

<http://hdl.handle.net/1765/112830>



# Nederlandse samenvatting





## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Het humaan immuundeficiëntie virus type 1 (HIV) infecteert afweercellen, voornamelijk CD4 T-cellen, in het menselijk lichaam. Zonder behandeling leidt dit tot een steeds ergere aantasting van de afweer. Het gevolg hiervan is dat mensen het acquired immune deficiency syndrome (beter bekend als AIDS) ontwikkelen. AIDS is het eindstadium van een HIV-infectie waarbij mensen zo weinig afweercellen hebben, dat ze ernstige infecties krijgen. Dit zijn specifieke infecties die alleen mensen met een slechte afweer kunnen krijgen, en mensen met een gezond afweersysteem niet. Uiteindelijk overlijden mensen aan deze infecties. Levenslang dagelijkse behandeling met medicijnen tegen HIV, ofwel antiretrovirale therapie, zorgt ervoor dat het virus onderdrukt wordt. Dit leidt tot herstel van de afweer, waardoor AIDS en overlijden aan de bijbehorende specifieke infecties voorkomen worden. De levensverwachting van een HIV-geïnfecteerd persoon is dan nagenoeg hetzelfde als die van een ongeïnfecteerd persoon. Verder is de kans op overdracht van HIV via seksueel contact en van moeder op kind heel erg klein bij mensen met een virus dat in het bloed door antiretrovirale therapie onderdrukt is. Hierdoor zijn mensen die het virus niet hebben, beschermd tegen het krijgen van een HIV-infectie. Naast virologische onderdrukking leidt antiretrovirale therapie ook tot vermindering van een ontstekingsreactie in het lichaam, veroorzaakt door HIV. Dit soort reacties kunnen onder andere vaatschade geven, en daarmee leiden tot bijvoorbeeld hart- en vaatziekten. Ook verkleint behandeling van HIV het risico op diverse kankersoorten.

HIV is een retrovirus. Dat wil zeggen dat het virus het eiwit reverse transcriptase bevat. Reverse transcriptase kan het genetisch materiaal van het virus, het ribonucleïnezuur (RNA), omzetten in desoxyribonucleïnezuur (DNA). Het eiwit integrase kan vervolgens viraal DNA in het humaan DNA in cellen inbouwen. HIV misbruikt vervolgens deze cel om nieuwe virusdeeltjes te maken, die in het bloed terecht komen. Deze nieuwe virusdeeltjes kunnen vervolgens weer nieuwe cellen besmetten. Op deze manier vermenigvuldigt HIV zich in het lichaam. Dit staat bekend als de replicatiecyclus van HIV. Verschillende stappen in deze replicatiecyclus kunnen we tegenwoordig remmen met antiretrovirale therapie.

Vijf vrijwel overlappende HIV-behandelrichtlijnen zijn wereldwijd het belangrijkste. De gemeenschappelijke aanbeveling van de richtlijnen is om alle mensen met HIV zo snel mogelijk te behandelen met een combinatie van drie antiretrovirale medicijnen. Dit wordt ook wel triple antiretrovirale therapie genoemd. De reden hiervoor is dat de genetische informatie van HIV snel kan veranderen doordat er mutaties optreden. Door mutaties wordt het virus ongevoelig (ook wel resistent genoemd) voor één of meerdere medicijnen tegen HIV. Hierdoor kan het virus weer ongeremd in het lichaam gaan vermenigvuldigen. Door HIV met een combinatie van verschillende antiretrovirale medicijnen te behandelen, is de kans op resistentie erg klein. Daardoor is de kans dat het virus in het bloed onderdrukt blijft, groot. De huidige triple

antiretrovirale therapie remt op twee verschillende manieren de replicatiecyclus. Momenteel wordt geadviseerd om twee remmers van het eiwit reverse transcriptase te combineren met een derde HIV-remmer die een ander onderdeel van de replicatiecyclus remt. Deze derde HIV-remmer kan ook een reverse transcriptase remmer met een ander aangrijpingspunt zijn, een remmer van het virale eiwit protease, dat het virus nodig heeft om tot een functioneel virusdeeltje te worden na het vrijkomen uit de cel, of een remmer van het virale eiwit integrase. Voor Westerse landen adviseren de richtlijnen nu een behandeling met een integraseremmer in combinatie met twee reverse transcriptase remmers. Omdat integraseremmers nieuw zijn, en weinig beschikbaar in armere landen, wordt in deze landen nog veelal een combinatie van twee reverse transcriptase remmers en een reverse transcriptase remmer met een ander aangrijpingspunt gebruikt.

