

Een Nobelprijs voor de ontdekking van het hiv-virus.

Erik Briers

KEYWORDS: AIDS – HIV – NOBEL PRIZE – MONTAGNIER – BARRÉ-SINOUSSE – GALLO

HET HEEFT 25 JAAR GEDUURD VOORDAT DE ONTDEKKING VAN HET HIV-VIRUS ALS OORZAAK VAN AIDS MET EEN NOBELPRIJS WERD BELOOND. DAAR ZIJN DE MOEILIJKE EERSTE JAREN EN DE VETE TUSSEN MONTAGNIER, BARRÉ-SINOUSSE AAN DE ENE KANT EN GALLO AAN DE ANDERE KANT ZEKER NIET VREEMD AAN. OMDAT IEDEREEN VANDAAG BEHOORLIJK GOED OP DE HOOGTE IS VAN WAT HET HIV-VIRUS IS EN WAT HET VERMAG, NEMEN WIJ U TERUG IN DE TIJD NAAR DE PERIODE VAN DE ONTDEKKING EN WAT DAARAAN VOORAFGING.

1968, PARIJS, EUROPA EN DE REST VAN DE WERELD

1968, Parijs en de rest van Europa stonden een beetje in vuur en vlam, overal kwamen studenten en arbeiders op straat om te protesteren. De aanleiding van de Parijse protesten was nochtans behoorlijk snobistisch: de mannelijke studenten wilden ten alle prijze toegang tot de meisjeskamers. In ons eigen land waren er op dat moment andere problemen die op de voorgrond traden zoals de splitsing van de Leuvense universiteit die niet zonder problemen tot stand kwam. Maar wat heeft dit alles met het hiv-virus of AIDS te maken? Het is maar zoals je het bekijkt.

Het is eigenlijk best mogelijk dat er al in 1968 casussen van AIDS bestonden, zonder dat die daarom speciaal de aandacht trokken en in de statistieken terecht kwamen. Het is ook best mogelijk dat in deze periode de eerste casussen van hiv-overdracht plaatsvonden aangezien AIDS een latentietijd heeft die kan oplopen tot tien jaar en meer.

Toch is dit niet de reden waarom wij met het bijzondere jaar 1968 dit artikel starten, want 1968 was een scharnierjaar. Vóór 1968 was er de 'oude' wereld, waar mannen en vrouwen vooral in gescheiden werelden leefden, zeker de

jongere generaties. Aan de universiteiten was het nog gebruikelijk dat de meisjesstudenten (de porren) zich aan één kant van het auditorium ophielden (bij voorkeur links) en de jongens aan de andere kant, netjes van elkaar gescheiden. Jongens- en meisjesstudenten hadden hun eigen peda's en het vroeg om een inbrekersmentaliteit om tot in de kamer van een 'por' te geraken. Betrapt worden kon tot een zware sanctie leiden, voor zo ver 'zuster-portier' al niet manumilitaire had ingegrepen, met persoonlijke beschadigingen tot gevolg.

Na 1968 was de wereld bevrijd van zijn seksuele keurslijf. Dankzij de pil kon de vrouw vrij voor seks kiezen, zonder dat daar kinderen van moesten komen. Het nadeel daarvan was dat het enige voorbehoedsmiddel dat in het geniep werd gebruikt, het condoom, overbodig werd (geacht) als geboortecontrolemiddel. Zo verdween echter gelijktijdig de bescherming tegen seksueel overdraagbare ziekten.

1969, LOS ANGELES EN DE VERENIGDE STATEN

Even de oceaan over naar Los Angeles voor het festival van Woodstock. Hier werd muziek en vrije liefde naar een nooit

gezien en gehoord hoogtepunt gebracht. Alles moest mogen en kunnen. Voor het eerst waren er schuchtere pogingen om meer openheid te creëren rond homoseksualiteit en de eerste publieke acties ontstonden om homofilie aanvaardbaarder te maken.

