AIDS Hiradó 10. évfolyam (1996)

Cikk:

1. szám

1. A HIV gátlása interleukin 16-al
2. A RANTES, a MIP-1* és a MIP-1* a legfontosabb CD8+ sejtek által termelt HIV-szuppresszor faktorok
3. A Ritonavir, egy HIV-proteáz-inhibitor biztonságosságának, farmakokinetikájának és hatékonyságának rövidtávú vizsgálata
4. A Ritonavir, egy HIV proteáz-inhibitor alkalmazása a HIV-1 infekció kezelésére. Elõzetes vizsgálat
5. A 3TC (lamivudine) I/II fázisú vizsgálata HIV-fertõzött, tünetmentes vagy enyhe AIDS-related complexben szenvedõ betegekben: a vírus-markerek tartós csökkenése
6. A HIV-fertõzéssel szembeni rezisztencia genetikusan meghatározott lehet
7. A HIV infekció visszafejlõdése 12 perinatálisan fertõzött gyermekben: klinikai, virológiai és immunológiai adatok

2. szám

1. A HIV egyre fokozódó genetikai variabilitása. A globális nyomon követés jelentõsége a diagnosztika, a kutatás és a prevenció szempontjából
2. A HIV-1 E szubtípusának többszörös behurcolása a nyugati féltekére
3. Különbözõ HIV-1 genetikai szubtípusok kimutatása az USA-ban
4. Új, nem B szubtípusú HIV-1 fertõzések Németországban
5. A HIV-1 tropizmusa a Langerhans sejtekhez összefüggésben áll a HIV heteroszexuális átvitelével
6. A fertõzõ betegségek és a rosszindulatú daganatok elõfordulásának változásai a HIV-infekcióban meghalt személyek között az Egyesült Államokban 1987 és 1992 között
7. A vér és vérkészítmények transzfúziójával kapcsolatos AIDS esetek elõfordulásának változásai Európában és az Egyesült Államokban 1985 és 1993 között

3. szám

1. A HIV sejtekbe való bejutásának kofaktora: egy hét transz-membrán szegmentumot tartalmazó fehérje klónozása
2. Az orvosnak a szerzett immunhiányos szindrómával kapcsolatban nyert tapasztalatai, mint a beteg túlélését meghatározó tényezõ
3. Szikével ejtett sérülés és HIV infekció egy sebésznél
4. A HIV reverz transzkriptáz 3TC által szelektált mutánsának megnövekedett másolási pontossága
5. A lorivide, lamivudine és zidovudine hármas kombinációjával HIV fertõzött betegekben végzett elõzetes vizsgálat virológiai és immunológiai analízise
6. A primer HIV-fertõzés: Új orvosi szükséghelyzet?
7. A pávián graft nem tapadt meg, de a beteg testsúlya gyarapszik

4. szám

1. Beszámoló a XI. Nemzetközi AIDS Konferenciáról - epidemiológiai szemszögbõl
2. Beszámoló a XI. Nemzetközi AIDS Konferenciáról, 1996 július 7-12, Vancouver, Kanada
3. A HIV fertõzés immunológiája a XI. Nemzetközi AIDS konferencián
4. Beszámoló a XI. Nemzetközi AIDS Konferencia legfontosabb terápiás eredményeirõl
5. II. Nemzeti AIDS Konferencia (meghívó)

5. szám

1. Az ifjúság mint célcsoport és az ifjúság körében végzett AIDS ellenes tevékenység értékelése, mint "sikertörténet" a XI. Nemzetközi AIDS Konferencián 1996 júliusában Vancouverben
2. AIDS Világkonferencia a "One World. One Hope" jegyében. (Vancouver, 1996. július 7-12.)
3. Új irányelvek a foglalkozással kapcsolatos HIV expozícióval kapcsolatban
4. A génekben rejlik a HIV-fertõzés iránti rezisztencia
5. A szérumban mért HIV-1 RNS szintek és az AIDS kifejlõdéséig eltelt idõ közötti összefüggés a Multicentrikus Hemofilia Cohort Vizsgálatban
6. A vírus klirensz kinetikája a plazmában, a perifériás vér mononuclearis sejtjeiben és a nyirokcsomókban
7. HIV/AIDS Magyarország, 1996 szeptember 30.(táblázatok)

6. szám

1. A szexuális magatartás változásai és HIV infekciók csökkenése thaiföldi fiatal férfiak között
2. A HIV-1 fertõzés iránti rezisztencia a tartósan szeronegatív,a kenyai Nairobiban élõ prostituáltak között
3. A HIV infekció prevalenciája az Egyesült Államokban 1984 és 1992 között
4. Zidovudine-rezisztens HIV-1 prevalenciája gyorsan progrediáló HIV betegségben
5. HIV-1 átvitel emberi harapás által
6. A CD4+ sejtszám javulása alkohol-elvonás után HIV-pozitív alkoholista betegekben

A 3TC (lamivudine) I/II fázisú vizsgálata HIV-fertőzött, tünetmentes vagy enyhe AIDS-related complexben szenvedõ betegekben: a vírus-markerek tartós csökkenése

Cikk: Ingrand D. és mtsai. - AIDS 9, 1323, 1995

Több 2'3'-dideoxynucleotide analóg szert (zidovudine, ddI, ddC) is alkalmaznak a HIV-fertőzöttek kezelésére, az e szerekkel végzett terápia azonban a betegek jelentős részében súlyos mellékhatásokat idéz elő. Ezért szükség van olyan hatékony HIV-gátló szerekre, amelyek kevésbé toxikusak akár egymagukban, akár kombinációs kezelés formájában alkalmazva. A GlaxoWellcome 3TC-nek vagy lamivudine-nak nevezett készítménye, az új, szintetikus nucleoside analóg, amely kémiailag abban különbözik a 2'3'-dideoxycitidinből, hogy a ribóz gyűrű 3' pozíciójába egy kénatomot vittek be. A 3TC 5'-trifoszfát származéka a többi nucleoside analóghoz hasonlóan gátolja a HIV-1 reverz transzkriptáz enzimjét, megakadályozva a vírus RNS-ről készülő DNS-lánc felépítését (lánc-terminátor). A 3TC hatékonyan gátolja a HIV-1 és HIV-2 replikációját, és a zidovudine-rezisztens törzsek ellen is hat. A 3TC könyvesen kevésbé toxikus különböző T sejt és haemopoieticus sejtvonalakon, mint a zidovudine vagy a ddC, így várhatóan terápiás indexe is magas. Ezért rövid idő alatt megkezdődött a szer klinikai kipróbálása. Az I. fázisú vizsgálat szerint a 3TC jól szívódik fel a gyomor-bélcsatornából, és a betegek a szert jól tolerálták.

Szerzők egy III fázisú vizsgálatot indítottak olyan HIV-betegekben, akik még tünetmentesek voltak, vagy az AIDS-related complex (ARC) enyhe formájában szenvedtek. Jelen cikkben a vizsgálat virológiai eredményeit mutatják be.

A vizsgálatban résztvevő betegeket Franciaország, az Egyesült Királyság és Hollandia 3 kórházában keresték. Olyan 18 éven felüli HIV-betegeket választottak a vizsgálathoz, akiknek CD4+ sejtszáma 400/m l-nél kevesebb volt. A 100/m l-nél magasabb CD4+ sejtszámú betegek közül csak azokat vették be a gyógyszer kipróbálásába, akiknek p24 antigén-szintje legalább 60 pg/ml volt. A betegeknek az egyéb antivirális szerekkel való kezelést az első laboratóriumi vizsgálatok elvégzése előtt 21 nappal abbahagyták.

A 3TC-t hat különböző dózisban alkalmazták, 15-15 beteg kapott 0,5, 1, 2, 4, 8, illetve 12 mg/kg 3TC-t napi két adagra szétosztva. Egy kiselőbi szakaszban, 14 további betegnek napi 20 mg/kg dózisban adagoltak a szert.

A virusemia mérésére irányuló mérések, a betegek perifériás vér mononuclearis sejtjeinek (PBMC) különböző mennyiségét egy HIV-szeronegatív donor phytohaemagglutininnel stimulált PBMC-vel tenyésztették együtt, és mérték az ezekben a kokultúrákban termelődő vírus mennyiségét. A kapott értékeket median szövetkultúra infektív dózis/106 PBMC értékekben fejezték ki. Meghatározták ezenkívül a HIV-fertőzött sejtek arányszámát is a betegek vérében és megmérték a szérum HIV-1 RNS szintjét is egy speciális, un. nested PCR eljárás alkalmazásával. A szérumban meghatározták a szabad és az immunkomplexben lévő p24 antigén szintet is.

Eredmények
Mivel a gyógyszerkipróbálást nem randomizált módon végezték, könyvesen, bár legtöbbször statisztikailag nem szignifikáns különbségeket észleltek az egyes dózisokkal kezelt betegek csoportjai között a demográfiai és laboratóriumi adatokban.

A betegek 24 hétig kaptak a 3TC különböző dózisait. A HIV-1 RNS szintet az összes betegben a 4., 8. és 16. héten mérték. A szint jelentősen csökkent a 3TC kezelés hatására és tartósan alacsony maradt az egész vizsgálati periódus során (a 12. héten még a betegek 68%-ában a kimutatói érték 50%-ánál alacsonyabb értékeket mértek), bár a legtöbb dózis alkalmazásakor a legalacsonyabb HIV-1 RNS szinteket a 4. és a 8. héten észlelték. A magasabb dózisokkal kezelt betegekben az RNS-szint csökkenése kifejezettebb volt, bár statisztikailag szignifikáns dózis-válasz összefüggést nem tudtak kimutatni. Hasonló eredményeket kaptak a p24 antigén szintre vonatkozóan is.

A Franciaországban kezelt 38 beteg esetében a HIV-fertőzött sejtek HIV-1 szintjét a kezelés 4. és 24. hetében is meghatározták. A 4. hétre ennek az értéknek a statisztikailag szignifikáns csökkenését észlelték, amely a nagyobb dózisokkal kezelt betegek esetében a 24. hétre is fennmaradt.

Megbeszélés
Szerzők három különböző eljárással is igazolni tudták, hogy a 3TC tartósan csökkenteni képes a HIV-1 mennyiségét a kezelt betegek vérében. Ez egyúttjárt a beta2-mikroglobulin és a neopterin szintek csökkenésével is. A hatás mértéke kb. azonos volt a zidovu-dine-al kezelt betegekben észlelttel. Érdekes módon, bár mind in vitro, mind in vivo igen gyorsan kialakultak a 3TC-rezisztens vírus-variánsok, a szer kedvező, a virusmennyiséget csökkentő hatása legalább is részben, továbbra is fennmaradt. Szükségesnek látszik ezért a 3TC kezelés hatásának, illetve a rezisztencia kialakulása és a vírus patogenitása közötti összefüggéseknek a további vizsgálata.

A CD4+ sejtszám javulása alkohol-elvonás után HIV-pozitív alkoholista betegekben

Cikk: Pol, S és mtsai. - AIDS 10, 1293, 1996

A HIV-szeropozitív betegek egy jelentős hányada alkoholista, különösen azokkal fordul ez elő, akik kezdetnek az intravénás kábítószerezésről, és e helyett alkoholizálásra tértek át. In vitro az alkohol növeli a HIV replikációt estvetkezőirában.

Szerzők célja az volt, hogy megbizonyosrak. az alkoholtiákban az alkohol elvonás befolyásolja-e a CD4+ sejtszámot. 19, az osztályokra (pártni Necker Kórház hepatológiai osztályai) egymás után felvett alkoholistában végzették el a vizsgálatot. Közülük 11 HIV-szeropozitív, 8 HIV-negatív volt. A két csoport napi alkoholfogyasztásában (191 ' 81 g, ill. 167 ' 65 g), ill. alkoholizálásának időtartamában (8,4 ' 4, ill. 9.5 ' 4.6 év) jelentős különbség nem volt. A HIV szeropozitív alkoholisták CD4+ sejtszáma 404 ' 229/m l, a szeronegatívoké 1404 ' 628/m l volt. A teljes alkohol megvonás a HIV-szeropozitív csoportban 41%-kal növelte a CD4+ sejtszámot, a 11 beteg közül 9-ben jelentős mértékű emelkedés következett be. Ezzel szemben a megvonás után a HIV-vel nem fertőzött alkoholistáknak sem az abszolút CD4+ sejtszáma, sem a CD4+ sejtek százalékaránya nem változott szignifikánsan.

Hasonló eredménynyel végződött egy, HCV fertőzött alkoholistákban végzett vizsgálat, amely szerint a mérsékeltebb ivókhez hasonlóra az alkoholistákban a HCV virusmia mértéke lényegesen magasabb volt, amely az alkohol-elvonás után csökkent. Szerzők is tisztában vannak azzal, hogy a HIV-virusmia mérésére kifejtett vizsgálatra szükség lenne a HIV-fertőzöttekben is.

Eddigi eredmények alapján is indokoltnak tartják azonban a szerzők azt, hogy minden HIV-fertőzöttnél fel kell mérni az alkohol fogyasztás mértékét, és az alkoholistáknak feltétlenül az elfogyasztott alkohol mennyiség csökkentését kell tanácsolni.

A HIV egyre fokozódó genetikai variabilitása. A globális nyomon követés jelentõsége a diagnosztika, a kutatás és a prevenció szempontjából.

Cikk: Hu D.J. és mtsai. - JAMA 275, 210, 1996

Szerzők szerint a HIV a legfontosabb a XX. században újonnan jelentkezett fertőző kórokozó ágensek közül, amely 1981-ben történt felismerése óta világjárványt idézett elő. A HIV fertőzés szétterjedése a világon folytatódik annak ellenére, hogy a kórokozót aránylag gyorsan azonosították, kidolgozták a diagnosztikai teszteket és az antiretrovirális kezelési módokat, és megismerték a HIV-infekció elkerülésének lehetőségeit.

A HIV egyik jellemző tulajdonsága nagy mutációs rátája és a vírus ebből következő egyre fokozódó genetikai változékonysága. Ez számos esetben már olyan törzsek megjelenését eredményezte, amelyekkel történt fertőzések a jelenleg használt antitest-szűrési módszerekkel nem voltak kimutathatók. Az ilyen gyorsan változó vírusok esetében elengedhetetlen az egész világra kiterjedő surveillance rendszer kialakítása, amely magába foglalja a kutatást is.

A HIV gyors mutációja és nagymértékű genetikai változékonysága
A HIV vírusok igen gyors termelődése és eliminációja miatt a vírus genetikai változékonysága extrém módon nagy, és a fertőzöttek szervezetében nagymennyiségű vírus van jelen az infekció egész időtartama alatt. Még egyetlen fertőzött egyén szervezetében is többé-kevésbé eltérő HIV-variánsok egész serege (un. quasi-species) található. A változatosság elsősorban a HIV env, a burokfehérjéket kódoló génjét érinti. A genetikai változások a legkönnyebben a gp120 un. C2V3 régiójában követhetők. E régió szekvenálása segítségével a HIV-1 törzseket szubtípusokra lehet osztani. A HIV-1-et jelenleg két nagy csoportra, az M (major) és az O (outlier) típusokra osztják. Az M típuson belül eddig 8 szubtípust (genitípust, clade-t) írtak le, melyeket A-tól H-ig betűkkel jelölnek. A kilencedik, I-vel jelzett szubtípust a közelmúltban fedezték fel. Az O típuson belül ilyen felosztás eddig még nem született, de az imént törzsek e csoporton belüli is jelentősen különböznek egymástól. A szubtípusok szerinti felosztás a klinikjelvilágban várhatóan még igen sokat fog változni, a jelenlegi felosztás mindenképpen csak ideiglenesnek tekinthető.

A következő oldalon található ábrán a HIV-1 szubtípusok és a HIV-2 földrajzi eloszlása látható az eddig elemzett izolátumok osztályozása alapján. Mivel ez az osztályozás csak a vírus env és gag génjei egyes részeinek szekvenálás alapul, továbbá azért, mert nem zárható ki a törzsek közötti rekombináció és a különböző törzsekkel történő együttes fertőzés sem, nagy valószínűséggel a térképen jelzett adatok is jelentősen módosulnak majd a jövőben.

A HIV szubtípusok járványtanya és eloszlása
A világon eddig izolált és karakterizált HIV vírustörzsek V3 szekvenciának adatait a Los Alamosi AIDS Adatbázisban gyűjtik össze. Ez 707 törzs adatait tartalmazta a cikk megírásának idején, ezek közül 338 (48%) B, 124 A, 73 D, 65 E, 41 F, 40 C, 8 G, 2 H, 3 pedig O szubtípusú volt; 13 törzset eddig nem sikerült egyik szubtípusba se besorolni. Mivel azonban az izolált törzsek representativ volta az adott területre vonatkozóan meglehetősbetősebb, nagy szükség van olyan szisztematikus virusgyűjtések megindítására, melyek során nagyszámú izolátum karakterizálása történik majd meg. Több ilyen vizsgálat is folyamatban van. A WHO 1998-ban indította meg azt a vizsgálatsorozatot, melynek célja a HIV genetikai és antigenizációbeli variációinak a HIV-vakcinációi szempontjából történő elemzése. Igen lényeges a HIV genetikai változásainak nyomon követése azért is, hogy idejében fel lehessen deríteni az O szubtípusba tartozó vagy az eltől is eltérő törzsek által okozott és a jelenleg használt teszteknél nehezen kimutatható HIV-1 infekciókat.