Bij het starten van triple antiretrovirale therapie komt meer kijken dan alleen een zo goed mogelijke onderdrukking van het virus. Er dient ook rekening gehouden te worden met de beschikbaarheid van medicijnen in bepaalde delen van de wereld, de kosten van de medicatie, de bijwerkingen en het innamegemak. Een integraseremmer geeft hele goede onderdrukking van het virus, vaak beter dan andere HIV-remmers. Daarom gebruikt men bij voorkeur triple antiretrovirale therapie die een integraseremmer bevat. Daarnaast geeft triple antiretrovirale therapie met een integraseremmer weinig bijwerkingen en is het makkelijk in te nemen.

Hoewel de behandeling van HIV volgens de behandelrichtlijnen met triple antiretrovirale therapie leidt tot goede onderdrukking van het virus, is het onbekend of drie medicijnen voor alle HIV-geïnfecteerde mensen noodzakelijk zijn. Daarnaast zijn de risico's van het gebruik van integraseremmers bij mensen met AIDS of andere aandoeningen naast hun HIV-infectie nog niet zo goed bekend. De vraag is dus in hoeverre triple antiretrovirale therapie op deze patiëntencategorieën van toepassing is, en of er mogelijkheid of noodzaak is om bij individuele patiënten daarvan van af te wijken. Hierdoor zou hun behandeling nog beter, veiliger en minder belastend kunnen worden. Het doel van dit proefschrift is om met nieuwe kennis bij te dragen aan een optimale en veilige onderdrukking van HIV met nieuwe en bestaande antiretrovirale behandelingen, waarbij integraseremmers centraal staan.

Men probeert al heel lang om HIV met minder dan drie antiretrovirale medicijnen te behandelen. Dit heet versimpeling van therapie. Succesvolle versimpeling kan vele voordelen hebben, waaronder minder bijwerkingen, minder kosten en meer gebruiksgemak. Dit lukte niet met alleen reverse transcriptase remmers of protease remmers, doordat het virus in het bloed onvoldoende onderdrukt bleef. Daarnaast werd het virus te vaak resistent tegen deze middelen, en kwam het terug in het bloed. Als het virus terugkomt in het bloed doordat antiretrovirale therapie niet werkt, bijvoorbeeld door resistentie, wordt gesproken van virologisch falen.

Sinds een aantal jaar zijn de integraseremmers beschikbaar voor de behandeling van HIV. Er zijn twee groepen integraseremmers: de eerste en de tweede generatie. De tweede generatie integraseremmers zijn zeer krachtig in het onderdrukken van het virus, en resistentie tegen deze klasse ontstaat nauwelijks. Eén van de tweede generatie integraseremmers is dolutegravir. Tot nu toe lijkt de ontwikkeling van resistentie tegen dolutegravir nauwelijks mogelijk bij HIV-patiënten die dolutegravir als eerste integraseremmer gebruiken, dus zonder dat er eerder een eerste generatie integraseremmer gebruikt is. De gunstige eigenschappen van dolutegravir zouden het mogelijk kunnen maken om HIV-behandeling met triple antiretrovirale therapie te versimpelen tot alleen dolutegravir, dus zonder andere antiretrovirale medicijnen erbij. Dit noemen we monotherapie. In deel 1 van dit proefschrift onderzoeken we daarom of alleen dolutegravir voldoende is om het virus te onderdrukken. Behandeling met deze therapie vergelijken we met de gebruikelijke behandeling met triple antiretrovirale therapie.

In **hoofdstuk 2** vergelijken we in het DOLutegravir MONOtherapie voor HIV-1 onderzoek (DOMONO) de effectiviteit en veiligheid van dolutegravir monotherapie met die van triple antiretrovirale therapie bij 95 HIV-patiënten met een onderdrukt virus door triple antiretrovirale therapie. De helft van deze mensen stopte de triple antiretrovirale therapie en kreeg dolutegravir monotherapie, en de andere helft continueerde de triple antiretrovirale therapie. Gedurende het eerste half jaar was de mate van onderdrukking van het virus vergelijkbaar in beide groepen, maar daarna ontwikkelden maar liefst acht patiënten met dolutegravir monotherapie virologisch falen ten opzichte van nul patiënten met virologisch falen die triple antiretrovirale therapie gebruikten. Drie van deze acht mensen hadden een gemuteerd virus. Vanwege deze ontwikkeling hebben we de studie gestaakt. Wij vinden dat bij mensen met HIV, bij wie het virus onderdrukt is met triple antiretrovirale therapie, versimpeling door dolutegravir monotherapie niet geschikt is.