1976, YAMBUKU EN ANTWERPEN

In 1976 voltrok zich een kleine ramp in de rurale streek Yambuku in het toenmalige Zaïre. Een moordende epidemie van een nog nooit geziene hemorragische koorts doodde de bewoners ongenadig en in hoog tempo. De dodentol liep op tot hoger dan 90% van de besmetten. Onder de doden waren ook Belgische missiezusters, waardoor ook België in de zaak geïnteresseerd was en enkele onderzoekers ter plaatse stuurde, zoals de toen nog jonge Dr. Peter Piot en Dr. Guido Van Der Groen. Zij zetten hun eerste stappen in midden-Afrika en leverden een belangrijke bijdrage in het vinden van de oorzaak van de kleine epidemie die naar de plaatselijke rivier werd genoemd: Ebolavirus.

Deze eerste stappen in midden-Afrika waren voor deze twee heren slechts de inleiding tot veel meer engagement in de bestrijding van nieuwe infecties in Afrika.

EEN PATHOGEEN HEEFT EEN VOEDINGSBODEM NODIG

Een pathogeen heeft steeds een voedingsbodem nodig. Van zodra die voedingsbodem uitgeput geraakt, sterft het pathogeen of moet het zich omzetten in een vorm (een spore bijvoorbeeld) die de tijd kan overbruggen tot er zich een nieuwe geschikte voedingsbodem aanbiedt. Neem nu het geval ebola, een vreselijk virus dat zijn slachtoffers met zulk een hels tempo doodt, zodat er nauwelijks tijd is om een nieuw slachtoffer te besmetten. Neem daarbij de gewoonte van de lokale bevolking in Afrika om bij een vreemde ziekte hun dorp en gemeenschap van de buitenwereld af te sluiten, waardoor de ziekte per definitie ingekapseld wordt. Voorwaarde is natuurlijk dat er geen andere vectoren aanwezig zijn. Deze maatregel zorgde er onder meer voor dat in 1976 ebola geen continent, noch de hele wereld overspoelde. Een agressief virus zoals ebola maakt zichzelf het leven in de mens als slachtoffer heel moeilijk.

Dat is ook zo voor het humane immunodeficiency virus (hiv). Dit virus kan alleen overleven binnen het cellulair systeem van de mens, *homo sapiens*. Heel ruw kunnen we het zo stellen: indien een mens geïnfecteerd wordt met hiv dan zal die,

indien niet verzorgd, na een bepaalde tijd behoorlijk ziek worden en aan die ziekte kunnen sterven. Als hij tussen besmetting en dood geen daden stelt waardoor het virus wordt doorgegeven aan een nieuw slachtoffer, is dit voor het virus een doodlopend straatje en *game over*.

Met enige gêne kunnen wij stellen dat in de wereld vóór 1968 het hiv-virus zich veel trager zou verspreiden over de wereld, dan in de wereld na 1968.

Laten we evenwel teruggaan naar onze tijdlijn.

1980, LOS ANGELES (USA)

Los Angeles was (en is nog steeds) een van de meest tolerante plaatsen van de Verenigde Staten met een grote populatie homoseksuelen met een eigen subcultuur. In die subcultuur hadden zij veelvuldige contacten met elkaar en bestonden er speciaal voor hen georganiseerde ontspanningsmogelijkheden. Er waren badhuizen en sauna's waar de mannen elkaar konden ontmoeten en waar ze bijna anoniem seks konden hebben. Met anoniem wordt bedoeld dat het aantal partners zo hoog opliep dat niemand zich bij benadering zijn sekspartners van de vorige maand nog kon herinneren. Uiteraard was de ene al actiever dan de andere. Die hoge graad van activiteit was ook duidelijk te meten aan de gezondheidstoestand van deze mannen. Na jaren van ongebreidelde seksuele activiteit hadden zij zowat elke seksueel overdraagbare aandoening uit het boekje, één of meerdere keren opgedaan.