Az USA-ban izolált HIV-1 törzsek túlnyomó többsége a B szubtípusba tartozik, azonban egyre több esetben észlelik a más szubtípusba tartozó törzsek behatolását Európa- és Dél-Amerikába. (I. a következő 2 cikket). Igen lényegesek a Thaiföldön tett megfigyelések, ahol a molekuláris epidemiológiai vizsgálatok szerint két különböző járvány is zajlik párhuzamosan, az egyiket az E, a másikat a B szubtípus okozza. Ilyen molekuláris epidemiológiai analízis segítségével igazolták a különböző HIV-1 szubtípusok párhuzamos jelenlétét Kelet-Európában, Indiában, Brazíliában és Kínában.

Diagnosztika, a vírus kimutatása és a szűrővizsgálati stratégiák
A jelenleg használt diagnosztikai tesztek elsősorban a B szubtípusú, Észak-Amerikában és Európában izolált törzseken alapulnak. Ezért e tesztek érzékenységét az M csoportba tartozó nem B, ill. az O csoportú törzsek detektálására folyamatosan újra kell értékelni. Ez a követelmény vonatkozik a fejlődő országokban igen gyakran használt gyorstesztekre is. Fel kell készülni arra, hogy (mint ez a múltban a HIV-2 és az O szubtípus identifikálása után már megtörtént) a diagnosztikus és szűrővizsgálati laboratóriumokban is jelentős mértékben kell a specifikus kimutatásban részt vennie, de igen fontos kutatási téma azoknak a módszereknek a kidolgozása, amelyek segítségével a különböző szubtípusokkal történő fertőzés egyszerűen megkülönböztethető. Ilyen ellenes szerológiai, szubtípus-specifikus, antigénkötő szintetikus peptideket használó ezután immunassayk már léteznek, és többnyire alkalmasnak is kerülnek. A szubtípusok pontosabb meghatározása azonban csak a genetikai eljárások segítségével lehetséges. Ezt elsősorban a PCR reakciót felhasználó módszerekkel végzik, amelyek azonban még drágák és időigényesek. Feltétlenül szükséges ezért olyan hatékony eljárások kidolgozása, amelyek segítségével kiválaszthatók a további, genetikai módszerekkel végzett analízist igénylő törzsek.

A genetikai változások nyomon követése, mint egyes kutatások kiindulópontja
A különböző szubtípusok összehasonlítása tisztázhatja a HIV genotípus és fenotípus variánsai, illetve a vírus infektivitása, patogenitása és a terápiás és vakcinációs adott válasza közötti összefüggéseket.

A vírus átvitele és infektivitása
A molekuláris epidemiológiai vizsgálatok felhasználhatók az adott közösségben dominánsi terjedési mód, illetve az egyes esetek közötti esetleges epidemiológiai kapcsolat tisztázására. Így igazolták pl. ezt, hogy egy HIV-fertőzött fogorvos kezelés során megfertőzte hat betegét (l. AH 5/7 szám, 1991).

Az egyes típusok és szubtípusok fertőzőképessége orvosi különbségek egymástól. Így pl. jól ismert, hogy a HIV-2 infekció szexuális úton való átvitelének valószínűsége lényegesen alacsonyabb, mint a HIV-1-é. A HIV-1 szubtípusok közül a legújabb epidemiológiai és laboratóriumi vizsgálatok szerint az E (és a C) szubtípus fertőzőképessége a heteroszexuális aktus során szignifikánsan magasabb, mint a B szubtípusé (l. Soto-Ramirez és mtsai. cikkét az AH jelen számában). E téren is feltétlenül további szisztematikus vizsgálatokra van szükség.

Pathogenezis
Igen sok adat bizonyítja, hogy összefüggés áll fenn a HIV-1 törzsek fenotípusa (in vitro növekedési rátája, syncitiumképző aktivitása, egyes sejttípusok iránti affinitása), ill. a HIV-betegség progressziója között az e törzsekkel fertőzött egyénekben. E vizsgálatok túlnyomó többségét B szubtípusú törzsekkel végezték, az egyéb szubtípusokkal csak a közelmúltban kezdődtek hasonló vizsgálatok. Ma még nincs adatunk arra vonatkozóan, hogy az egyes HIV-1 szubtípusokkal fertőzöttekben gyorsabb-e a betegség progressziója, mint a más szubtípusokkal történő infekció esetén.

A vírusok rezisztenciája a terápia iránt
A különböző vírusgátló szerekkel történő kezelés - mint ez jól ismert - az ezzel a szerrel szemben rezisztens törzsek kialakulásához vezet. Ezek a gyógyszerrezisztens törzsek egyik emberről a másikra átkerülhetnek, az így fertőződött egyének "elsődlegesen" rezisztensek lesznek az adott szerrel szemben. Ezért a jövőben valószínűleg szükség lesz a drog-rezisztens HIV törzsek terjedésének nyomon követésére is, mint ez a gonorrhoea, tuberculosis és a malária esetében már most is folyamatban van.

Vakcinák
A legtöbb kísérleti vakcina B szubtípusú törzseken alapszik. Minthogy az oltóanyagok hatékonysága törzs és szubtípus specifikus, ezeknek a vakcinákmak az alkalmazása azokban az országokban, ahol többféle, nem a B szubtípusba tartozó törzs van jelen, az oltások hatástalanságát okozhatja. A vakcinák alkalmazása és az eredmények értékelése csak akkor lehetséges, ha a vírusvariánsok kifejlődésének nyomon követése és a variánsok elemzése is megtörténik.

Kiszolgált és kitthagyásnál surveillance-hálózat kiépítése
Jelenleg a HIV szubtípusokra vonatkozó adatok elsősorban nem a járvány nyomon-követés céljából végzett vizsgálatokból származnak. A fent felsorolt okokból igen lényegesnek látszik egy globális surveillance hálózat kiépítése a HIV molekuláris epidemiológiai nyomon követése céljából. A hálózat működésének alapja az lenne, hogy különböző mintkócsoportba tartozók populációból inicializált és analizálják a representativ HIV törzseket, és ennek segítségével meghatározzák, hogy az adott populációban mely szubtípusok dominálnak. Az ilyen hálózat kiépítése hatékony, de actanyag kevésnek költséges stratégiát igényel. E stratégia elemei szerzők szerint a következők kell, hogy legyenek:

1). A járványügyi nyomon követés céljára különböző eljárások használhatók elvileg:
a) a más célból izolált HIV törzsek és a velük kapcsolatos információk összegyűjtése és elemzése,
b) A véradók ratin szűrővizsgálata során nyert minták és adatok analízise,
c) kerecztmetszeti vizsgálatok STD klinikákon, kórházakban, stb. és
d) magas HIV kockázatú csoportokban (prostituáltak, iv. kábítószer élvezők) végzett prospektív vizsgálatok. A részletesen kidolgozhez képest a leghatékonyabbnak az utolsó eljárás látszik. Ennek segítségével értékes adatok nyerhetők azokban a populációkban, ahol a HIV már hosszabb ideje előfordul, és így lehetőség volt az új genetikai variánsok kialakulására. Hatékony lehet ugyanez az eljárás azokban az országokban is, ahol a HIV járvány nemrég alakult ki és ezért egy időben többféle HIV-1 szubtípus megjelenése is várható. A vizsgálatokat csak folyamatosan és hosszú ideig érdemes végezni, mert csak ez teremti meg a lehetőséget a különböző törzsek gyakoriságában történő változások regisztrálására.

2). A másik fontos stratégiai elem olyan hatékony laboratóriumi eljárások kidolgozása, amelyek alkalmasak az átlagosnál jelentős mértékben eltérő és így az általánosan használt tesztekkel nehezen kimutatható törzsek detektálására. E célokra olyan egyének szérummintáival érdemes vizsgálatokat végezni, akiknek tünetei hasonlóak a HIV-betegség szimptomátkor, de a HIV-ellenanyag tesztekben negatív vagy bizonytalan eredményt adnak.

3). A szűrővizsgálati kiteket folyamatosan tesztelni kell egy állandóan korszerűsített, az ismert M szubtípusokról genetikailag vagy földrajzilag eltérő törzsekkel fertőzött egyének szérumából összeállított, panellel szemben.

4). Igen lényeges az is, hogy az adatokat időben jelentsék, összegyűjtsék és analizálják. Erre a célra a Los Alamosi AIDS Adatbázis vagy más hasonló adatbázisok a legalkalmasabbak. Az elemzett adatokat és az ezekből levonható következtetéseket folyamatosan el kell juttatni a szakértőkhöz a szokásos írásbeli és szóbeli csatornákon (kongresszusok, szakfolyóiratok) keresztül. Igen lényeges a lakosság időben történő és pontos informálása is. Ez elősegítheti a politikusok figyelmének felhívását a HIV változékonyságából eredő veszélyekre. Csak akkor lehetséges a globális surveillance-hálózat megszervezéséhez szükséges anyagi források biztosítása, ha ehhez megvan a szükséges társadalmi és politikai támogatás.

A HIV fertõzés immunológiája a XI. Nemzetközi AIDS Konferencián

Cikk: Füst György dr. - (SOTE III. Belklinika)

A NAB támogatásával részt vettem a Vancouverben tartott XI Nemzetközi AIDS Konferencián. A konferencián - ellentétben a legutóbbi néhánnyal, amelyeket a fokozott várakozás utáni csalódás jellemzett - a megalapozott optimizmus uralkodott, elsősorban a terápiás lehetőségekben bekövetkezett forradalmi fejlődés és néhány új alapkutatási eredmény miatt.

Sajnos immunológiai szempontból nem lehettünk tanúi ilyen látványos haladásnak, bár jelen beszámoló (melynek tárgya az AIDS immunológiája a vancouveri konferencia tükrében) is tartalmaz majd sok érdekes és részben biztató eredményt. Három témakörre szeretném a jelentést koncentrálni: a HIV vakcináció és az immunológiai terápia kérdéseire, valamint az immungenetikai faktorok szerepére a HIV-betegség progressziójában.

A HIV-vakcináció jelene és jövője

Első pillantásra úgy tűnik, hogy a HIV terápia látványos fejlődése az oltóanyagok kidolgozásra tett erőfeszítéseket feleslegessé teszi. Minden, a vakcinációval foglalkozó előadó, és a megnyitó és összefoglaló üléseken felszólalók is hangsúlyozták, hogy ez teljesen téves felfogás. A HIV betegség kezelése (még abban az esetben is, ha minden ezzel kapcsolatos remény valóra válik) csak a fejlett országok fertőzöttjei részére jelenthet megoldást. A hatásos kombinált terápia ugyanis jelenleg olyan sok pénzbe (személyenként kb. évi 10 000 USD) kerül, hogy ez a fejlődő országok HIV-fertőzöttjei részére (tehát a napi 7500 újonnan fertőződő ember közül kb. 6500-7000 számára) elérhetetlen lesz. Ebből egyértelműen következik, hogy a primer prevenció mellett az egyedüli megoldás csak a vakcináció lehet. Abban tehát, hogy a HIV-vakcinációval kapcsolatos kutatásra szükség van, senki sem kételkedett. Sőt többen is hangsúlyozták, hogy az AIDS kutatásra költött összegeken belül növelni kell az oltóanyag-kutatásra fordított támogatás részarányát.

A HIV oltóanyag-kutatás fontosságát a konferencia programja is tükrözte. A négy plenáris ülés vitájának egyikét (minden ülésen egy ilyen vita-párbajt tartottak) annak a kérdésnek szentelték, hogy a HIV-vakcinák III. fázisú, hatékonysági vizsgálatát meg kell-e előzze a vakcinációval

kapcsolatos további alapkutatás. A vita két résztvevője: a konferencia és az AIDS kutatás egyik új sztárja, Dr. John Moore (Aaron Diamond Research Center, New York), aki szerint igen, szükségesek az alapkutatások, és Dr. Edward K Mbidde (Uganda), aki szerint minden további kutatás nélkül azonnal el kell kezdeni a hatékonysági vizsgálatokat a fejlődő országokban, ahol erre az igény óriási, és rendelkezésre áll a megfelelő infrastruktúra is.

Javarészt a HIV-oltóanyagokkal foglalkozott előadásában William E. Paul, az USA AIDS kutatásait (legalább is névlegesen) irányító Office of AIDS Research vezetője is. Ezenkívül a párhuzamos ülésszakok közül csaknem minden időpontban talált az érdeklődő a HIV vakcináció eddigi eredményeivel, problémáival, ill. a további vakcina-kipróbálásokkal kapcsolatos szekciót vagy kerekasztal konferenciát. Az alapkutatás, ill. a klinikai kutatás témakörön belül pedig közel 120, a HIV oltóanyagokra vonatkozó posztert mutattak be.

A HIV vakcinációra vonatkozó eredményeket tézisszerűen az alábbiakban foglalhatjuk össze:

1. A betegség természetes lefolyása (tartósan tünetmentes fertőzöttek, a HIV-infekciónak kitett, de nem fertőződött egyének), ill. egyes állatkísérletes eredmények (különösen az élő nef-deléciós SIV vakcina teljes protektív hatása) alátámasztják azt a felfogást, hogy a jövőben lehetséges lesz hatékony HIV vakcinát kidolgozni.
2. A jelenleg rendelkezésünkre álló kísérleti oltóanyagok nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket, további tömeges kipróbálásuk hiba lenne, igen fontos azonban az eddig elvégzett emberi vizsgálatok minél gondosabb analízise, különös tekintettel az un. áttöréses infekciókra (eddig 13 oltott egyénnél észlelték HIV infekció kifejlődését). A jövőben viszont arra kell törekedni, hogy minél több ígéretes vakcina kerüljön kipróbálásra, és a lehető leggyorsabban el lehessen dönteni azt, hogy az adott vakcinával érdemes-e tovább foglalkozni, vagy sem.
3. A jövő oltóanyagának elsősorban a nem-B (E esetleg E, D, C) szubtipusu HIV törzseken kell alapulniuk.
4. A fő kérdés továbbra is az, hogy sikerül-e megtalálni azt az in vitro immunológiai tesztet, amely alkalmas az oltottak védettségének meghatározására. Moore szerint, amíg ez nincs a kezünkben, addig a sötétben tapogatózunk, és félő, hogy 10 év múlva sem lesz a kezünkben hatékony oltóanyag. Ha viszont ezt a tesztet (vagy teszteket) sikerül megtalálni (megfelelően végzett állatkísérletek ebben igen sokat segíthetnek) akkor nem zárható ki egy a olyan rohamos fejlődés (több hatékony vakcina megjelenése párhuzamosan) sem, mint amelynek a közelmúltban a HIV terápia esetében voltunk tanúi. Így tehát (mint ezt Paul és Moore is hangsúlyozta) alapvető kérdés az AIDS immunológiai kutatások fejlesztése, a legjobb immunológusok „odacsábítása” erre a területre.
5. Alapvető kérdés az immunizálás módszereinek (oltóanyagok alkalmazási útja, adjuvánsok) fejlesztése, mert (mint ezt W.E. Paul elmondta) ma is 50 év előtt kidolgozott immunizálási eljárásokat használunk olyan modern oltóanyagokkal, melyek még 5 évvel ezelőtt is elképzelhetetlenek voltak.
6. A HIV oltóanyag-kutatás területén a cégek csak akkor képesek a fejlesztési munkát folytatni, ha állami garanciát kapnak arra, hogy termékeiket (természetesen megfelelő előzetes eredmények elérése esetében) az állam megvásárolja és ezek kipróbálásra kerülnek
7. Igen lényeges, hogy a vakcinációra fordított erőfeszítések koordinált formában történjenek. A vakcina kutatás központja (elsősorban anyagi okokból) feltétlenül az USA-ban kell, hogy legyen. John Moore szerint a NIH a legalkalmasabb erre a célra. Léteznek azonban más kezdeményezések is a világ AIDS oltóanyag kutatásának összehangolására. Ilyen (a Rockefeller Alapítvány által indított) un. International AIDS Vaccine Initiative, melyről Margaret J. Johnston számolt be előadásában (Th.A.280)
8. A fent említett okokból igazi haladásról az új oltóanyagok kidolgozása terén sem lehet beszámolni. bár Johnston előadása szerint több, mint 20 vakcina került már kipróbálásra I fázisú vizsgálat keretében, közülük csak igen kevés jutott el a vizsgálat II fázisába is. Barney S, Graham (Mo.A. 280) ugyanakkor arról számolt be, hogy a NIAID által koordinált AIDS Vaccine Clinical Trials Network eddig több, mint 1700 szeronegatív egyént vakcinált. 16 különböző vakcinát, 12 adjuvánst és különböző immunizációs sémákat próbáltak ki több, mint 30 vizsgálat keretében. II fázisú vizsgálat azonban Graham szerint is csak kevés zajlott le. A kevés kivétel egyike a canarypox vektorba épített oltóanyag (Clements et al, Mo.A.281,

Corey et al., Mo.A.282). A madár vírusba különböző HIV fehérjéket építettek be, és vizsgálták a rekombináns gp120 oltóanyaggal való kombinált alkalmazás lehetőségét. A kapott eredmények (az immunválasz sokrétűsége és erőssége) ígéretesek. A további oltóanyag fejlesztés szempontjából nagyon érdekesek Finkielsztein et al. (We.A.394) vizsgálatai is, akik szerint szoros korreláció áll fenn a HIV fertőzöttekben a vérben és a különböző testnedvekben mérhető antitestek titere között. Beszámolót hallottunk az első HIV DNS-vakcinával emberekben végzett vizsgálatról is (MacGregor et al, We.B.293). Ezt HIV-szeropozitívokban végezték. Az oltóanyag ártalmatlannak bizonyult, csak enyhe mellékhatásokat idézett elő. Néhány oltott betegben emelkedett a CD4+ sejtszám, a vérben mérhető vírusmennyiség lényegesen nem változott.