In **hoofdstuk 3** gaan we dieper in op deze gemuteerde virussen. In een verwant onderzoek hadden nog twee mensen virologisch falen tijdens dolutegravir monotherapie. Hun virussen, samen met de virussen van de mensen met virologisch falen uit het DOMONO-onderzoek, hebben we onderzocht. In totaal hebben we tien virussen onderzocht. Bij resistentie onderzoek bekijken we normaal gesproken een klein stukje virus dat codeert voor het integrase eiwit (het integrase gen). Hierin zoeken we naar mutaties. Het virus is echter groter en mutaties buiten dit stukje kunnen mogelijk ook van invloed zijn op de gevoeligheid van het virus voor dolutegravir. Daarom hebben we nu ook gekeken naar het virus buiten het integrase gen. Bij vier van de patiënten met virologisch falen ontwikkelde het virus tijdens monotherapie mutaties in het integrase gen die zorgen voor resistentie tegen integraseremmers. Uniek was dat bij één andere patiënt de mutaties op een zeldzame plek buiten het integrase gen werden gevonden. Dit is een nieuw resistentiemechanisme, dat nog nooit bij een virus in een HIV-patiënt aangetoond was. Dit impliceert dat bij virologisch falen de mutaties, die zorgen voor

resistentie tegen de behandeling, ook in andere delen van het virus kunnen optreden. De oorzaak van het virologisch falen met monotherapie berust mogelijk op het feit dat HIV nooit helemaal weg is uit het lichaam, ondanks antiretrovirale therapie. Het verstopt zich namelijk in zogenaamde reservoirs waar het gedurende jaren aanwezig kan zijn in vrijwel inactieve staat. In het reservoir kunnen ook virusdeeltjes zitten die al een mutatie bevatten. Wanneer zo'n virusdeeltje uit het reservoir actief wordt, lijkt monotherapie onvoldoende om de vermenigvuldiging te stoppen. Het is nu nog niet te voorspellen of en wanneer dit gebeurt, waardoor het onzeker is of de huidige en toekomstige behandelstrategieën met monotherapie tot goede virologische onderdrukking zonder ontwikkeling van resistentie kunnen gaan leiden.

In **hoofdstuk 4** zoeken we naar voorspellers van het virologisch falen in het DOMONO-onderzoek. Een belangrijke factor die we vonden, was de totale hoeveelheid genetisch materiaal van het virus in het lichaam: het HIV-DNA. Het HIV-DNA vormt een maat voor de grootte van het HIV-reservoir. Het HIV-reservoir is van belang, omdat een groter of actiever reservoir de kans op virologisch falen hoogstwaarschijnlijk vergroot. Virologisch falen in het DOMONO-onderzoek bleek gerelateerd aan een groter reservoir, een slechtere afweer, en een langere periode zonder behandeling met medicijnen na het stellen van de HIV-diagnose. Deze factoren houden verband met elkaar: des te langer er gewacht wordt met behandeling van HIV, des te groter het HIV-reservoir wordt, en des te meer de afweer wordt aangetast. Deze bevindingen onderschrijven dat de grootte van het reservoir en de staat van de afweer belangrijke voorspellers zijn van virologisch falen op monotherapie.

In **hoofdstuk 5** beschrijven we de effecten van een versimpeling van triple antiretrovirale therapie naar dolutegravir monotherapie op de metabole processen in het lichaam. Bijna alle deelnemers aan het DOMONO-onderzoek gebruikten voor hun versimpeling naar dolutegravir monotherapie het middel tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in hun triple antiretrovirale medicatie. TDF kan schadelijk zijn voor de nieren en voor de botsterkte. Aan de andere kant is een gunstig metabool effect van TDF dat het zorgt voor een lager cholesterol. Aangezien veel patiënten TDF stakten, verwachtten we dat de nieren en botsterkte zouden verbeteren, maar ook dat het cholesterol zou stijgen. Bij de deelnemers aan het DOMONO-onderzoek vonden we een verbetering van de nierfunctie, maar de waarden van de botsterkte, het cholesterol, de afweer en ontsteking in het lichaam bleven stabiel. De relatief gezonde studiepopulatie en de onderzoeksduur van slechts één jaar hebben mogelijk bijgedragen aan deze bevindingen.