Hierover schreef Michael Callen rond 1980 dat hij sedert 1973 meer dan 3.000 partners had gehad en dat hij minstens één of meerdere keren de volgende ziekten had gehad: hepatitis A en B, wat toen als non-A/non-B hepatitis werd omschreven, herpes simplex types I en II, genitale wratten, amoebiasis, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Shigella flexneria*, salmonella, syfilis, gonorrhoe, niet-specifieke urethritis, chlamydia, CMV, Epstein-Barr-virus (mononucleose) en cryptosporidiosis.

In het lijstje geen woord over hiv, want het was nog helemaal niet gekend. Maar enkele van de ziekten waaraan Callen leed, waren wel hoogst zeldzaam in de Verenigde Staten. Amoebiasis, bijvoorbeeld, was zeker niet endemisch, eerder uiterst zeldzaam. De artsen die een praktijk hadden met veel homoseksuele patiënten merkten reeds enkele jaren op dat er heel vreemde pathologieën voorkwamen in hun patiëntenpopulaties.

PNEUMOCYSTIS CARINII-PNEUMONIA (PCP)

Maar het kon nog vreemder. Regelmatig doken mannen op die op hetzelfde moment meerdere aandoeningen hadden, bijvoorbeeld een orale candida-infectie, een pneumonie en extreme magerte. Bij nader onderzoek vond men dan de eerste gevallen van een pneumonie veroorzaakt door *Pneumocystis carinii*, in acroniem PCP genoemd.

Pneumocystis carinii is de verouderde naam, vandaag noemt dit beestje (een protozoa) *Pneumocystis jirovecii*. De omschrijving van de ziekte als PCP of *Pneumocystis*-pneumonie blijft wel gangbaar.

Patiënten die met PCP werden opgenomen deden het bijzonder slecht. Er was wel een medicijn (pentamidine) dat rechtstreeks van het CDC werd bekomen, maar het werkte niet in deze gevallen, de patiënten stierven over het algemeen vrij snel. Het vreemde was dat een PCP-infectie in deze groep patiënten hoogst zeldzaam was en dat het helemaal niet seksueel werd overgedragen. Het was Dr. Mary Guinan die de bestellingen voor pentamidine moest opvolgen, die als een van de eersten vaststelde dat er iets aan de hand was. In de eerste vijf maanden van 1981 noteerde zij 30 bestellingen terwijl ze voordien in een gewoon jaar er slechts 15 noteerde (voor een gans jaar).

Dit was de eerste vaststelling van een probleem in een specifieke populatie. De PCP-patiënten waren bijna allemaal jonge homoseksuele mannen met veelvuldig wisselende partners. Bovendien waren ze zéér vermoeid, sterk vermagerd en hadden ze nog andere infecties. Uit bloedtesten bleek dat hun immuunsysteem compleet overhoop lag, het aantal T-cellen was sterk gedaald en de ratio's klopten niet.

Het rapport over de eerste 5 vreemde casussen werd door Gottlieb in *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR 1981 June 5;30:1-3) van 5 juni 1981 gepubliceerd waardoor alle artsen kennis konden nemen van dit nieuwe gezondheidsprobleem.

In het rapport werd eveneens aangegeven dat alle 5 de mannen gebruikmaakten van poppers (inadembare drugs).

KAPOSISARCOOM (KS)

Dr. Paul Volberding opende op 1 juli 1981 in het *San Francisco General Hospital* een gespecialiseerde kankerkliniek. Als pas afgestudeerde oncoloog was het opzetten van een nieuwe kliniek een hele uitdaging, het werd meer dan dat.

Eén van de eerste patiënten werd door collega's doorverwezen wegens de zeldzaamheid van zijn aandoening, hij

had namelijk Kaposi sarcoom. Deze huidkanker was in de Verenigde Staten uiterst zeldzaam en de zeldzame patiënten waren meestal ouderen. Maar de ziekte kwam wel met enige regelmaat voor in Afrika. Bovendien waren deze vormen van Kaposi sarcoom behoorlijk goed behandelbaar.