Elméleti szempontból igen érdekesek W.E. Paul elgondolásai, melyek szerint a teoretikus immunológia legújabb felismerései alapján lehetne a vakcinák hatékonyságát fokozni. Ilyen lehetőségek pl.: a) az effektív antigén prezentációt elősegítő CD28 expressziójának fokozása a T sejteken (mint később látni fogjuk, ez valószínűleg a közeljövőben gyakorlati alkalmazásra is kerül) b) az apoptosis csökkentése különböző inhibitorok segítségével és c) az immunizálás IL-4 antitest és/vagy IL-12 jelenlétében való elvégzése, abból a célból, hogy a létrejövő immunválasz ne TH2, hanem TH1 típusú, tehát feltehetően protektív legyen.

Az immunológiai rekonstitúció lehetőségei

A terápiás előadások egyik záró kérdése igen gyakran az volt, hogy ha a HIV replikációt sikerül a szervezetben minimálisra csökkenteni, akkor a károsodott immunrendszer magától is helyre áll-e a fertőzöttek szervezetében, vagy ennek elérésére szükséges-e az immunrendszer rekonstituálását célzó kezelés. Ilyen kezelési módok már ma is rendelkezésünkre állnak. A legtöbb szó ezek közül az IL-2 terápiáról esett. Az IL-2 kezelés első eredményeiről a Fauci munkacsoport már korábban is beszámolt ugyan, de ma már több csoport is nagyobb beteganyagon kipróbálta ezt a terápiát. Davey és mtsai (We.B.290) sc. adták az IL-2-t, így sikeresen csökkentve ennek toxicitását. Antiretroviralis kezeléssel kombinálva, igen nagy dózisban (7.5 millió IU naponta kétszer, 5 napon át, négyhetenként) a CD4 sejtszám csaknem kétszeresére való növekedését (ml-enként 565-ről 1019-re) észlelték 3 hónap alatt. A HIV-RNS szint azonban nem változott ez alatt az idő alatt.

Carr és mtsai (We.B. 292) antiretroviralis kezeléssel együtt iv., ill. PEG-el kombinálva sc. adott

IL-2 és az egymagában alkalmazott antiretroviralis kezelés hatékonyságát hasonlították össze. A CD4 sejtszámot csak az iv. terápia befolyásolta jelentősen (m l-enként 305-ről 520-ra nőtt a CD4 sejtszám a kezelt 27 betegben), a HIV-RNS szintben változást ők sem észleltek. Kedvező klinikai változásokat vagy legalább is a HIV betegség stabilizálódását észlelte IL-2 kezelés hatására két másik csoport (Timmerman és mtsai, Th.B.4175 és Ollila-Pickus és mtsai, We.B.3197) is.

Elméleti szempontból igen érdekes volt Lempicki et al. (Tu.A.382) előadása, akik bizonyították, hogy az IL-2 kedvező terápiás hatását valószínűleg azáltal fejti ki, hogy megakadályozza a CD8 sejtek (az immunaktiváció következtében létrejövő) osztódásra és ezáltal működésre képtelenné válását. Skolnik et al. (Mo.A.141) vizsgálatai szerint pedig az IL-15 cytotoxikus T sejteket stimuláló hatása legalább olyan erős, mint az IL-2-é, de in vitro a fertőzött sejtek HIV-termelését ez a citokin kevésbé fokozza.

Más immunrekonstitúciós lehetőségekről is beszámoltak a konferencián. Így érdekes a dinitrochloro-benzene (DNCB) ismételt bőrön való alkalmazása útján elért rendkívül kifejezett in vivo antiviralis hatás (Stricker et al., Th.B.4182), és a leukocyták diali-zálható extractumából kivont IMREG-1 és IMREG-2 erőteljes immunstimuláló aktivitása (Gottlieb és mtsai, Tu.A.270). A leglényegesebb eredménynek kétségen kívül az látszik, melyek szerint immobilizált anti-CD28 segítségével tenyészetben a CD4 sejtek száma nagymér-tékben megnövelhető, és e sejtek a kezelés hatására rezisztenssé válnak a HIV-vel szemben (StLouis és mtsai, Tu.A.271). Szerzők szerint az így „előállított" HIV-re rezisztens sejtek a visszajuttathatók a szervezetbe az immunrendszer helyreállítása, ill. génterápia céljából.

Végül még egy lehangoló eredményről kell beszámolnom ezen a téren. Hosszú idő óta él a remény, hogy a fertőzöttek vakcinációjával a HIV betegség lefolyása lassítható. Két nagy (csaknem 300, ill.

több, mint 600 betegen végzett) randomizált, placebóval kontrollált vizsgálat eredménye is most került bemutatásra (Tsoukas et al Tu.A.274, ill. Birx et al., Tu.A.275) A 2-4 évig két fajta gp160 vakcinával immunizált betegek kórlefolyása semmiben sem különbözött a placebóval oltott kontrollokétól.

Immungenetikai faktorok szerepe a HIV betegség progressziójában

A konferencián lehangzott több előadás, ill. bemutatott poszter is megerősítette azt a korábbi konklúziót, amely szerint egyes HLA alleleket hordozókban az átlagosnál gyorsabban, más allelek hordozóiban pedig az átlagosan lassabban progrediál a HIV betegség. Így Theodoru és mtsai (Tu.B.195) francia hosszú ideig nem progrediáló, ill. átlagosan progrediáló HIV betegekben végeztek HLA meghatározásokat. A két csoport között a HLA-A3 (21.8 , ill. 9.2%, p=0.0019), a HLA-B27 (11.0, ill. 3.1%, p=0.0036) és a HLA-DR1 (17.2, ill. 7.0%, p=0.0053) frekvenciában észleltek különbséget, ezek az allelek tehát védelmet jelenthetnek a betegség progressziója ellen, annál is inkább, mert a második csoportban ezeknek a géneknek a frekvenciája megegyezett az átlagos francia populációban találttal. A HLA-B27 hordozás protektív jelentőségére mutattak Ashton et al. (Tu.C.551) ausztráliai non-progresszorokban végzett, és Kroner et al. (Tu.C.2565) haemophiliás testvérpárokban végzett vizsgálatai, akik a HIV fertőzéssel szembeni rezisztencia és a HLA-B27 hordozás között találtak szignifikáns összefüggést.

A HIV gátlása interleukin 16-al

Cikk: Baier M. és mtsai. - Nature 378, 563, 1995.

A CD8+ sejtek olyan szolubilis faktort vagy faktorokat termelnek, amelyek gátolják a HIV és a SIV szaporodását a fertőzöttekből frissen izolált CD4+ sejtekben, és a különböző sejtvonalakon is. A CD8+ sejteknek ez a vírusgátló hatása valószínűleg a szervezet egyik legfontosabb védekező mechanizmusa a HIV-betegség progressziójával szemben. Ezt igazolja, hogy a tünetmentes stádiumban lévő fertőzöttek CD8+ sejtjeinek antivirális aktivitása magas, a tünetes fertőzöttek sejtjeié lényegesen alacsonyabb. A tartósan tünetmentesnek CD8+ sejtjeinek esetében igen magas antivirális aktivitást észleltek. Hasonló összefüggést találtak állatmodelleken is: az afrikai zöld majomban, amely természetesen fertőződik SIV-vel, sohasem fejlődik ki az AIDS, és a szervezetükben jelenlévő vírusmennyiség is alacsony. Emiatt az állatokban, igen erős vírusgátló faktor aktivitás mutatható ki.

Még sem ismert, hogy a CD8+ sejtek milyen mechanizmus útján gátolják a CD4+ sejtekben a vírus-replikációt, ismételt próbálkozások ellenére sem sikerült eddig a gátló faktort karakterizálni. Jelen cikk szerzői megállapították, hogy az aktivált CD8+ sejtek egy olyan, IL-16-nak nevezett citokint termelnek, amely a CD4 receptoron keresztül a T sejtekbe képes kötődni, és gátolja in vitro mind a HIV, mind a SIV vírusok replikációját.

Afrikai zöld majmok és emberek vér mononuclearis sejtjeit aktiválò szerek (ConA+IL-2) jelenlétében hasonlították. A kulturából izolálták az RNS-t, majd cDNS-t szintetizáltak PCR reakció útján. Végül kiónozás és protein-expressziós vektorba való beépítés segítségével előállították az afrikai zöld majom, ill. az ember rekombináns IL-16 preparátumát. A preparátumok molekulatömege kb. 13500 volt, a majom és az emberi fehérjét kódoló gének között azonosság kevés szerkezeti különbséget találtak.

Mindkét fajta IL-16 preparátum erősen csökkentette a HIV-1 replikációját a CD4+ sejtek elfertőzése után az emberi perifériás vér mononuclearis sejtjeiben, azonban a majom-preparátum már sokkal kisebb koncentrációban is hatáskonynak bizonyult. A különbség valószínűleg a rekombináns készítmények eltérő szerkezeti sajátosságainak tulajdonítható.

Ma még nem tudjuk, hogy az IL-16 hogyan fejti ki vírusgátló hatását. Bizonyra vehető azonban, hogy nem a fertőzött sejtek elpusztítása révén, hiszen a preparátumoknak cytotoxikus hatása nem volt. A legvalószínűbb az, hogy az IL-16 a CD4 receptorokhoz kötődve (egyes CD4-antitestekhez hasonlóan) a HIV transzkripcióját gátolja egy, ma még ismeretlen mechanizmus révén.

Természetesen ezek a kísérletek nem bizonyítják, hogy a CD8+ sejtek antivirális hatása egyedül az IL-16-nak tulajdonítható (l. következő cikket). Azonban már a jelen eredmények alapján felmerül az IL-16 terápiás alkalmazásának lehetősége. Óvatosságra int, de ezt a lehetőséget reálisnak tartja A.S. Fauci is, aki a Naturenek Baier és mtsai cikkét kommentáló szerkesztőségi közleményét (378, 561, 1995) írta.

A HIV infekció prevalenciája az Egyesült Államokban 1984 és 1992 között

Cikk:

A eddig közölt becslések a HIV fertőzések egy orszàgon belüli előfordulásáról vagy retrospektív számításon alapultak, vagy speciális népességcsoportokban végzett HIV-prevalencia vizsgálatok eredményeiből extrapolálták a következtetéseket. A retrospektív számítás során azt vizsgálják statisztikai módszerekkel, hogy az időben visszafelé haladva hány HIV fertőzésnek kellett az adott országban az egyes évek során előfordulnia ahhoz, hogy egy adott évben adott számú AIDS eset kerülhessen felismerésre. Az ezzel a módszerrel kapott eredmények kezdetben nem voltak eléggé megbízhatók. Pl. 1986-ban az USA Közegészségügyi Szolgálata által közzétett becslés szerint 1-1,5 millió lakos volt az Egyesült Államokban HIV fertőzött. Az 1990-ben közzétett becslés már kisebb prevalenciát (800 000 -1,2 millió) jelzett és a retrospektív számítás szerint 1986-ban a HIV fertőzöttek száma csak 750 000 volt.

1990 óta több népességcsoportban végzett HIV-prevalencia meghatározásról is újabb adatok láttak napvilágot, és fejlődtek a retrospektív számítás módszerei is. Ezeket az adatokat vették figyelembe szerzők a jelen cikkben közölt elemzés során. Ez az első olyan vizsgálat amely több forrásból, több korábbi becslésből vett adatokat is számításba vesz.

Módszerek
Három/több forrásból nyert adatokat analizáltak a szerzők, amelyeket még más vizsgálatokból vett adatokkal is korrigáltak:

a) Retrospektív számítás. E számításnál az 1994 decemberéig bejelentett AIDS eseteket vették alapul. Ha a bejelentésnél várható késést is figyelembe vették, akkor a számításnak 291 000 1994 végéig diagnosztizált AIDS eseten alapult, akik közül 1993 előtt 200 000 beteg halt meg. A retrospektív számítás eredményét alapvetően befolyásolja az, hogy hány év átlagos inkubációs (a fertőződéstől az AIDS diagnózis felállításáig ellelt időszak) időt vettek figyelembe. Szerzők e számításnál 2 modell szerint is dolgoztak, amelyek egybehangzó eredményeket adtak. A számítás azt is bekalkulálták, hogy a fiatalabb életkorban fertőződtekeknél hosszabb az inkubációs idő, mint azoknál, akik később korban kaptak meg a HIV infekciót.

b) 1993-ban az USA 44 államában megvizsgáltak a HIV-fertőződtségre vonatkozóan anonim módon minden szülőnőt. Az e vizsgálat során kapott eredmények alapján előbecsülték meg a HIV prevalenciát, természetesen korrigálva az eredményeket az AIDS-el asszociált opportunista fertőzésekben szenvedő nők arányszámával. Erután a becslést kiterjesztették az USA valamennyi 13 éves vagy ennél idősebb nőlakosára a 15-44 éves, ill. 12 évesnél idősebb nőkben előforduló AIDS esetek arányszáma alapján. Végül (szerzők szerint is ez a számítás leggyengébb pontja) az 1994-ben a 12 évesnél idősebb férfi és nőlakosok közül előforduló AIDS esetek arányát véve alapul, becsülték közzétettek a HIV prevalenciára vonatkozóan a férfiak között is.

c) 1988 és 1994 között az USA egyes statisztikailag representatívnak számítható háztartásaiban felmérést végeztek, amely az Egyesült Államok állampolgárai általános egészségi állapotát és táplálkozási szokásait volt hivatva felmérni. Ennek keretében 11 203, 18-59 éves részt vevő esetében HIV-ellenanyag vizsgálatot is végeztek. 59 esetben igazolták a HIV-fertőződtséget. Ebből az arányból (ismét az AIDS eseteknek az egyes korcsoportokon belüli eloszlását alapul véve) becsülték a HIV prevalenciát az USA 13 éves és ennél idősebb lakosaiban. A kiválasztott háztartásokban élőknek csak 64-72%-a vállalta a vizsgálatban való részvételt. Valószínű, hogy a HIV-prevalencia lényegesen alacsonyabb volt a részvevők, mint a részvételt magtagadók között. Ezt egy vélellenszerlem kiválasztott minta végzett vizsgálat meg is erősítette.

Eredmények
A retrospektív számítás módszerével, ill. a szülőknél nyert adatokból becsült prevalencia értékek jó megegyezést mutattak. Mindkét eljárással számítva, 1992-ben a HIV-prevalencia (azaz a HIV-fertőzött és még élő személyek száma) 650 000 és 900 000 között volt, közülük 525 000 és 750 000, ill. 550 000 és 700 000 között volt a HIV fertőzött férfiak és mindkét számítási módszer szerint 120 000 és 160 000 között a HIV-fertőzött nők száma. A harmadik, a háztartásokban végzett vizsgálaton alapuló felmérés ennél jóval szűrei becsléseket szolgáltatott: a fertőzöttek összes számára vonatkozóan ezzel az eljárással 400 000 és 900 000 közötti értékeket, a férfiaknál 300 000 és 725 000 közötti, a nőknél pedig 60 000 és 250 000 közötti HIV prevalenciát kaptak. Ha azonban a módszer lehetséges hibáival korrigálták az eredményeket, akkor ezzel is az első két számítási eljáráshoz hasonló eredményekhez jutottak.

A HIV prevalencia nemcsak a nemtől, de az etnikumba tartozástól is erősen függött. Az 1000 lakosra jutó HIV prevalencia a feketék között 1,7-2,5 (férfiak: 3,3-4,9, nők: 0,3-0,4), a feketék között 10,6-14,2 (férfiak: 16,8-22,5, nők: 5,3-6,9), míg a latin-amerikai eredetűek között 5,6-8,2 (férfiak: 9,0-13,0, nők: 2,2-3,3) volt. A várttak megfelelően a lakóhely is erősen befolyásolta a HIV prevalenciát. A legmagasabb 1000 lakosra számított fertőződtségi arányt Puerto Rico-ban (9,5-11,2), majd az Északkeleti államokban (4,7-6,6) kaptak, míg a Közép-nyugati államokban ennél lényegesen alacsonyabb (1,4-1,8) volt a becsült prevalencia. A rizikócsoportok szerinti becsült HIV-prevalenciát a 13 éves vagy ennél idősebb lakosok között mutatja a következő táblázat.