Het gebruik van integraseremmer bevattende triple antiretrovirale therapie geeft een snelle daling van de hoeveelheid virusdeeltjes in het lichaam, en het leidt tot snel herstel van de afweer, sneller dan andere klassen medicatie. Deze effecten zijn helaas risicofactoren voor het optreden van een heftige afweerreactie. Deze afweerreactie staat bekend als het immuun reconstitutie inflammatoir syndroom (IRIS). IRIS kan optreden bij mensen die AIDS hebben

en bij wie de afweer plotseling snel herstelt. Van IRIS kunnen mensen erg ziek worden en zelfs overlijden. Vaak zijn ziekenhuisopnames of extra medicijnen noodzakelijk. De veiligheid van integraseremmer bevattende triple antiretrovirale therapie bij AIDS-patiënten wordt onderzocht in deel 2 van dit proefschrift.

In **hoofdstuk 6** wordt de relatie onderzocht tussen het starten van integraseremmer bevattende triple antiretrovirale therapie bij mensen met AIDS en het optreden van IRIS. In een groep van 672 AIDS-patiënten die startten met triple antiretrovirale therapie, hebben we onderzocht of zij IRIS ontwikkelden. Mensen die een integraseremmer startten, hadden inderdaad een verhoogd IRIS-risico ten opzichte van mensen die geen integraseremmer startten. Opvallend was dat dit vooral patiënten betrof die de eerste generatie integraseremmer raltegravir gebruikten, terwijl we dit bij dolutegravir en de eerste generatie integraseremmer elvitegravir niet vonden. We vermoeden dat dit resultaat wordt verklaard door andere verschillen tussen patiënten die deze medicatie gebruikten.

Voor 2016, toen integraseremmer bevattende triple antiretrovirale therapie nog niet door de behandelrichtlijnen aanbevolen werd, en dolutegravir nog maar net op de markt was, werd raltegravir alleen voorgeschreven aan HIV-patiënten die erg ziek waren. Deze patiënten hadden bijvoorbeeld lymfeklierkanker, tuberculose of hersenvliesontsteking door cryptococcon (cryptococcon meningitis) bij hun HIV. Bij deze aandoeningen moeten veel andere medicijnen voorgeschreven worden. Het is dan van belang om het risico op medicatie-interacties zo laag mogelijk te houden, en dat gaat het beste met een integraseremmer. In die tijd was dit doorgaans raltegravir. Mensen die het hoogste risico liepen op een IRIS kregen daarom ook het vaakst de integraseremmer raltegravir, en minder vaak een behandeling met een antiretroviraal medicijn uit een andere klasse. Hierdoor is een vertroebeling van de resultaten opgetreden. Daarnaast wordt de ontwikkeling van IRIS bij mensen die raltegravir kregen vermoedelijk verder versterkt door onbekende factoren. Of de eigenschappen van integraseremmers leiden tot meer of andere immunoreacties in vergelijking met andere HIV-remmers is nog onduidelijk. Vooralsnog lijken de nadelen niet op te wegen tegen de voordelen van integraseremmers bij AIDS-patiënten.

Triple antiretrovirale therapie moet in een substantieel aantal patiënten vroeg of laat wel eens onderbroken worden vanwege bijwerkingen. Integraseremmers worden altijd samen met reverse transcriptase remmers gebruikt. De reverse transcriptase remmers worden daarom veel gebruikt en kunnen ook bijwerkingen veroorzaken. In de klasse van reverse transcriptase remmers zijn drie belangrijke medicijnen beschikbaar: abacavir, TDF en tenofovir alafenamide fumarate (TAF). Deze middelen zijn allemaal in gelijke mate effectief, maar verschillen qua bijwerkingen. Het gebruik van abacavir kan leiden tot een ernstige allergische reactie, en is geassocieerd met hart- en vaatziekten bij bepaalde risicogroepen. Nierschade is een