De doorverwezen patiënt in kwestie was een homofiele prostitué en zijn variant van de ziekte reageerde hoegenaamd niet op de gebruikelijke behandeling. Hij was evenwel niet het enige geval. Enkele dagen later publiceerde het CDC in MMWR van 4 juli 1981 (MMWR 1981 July 4;30:305-8) een overzicht met daarin 26 casussen in New York stad en in Californië waarvan alle patiënten deze zeldzame aandoening hadden en ze allemaal nog erg jong (26-51) waren. Van deze 26 patiënten waren er al 8 overleden aan deze kanker of aan een of andere infectie. Ze waren allemaal homo en op één Afro-Amerikaan na, blank.

In de periode van 1961 tot 1979 waren er in New York stad 3 gevallen van Kaposi sarcoom gemeld bij mannen van minder dan vijftig jaar oud. En nu waren er plots meer dan 26 en de teller bleef maar tikken.

In het rapport werden nog meer casussen van PCP (10 in Los Angeles) vermeld waarbij eveneens vastgesteld werd dat twee van deze patiënten ook Kaposi sarcoom hadden. In de nota's rapporteerde het CDC tenslotte ook nog dat 4 homoseksuele mannen in NYC ernstige infecties ontwikkelden en bovendien een sterk gestoord cellulair immuunsysteem hadden. Zij besloten: "Although it is not certain that the increase in KS and PCP is restricted to homosexual men, the vast majority of recent cases have been reported from this group. Physicians should be alert for KS, PCP and other opportunistic infections associated with immunosuppression in homosexual men." Eind 1981 werden ook de eerste rapporten gepubliceerd waarin andere patiënten dan homoseksuelen dezelfde symptomen vertoonden. Masur et al. (N. Engl. J. Med. 1981 Dec. 10; 305(24):1431-8) rapporteerden 11 casussen van PCP waaronder zeven drugsgebruikers, zes homoseksuelen en twee patiënten die in beide categorieën thuishoorden. Andere groepen kwamen ook in aanmerking voor dezelfde vreemde ziekten. Alleen waren er tot dan heel weinig vrouwen onder de slachtoffers.

WASHINGTON, 1981-1982

Op het Witte Huis resideerde op dit ogenblik president Reagan en hij wou er alles aan doen om de belastingen te laten dalen. Dat vergde aan de andere kant van de balans natuurlijk een duidelijke vinger op de knip, waardoor het geen

sinecure was om geld voor wetenschappelijk onderzoek vast te krijgen. Daarnaast was er wel een beweging die opkwam voor de rechten van de homo's en lesbiennes, maar dat lukte niet zo best. Al werden ze niet actief bestreden door de overheid, ze werden toch ook niet gesteund.. Ze werden hoogstens getolereerd.

Op dat ogenblik wilden enkele onderzoekers die door hadden dat er iets aan de hand was in de homopopulatie, daar onderzoek naar doen. Maar daar hadden zij geld voor nodig. Vragen om onderzoeksfinanciering voor een ziektebeeld dat blijkbaar alleen maar homo's trof, op een moment dat Reagan de belastingen wou verlagen, was tot mislukken gedoemd. Medewerkers van het CDC die informatie uit de eerste hand hadden, scharrelden een beetje geld bij elkaar. Op een totaal budget voor het CDC van 288 miljoen dollar (1981) konden zij met veel moeite, en nog meer met goede wil, 200.000 dollar bij elkaar krijgen.

EEN TUSSENSTAND, GRID...

Eind 1981 waren steeds meer artsen en gezondheidswerkers ervan overtuigd dat er een ernstig probleem op hun afkwam. Voorlopig kon men uit de gekende gegevens distilleren dat er mogelijk een nieuwe ziekte op ronde was die vooral homoseksuele mannen trof en werd gekenmerkt door bizarre aandoeningen zoals PCP, kaposisarcoom, langdurige vermoeidheid en groot gewichtsverlies en die in ruwweg de helft van de gevallen tot een snelle dood leidde.