[ah1006031.jpg](https://aidsinfo.szovetseg.eu/sites/default/files/ah1006031.jpg)

https://aidsinfo.szovetseg.eu/sites/default/files/ah1006031.jpg

Mint látható, valamennyi rizikócsoportban növekedett a HIV-prevalencia 1986 és 1992 között, a homoszexuális férfiak között volt azonban a legkisebb ennek az emelkedésnek az aránya. A prevalencia az adatok szerint a leggyorsabban a heteroszexuális úton fertőződtek között növekedett, ez a becslés azonban valószínűleg túlzott a rizikócsoportba tartozás nem ritka téves megállapítása miatt.
A prevalencia változását a férfiak és a nők között a cikk táblázata alapján készült ábra mutatja.

A HIV infekció visszafejlődése 12 perinatálisan fertõzött

gyermekben: klinikai, virológiai és immunológiai adatok

Cikk: Roques P.A. és mtsai. - AIDS, 9, F19, 1995

Az AIDS c. folyóirat fast track (gyorskézlés), a legfontosabb új megfigyeléseknek fenntartott szekcióában megjelent dolgozat arról számol be, hogy 12, HIV-szeropozitív anyától született és bizonyítottan megfertőződött gyermekben a HIV-infekció viszonylagfolódött. Korábban is jelentek meg egy-egy ilyen esetről közlemények (az elsőt éppen szerzők írták le 1986-ban), de ez az első olyan cikk, amely nagyobb számú eset elemzéséről számol be.

Szerzők 1989 és 1993 között 188 HIV-szeropozitív anyától született csecsemőnél végeztek követéses vizsgálatot. 12 olyan csecsemőt találtak, akiknél gyanúsan lehetett, hogy fertőzötten születtek, de a HIV-infekció náluk viszonylagfolódött. A tartósan fertőzötten maradt csecsemők arányszáma 19,7% volt, amely általában megfelel a hasonló vizsgálatoknál talált arányoknak.

Minden újszülöttet az élet első hetében, majd az 1., 3., 6., 9., 12. és 18. hónapjában vizsgáltak. A klinikai vizsgálat mellett, minden alkalommal virológiai meghatározás (a HIV kimutatása a perifériás vér mononuclearis sejtjeiben PCR és ko-kultura segítségével) is történt. A HIV-ellenanyag vizsgálatot több-féle ELISA-teszttel és Western-blottal végezték párhuzamosan, és mérték a szérumban a HIV-1 p24 szintet is. A neutralizáló antitestek titerét az anyákban és az újszülöttekben kétféle target-sejtet (MT-2, monocytákból származó macrophagok) használva is meghatározták, és mérték az ADCC-t közvetítő antitestek titerét is.

Eredmények
A 12 olyan csecsemő közül, akiknél feltételezték a HIV-infekció viszonylagfolódését, 6-ból izolálták a vírust a beteg és szeronegatív donor sejtjeinek együtt tenyésztése segítségével. 4 újszülött esetében, az első héten, két másiknál pedig a 42., illetve a 123. napon történt a sikeres vírusizolálás. Az izolált törzsek in vitro lassabban és sokkal kisebb mennyiségben replikálódtak, mint azok a HIV-1 törzsek, amelyeket a tartósan fertőzötten maradt újszülöttekből izoláltak. A két újszülött csoport anyától izolált törzsek között azonban ilyen különbséget nem észleltek.

PCR reakció segítségével mind a 12 csecsemőnél igazolni lehetett a HIV-fertőzés bekövetkezését. Minden csecsemőnél legalább két, de néhánynál több alkalommal is kaptak pozitív PCR-eredményt. 10 esetben a hatodik, 2 esetben pedig a 10-12. hónapban volt a PCR utoljára pozitív, a 12. hónap után a minden csecsemőnél többször is elvégzett PCR vizsgálat mindig negatív eredményt adott. Ugyanakkor a nem-fertőzöttnek bizonyult 139 csecsemőnél elvégzett 785 PCR teszt közül csak 12 pozitív eredményt kaptak, és ezek sem voltak ismételhetőek.

Az anyai ELISA és p24 antitestek eltűnési rátája nem különbözött szignifikánsan azokban a gyermekekben, akikben a HIV-infekció revertálódott, illetve azokban, akik meg nem fertőzötten. A HIV-infekció viszonylagfolódése és a különböző HIV-antitestek titere között nem találtak összefüggést.

A 12 csecsemő közül 8-ban fejlődtek ki a HIV-infekcióval összefüggésbe hozható klinikai tünetek (hepatosplenomegalia és/vagy lymphadenopathia). Ezek általában az első hónapban kezdődtek, és legalább két hónapig tartottak, 2 gyermeknél azonban néhány évvel a szeronegativá válás után fejlődtek ki ilyen tünetek. Öráln candidiasis egy csecsemőnél volt észlelhető. 5 olyan csecsemőnél - akikből a vírust is ki lehetett tenyészteni - a pozitív PCR eredmény mellett, zidovudine kezelést kaptak.

Megbeszélés
A kapott eredmények arra mutatnak, hogy a 12 csecsemőben valóban bekövetkezett a HIV-fertőzés anyától való átvitele, azonban kétségbe az viszonylagfolódött. Ennek egyik oka valószínűleg az, hogy ezekbe az újszülöttekbe vagy az átlagosnál kisebb mennyiségben került át a HIV-1, vagy olyan törzsek átvitele következett be, amelyeknek a virulenciája kisebb volt szokásnál a törzsekénél, amelyek a tartósan fertőzötten maradt újszülöttekbe kerültek át. A reverzióban szerepet játszhattak a cytotoxikus T sejtek, de a humorális immunválasz valószínűleg nem, hiszen az antitest titerek nem mutattak jellegzetes változásokat a reverzáló csecsemőknél.

Mivel az infekció viszonylagfolódése a születés után rövid időtől fertőzöttnek bizonyult újszülöttek 24%-ában bekövetkezett a szerzők által vizsgált populációban, ez a jelenség úgy látszik, nem olyan szokatlan, mint eddig gondolták. A HIV-infekció viszonylagfolódése felmerült esetében is beköveteznet (l. előző cikket). Mivel azonban a 12 közül 2 gyermekben 3, ill. 5 éves korban olyan klinikai tünetek fejlődtek ki (recurrens hepatosplenomegalia, lymphadenopathia és hypergammaglobulinaemia), amelyek a

HIV reaktivació következményei is lehetnek, nem zárható ki, hogy a revertált gyermekek egy részében a vírus rejtve maradhat egyes szervekben, és a perifériában nem mutatható ki. Szerzők ezért javasolják, hogy azokat a gyermekeket, akik perinatalisan HIV-vel fertőzötten, de akikben az infekció viszonylagfolódott, immunológiai és virológiai módszerekkel rendszeresen vizsgálni kell.

A HIV reverz transzkriptáz 3TC által szelektált mutánsának megnövekedett másolási pontossága

Cikk: Wainberg M.A. és mtsai. - Science 271, 1282, 1996.

A legtöbb HIV antivirális kezelési eljárás kulcsárért, legalábbis részben, a reverz transzkriptáz (RT) és a proteáz enzimeket gátló szerekkel szembeni rezisztens mutánsok kialakulása a feleló. A rezisztencia gyors kifejlődésének két tényező az oka: az RT enzim alacsony másolási pontossága és a hosszú távú antivirális terápia szelekciós hatása a HIV-fertőzöttekben. Ezért minden olyan vegyület, amely megnöveli a HIV RT másolási pontosságát és ezáltal csökkenti a vírus genetikai diverzifikálódását, hatékony gyógyszere lehet a HIV-betegségnek.

A (-)2'-3'-didezoxy-3'-tiacytidine-cl (3TC) vegyület monoterápia során is gyorsan kifejlődnek a szer iránt rezisztens mutánsok. Ennek oka a RT 184. sz. aminosavában fellépő methionin/valin (M184V) szubsztitúció. A kialakuló mutáns a 3TC-vel szemben az eredeti törzsnél 1000-szer kevésbé érzékeny, és kisebb fokban (3-20-szor) csökken az érzékenysége a ddI-vel és a ddC-vel szemben is. A klinikai vizsgálatok során csaknem minden olyan betegben kialakult a 3TC-vel szembeni rezisztencia, akiket több mint 12 héten át e szerrel kezeltek. Ennek ellenére a 3TC kezelés megfelelően jó klinikai eredményeyl járt. A kezelt betegekben a kezelés végére a szervezetben lévő vírusmennyiség a kiindulói értéknél alacsonyabb maradt, noha a betegekből izolált törzseknek gyakorlatilag 100%-ában ki lehetett mutatni a M184V szubsztitúció kialakulását (l. AH 10/1 szám).

Ennek az ellentmondásnak egyik magyarázata az lehet, hogy az M184V szubsztitúcióit hordozó törzsekkel szemben a fertőzöttek immunrendszere hosszabb ideig őrzi meg a vírusgátló képességét. Ennek vizsgálata céljából szerzők meghatározták a neutralizációs titerek median értékének változását 48 héten keresztül kilenc 3TC-vel kezelt beteg vérében és ezt összehasonlították a neutralizációs titerek median értékének változását 48 héten keresztül kilenc, akt AZT kezelésben részesült. Az első csoportban 40, a másodikban 5,8 bél alatt csökkent le a hélére a neutralizációs titerek median értéke, tehát a 3TC-vel kezelhetően ez bétszer lassabban következett be, mint az AZT-vel kezelhetően. Ez az eredmény arra mutatott, hogy az M184V szubsztitúció hatására megnövekszik az RT másolási hűsége, és ezért csökkent a különböző HIV burokfehérje variánsok kialakulásának sebessége. E variánsokról ismeretes, hogy antigén szerkezetbeli változásokhoz vezethetnek és ezért könnyen "kihajthatnak" az antivirális antitestek és a cytotoxikus T sejtek protektív hatása alól.

A további kísérletekben in vitro körülmények nyomon a gyógyszerek által előidézett HIV variáns-szelekciót. Többféle HIV-törzs, így a rekombináns vad típusú HxB2, a laboratóriumi HIV-1IIIB prototípus törzs, és különböző, eredetileg gyógyszerérzékeny klinikai izolátumok is képesek replikálódni a fokozatosan növekvő AZT koncentráció jelenlétében, az AZT iránt rezisztens variánsok kialakulása miatt. Ezzel ellentétben az M184V szubsztitúciót hordozó HIV rekombinánsa törzseket és az e szubsztitúciót hordozó klinikai izolátumokat is tartósan gátolta az AZT.

A 3TC által szelektált mutáns nemcsak az AZT-vel, hanem az egyéb antiretrovirális szerekkel szemben is sokkal kevésbé vált rezisztenssé in vitro. Az AZT, d4T, Nevirapin, Delavirdin és Saquinavir kísérletbeállítása jelentősében tenyésztett HIV törzsek 2-3 hét (4-6 passzázs) után "túlnőttek" ezt a koncentrációt és szaporodni kezdtek. Ezzel ellentétben az M184V RT mutáción átmeni törzsek még a vizsgált gyógyszerek jelenlétében történő tenyésztés 36. hetében sem kezdtek szaporodni, tehát valamennyi vizsgált szerrel szemben érzékenyek maradtak.

Szerzők bonyolult molekuláris biológiai és biokémiai módszereikkel közvetlenül is bizonyították, hogy az M184V mutációt hordozó HIV-1 törzsek RT enzimje sokkal kevesebb "hibát vét" az RNS nyelvről a DNS nyelvre való fordítás, másolás során, mint azok a törzsek, amelyeknek RT enzimjében ez a szubsztitúció nem következett be. A hibás átírások száma átlagosan 3,2-ezer ribákból vált, és bizonyos típusú hibák előfordulása még erősebben csökkent.

Elképzelhető, hogy a kapott eredményeket közvetlenül is fel lehet majd használni a HIV betegség terápiájában. Szerzők szerint a legcélszerűbb stratégiának az látszik, hogy a betegeket először 3TC-vel kezelik egészen addig, még e szer hatására ki nem szelektálódik az M184V szubsztitúcióval RT enzim, és a szervezetben lévő HIV törzsek többsége e mutációt hordozza. Amikor ez bekövetkezett, akkor érdemesnek látszik elindítani egy másik szerrel, legcélszerűbben egy proteáz-gátlóval

történő kezelést. Mivel in vitro az M184V szubsztitúciót hordozó törzsekben nem, vagy csak igen lassan alakul ki rezisztencia, remélhető, hogy ugyanez lesz a helyzet in vivo is, tehát a 3TC előkezelésnek a másodlik antivirális szer terápiás hatékonyságát jelentősen meg lehet hosszabbítani.

A HIV sejtekbe való bejutásának kofaktora: egy hét transzmembrán szegmentumot tartalmazó fehérje klónozása

Cikk: Feng Y. és mtsai - Science 272, 872, 1996.

A HIV-1 primer receptora, a CD4 csak akkor teszi lehetővé a vírus bejutását, ha emberi sejteken van jelen. A CD4-et expresszáló emberi és nem-emberi sejtekkel végzett összehasonlító vizsgálatok szerint ennek az az oka, hogy a nem-humán sejtekből hiányzik egy specifikus, a vírus és a sejt-membrán fúzióját lehetővé tevő kofaktor. Ugyanez a kofaktor szükséges a CD4-et hordozó sejtek és a HIV-1 burokfehérjéket expresszáló sejtek fúziójához is. Az eddig elvégzett funkcionális vizsgálatok szerint e kofaktor sokféle humán sejten is jelen van, bár találtak olyan humán sejttípusokat is, amelyek ezt valószínűleg nem hordozzák. A korábbi intenzív kutatómunka ellenére sem sikerült mindmáig ezt a kofaktort identifikálni.

Szerzők egy általuk korábban kidolgozott kísérleti modell alkalmazták a kofaktor azonosítását célzó kísérletekben. A modell lényege a következő: kétféle sejtet kevernek össze egymással és mérik ezek fúzióját. A fúzió bekövetkezését az egyik sejtbe beépített "jelző" génnek a másik sejt egy termeke által történő aktivációjának kellelkező b -galactosidase megjelenése mutatja. Mindkét reagáltatott sejt a NIH3TC jelzésű *sejtvonalból* származott. Az egyik sejtbe háromféle gént, ill. génkeveréket juttattak be: a "jelző" gént aktivális enzimet kódoló gént, a humán CD4 gént, és a humán eredetű HeLa sejtekből származó cDNS keveréket. (A típusú sejt). A másik sejtet (B típusú sejt) olyan vaccinia vírussal fertőzték, amelyhez előzetesen proteinchondógiai úton hozzákötötték a "jelző" (E. coli)ból származó lacZ) gént, továbbá a HIV-1 env génjét. Az A típusú sejt CD4-et, ill. az emberi cDNS génkönyvtár által kódolt fehérjéket expresszálta, a B típusú sejt pedig a HIV-1 env fehérjét. A cDNS-ből származó fehérjék nélkül a CD4-et, ill. a HIV env fehérjéket hordozó sejtek nem fúzionáltak. Ha viszont az A típusú sejtek humán, a cDNS keverék által kódolt fehérjéket is expresszálták, akkor effektív fúzió következett be a kétféle sejt között. Az összevolvadást mikroszkópikus úton, ill. a már említett "jelző" gén segítségével detektálták: ha a fúzió bekövetkezett, akkor az A típusú sejt által termelt fehérje akadálytalanul bejuthatott a B típusú sejtbe, és ott aktiválta a "jelző" lacZ gént, és ennek eredményeképpen a sejt b -galacto-sidaset kezdett termelni. Az enzim termelődését vagy egy kromogén szubsztrát hasításakor kékfestő színreakció segítségével, vagy in situ festéssel mérték.

A szerzők igen egyszerű, de hatékony stratégiát alkalmaztak a kofaktor keresése során. Az A sejteket először a teljes emberi cDNS könyvtárt reprezentáló plazmidokkal fertőzték, majd a könyvtárt 1000 különböző frakcióra osztották és ezeket különböző kombinációban vizsgálták. Amikor végül sikerült megtalálniuk azt az egyetlen frakciót, amely pozitív eredményt adott (tehát lehetővé tette az A és B típusú sejt fúzióját), akkor ezt tovább frakcionálták és vizsgálták. Ezt egészen addig végezték, amíg meg nem találták azt az egyetlen klont, amelyről, ha az A típusú sejtet transzfektálták, akkor létrejött ennek fúziója a B típusú sejttel. Ennek a cDNS darabnak a molekulatömege kb. 1,7 kB, 1659 bázispárt tartalmaz. A DNS darabot szekvenálták, és a szekvenciát összehasonlították az ismert fehérje-szekvenciákkal. Ennek alapján bizonyították, hogy a fúziót lehetővé tevő fehérje a hét transzmembrán szegmentumot tartalmazó, G-proteinhez kötött receptorok csupercsaládjába tartozik. Utólag kiderült, hogy a fehérjét korábban már többen is meghatározták, de funkcióját még nem sikerült meghatározni. Mivel a HIV-1elkezében a fehérje fő funkciója az, hogy a HIV-1 fúzión kofaktorakért működik, elsevenésére szerzők a fusin javasolták.

