om als geïnteresseerde leek enig inzicht in deze fascinerende materie te krijgen, is achtergrondinformatie over de werking van ons immuunsysteem noodzakelijk.

We zullen zo dadelijk zien over welke mechanismen ons lichaam beschikt om zich te wapenen tegen de aanval van lichaamsvreemde stoffen en organismen. We krijgen een beeld van de wijze waarop de systemen, al dan niet in samenhang, opereren.

³ Zoals we zullen weten treedt het resistentieprobleem ook op bij de behandeling van bacteriële infecties met antibiotica. De resistente ziekenhuisbacterie MRSA is hiervan een bekend voorbeeld.

We zullen ons met name richten op de invasie van ziekmakende (pathogene) virussen, hoewel het verhaal ook geldt voor tal van andere belagers, zoals (pathogene) bacteriën en schimmels. Zoals al gezegd, ons afweersysteem richt zich op substanties die het als 'vreemd' ervaart en niet bijvoorbeeld op cellen die van



nature deel uitmaken van het menselijk lichaam, dus ook niet tegen al die nuttige bacteriën die zich 'van nature' ophouden op huid en slijmvliezen, de zogenaamde commensale flora. Richt ons immuunsysteem zich op bepaalde bestanddelen van *lichaamseigen* cellen (wat kan gebeuren), dan kan dit ziekte tot gevolg hebben. We spreken in dat geval van auto-immunziekten.







De afweerlinies

Als het gaat om de afweer tegen potentieel gevaarlijke indringers, dan stellen wij vast dat in de loop van de evolutie ons lichaam is uitgerust met een voortreffelijk georganiseerd leger aan verdedigingsmechanismen. Ons lijf is alert op aanraking met vreemdsoortig materiaal! Het wordt bij binnenkomst nauwkeurig gecontroleerd op herkenbaarheid. Mocht een vreemd agens voor ons welzijn gevaar opleveren, dan wordt het terstond aangepakt, vermorzeld en afgevoerd.

De basis van deze opruiming wordt gevormd door een aantal *afweerlinies* die deel uitmaken van ons immuunsysteem. Werkt dit niet naar behoren, dan komen we in de problemen.

We kunnen globaal **drie** afweerlinies onderscheiden (zie onderstaande tabel).

De eerste afweerlinie betreft de *uitwendige, passieve* barrières, de tweede afweerlinie heeft betrekking op het zogenaamde *aangeboren* of *aspecifieke* afweersysteem en de derde afweerlinie wordt gevormd door het *verworven* of *specifieke* afweersysteem. Het aangeboren en het verworven afweersysteem opereren hoofdzakelijk af in de inwendige weefsels en geven aanleiding tot immunologische reacties. Schrik niet van al die termen, de tabel zal uiteindelijk in zijn geheel worden begrepen, mocht je daar enige moeite voor willen doen.

Afweerlinies			
actief binnen 0 tot 12 uur		actief binnen 1 tot 7 dagen	
1 ^{de} afweerlinie	2 ^{de} afweerlinie	3 ^{de} afweerlinie	
uitwendig	inwendig		
passieve barrières	aangeboren afweersysteem	verworven afweersysteem	
 <p>dwarsdoorsnede van de huid</p> <p>slijmvliezen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • luchtwegen • spijsverteringskanaal • urinewegen en vagina <p>uitscheidingsproducten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • speeksel • talg • tranen • transpiratie • urine • maagzuur. <p>neushaar trilharen in luchtwegen</p>	valt meerdere typen ziekteverwekkers aan	valt één type ziekteverwekker aan	
	afweer blijft gelijk na herhaalde infectie	afweer neemt toe na herhaalde infectie	
	<p>fagocytose:</p> <ul style="list-style-type: none"> • macrofagen • mestcellen • granulocyten • natural killer cellen • dendritische cellen  <p>dendritische cel</p> <p>antimicrobiële eiwitten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • complementeiwitten • interferonen <p>koorts</p>	<p>cellulaire afweer</p> <ul style="list-style-type: none"> • T-cellen (geactiveerd/killer) • T-geheugencellen  <p>geactiveerde T-cel</p>  <p>natural killer cel (NK-cel)</p>	<p>humorale afweer</p> <ul style="list-style-type: none"> • B-cellen • antistoffen • B-geheugencellen  <p>B-cel</p>  <p>antistoffen</p>

De eerste afweerlinie

a. Passieve, fysieke barrières.