De nieuwe ziekte werd aanvankelijk omschreven als, 'de homokanker, GRID (*Gay related immuno deficiency*), *gay compromise syndrome*' en nog van dat fraais. Het was ook de start van een soort haatcampagne tegen de homobeweging die redelijk gesloten was en waarvan dan ook weinig, buiten de seksuele exploten, gekend was. Voor sommige groepen was dit de wraak van God en maar goed ook, niemand geloofde dat godvrezende Amerikanen deze ziekte(n) ook konden krijgen. Over de oorzaken van deze nieuwe entiteit was er hoe genaamd geen eensgezindheid: men dacht aan het gebruik van inhaleerbare drugs (poppers), een immunologische overload door veelvuldige elkaar opvolgende ernstige infecties, een onderdrukking van het immuunsysteem door veelvuldig contact met sperma of natuurlijk *act of God*. Er waren er zelfs die aan een onbekend virus of ander micro-organisme dachten. Daarnaast kwamen ook de 'gebruikelijke' oorzaken voor, zoals een door de Russen gestuurd biologisch wapen of een uit een laboratorium ontsnapt organisme.

1982

Niets was opgelost, alleen nam het aantal bevreedende casussen in sneltreinvaart toe. Stilaan leerden de onderzoekers ook de homowereld beter kennen. Deze subcultuur had zijn eigen gebruiken en zelfs zijn eigen artsen die daarbuiten weinig patiënten hadden. Tot dan gingen men uit van redelijk kleine aantallen van wisselende partners (zoals gemiddeld in de heterowereld), maar de werkelijkheid was anders, zoals ook zij moesten toegeven. Het grote aantal en het stijgende aantal soa's bij homofiele mannen werd veroorzaakt door zeer grote aantallen wisselende partners in anonieme badhuizen en sauna's. Meer dan 100 en zelfs 200 partners in één jaar was hoe genaamd niet zeldzaam.

Uit de cijfers bleek ook steeds meer dat het om een seksueel overdraagbare aandoening zou gaan. Epidemiologen maakten ruwe modellen om de omvang van het 'probleem' in te schatten. Andrew Moss, verbonden aan de Universiteit van Californië, had voor San Francisco een berekening gemaakt. In San Francisco schatte men het aantal homoseksuele mannen op 70.000 (op een totale bevolking van 650.000). Moss vertrok van mannen die 300 contacten hadden per twaalf maanden, maar beperkte het aantal echt promiscue mannen tot 5% of 2.750 mannen (die onder hun contacten natuurlijk ook niet zo promiscue mannen telden). Die 2.750 leverden in vijf jaar 4.125.000 contacten op. Indien er van de 2.750 mannen slechts 10% bij de start besmet waren met de nieuwe ziekte zouden die nog 412.500 contacten totaliseren. Stel dat 1% van de contacten tot een overdracht leidde, dan leverde dat 4.125 besmette mannen op in een periode van 5 jaar in San Francisco. Op het moment dat deze eenvoudige rekensom werd gemaakt, totaliseerden de rapporten slechts een fractie van dit aantal. 1982 was ook het jaar waarin het (schijnbaar) gezonde deel van de bevolking zich begon zorgen te maken of ook zij deze gevreesde ziekte niet konden krijgen. Zolang het om een ziekte van een gemakkelijk te identificeren groep ging, was de vrees vooral groot in de groep van de gezondheidswerkers, zij die om professionele redenen in contact kwamen met GRID-patiënten. Maar dat zou gaan veranderen, de olievlek begon zich angstwekkend te spreiden. Eind 1982 zou het CDC voor het eerst aanbevelingen voor gezondheidswerkers bekendmaken: deze nieuwe entiteit moest zoals hepatitis B worden behandeld en het zou OK zijn.