A fusin cDNS-ét klónozták és plazmidba, ill. vaccinia vektorba építették be. Ennek segítségével transzfektáció vagy infekció útján a fusint különböző sejtekbe tudták bejuttatni. Ezzel párhuzamosan a DNS szekvencia alapján meghatározták a fusin extracellulária régójának aminosav sorrendjét, az ennek megfelelő peptidet szintetizálták, amellyel nyulakat immunizáltak. A fusin cDNS plazmidtal transzfektált sejtek egy olyan 46 kD molekulatömegű fehérjét szintetizáltak, amely immunobloton reagált a peptidtel immunizált nyulak szérumával, de nem adott reakciót az ugyancsak az általuktól az immunizálás előtt levett szérummal.

A továbbiakban különböző módszerekkel bizonyították, hogy a fusin valóban elengedhetetlen a CD4-et expresszáló nem humán sejtek és a HIV-1 env fehérjéket expresszáló sejtek fúziójához. A csak CD4-et, ill. csak fusint expresszáló sejtek nem fuzionálnak a HIV-1IIIB törzsének env fehérjéit expresszáló emberi HeLa sejtekkel. Ezzel szemben, ha az egészséges mind a CD4-et, mind pedig a fusint expresszálták, akkor létrejött a fúzió a HeLa sejtekkel: nagy syncitiumok képződtek és jelentős mértékű b-galactosidase termelés indult meg. Azt is bizonyították, hogy a fúzióhoz a HIV-1 env fehérjéknek is intaktnak kell lenniük.

A továbbiakban ugyanazt a rendszert használva több olyan emberi és állati eredetű sejtvonalat is megvizsgáltak, amelyekről ismerten volt, hogy nem fuzionálnak a HIV-1 env fehérjéket hordozó sejtekkel, noha a CD4 jelen van rajtuk. Fusin nélkül egyik vizsgált sejt esetében sem következett be a fúzió. A fusinnal való transzfekció után azonban minden vizsgált sejtvonal esetében létrejött a fúzió, amelynek mértéke néhány esetben elérte a kontroll HeLa sejtiei kapott értéket.

Ezután azt vizsgálták, hogy a fusin génnel való transzfekció alkalmassá teszi-e a nem-humán sejteket arra, hogy ezek produktívan fertőzhetők legyenek a HIV-1-el. A vizsgálatot egy olyan nyúr: eredetű sejtvonallal végezték, amelyről ismerten volt, hogy a HIV-1 ezekbe nem tud bejutni, de ha transzfekció útján a vírus génállományát bejuttatják, akkor a produktív infekció végbemegy. A fusin vektorral való transzfekció után a nyúrc sejtek fertőzhetővé váltak a HIV-vel és a fertőzött sejtekben produktív infekció volt kimutatható: a kultúrákban AZT-vel gátolható p24 termelést észleltek. Más kísérletekkel is bizonyították, hogy a produktív infekcióhoz is mind a CD4-ek, mind a fusinnak expresszálódnia kell.

A transzfektált, nem emberi eredetű sejtekkel végzett kísérletek eredményei arra mutattak, hogy a fusin elengedhetetlen a HIV-1 és a fertőzött sejtek membránjának fúzájához, és így a vírus bejutásához. Mivel a jelenleg rendelkezésre álló antitestttel még nem voltak képesek a fusin jelenlétének kimutatására a különböző sejtek felszínén, közvetett módszerrel tanulmányozták a fusin szerepét a HIV-1 fertőzésben: megvizsgálták a különböző emberi sejtek fusin mRNS szintje és a HIV-1 fertőzés iránti érzékenysége közötti korrelációt. Fusin mRNS-t csak azokban a sejtekben tudtak kimutatni, amelyek HIV-1-el fertőzhetők voltak.

Végül azt vizsgálták, hogy a fusin valamennyi HIV-1 törzs sejtbe jutásának kofaktora, vagy csak bizonyos törzsek esetében elengedhetetlen a fúzához és a HIV-1 fertőzéshez. Mivel a kiindulói cDNS könyvtár egy olyan sejtből (HeLa) származott, amely elsősorban a T sejtekhez adaptált HIV törzsek iránt érzékeny, feltételezték, hogy a fusin is elsősorban az ilyen törzsek esetében játszik eszenciális szerepet. A kísérletek eredményei igazolták a feltételezést: a fusinnal transzfektált sejtek kizárólag a T sejtekhez adaptált törzsek env fehérjéit expresszáló sejtekkel fuzionáltak, a macrophag tropikus törzsek burokfehérjéit expresszáló sejtekkel azonban nem.

Hasonló eredményt hoztak azok a kísérletek is, amelyekben a perifériás vér mononuclearis sejtjei HIV-1 fertőzését fusin-ellenes antitestekkel igyekeztek gátolni. A T sejtekhez adaptált LAV törzs esetében igen erős, dózis-függő gátlást észleltek, míg a macrophag tropikus Ba-L törzzsel való fertőzést a fusin antitestek egyáltalán nem gátolták.

Megbeszélés
A kapott eredmények egyértelműen bizonyítják, hogy a fusin eszenciális kofaktora a HIV-1 infekciónak, legalábbi is a T sejt tropikus törzsek esetében. A fehérje hatásmechanizmusa ma még nem ismert, kölcjhetí hatását a HIV ezer fehérjével vagy a CD4-el való kölcsönhatás útján, de az sem kizárt, hogy a G-proteinekben keresztül történő jelátvitel segítségével, indirekt úton fejti ki a hatását. E folyamatok együttes szerepe is elképzelhető.

Igen valószínűnek látszik, hogy a macrophag tropikus törzsek esetében is létezik egy vagy több, a fusinhoz hasonló, de attól különböző kofaktor. Ennek, vagy ezeknek az identifikálása igen lényeges lesz. Szerzők igen valószínűnek tartják, hogy a HIV-2 és SIV fúzión kofaktorai jelentősen különböznek a fusintól és az egyéb HIV-1 törzsek fúzión kofaktoraitól. Hipotézisük szerint a fusin-szerű molekuláknak egész családja létezik, melyek esetleg valamennyien a hét transzmembrán szegmentummal rendelkező, G-proteinhez kapcsolt receptorok szuperfamíliájába tartoznak. Igen érdekes, hogy ugyanebbe a szuper-familiába tartoznak más emberi kórokozók, pl. a Plasmodium vivax, ill. a Staphylococcus pneumoniae egyes target sejtekbe való bejutásához szükségtelenek receptorai is.

Szerzők egyéb érdekes hipotetikus összefüggéseket is említenek cikkükben. Ezek közül kétségkívül a legérdekesebb az, hogy a fusin génje az ismert aktivitású emberi fehérjék génjei közül egy chemokin, az IL-8 receptorával mutat a legnagyobb (37% aminosav azonosság) homológiát. Ezért előrejelezhető, hogy a fusin természetes liganduma egy chemokin. Ebből a szempontból érdekesnek látszik az a megfigyelés, hogy háromféle chemokin, a MIP-1a , a MIP-1b és a RANTES is hatékonyan gátolja a HIV-1 fertőzést in vivo (l. AH 10/1 szám). Feltételezhető, hogy ezek a chemokinek egy olyan receptoron keresztül hatnak, amely egyben fúzión kofaktor is. Feltehetően ez nem azonos a fusinnal, bansn inkább egy még nem azonosított fusin-szerű proteinről van szó, mivel a festi chemokinek elsősorban a macrophag tropikus törzsekkel való fertőzést gátolják.

Szerzők felfedezésük lehetséges gyakorlati alkalmazhatóságára is rávilágítanak. A fusin segítségével egy olyan kísérleti állatmodell hozható létre, amelyen a HIV-1 fertőzés következtében tanulmányozható. Erre a célra elsősorban egy olyan transzgenikus nyulat tartanak alkalmasnak, amelybe a fusin génjét bejuttatják, a nyúlsejtben ugyanis a HIV-1 képes produktívan szaporodni, ha a vírus bejutása már megtörtént.

A cikket a Science ugyanabban a számában kommentálő J. Cohen (272, 809, 1996) szokatlanul lelkes hangot üt meg. A T. Berger által vezetett munkacsoport felfedezése esetében alkalmazhatónak vélt az áttörés kifejezést. Cohen leírja, hogy a leírás legjobb smkéritő, pl. John Moore és James Hoxie is jelentős haladásnak ítélik a cikkben leírt eredményeket, amelyeket már eddig két másik laboratóriumban is sikerült reprodukálni. A fusin felfedezésének természetesen terápiás jelentősége is lehet a

jövőben. olyan gyógyszerek fejleszthetők ki, amelyek a fusin-HIV-1 kölcsönhatás blokkolása útján megakadályozhatják a HIV-1 fertőzést. Ehhez előbb természetesen el kell végezni azt - az eredeti cikk szerzői által is igen lényegesnek ítélt - munkát melynek során identifikálják a különböző HIV-1 típusok kofaktorait képző fusin-szerű molekulákat. E kísérletek már több laboratóriumban folyamatban vannak.

A HIV-1 E szubtípusának többszörös behurcolása a nyugati féltekére

Cikk: Artenstein A.W. és mtsai - Lancet, 346, 1197, 1995.

Szerzők, 11 HIV-fertőzött uruguayi katonából származó vírus genetikai analízisének eredményeit közlik (l. előző cikket). A 11 katona közül 6 az ENSZ békefenntartó csapatainak kötelékében szolgált Kambodzsában 6-14 hónapig, és nagy valószínűséggel ez alatt az idő alatt fertőződött meg heteroszexuális nemi érintkezés útján. Az ENSZ kötelékében összesen 1300 uruguayi katona szolgált. Az elutazás előtt valamennyi HIV-szeronegatív volt. A hazaérkezésükkor, illetve az egy hónappal később végzett kontroll-vizsgálat során 10 (0,8%) HIV-fertőzöttet találtak. Közülük kerülő ki a jelen vizsgálatra önkéntesen jelentkezett 6 egyén. Egyikük sem volt iv. kábítószeres. A többi vizsgált 5 katona Uruguayban fertőződött meg HIV-vel, egy kivételével valószínűleg szórás heteroszexuális úton.

A genetikai analízist az un. nested PCR módszer segítségével végezték. 6 egyén esetében izolált vírust analizálták, 5 személy esetében viszont a perifériás vér mononuclearis sejtjeiben jelenlévő HIV-DNS-t vizsgálták közvetlenül. A gp120 egyes részeinek (C2, V3-V5) DNS szekvenálása segítségével azonban a fertőzöttekben talált HIV-törzseket az ismert szubtípusok valamelyikébe.

A Kambodzsában fertőződött közül 5-ben az E szubtípus, 1-ben a B szubtípus jelenlétét mutatták ki, míg a belföldön fertőződött mind az 5 katona a B szubtípust hordozta.

Uruguayban a HIV-prevalencia relative alacsony (az eddigi legmagasabb fertőzési arányt, 1,26%-ot egy monteviedói STD-klinikán találták). A katonákkal a HIV fertőzés röviddel hazaérkezésük után, kötelező HIV-szűrés során derült ki, és ezután hamarosan megbeszélt tanácsadásban is részesültek. Így nem valószínű, hogy az országban dominális B szubtípus mellett, e katonáktól kiindulva, jelentősen elterjedjen az E szubtípus is. Szerzők azonban hangsúlyozzák, hogy a HIV-1 szétterjedése a világon az egyének és nagyobb népcsoportok helyváltoztatásával kapcsolatos. Mivel a Föld több régójában is folyamatosan lalálnak a politikai és gazdasági körülményeik, a vándorlás egyre gyakoribbá válik. Ez abhor vezethet, hogy különböző HIV-1 szubtípusok kerülnek be olyan régiókba is, ahol eddig a járványt genetikailag aránylag homogén típusok okozták. Szerzők, ennek egy példáját mutatták be és elemezték, hangsúlyozva, hogy erre a lehetőségre a globális HIV prevenciós stratégia kidolgozásakor

fel kell készülni.

A HIV-1 fertõzés iránti rezisztencia a tartósan szeronegatív, a kenyai Nairobiban élő prostituáltak között

Cikk: Fowke, K.R. és mtsai. - Lancet, 348, 1347, 1996

Számos megfigyelés támasztja alá azt a feltételezést, hogy nem minden HIV-inficiálnak kitett egyén fertőződik meg tartósan a vírussal. Az exponált, de nem fertőződött egyének lymphocytái HIV burokfehérjékkel együtt tenyésztve proliferálnak és IL-2-t termelnek (l. AH 8/1). A HIV-fertőzött anyáktól született, de végül meg nem fertőződött újszülöttek egy részében a HIV-et felismerni képes cytotoxikus T lymphocyták vannak jelen. A HIV-fertőzöttek rendszeres HIV-szeronegatív partnereiben a HIV egyik regulátor fehérjéjére, a nef-re specifikus cytotoxikus T lymphocyták mutathatók ki, és találtak egyes HIV-peptidekre specifikus cytotoxikus T lymphocytákat HIV-el sem fertőzõdött gambiai prostituáltakban is. Ezek a megfigyelések arra mutatnak, hogy egyes egyének szervezetébe bekerül ugyan a HIV, amelynek egyes antigénjei ellen immunválaszt váltanak ki, a vírus azonban beszűkí nem szaporodik el és specifikus antitestek sem keletkeznek.

Nem világos azonban az, hogy a celluláris immunválasz véd-e egy későbbi HIV-fertőzés ellen. Közvetve erre látszik mutatni az, hogy a HIV-2-vel fertőzött prostituáltak legalább is részben védve vannak a HIV-1 infekcióval szemben, bár a protektív hatás mechanizmusa nem ismert.

Szerzők a következő munkahipotézis alapján végezték vizsgálatukat. Ha vírussal való olyan expozíció után, amelyet fertőzés nem követ, protektív immunválasz fejlődik ki, vagy ha a HIV-inficiáló iránti érzékenység más okból eltérő az egyes egyének között, akkor az expozíció lehetséges idejének növekedésével párhuzamosan az infekció kockázatának csökkennie kell. Ha ezt egy adott zárt csoportban vizsgálják, és a fenti hipotézis korrekt, akkor a csoportban fokozatosan nőnie kell a védett egyének arányának, tehát az új fertőzések előfordulási valószínűségének, az incidenciának csökkennie kell.

Ennek a hipotézisnek az ellenőrzésére szerzők prospektív vizsgálatot végeztek Nairobiban élő prostituáltak egy olyan csoportjában, amelyben a HIV-fertőzés ritkaság igen magas volt. 1985 és 1994 között összesen 1666 prostituáltat vontak be a vizsgálatba. Közülük 1046 (62.8%) már az első vizsgálat során is HIV-expozíciónak bizonyult. A többi 620, eredetileg szeronegatív nő közül végül 424-et tudtak bevonni a vizsgálatnak abba a részébe, amelynek célja a HIV-szeronkonverzió kockázati tényezőinek felmérése volt. E prostituáltakat 1-10 évig követték. Félévente történt náluk ellenőrzés, amely a gondos klinikai kivizsgálás mellett az életmódra és az STD-k előfordulására vonatkozó adatok gyűjtéséből, valamint HIV-szerológiai és T sejt szubpopulációs vizsgálatokból állt. A szeronegatívoknál is rendszeresen elvégezték a Western blot meghatározást, és HIV-1 PCR vizsgálatokat (a vírus nef gének primerjeinek felhasználásával).

Perzisztensen szeronegatívnak azokat a nőket tekintették, akik a vizsgálat időtartama alatt legalább 3 évig prostituálkodtak dolgoztak, de szeronegatívak és HIV-1-PCR negatívak maradtak.

Eredmények
Az első vizsgálat során szeronegatív 620 olyan nő közül, akiket 1-10 évig követtek nyomon, minden prevenciós erőfeszítés ellenére 239-en szerokonvertáltak, a HIV incidencia 42/személy-év volt. Ez a nagy szerokonverziós ráta érthető, hiszen a prostituáltak klienseinek már 1986-ban 12%-a HIV fertőzött volt, és ez az arány azóta folyamatosan növekedett. Becsléseik szerint (amelyeket matematikai számításokkal is alátámasztottak) 1984 és 1994 között 24-ről 64-re növekedett a prostituált csoport évi HIV-expozíciója, vagyis évente ennyi alkalommal közösülnek a prostituáltak HIV-fertőzött férfiakkal kondommal való védekezés nélkül. Azok a nők, akiket 10 évig követtek nyomon, összesen legalább 500 alkalommal érintkeztek védekezés nélkül HIV-szerepozitív kliensnel.