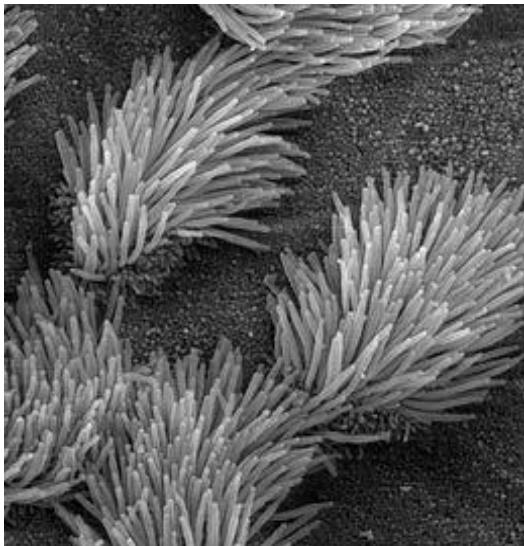
De eerste afweerlinie heeft als taak ervoor te zorgen dat bacteriën en virussen niet onze weefsels (de interne organen, het bloed) binnendringen. Micro-organismen komen meestal eerst op de huid terecht. Die vormt een blokkade waar ze niet doorheen kunnen. Als de huid is beschadigd, kunnen wondjes en schrammetjes wel toegang verlenen tot de rest van het lichaam.

Virussen, die aanzienlijk kleiner zijn dan bacteriën, kunnen in een enkel geval de huid wel penetreren. Als bacteriën terecht komen op de intacte slijmvliezen van bijvoorbeeld neus of mond kunnen ze er vanwege hun omvang niet doorheen. Daarentegen kunnen virussen door hun geringe afmetingen de slijmvliezen makkelijker passeren.

b. Chemische barrières

De huid en slijmvliezen vormen naast een fysieke barrière ook een chemische barrière.

Talg- en zweetklieren in de huid scheiden stoffen uit die zorgen voor een lage pH van de huid (pH tussen 3 en 5).⁴ De meeste bacteriën en virussen (pathogeen of niet-pathogeen), zijn niet bestand tegen dit zure milieu. Daarnaast voorkomen tranen, speeksel en slijm dat ongewenste partikels zich (gemakkelijk) kunnen nestelen op de slijmvliezen. Deze uitscheidingen (excreten) bevatten antimicrobiële stoffen⁵, zoals het enzym *lysozym*, dat de celwand van veel bacteriën afbreekt.



trilhaartjes op het longeepitheel

Wanneer een bacterie of virus op een slijmvlies terecht komt, bijvoorbeeld in de longen, kan het gevangen raken in het slijm op het longepitheel. Langzaam wordt dit slijm met behulp van trilhaartjes omhoog de longen uitgewerkt (zie de foto). Als het slijm met daarin de micro-organismen of virussen doorgeslikt wordt, komt het in het sterk zure milieu van de maag terecht. De meeste bacteriën en virussen worden door het maagzuur uitgeschakeld, zodat ze het darmkanaal niet kunnen bereiken. Soms weten pathogenen de eerste afweerlinie te passeren, bijvoorbeeld via een beschadigde plek op de huid of slijmvliezen. Niettemin kunnen sommige pathogenen, ondanks de ongunstige omstandigheden op de huid en slijmvliezen, overleven en desondanks het lichaam binnendringen. Ze krijgen dan te maken met de tweede afweerlinie.

Alvorens hierop door te gaan, is het allereerst nodig met een aantal begrippen vertrouwd te raken. Allereerst zal ik jullie alle cellen tonen die in ons bloed circuleren. Maar speciale aandacht krijgen de *witte bloedcellen*, daar zij een vooraanstaande rol spelen in onze afweer. Eerder hadden we het al over een vertegenwoordiger uit deze groep: de T-lymfocyt.

Aangezien het handiger is deze bespreking te laten aansluiten op de rest van het verhaal, laten we dit even liggen voor de volgende aflevering. We zullen er verstand van staan.

Arijan Porsius

20-08-2020

⁴ Weten we dit nog? De pH is een grootte (getal van 1-14) die de zuurtegraad aangeeft: hoe lager de waarde van de pH, des te zuurder; een pH kleiner dan 7 duidt op een zure omgeving; bij pH = 7 is het milieu neutraal; een pH groter dan 7 wijst op een basisch milieu.

⁵ Stoffen dus die micro-organismen te lijf gaan; in de apotheken staan de antibiotica die als geneesmiddelen worden ingezet.