1982, ANTWERPEN

In Antwerpen lazen de medewerkers van het Tropisch Instituut, waaronder Peter Piot, Guido Van Der Groen en anderen, natuurlijk dezelfde tijdschriften met dezelfde alarmerende berichten over kaposisarcroom en PCP. En dat zette hun wel aan het denken. Het team was behoorlijk actief in Afrika, onder meer in verband met seksueel overdraagbare aandoeningen. Bovendien kregen zij zowel in Afrika als in Antwerpen te maken met patiënten met vreemde ziektebeelden die voldoende geld hadden om de westerse artsen te betalen of om de trip naar België te maken. Zo had men in 1978 in het ITG te Antwerpen een Griek moeten verzorgen, die in de late jaren zeventig commercieel gevist had op het Tanganyikameer aan de Zairese kant. Hij was bijzonder ziek bij zijn aankomst en overleed een weinig later. Bij de autopsie werden vreemde vaststellingen gedaan en materiaal werd bijgehouden. De man was niet in staat om veel over zijn leven te vertellen, hij was in zijn late dertig en was gekoloniseerd door mycobacterium van een ongekend type. Dit had hem niet moeten doden. Naast deze visser had Piot vóór 1980 nog drie Zairezen verzorgd met vreemde ziekten waaronder PCP. Maar dit waren geen homoseksuelen.

Dit was retrospectief bijzonder verontrustend. Met de medische mogelijkheden die in Afrika beperkt waren, was er mogelijk een veel groter probleem in wording dat veel gelijkenissen vertoonde met de Amerikaanse GRID-gevallen, alleen waren dit homoseksuelen.

Als dit werd bevestigd, dan was dat heel slecht nieuws voor de rest van de wereld. Het betekende dat de nieuwe ziekte zich niet tot één groep van homoseksuele mannen en intraveneuze drugsgebruikers beperkte of op één continent bleef, maar iedereen kon bereiken en dat overall.

HET IMMUUNSYSTEEM GAAT PLAT

Er waren al vaststellingen dat er bij deze patiënten een probleem was met hun immuunsysteem, de vele (eventueel simultane) infecties waren slechts mogelijk indien het immunologische systeem van de patiënt niet meer werkte. Bij nadere studie bleek dat het antilichaamproducerend B-lymfocytenstelsel vrijwel correct functioneerde, maar de T-celtek was compleet in verwarring. En met de progressie van de ziekte werd de situatie steeds erger. Begin jaren tachtig was de kennis van het immunologisch systeem dankzij de FACS-toestellen (*Fluorescence activated cell sorters*) in een stroomversnelling geraakt. Men kende binnen de groep van de witte bloedcellen de T-cellen die men dankzij membraaneiwitten kon onderscheiden in twee subpopulaties: de T-helpercellen die gekenmerkt zijn door de aanwezigheid van de CD4-merker en de T-suppressorcellen, met op hun membraan CD8-merkers. Heel rudimentair zijn het de T-helpercellen die de aanval verklaren op vreemde indringers en zijn het de T-suppressorcellen die de vrede ondertekenen en de aanval afblazen. Bij patiënten die GRID-symptomen vertoonden, was de verhouding tussen de CD4 en CD8-cellen helemaal zoek en bovendien bleek dat het aantal CD4-dragende cellen afnam naarmate de ziekte verslechterde. Serum van deze patiënten kon geen enkel pathogeen meer opruimen.

Maar niemand had een uitleg klaar voor deze verschijnselen. Men dacht aan het in deze bevolkingsgroep veel voorkomende CMV, of aan een *overload* aan diverse micro-organismen, zelfs aan de gebruikte poppers, maar er was geen echte verklaring.

In de volgende Focus Diagnostica gaan we van GRID naar AIDS.

De bibliografie wordt aan het einde van het artikel gepubliceerd.

Focus-Conference

Spring Conference 2009

Chair – Apr. Biol. Robert Braekevelt
(OLV Ziekenhuis Waregem)

Tropical diseases ● Exotic hereditary disorders ● Quality assurance of tests on DNA chips ● MRSA, laboratory strategies and cost effectiveness ● The ageing brain ● e-Health and patient rights ● ...

21 April 2009

www.focus-conference.be

Congress Center Saint Guidon - Constant Vanden Stock®
Av. Théo Verbeecklaan 2, 1070 Anderlecht