Tehát kétség sem fér ahhoz, hogy ezzel párhuzamosan, ahogy a HIV-fertőzés prevalenciája folyamatosan növekedett Afrikának a Szaharától délre fekvő országaiban és így Kenyában is, fokozatosan nőtt a vizsgált prostituált nők HIV-fertőzöttséget kockázata is. Ezért az volt várható, hogy ezzel párhuzamosan megnő a prostituáltak között a HIV-infekció kockázata is. Ennek azonban éppen az ellenkezője következett be. A nyomon követés második éve után a HIV-prevalencia állandó maradt, az incidencia, tehát az új HIV-fertőzések előfordulása pedig jelentős mértékben csökkent. A vizsgált nők egy hányada 10 évnek át szeronegatív maradt. A matematikai analízis szerint azoknak a nőknek a részére, akik tartósan szeronegatívnak maradtak, a prostituálással töltött évek során egyre csökkent a HIV-inficiáló kockázata, az új prostituáltakhoz hasonlítva, és ez a különbség egyre nőtt az évek folyamán. Például azoknak a nőknek az esetében, akik 1984-ben kezdtek a foglalkozni, 1985-ben 21%-kal kisebb volt a fertőződés esélye, mint azoknak a nőknek az esetében, akik ugyanezt az összehasonlítást 1993-ban még jelentősebb különbséget mutatott, a már 1992-ben prostituáltakhoz viszonyítva az 1993-ban a foglalkozást elkezdők esélye a HIV-inficiálás csaknem kétszer magasabb volt. Ha pedig azokat a nőket hasonlítjuk össze, akik 1984 és 1994 között folyamatosan prostituáltak voltak és szeronegatívnak maradtak, azokkal, akik csak 1994-ben váltak prostituáltakká, a HIV-fertőzés kockázata csaknem 100-szor kisebb volt a nők első csoportja esetében.

Bár számos olyan faktor van, amelyről ismertes, hogy a HIV-fertőzés kockázatát növelik, mint pl. a nemi szervi fekélyek előfordulása vagy a gonococcus fertőzés, az elvégzett matematikai analízis szerint ezek egyike sem lehetett felelős a HIV-incidencia igen jelentős és fokozatos csökkenéséért a vizsgált csoportban. Amikor összehasonlították a partnerszámot és a kondom használat gyakoriságát a szerokonvertáló és a szeronegatívnak maradó prostituáltak között, csak kisebb mértékű különbségeket észleltek, az első csoportba tartozó nők 85, a másodikba tartozók 71 %-ának volt egy vagy több rendszeres partnere (p=0.048), és a rendszeres partnerekkel való kondomhasználat gyakoriságában (26, ill. 16%) nem találtak szignifikáns különbséget.

43 olyan prostituáltnál, akik legalább 3 évig (3-10 évig) szeronegatívnak maradtak, megkísérelték a HIV-1 kimutatását a perifériás vér lymphocytáiban PCR reakció segítségével, 3 különböző primert használva. Jelenléte hányadukban a vizsgálatot többször is megismételték 9 bináptól 7,8 évig terjedő intervallumban. Mindháromm primerrel minden vizsgálat során negatív eredményt kaptak. Valamennyi nő egészségesnek bizonyult, CD4+ sejtszámuk normális volt, a HIV-1 fertőzés vagy az immunhiány semmilyen klinikai jelét nem mutatták.

Megbeszélés
A vizsgált csoportban a HIV-szerokonverzió aránya az elmélt idővel párhuzamosan fokozatosan csökkent, az új HIV fertőzések egyre ritkábbak lettek és a vizsgált nők egy csoportja tartósan szeronegatív maradt az igen gyakori HIV-expozíció ellenére. A matematikai analízis szerint abban az esetben, ha minden nő egyformán érzékeny lenne a HIV-fertőzésre, akkor ezeknek a szeronegatív nőknek nagy valószínűséggel meg kellett volna fertőződniük a HIV vírussal. A jelenségre elvileg háromféle magyarázat lehetséges:

a) Az első magyarázat szerint azért kerülték el a HIV-fertőzést a szeronegatívnak maradt prostituáltak, mert életmódjukban különbözőnek azoktól, akik szerokonvertáltak, ill. ritkábbak náluk a HIV-ártviteli elősegítő ismert kofaktorok, pl. az egyes SDT-k. Ezt a magyarázatot azonban a közvetlen összehasonlító vizsgálatok nem támasztották alá, és matematikai számításokkal is kizárható, hogy bármely kéte lenne a fent említett életmódbeli vagy orvosi kofaktoroknak a HIV-szeronegatívok kiszelekciódásához.

b) Egy másik lehetséges magyarázat az, hogy a szeronegatív nők megfertőződtek ugyan a vírussal, de nálok antitestek nem fejlődtek ki. A perzisztensen szeronegatív nők perifériás vér *lymphocytáiban* azonban a vírus a legérzékenyebb eljárással sem volt kimutatható, és CD4+ sejtszámuk is normális volt. Elvileg nem zárható ugyan ki, hogy a szeronegatív prostituáltak nyirokcsomóban vagy más nyirokszervekben a vírus jelen van, ez azonban az eddigi vizsgálatok alapján valószínűtlen. Ha ez mégis igaz, akkor a szeronegatív nők szervezetében a HIV-1 szaporodás teljes mértékben gátolt, ellentétben a szerokonvertált nőkkel, akiben a vírus elszaporodott, és immundeficienciát, jelentős részükben AIDS-t idézett elő az eddigi vizsgálatok szerint.

cílgy tehát az a harmadik magyarázat, az, hogy a szeronegatívnak maradt prostituáltak valamilyen biológiai okból rezisztensek a HIV-inficiáló iránt, megalapozottnak látszik. A lehetséges okok genetikailak vagy immunológiaiak. A genetikai okok közül elvileg szóba jöhet a CKR-5 HIV-1 ko-receptor homozygota deficienciája (l. AH 10/5 szám), ez azonban az eddigi adatok szerint az afrikai populációban nem fordul elő. Szerzők nem közölt adatai szerint a HIV-rezisztensnek látszó nők közül gyakran mutathatók ki HIV-1 specifikus sejtes immunválasz, így elképzelhető a rezisztencia immunológiai magyarázata. A pontos mechanizmus felderítése igen lényeges lesz mind a HIV-vel szembeni protektív immunitás megismerése, mind pedig a vakcina fejlesztés szempontjából.

Bármilyen okra is vezethető vissza az a rezisztencia, igen valószínű, hogy a védőhatás széleskörű, többféle vírustípusra is kiterjed, mivel Kenyában legalább háromféle (A, D és C) HIV-1 szubtípus fordul elő.

A HIV-1 tropizmusa a Langerhans sejtekhez összefüggésben áll a HIV heteroszexuális átvitelével

Cikk: Soto-Ramirez L.S. és mtsai - Science 271, 1291, 1996.

Thaiföldre, Indiában és Afrikának a Szaharától délre fekvő részén, az új HIV-1 fertőzések több mint 90%-a heteroszexuális nemi érintkezés során történik. Ennek ellenértében a vírus az USA-ban és Nyugat-Európában a homoszexuális férfiak körében mutatja nemi aktus és iv. kábítószerezés útján terjed, a HIV-fertőzések csak kevesebb mint 10%-a tulajdonítható heteroszexuális nemi érintkezésnek.

A HIV-1 különböző szubtípusainak földrajzi elterjedtsége jelentősen különbözik egymástól. Bizonyos szubtípusok elsősorban ott izolálhatók, ahol a vírus heteroszexuális úton terjed (l. fía és mtsai cikkét az AH jelen számában). Ez a megfigyelés felvetí annak a lehetőségét, hogy egyes szubtípusú HIV-1 törzsek heteroszexuális úton történő átvitele arányban könnyen nagy végbe. Ezt a feltételezést igazolják a Thaiföldön nyert járványügyi adatok, amelyeket különböző szubtípusú HIV-1 törzsekkel fertőzött egyének nemi partnerei fertőzési arányának összehasonlításával nyertek.

A heteroszexuális érintkezés esetén a HIV elsődleges célsejtjei valószínűleg a Langerhans sejtek. E CD4+ sejtek megtalálhatók a száj, illetve a férfi és női nemi szervek nyálkahártyájának felszínén, különösen nagy számban vannak jelen a cervix nyálkahártyáján. A végbél nyálkahártyán azonban a Langerhans sejtek nem mutathatók ki.

Szerzők különböző szubtípusú HIV-1 törzsek Langerhans sejt (továbbiakban: LS) tropizmusát hasonlították össze. E célból egészséges emberek bőréből LS-eket izoláltak és az izolált sejteket tenyésztették. A kultúrák sejtjeinek 89-92%-a LS volt, sem CD3+ lymphocyta, sem CD14+ monocyta nem volt a kultúrákban jelen.

A vizsgált HIV-1 izolátumok 14 bostoni homoszexuális férfiből, illetve 11, Thaiföld északi részén élő és 7 bangkoki, a HIV-vel biztosan heteroszexuális úton fertőzött egyénből származtak. A vírusok szubtípusálását a gp120 szekvencia-analízisével végezték el. Az USA-ban izolált 15 törzs közül 13 B szubtípusú volt, 2 törzs esetében a szubtípusálást nem tudták elvégezni. Mind a 18 Thaiföldön izolált HIV-1 törzs az E szubtípusba tartozott.

Elsőként a különböző törzsek PHA-val stimulált vér mononuclearis sejtekben való szaporodását hasonlították össze. A vírusszaporodást a kultúrák felülúszó p24 meghatározásával mérték, a 7., 14., és 21. napon. Valamennyi vizsgált HIV-1 törzs jól szaporodott ezekben a sejtekben, az USA-ban izolált törzsek esetében magasabb p24 koncentrációkat mértek mint a Thai törzsek kultúrában, a különbség a 14. napon statisztikailag szignifikáns volt. Ugyanezt az eredményt kapták akkor is, ha a két nemzetiszáll USA-ból származó törzset kihagyták az értékelésből és így csak a biztosan B és E szubtípusú törzseket hasonlították össze.

Ettől lényegesen eltérő eredményt kaptak akkor, amikor ugyanezeknek az izolátumoknak a LS-ek kultúrában történő szaporodását követték nyomon. Az USA-ban izolált B szubtípusú, illetve nem tipizált HIV-1 törzsek igen gyengén replikálódtak a LS-ekben, a szaporodás a 14. nap után meg is állt. Ezzel ellentétben az E szubtípusú törzsek esetében igen hatékony volt a replikáció, a vírusmennyiség a 21. napig növekedett a LS kultúrákban. Az E szubtípus törzsek szignifikánsan (P < 0.001) jobban szaporodtak a LS kultúrákban, mint a B szubtípusú izolátumok, a 21. napon átlagosan több, mint 7-szer több p24-et mértek az E, mint a B szubtípusú törzsekkel fertőzött LS tenyészetekben. Mindegyik E szubtípusú törzs jobban replikálódott a LS-ekben, mint bármelyik B szubtípusú izolátum. A különbség nem volt az egyes törzsek cytopathicus hatása közötti esetleges különbségnek tulajdonítható, mivel a LS-ek átlagos viabilitása hasonló volt minden tenyészetben.

A fenti kísérleteket az USA-ban élő egyének bőréből készült LS kultúrákkal végezték. Annak a valószínűtlen lehetőségnek a kizárására, hogy a thaiföldek LS-ei refrakterek a HIV fertőzésre, 6 HIV-1 izolátumot (2-2-t az eddigiekben vizsgált B és E szubtípusú törzsekből, ill. két, Bangkokban iv. kábítószerezőktől izolált B szubtípusú törzset) thaiföldi egyének bőréből készített LS kultúrákban is kipróbáltak. Az E szubtípusú törzsek e tenyészetekben is háromszor jobban nőttek, mint a B szubtípusú izolátumok.

A kultúrák összetétele elemzésének alapján kizárták azt a lehetőséget, hogy a LS kultúrákban kapott különbségek esetleg más, a tenyészetekben szennyeződést jelentő sejtekben való szaporodás-különbségek lennének tulajdoníthatók.

Korábbi vizsgálatok szerint a HIV jelen van és produktíve szaporodik a fertőzöttek bőrében található LS-ekben. Több megfigyelés is igazolja, hogy a heteroszexuális úton való terjedés esetén a HIV elsődleges célsejtje a LS. E sejtek a nyálkahártya felszínén találhatók, és így közvetlen kontaktusba kerülhetnek a partner ondójában, ill. a hüvelyváladékában található szabad HIV virionokkal. Ezzel ellentétben a HIV-fertőzésre szintén érzékeny macrophagok a dermisben vannak jelen, tehát a vírusoknak előbb át kell hatolniuk az epithelsejtek rétegein ahhoz, hogy ezeket megfertőzzék.

Azok a különbségek, amelyeket szerzők a különböző szubtípusú HIV-1 törzsek LS tropizmusában észleltek, hozzájárulhatnak a különböző szubtípusok heteroszexuális átvitele közötti eltérések megértéséhez. Eredmények összhangban vannak Kunanusont és mtsai a Lancetben 1995-ben (345, 1078) közölt megfigyeléseivel, amelyek szerint Thaiföldön az olyan párok hosszú ideig való nyomon követése során, ahol csak az egyik partner volt kezelthen HIV-fertőzött, a másik partner fertőződési aránya lényegesen magasabb volt az E, mint a B szubtípus HIV-1 fertőzés esetében. Bár a B szubtípusú törzsek is replikálódnak a nemi szervek nyálkahártyájának felszínén lévő LS-ekben, a replikáció aránylag gyenge volta korlátozhatja a heteroszexuális átvitel kockázatát. Lehetséges, hogy a B szubtípusú törzsek elsősorban a LS-ekben való szaporodáshoz szükséges vírus-szekvenciákat, vagy soha nem is rendelkeztek ilyenekkel. Így értthető, hogy a B szubtípusú törzsek elsősorban a mikrosckopikus sérülésekkel járó homoszexuális analis nemi érintkezés és iv. kábítószerezés útján terjednek, és heteroszexuális járványt még Afrikában és Ázsiában sem idéztek elő. Ennek ellenértében az E (és valószínűleg a C) szubtípusú HIV-1 törzsek hatékonyan szaporodnak a LS-ekben és így jól adaptálódtak a heteroszexuális úton való terjedéshez. Az ilyen törzsek behurcolása az USA-ba és Nyugat-Európába jelentősen megnövelheti a heteroszexuális HIV-1 járvány kialakulásának a veszélyét.

A HIV-fertőzéssel szembeni rezisztencia genetikusan meghatározott lehet

Cikk: Detels R. és mtsai. - AIDS, 10, 102, 1996.

Számos olyan vizsgálati eredményt közöltek az elmúlt évek során, melyek arra mutatnak, hogy a HIV-expozíció nem mindig vezet fertőzéshez, létezik rezisztencia a HIV-1 infekció iránt. Az alacsony ütözi vírus bejutása az edtig nem fertőzött egyén szervezetébe egyes esetekben csak a celluláris immunválaszt stimulálja, az ellenanyag képződést nem. Így ezek a HIV-fertőzésnek kitett egyének szeronegatívnak maradnak, és bennük a vírus is hosszabb-rövidebb idő alatt kimutathatatlanná válik.

Szerzők azt a hipotézist állították fel, hogy a HIV-1 infekció iránti rezisztenciáért legalábbis részben genetikai faktorok a felelősek. Ennek a hipotézisnek az igazolására összehasonlították egyes genetikai markerek előfordulását két csoportban. Az egyik csoportot az un. UCLA Multicenter AIDS Cohort Study-ban (MACS) résztvevő 23 olyan egyén képezte, akiknek vérében 1986-87-ben izolálták a HIV-1 vírust, de akik legalább 7 éven keresztül tünetmentesek maradtak. A kontrollcsoportot 137 olyan, ugyancsak a MACS keretében vizsgált olyan egyén alkotta, akik szeropozitívvá váltak, és akiket még ezután legalább 6 évig nyomon követtek.

A két csoportban meghatározták a HLA-I osztályba és a HLA-II osztályba tartozó gének, továbbá a TAP (transporter associated with antigen processing) 1 és TAP-2 gének allotípusainak frekvenciáját. A TAP gének szabályozzák a HLA I. osztályba tartozó proteinek szintézisét, amelyek kulcsszerepet játszanak a vírus-fertőzött sejtekben az idegen fehérjékből keletkező peptideknek a cytotoxikus T sejtek felé való prezentálásában.

A HLA II. osztályba tartozó gének allaljainak előfordulása a két csoport között nem különbözött egymástól, a HLA-I osztály alleljei közül is csak a HLA-A26 fordult elő szignifikánsan gyakrabban az első csoportban. A TAP variánsok frekvenciájában azonban lényegesen nagyobb különbség volt észlelhető. A TAP 1.4-el jelzett variáns az első (HIV-exponált, de szeronegatívnak maradt) csoportban 26%-ban, a második, szerokonverzión csoportban vizsont csak 6%-ban fordult elő (p=0.006) és hasonló, bár kisebb különbséget észlelték a TAP 2.3 variáns (61%, ill. 36%, p=0.021) gyakoriságában is. A TAP 1.4 és TAP 2.3 variánsok együttesen a két csoportban 17, illetve 1%-ban fordul-tak elő (p=0.004), míg e két variáns valamelyikét az első csoport egyedeinek 70, a másodiknak pedig csak 39%-a hordozta (p=0.006). Az eredmények alátámasztják szerzőknek azt a hipotézisét, hogy a HIV-1 fertőzés iránti rezisztencia genetikusan meghatározott. Mivel azonban azok a variánsok, amelyek előfordulásában a nem-fertőzöttdött és a fertőződött egyének között jelentős különbségek voltak észlelhetők, az előbbi csoportba tartozó egyéneknek is csak egy részében fordultak elő, valószínűnek látszik, hogy a rezisztenciáért a TAP-1 és a TAP-2 locushoz közel fekvő, azokkal együtt öröklődő, ma még ismeretlen gén a felelős. Az is lehetséges, hogy a TAP gének mellett más génlocusok is szerepet játszanak a HIV-fertőzés iránti rezisztenciában.