belangrijke bijwerking van langdurig TDF-gebruik. TAF en TDF lijken erg op elkaar, allebei de middelen bevatten namelijk tenofovir. TAF en TDF zijn in gelijke mate effectief tegen het virus. Een belangrijke bijwerking van langdurig gebruik van middelen met tenofovir is nierschade. Omdat de dosering van TAF veel lager is dan die van TDF, hoeft minder TAF gebruikt te worden en treden de bijwerkingen van tenofovir minder op. TDF wordt niet alleen als behandeling van HIV gebruikt. Het voorkomt ook overdracht van HIV bij mannen die seks hebben met mannen, en kan gebruikt worden bij hepatitis B-infecties. De komende jaren zal TDF in grote delen van de wereld een veelgebruikt middel blijven, ondanks dat er soms betere alternatieven beschikbaar zijn. Om deze reden zullen de bijwerkingen van TDF een belangrijk probleem blijven. In het derde deel van dit proefschrift onderzoeken we of we de nierschade van TDF beperkt kunnen houden.

**Hoofdstuk 7** beschrijft onderzoek naar een bloedbepaling die mogelijk uit zou kunnen wijzen of mensen een verhoogd risico hebben om tijdens TDF-gebruik nierschade te ontwikkelen. Het inosine 5'-trifosfatase (ITPase) is een enzym dat onder andere betrokken is bij de afbraak van TDF in de cel. De meeste mensen hebben een normaal werkend ITPase, maar sommigen hebben een verminderde werking van het ITPase. Het stukje genetische informatie dat codeert voor ITPase heet het *ITPA* gen. Het is niet duidelijk in welke mate mutaties in het *ITPA* gen en de ITPase activiteit gerelateerd zijn aan schadelijkheid van TDF. HIV-geïnfecteerden met een normale ITPase-activiteit vertonen een iets grotere achteruitgang in nierfunctie tijdens TDF gebruik, maar ook een meer uitgesproken herstel na het staken ervan, ten opzichte van mensen met een verminderde ITPase activiteit. Er werd geen duidelijk verband gevonden tussen mutaties in het *ITPA* gen en het optreden en herstellen van nierschade door TDF-gebruik. Alhoewel het precieze werkingsmechanisme onbekend is, en er meer onderzoek moet volgen, zou ITPase mogelijk in de toekomst gebruikt kunnen worden om te voorspellen bij welke patiënten nierschade door TDF optreedt.

In **hoofdstuk 8** onderzoeken we of het vervangen van TDF door TAF- of abacavir-bevattende triple antiretrovirale therapie bij mensen met nierschade door TDF goede en vergelijkbare alternatieve behandelopties zijn. Bij mensen die naar TAF- of naar abacavir-bevattende triple antiretrovirale therapie switchen, stabiliseerde de nierfunctie in gelijke mate. TAF- en abacavir-bevattende triple antiretrovirale therapie lijken beide dus goede alternatieven voor TDF-bevattende triple antiretrovirale therapie, wanneer nierschade door TDF is opgetreden.

De inzichten die in dit proefschrift verworven zijn, worden samengevat en bediscussieerd in **hoofdstuk 9**. De belangrijkste conclusies van dit proefschrift zijn:

- i) dolutegravir is niet geschikt om als monotherapie het virus in het bloed onderdrukt te houden. Resistentie van het virus tegen integraseremmers treedt veelvuldig op bij mo-



notherapie en kan veroorzaakt worden door mutaties buiten het integrase gen. Het HIV-reservoir, evenals de staat van de afweer zijn bruikbaar als voorspeller van effectiviteit van HIV-behandeling tijdens versimpelingsstrategieën.

- ii) integraseremmer bevattende triple antiretrovirale therapie is veilig bij AIDS-patiënten zonder een duidelijke associatie met het ontwikkelen van IRIS.
- iii) ITPase enzym activiteit kan helpen bij het voorspellen en voorkomen van nierschade door TDF. Als er nierschade optreedt, dan zijn abacavir en TAF bevattende triple antiretrovirale therapie gelijkwaardig om te gebruiken om de toename van nierfunctieverlies te voorkomen.

Het doel van dit proefschrift is om met nieuwe kennis bij te dragen aan een optimale en veilige onderdrukking van HIV met nieuwe en bestaande antiretrovirale behandelingen met een focus op integraseremmers. Deze conclusies helpen om een betere HIV-behandeling op maat te leveren aan individuele personen die leven met een HIV-infectie.