A RANTES, a MIP-1a és a MIP-1b a legfontosabb CD8+ sejtek által termelt HIV-szuppresszor faktorok

Cikk: Cocchi F. és mtsai. - Science, 270, 1811, 1995.

A CD8+ sejtek által termelt HIV-replikációt gátló faktorok (l. előző cikket) karakterizálása céljából, szerzők egy érzékeny teszt-módszert dolgoztak ki a replikáció-gátlás mérésére. Ezzel az eljárással igazolták, hogy három különböző, HTLV I-el immortalizált CD8+ sejtvonal sejtjei is nagymennyiségben termelnek HIV-cruzgreszor faktort (HIV-SF). A sejtvonalak klonozásával egy olyan FC36.22-vel jelzett szubklont állítottak elő, melynek HIV-SF produkciója az eredeti sejtvonalakénál lényegesen erősebb volt. Igazolták azt is, hogy a HIV-fertőzött egyének perifériás vér mononukleáris sejtjeiből izolált és aktivált CD8+ sejtek kultúrálnak felülúszói is jól mérhetően gátolják rendszerükben a HIV-1 termelést.

A HIV-SF karakterizálása céljából különböző hatékony fehérje-szétválasztási módszereket használva frakcionálták az FC36.22 sejtvonal felülúszóját. Két különböző olyan frakciót is találtak, melyek igen erős HIV-SF hatást mutattak. Mindkét frakció egy-egy fehérjét tartalmazott. Aminosav-szekvenálás segítségével igazolták, hogy az első frakció a RANTES-szel, egy 8 kD molekulatömegű, chemotactikus hatású pollepeptidtel (chemokin), a második frakció pedig egy másik, szintén 8 kD molekulatömegű, a RANTES-szel rokon chemokinnel, a MIP-1a-val azonos. Lepárlásban egy harmadik HIV-SF aktivitású frakciót is identifikáltak, és igazolták, hogy ez azonos egy harmadik típusú chemokinnel, a MIP-1b -val.

Minden HIV-SF hatású CD8+ sejtvonal, és a HIV-fertőzöttekből frissen izolált és aktivált sejtek felülúszójában is jelentős mennyiségben mutatták ki ELISA-módszer segítségével mind a három chemokint.

További vizsgálatokkal igazolták a kapcsolatot a HIV-SF hatás és a RANTES, a MIP-1a és a MIP-1b között.

A három chemokin elleni, hatásukat neutralizáló poliklonális antitestek keverékével 100%-ban gátolni tudták a sejtvonalak által produkált HIV-SF hatást és négy HIV-fertőzöttből három CD4+ sejtjeinek HIV-SF hatását is, a negyedik beteg sejtjeinek esetében 80%-os gátlást érzékelt. Külön-külön vizsgálva, csak a RANTES elleni antitestek tűntek elő részleges gátlást.
A rekombináns, E. coliban termelt RANTES, MIP-1 a és MIP-1b is gátolja a HIV-replikációt a fertőzött sejtvonalakban. A legerősebb hatása a RANTES-nak volt, amely már 3,12 és 6,25 ng/ml dózisban előidézte a HIV-termelés 95%-os gátlását. A MIP-1a -ból ehhez 12,5-25,0 ng/ml-es, a MIP-1b -ből pedig 6,25-12,5 ng/ml-es volt szükség. A perifériás vérből frissen izolált HIV-fertőzek gátlásához nagyobb mennyiségű chemokinre volt szükség, pl. a RANTES esetében 50-200 ng/ml-el lehetett csak 95%-os inhibíciót elérni. A chemokinek nemcsak a teljes HIV-1 virionok termelését, de már a HIV-1 RNS expressziójét is teljes mértékben képesek voltak gátolni.
A vizsgált chemokinek gátló hatást fejtettek ki két primer HIV-1 izolátum ellen, és dózis-függő módon gátolták két HIV-2 és két SIV törzs replikációját is. A chemokin keverék hatásával azonos mértékű gátlást értek el az FC36.22 sejtvonal cruzgreszorának nem gátolta sem a humán herpeszvírus 6-os vagy 7-es típusának, sem pedig a HTLV 1-nek a replikációját.
Azt is bizonyították a szerzők, hogy a RANTES, a MIP-1a és a MIP-1b HIV-1-SF hatása nem a sejtproliferáció gátlásának az eredménye, a vizsgált chemokinek még a legmagasabb dózisban sem gátolták, vagy csak minimális mértékben gátolták a phytohaemagglutininnel vagy az OKT3 , monoklonális antitestekkel stimulált perifériás vér mononukleáris sejtek proliferációját.

Ezek a vizsgálatok arra mutatnak, hogy a CD8+ T sejtek HIV-SF hatása elsősorban, vagy teljes egészében három kis molekulatömegű chemokinnak, a RANTES-nak, a MIP-1a-nak és a MIP-1b -nak tulajdonítható.

Az eredmények klinikai jelentőségének tisztázásához természetesen további vizsgálatok szükségesek. Meg kell határozni, hogy a HIV-betegség lassabb progressziója együtt jár-e ezeknek a chemokineknek a magas koncentrációjával a betegek vérében. Elvileg a chemokinek magthatározása útján mérni lehet a kísérleti vakcinák protektív hatását is. A HIV-cruzgreszor chemokinek felfedezése (l. az előző cikket is) új, hatékony terápiás eljárások kidolgozását ígéri.

A Ritonavir, egy HIV proteáz-inhibitor alkalmazása a HIV-1 infekció kezelésére. Előzetes vizsgálat

Cikk: Markowitz, M. és mtsai. - New Engl. J. Med. 333, 1534, 1995.

Szerzők I./II. fázisú klinikai vizsgálatot végeztek a Ritonavir (l. előző cikk) biztonságosságának és hatékonyságának tanulmányozása céljából. Olyan, az USA öt egészségügyi intézményében kezelt HIV-fertőzötteket vontak be a vizsgálatba, akiknek a vérében a branched-chain DNS jel-amplifikációs módszerrel legalább 25.000 kópia HIV-RNS-t mértek ml-enként és akiknek CD4+ sejtszáma 50-500/ml volt. A Ritonavir terápia megindítása előtt a betegeknél az egyéb antiretrovirális kezelést abbahagyták és a vizsgálat folyamán sem kaptak a betegek más terápiát a PcP profilaxison kívül.

Maga a vizsgálat két fázisból állt. Az első, placebóval kontrollált, randomizált fázis négy hétig tartott, a második fázis pedig, amelyben már minden beteg Ritonavirt kapott, 8 hétig. A vizsgálatban résztvevő betegeket két csoportba osztották. Az első csoport betegei napi 3x200=600 mg (n=11) vagy 3x300=900 mg (n=10) Ritonavirt illetve placebót (n=10) kaptak. A második csoport betegei közül tíz napi 4x200=800 mg, 10 beteg 4x300=1200 mg Ritonavirt, 11 beteg pedig placebót kapott. Az első fázis végén a csoportok placebóval kezelt betegei randomizált módon a csoportban eddig használt Ritonavir dózisok egyikével kezdték tovább. A 12. hét után, a betegeknek folyásoltak a Ritonavir terápia tovább folytatását. Az eredményeket a CD4+ sejtszám meghatározásával és branched-chain DNS-assay-vel végzett HIV-1 RNS mérés útján ellenőrizték. 20 betegben a standard branched DNS-assay (melynek kimutatási határa 10.000 HIV-1 RNS kópia/ml) mellett az eljárásnak egy érzékenyített, ml-enként már 400 kópia HIV-1 RNS-t is detektáló változatával is elvégezték a meghatározást.

Eredmények:
A vizsgálatban 62 beteg vett részt. A placebóval, illetve a Ritonavir különböző dózisaival kezelt betegek alcsoportjai klinikai és laboratóriumi paramétereikben nem különböztek egymástól. Az első fázist 55, a másodikat 52 beteg esetében tudták befejezni.

Mind a négy terápiás alcsoportban statisztikailag szignifikáns (p< 0.001) mértékben csökkent a plazma virusemia, a placebo csoportban szignifikáns változás nem következett be. A 15. napra a kiinduló értékhez képest 7-25-öd részére csökkent a plazma HIV-1 RNS szint a standard branched-chain assay-vel mérve, és még az első, négyhetes fázis végén is átlagosan 6,8-ad része volt a kiinduló értéknek a virusemia. Enután fokozatos emelkedés volt észlelhető, de még a 12. hét végén is valamennyi terápiás csoportban 3-szor alacsonyabb volt az RNS szint, mint a kiinduló érték. Mivel ebben az időszakban a betegek 38%-ában a stan-dard branched-chain DNS-assay kimutatási határánál alacsonyabb értékeket kaptak, valószínűnek látszott, hogy az eljárás alulértékeli a csökkenés mértékét. Ezért 20 betegnél az érzékenyített eljárással is elvégezték a meghatározást. Ezzel a módszerrel a maximális RNS csökkenést a kiinduló értékhez hasonlítva 50-szeresnek, a tartós, a 12. hétem mért csökkenést pedig 12,5-szeresnek mérték, és a tartós hatás mértéke egyenes arányosságot mutatott az alkalmazott gyógyszer dózisával. Néhány betegnél folytatták a kezelést a 12. hét után is. Négy beteg napi 1200 mg dózisban kapta a Ritonavirt, közülük kettőben több, mint 8 hónapig fennállt az igen alacsony, a kiinduló értéknél 100-szor alacsonyabb HIV-1 RNS szint, és e betegek vérében már 3-6 hónapos Ritonavir terápia után sem volt a HIV-1 izolálható.

A CD4+ sejtszám emelkedett a Ritonavir kezelés hatására. Az első négy hetes fázis során 74 sejt/m l-es medián növekedést észleltek, mely a 12. hét végére is megmaradt (83 sejt/m l a kiinduló értékhez képest). A gyógyszer dózisa és a CD4+ sejtszám változások között nem találtak összefüggést, minden terápiás csoportban azonban csak azoknál a betegeknél volt tartós a CD4+ sejtszám emelkedés, akiknél hosszú ideig tartó anti-virális hatást is észleltek.

Mellékhatások a betegek többségében megfigyelhetővé váltak, hasmenés, fejfájás, hányinger, gyengeség, ezáj körüli paresztézia és ízlelési zavarok voltak a leggyakoribb panaszok. A mellékhatások általában enyhék és reverzibilisek voltak, csak 3 betegnél kellett miattuk a Ritonavir kezelést félbeszakítani. A laboratóriumi tünetek közül a terápiás csoportokban a triglicerid szint jelentős mértékű, átlagosan kétszeresére való emelkedése volt a legjellemzőbb.

A farmakokinetikai mérések szerint a szer plazmakoncentrációja fokozatosan csökkent a kezelés során, ennek okát nem ismerik.

Megbeszélés:
A Ritonavir szignifikánsan csökkentette a HIV-1 RNS szintet a kezelt betegek vérében. Az észlelt, maximálisan 50-szeres csökkenés használó mértékű ahhoz, amelyet egy másik proteáz-gátló szer, az MK-639, illetve a kombinált zidovudine + lamivudine kezelés során mértek. A különböző RT-gátló szerekkel végzett monoterápia során csak 5-10-szoros csökkenést észleltek, így szerzők véleménye szerint a Ritonavir egyike az eddig kifejlesztett leghatékonyabb antiretrovirális szereknek.

Azonban - hasonlóan a más monoterápiásként vagy kombinációban alkalmazott antiretrovirális szerekhez - az RNS szintben észlelt maximális mértékű csökkenés nem volt tartós, a 12. hét végére az RNS szint ismét emelkedni kezdett, azonban (elsősorban a nagyobb Ritonavir dózisokkal kezelt betegek esetében) a kezelés végén is mélyen a kiinduló érték alatt maradt. Szerzők valószínűnek tartják, hogy a Ritonavir antivirális hatásának gyengülése a gyógyszer iránt rezisztens mutánsok megjelenésének tulajdonítható. Elsősorban azoknál a betegeknél tudtak rezisztens genotípusú törzseket izolálni, akiknél a kezelés folyamán a HIV-1 RNS szint visszaállt az eredeti szintre. Ezzel ellentétben, néhány beteg esetében igen tartós antiretrovirális hatást észleltek.

A HIV-1 RNS szint csökkenésével párhuzamosan jelentős mértékű, csaknem 100 sejt/m l-es CD4+ sejtszám növekedés következett be, amely, szerzők szerint nagyobb fokú annál, mint amelyet eddig bármely más HIV-ellenes szerrel végzett monoterápia során észleltek. Még lényegesebb az a megfigyelés, hogy a CD4+ sejtszám növekedése csak azokban a betegekben volt tartós, akiknél a plazma virusemia alacsony szintje is hosszú ideig fennmaradt. A tartós CD4+ sejtszám emelkedés klinikai jelentőségét azonban még tisztázni kell.

A Ritonavir hatékonysága és az a tény, hogy toxikus hatásai különbözlek az eddig használt szerek mellékhatásaitól, ideális szerré tehetik a Ritonavirt az RT-gátlószerekkel való kombinációs kezelésre. A leghatékonyabb kombinációk kidolgozása a további kutatások feladata lesz.

A Ritonavir, egy HIV-proteáz-inhibitor biztonságosságának, farmakokinetikájának és hatékonyságának rövidtávú vizsgálata

Cikk: Danner S.A. és mtsai. - New Engl. J. Med. 333, 1528, 1995.

A HIV-fertőzés antiretrovirális kezelésére eddig használt reverz transzkriptáz inhibitor szerek alkalmazását korlátozza toxicitásuk és a terápia során velük szemben kifejlődő rezisztencia. A HIV másik fontos enzime a proteáz, amely a gag és a pol gének termékeinek lépzédő hosszú prekurzor polipeptidjeit láncot core fehérjékre és különböző enzimekre (proteáz, integráz) hasítja el. Ha ez a hasítás nem következik be, akkor nem-fertőző virionok keletkeznek. Ezért érdemesnek látszott olyan vegyületeket előállítani, amelyek gátolni képesek a HIV-1 proteáz enzimjét.

Több, in vitro hatékony anti-proteáz szert is kifejlesztettek. In vivo alkalmazhatóságukat azonban két tényező is gátolja. Az egyik igen erős kötődésük a plazma fehérjéihez, a másik pedig rossz felszívódásuk a gyomor-bélcsatornából. Az előbbi tényező az alkalmazandó dózis emelését teszi szükségessé (Az in vitro retrovirális hatás szérum jelenlétében történő tiltakásával a szükséges adag meghatározható). Ujabban sikerült olyan anti-proteáz szereket kifejleszteni, amelyek jól felszívódnak és így orálisan adagolhatók. Ilyen szer a szerzők és más munkacsoportok (l. következő cikket) által kipróbált, az Abbott cég által előállított, korábban ABT-538-nak nevezett Ritonavir.

A vizsgálatot 10 egészségügyi intézményben végezték párhuzamosan Európában és Ausztráliában. A kezelt egyének 18 évnél idősebb HIV fertőzöttek voltak, akiknek CD4+ sejtszáma 50/m l-nél magasabb volt, és plazmájukban legalább 10 pg/ml koncentrációban volt jelen a p24 antigén. A betegeket más HIV-1 proteáz inhibitor szerekkel még nem kezelték.

Összesen 84 beteget vizsgáltak el a vizsgálatot, akiket két csoportba osztottak. Az első csoport betegei véletlenszerűen kiválasztva, naponta kétszer 300 mg=600 mg (n=13), vagy naponta kétszer 400 mg=800 mg (n=13) Ritonavirt, illetve placebót (n=13) kaptak. Miután megygyelték azt, hogy az első csoport betegeiben súlyos mellékhatások nem jelentkeztek, elindították a második betegcsoport kezelését. E csoportban 15-15 beteg, naponta kétszer 500 mg=1000 mg, ill. 2x600 mg=1200 mg Ritonavirt kapott, illetve placebo kezelésben részesült. A vizsgálatnak ez a fázisa négy hétig tartott. Ezután valamennyi betegnek folajásoltták a második, feemtartó dózisnal végzett fizishan való részvételt. Az első fázisban Ritonavirrel kezelték tovább folytatták a terápiát az eredeti dózisban, a placebóval kezeltek pedig a csoportjukban alkalmazott gátlószer dózis egyikét vagy másikát kapták, véletlenszerűen kiválasztva.

Eredmények:
A vizsgálat első, placebóval kontrollált, négy hétig tartó fázisában 84 beteg vett részt, 39 az első, 44 pedig a második csoportban. A négy terápiás és a két placebo alcsoport között demográfiai jellemzőkben, a HIV fertőzés klinikai állapotot tükröző Karnofsky-indexben nem volt jelentős különbség. Mindegyik alcsoportban a betegek 60-85%-át kezelték korábban más antiretrovirális szerekkel. A terápia hatásosságát, az un. branched-chain (elágazó láncú) DNS assay-vel (l. AIDS Híradó 9/1 szám) mért HIV-1 RNS koncentráció, a p24 antigén szint és a CD4+ sejtszám alakulása alapján ítélték meg.

Mind a négy Ritonavir alcsoportban (600, 800, 1000 és 1200 mg) csökkent a vírus RNS és a p24 antigén-szint, és ez a csökkenés a teljes négyhetes periódus során fennmaradt. Kétheles kezelés után (a 600 mg-os alcsoport kivételével) szignifikáns CD4+ sejtszám emelkedést észleltek, amely még a kezelési fázis végén is szignifikánsan magasabbnak bizonyult a placebo csoportban mértnél. Az emelkedés az alacsony (100 sejt/m l) CD4+ sejtszámú betegek esetében is létrejött: 22 betegnél több mint 100 sejt/m l, közülük pedig 8-nál több mint 200 sejt/m l CD4+ sejtszám emelkedés következett be.

A farmakokinetikai vizsgálatok szerint az ehért maximális Ritonavir plazmakoncentráció függött az alkalmazott dózistól, kezdetben mind a négy terápiás alcsoportban a szer plazmakoncentrációja meghaladta a 2,1 m g/ml-t, a plazmafehérjék jelenlétében mért 90%-os in vitro gátlást okozó koncentrációt.

A feemtartó fázisban az eredeti 84 beteg közül 76 vett részt. Az eredményeket a kipróbálás (az első fázis kezdetétől számított) 32. hetéig értékelték. A HIV-1 RNS koncentrációja a 4. hét végén a négy terápiás alcsoportban 6-13-szor volt alacsonyabb az eredeti értéknél. A 600 és 800 mg-os dózisok hatása azonban tartósabbnak bizonyult, az 1200 mg/nap dózisnal kezelt betegekben még a 32. héten is átlagosan 6,5-ször volt alacsonyabb az RNS szint a kiinduló értéknél.

Két résztvevő közgyetben a branched-chain DNS assay-nél érzékenyebb kvantitatív PCR-assay-vel is elvégezték a méréseket 17 beteg plazmamintáiban. Az eredmények arra mutattak, hogy a branched-DNS assay-vel végzett meghatározás alapján a szer hatását alulbecsülték, az érzékenyebb eljárással maximálisan 23-323-szoros (átlagosan 87-szeres) csökkenés következett be az RNS koncentrációban.

A HIV-1 RNS értékekhez hasonló, de ellenkező irányú változásokat észleltek a CD4+ sejtszámban. Még a 600 mg/nap és a 800 mg/nap dózisokkal kezelt betegekben már a terápia 24. hetére az alapértékekre tért vissza a CD4+ sejtszám, addig az 1200 mg/nap dózisnal kezelt betegekben a 32. héten is átlagosan 230 sejt/m l-el magasabb volt a CD4+ sejtszám kiinduló értékénél.

A farmakokinetikai meghatározások szerint a plazmakoncentráció csak a két magasabb dózisnal kezelt csoportban haladta meg a vizsgálat végén a 90%-os gátló dózist.

Mellékhatások csaknem minden betegben, a legmagasabb dózisban kezelteknek pedig 100%-ban kifejlődtek. A leggyakoribb panaszok a hányinger és a száj körüli paresztézia és ízlelési zavarok voltak. A laboratóriumi paraméterek közül a májenzim értékek emelkedése elsősorban az első fázisra volt a jellemző, a feemtartó fázisban csak néhány esetben volt kimutatható. Tartósnak bizonyult azonban a szérum koleszterin átlagosan 30-40%-os, és a triglicerid szintek 200-300%-os emelkedése.

Megbeszélés:
A Ritonavir hatásásra bekövetkező igen erős HIV-RNS szint csökkenés (az érzékenyebb módszerrel mérve csaknem századrészésre csökkent az RNS szint a kiinduló értékhez képest) nagyobb mértékű, mint amelyet eddig az RT-inhibitorokkal vagy más proteáz inhibitorokkal végzett monoterápia során észleltek. Igen lényeges, hogy az elért hatás annál nagyobb volt, minél nagyobb dózisban alkalmazták a Ritonavirt. A napi 1200 mg-os dózisnal tartós hatást sikerült elérni, még több, mint fél évvel a kezelés elkezdése után is hatásos alacsonyabb volt a HIV-1 RNS szint és csaknem 250 sejt/m l-el magasabb volt a CD4+ sejtszám, mint az ugyancsakben a betegekben a kezelés előtt mért értékek. Ehhez a csoporthan a kezelés során mért minimális Ritonavir-koncentráció is meghaladta a 90%-os gátló dózist.

A hatás azonban még a legmagasabb dózis adásakor sem volt egyenletes. A terápia 12.-16. hete után az antivirális aktivitás gyengülése volt észlelhető. Ez a jelenség hasonló ahhoz, mint melyet az AZT monoterápia 4.-10. hete, illetve az AZT+3TC (lamivudine) kombinált kezelés 12. hete után észleltek. Egy másik proteáz inhibitor, az MK-539 esetében bizonyították, hogy az antiretrovirális hatás eltűnése rezisztens törzsek kifejlődésének volt tulajdonítható. Valószínűnek látszik, hogy ugyanez a helyzet a Ritonavir kezelés esetében is, azonban úgy tűnik, hogy a magasabb dózisokkal való kezelés hatásosan késlelteti a rezisztencia kialakulását.

A vizsgálat során igen erős, negatív korrelációt észleltek a HIV-1 RNS szintek és a CD4+ sejtszám alakulása között. Ezek az adatok újabb bizonyítékot szolgáltatnak Wei és mtsai. illetve Ho és mtsai. (l. AIDS Híradó 9/1 szám) elméletének, mely szerint a CD4+ sejtszám csökkenése e sejtek HIV-1-el való fertőzésének direkt vagy indirekt következménye.

A Ritonavir kezelés mellékhatásai igen gyakoriak, azonban aránylag enyhék voltak, csak négy beteg esetében tették szükségessé a terápia megszakítását. A laboratóriumi és a klinikai adatok azonban, arra mutattak, hogy a szer 1200 mg-os napi adagja megközelíti a maximálisan tolerálható dózist.

A jelen vizsgálatban kapott eredményeket szerzők bizatósnak ítélik, bár még nem ismeretes, hogy a virusemia tartós csökkenése és a CD4+ sejtszám tartós emelkedése klinikai haszonnal is együtt jár-e? Mindenképpen indokoltnak látszik olyan vizsgálatok elvégzése, amelyek során a Ritonavirt más proteáz inhibitorokkal és RT-inhibitorokkal kombinálva próbálják ki.

A fertőző betegségek és a rosszindulatú daganatok előfordulásának változásai a HIV-infekcióban meghalt személyek között az Egyesült Államokban 1987 és 1992 között

Cikk: Selik R.M. és mtsai - Ann. Intern. Med. 123, 933, 1995.

A HIV-infekció által okozott immundeficiencia következtében különböző fertőző betegségek és rosszindulatú daganatok fejlődnek ki. E másodlagos megbetegedések által okozott halálozási arányok változásai tükröthetik az e betegségek megelőzésére és kezelésére alkalmazott eljárások hatékonyságát. Az ilyen analízis segítségével meg lehet határozni azt is, hogy mely betegségek esetében van szükség a prevenció és a terápia további javítására.

Szerzők a halotti bizonyítványokból származó elektronikusan regisztrált halálozási adatok elemzésével vizsgálták meg a HIV-asszociált betegségek okozta mortalitást. A Nemzeti Egészségügyi Statisztikai Központban (National Center for Health Statistics) regisztrált mortalitási adatbázist használták erre a célra. Az elemzést azoknak a személyeknek az adatai alapján végezték el, akiknél a halálokként feltüntetett alapbetegség a HIV-infekció volt, és emellett másodlagos halálokként más, a HIV-fertőzéssel összefüggésbe hozható megbetegedés is fel volt tüntetve. Csak azokat a megbetegedéseket vették figyelembe, amelyek legalább 1%-ban előfordultak azokat a hat éves periódus alatt, amelyre az elemzés kiterjedt.

Eredmények
1987 és 1992 között 140 461 esetben tüntették fel a halált okozó alapbetegségnek a HIV-infekciót. Közülük 104 831 esetben (75%) szerepelt másodlagos betegség is a halotti bizonyítványon. Noha a halálozás természetesen növekedett a vizsgálati periódus során (az 1987 évi 10 091-ről az 1992 évi 24 230-ra), a 75%-os arány nem változott. Az egyes betegségek által okozott halálozási arány számításakor a nevezőben ezért azoknak az egyéneknek az összesített száma szerepelt, akiknek a halotti

bizonyítványon másodlagos betegségnek is feltüntették. Az esetek 60%-ában egy, 19%-ában két, 6%-ában pedig három-nyolc ilyen infekció vagy rosszindulatú daganat szerepelt. Összesen 12 féle infekció és kétféle malignus tumor volt feltüntetve másodlagos halálok-ként az esetekének legalább 1%-ában.

1987 és 1992 között három betegség (Pneumocystis carinii pneumonia (PcP), cryptococcosis és candidiasis) előfordulási gyakorisága szignifikánsan csökkent. Nyolc betegség (nem the-x mycobacteriosis, CMV-betegség, bacterialis septicaemia, diffuz non-Hodgkin lymphoma, tuberculosis, progressziv multifocalis encephalopathia, bacterialis pneumonia és cryptosporidiosis vagy isosporiasis) esetében szignifikáns növekedést észleltek a másodlagos halálokként való előfordulásában. Három betegség (Kaposi sarcoma, toxoplasmosis és nem-identifikált microorganizmus által előidézett pneumonia) előfordulásában a 6 éves periódus során nem észleltek szignifikáns változást.

A bekövetkezett változások eredményeképpen a halálokok rangsora is jelentősen különbözött egymástól 1987-ben és 1992-ben. Míg a vizsgált periódus elején a PcP volt a kiemelkedő gyakoriságú másodlagos halálok, addig 1992-ben az első helyre a nem-identifikált kórokozó által előidézett pneumonia került, a PcP a második helyre szorult vissza. Hasonló változások voltak észlelhetők más betegségek esetében is, pl. a nem the-c mycobacteriosis a hatodikról a harmadik helyre került, míg a cryptococcosis a hatodik helyről a kilencedikre esett vissza.

Nem találtak különbséget a másodlagos halálokok előfordulási gyakoriságának változásaiban a feketék és fehérek, illetve a férfiak és a nők között.

Megbeszélés
A legjelentősebb változás a vizsgált időszakban a PcP esetében volt észlelhető, amely a HIV-fertőzésben meghaltak másodlagos betegségeként 1987-ben az esetek közel egyharmadában szerepelt, 1992-re azonban ez lecsökkent a betegek kb. egyhetedére. Hasonló adatokat kaptak mások is az AIDS-es betegek, ill. a HIV-fertőzöttek kmgitcdinálisan követett csoportjaiban végzett megfigyelések során. A csökkenés feltehetően két tényezőnek tulajdonítható.

1) a kemoprofilaxis egyre terjedő alkalmazásának és
2) annak, hogy a PcP-t betegek hosszabb ideig élnek a betegségi diagnosztikájának és terápiájának tökéletesedése következtében. Mindezek ellenére a PcP még ma is a HIV-fertőzött egyének egy jelentős hányadának a halálozásáért felelős. Ennek oka részint az, hogy a betegek késén fordulnak orvoshoz, akkor, amikor a PcP már teljesen kifejlődött, részben pedig az, hogy a PcP a profilaxis ellenére is kialakulhat, különösen nagyfokú immunhiány fennállása esetén. Csökkenést észleltek a szerzők a vizsgált periódusban a cryptococcosis és a candidiasis előfordulásában is, az valószínűleg az új gombaellenes szerek, pl. a fluconazole preventív és terápiás alkalmazásának tulajdonítható.

A PcP által okozott halálozás arányának drámai csökkenése azt eredményezi, hogy a többi halálok gyakorisága szignifikánsan meg kell emelkedjen, amennyiben a betegségek előfordulásában nem következnek be változások a vizsgált időszakban. Tehát, ha egy másodlagos megbetegedés előfordulási gyakorisága nem nőtt, az indirekt módon arra utal, hogy előfordulása valóban csökkent a vizsgálati periódus során. Ilyen betegség a toxoplasmosis, a Kaposi sarcoma és a nem-identifikált kórokú pneumonia. A toxoplasmosis esetében enyhén halvány valószínűség a PcP profilaxis ellenjegyzésének tulajdonítható, amely a toxoplasma kifejlődését is akadályozza. A Kaposi sarcoma által okozott halálozás relatív csökkenése részint annak a következménye, hogy a homoszexuálisok arányszáma csökkent a fertőzöttek körében (a KS elsősorban a homoszexuális HIV-fertőzöttek betegsége), részint pedig annak, hogy a homoszexuális AIDS-esek között is csökkent a KS előfordulása.

A nem identifikált kórokú pneumoniákat különböző mikroorganizmusok okozhatják, így maga a Pneumocystis carinii is. Az egyéb kórokozók által okozott halálozás valószínűleg nőtt, a Pneumocystis által előidézett csökkent, így alakult ki valószínűleg az észlelt stabil gyakoriság. Mindemellett a nem-identifikált kórokú pneumonia 1992-re a HIV-fertőzések vezető másodlagos halálokává vált, mely a betegek egyháromnegyedének halálozásáért volt felelős. Ezért igen lényeges a kórokozók identifikálására szolgáló és a terápiás módszerek fejlesztése ennek az entitásnak az esetében, mivel ezzel a HIV-fertőzöttek túlélése jelentős mértékben növelhető lenne.

A legfontosabb két tanulság, amelyet szerzők vizsgálatukból levonnak, a következő:
1) Mivel igen sok, a HIV-fertőzöttek másodlagos halálokaként szereplő opportunista infekció prevenciós és kezelési eljárásai rendelkezésre állnak, a HIV fertőzöttek érdekes az, hogy fertőzöttségük minél hamarabb felismerésre kerüljön és így lehető leghamarabb részesíthessenek a megfelelő orvosi ellátásban.

2) Azzal párhuzamosan, ahogy egyes betegségek arányszáma csökken, más meghatározódések válnak gyakori halálokká. A kutatást e betegségek megelőzési és terápiás eljárásainak fejlesztésére kell koncentrálni.

A génekben rejlik a HIV-fertőzés iránti rezisztencia

Cikk: Fauci A.S. - Nature Medicine 2, 966, 1996.

Két olyan kísérletnny látott napvilágot a közelmúltban, amelyek arra mutatnak, hogy egy eddig fel nem ismert genetikus faktor jelentős szerepet játszik a HIV-infekció iránti érzékenységben. Az első cikk (Liu et al. Cell, 86, 367, 1996) szerzői két, a HIV fertőzésnek ismételten kitett, de szeronegativnak maradt egyénben végzett vizsgálatukról számolnak be. Szerzők igazolták, hogy mindkét egyén homozigóta az un. CCR-5 receptor egy defektív allaljára. A defektív allel által kódolt fehérje a normálisnál lényegesen rövidebb, nem mutatható ki a sejtfelszínen, és így receptorként sem képes funkcionálni. A CCR-5 a fiziológiás (I. AIL10/3) hasonló ko-receptor, melynek jelenléte a CD4 mellett feltételezi sziikséges ahhoz, hogy a HIV-1 törzsek egyik nagy csoportja, az un. macrophag-tropikus törzsek a sejtekbe bejussanak. A HIV-1 törzsek másik nagy csoportja, az un. T-sejtekhez adaptálódott törzsek esetében ezt a szerepet a fusin tölti be. A CCR-5 jelenlétségét a HIV fertőzésben ít olyan kísérlemény igazolta, amelyek ez év nyarán, igen rövid időszakon belül közvetve egymást jelentek meg (Alkhatib et al., Science 272, 1955, Choe et al., Cell 85, 1135, Deng et al., Nature 381, 661, Doranz et al., Cell, 85, 1149, Dragic et al., Nature 381, 667). A tünetmentes csak során a betegekben a macrophag tropikus törzsek dominálnak, és valószínűleg ebeburban ezek a törzsek képesek arra, hogy a HIV-fertőzést az egyik egyénről a másikra átvigyék.

Az a génkdefektus, amelyről először Liu és mtsai majd rövidesd ezt követően Samson és mtsai (Nature 382, 722) számoltak be, az USA nyugat-európai eredetű, kaukázusi populációjában heterozigóta formában kb. 20%-ban fordul elő, a homozigóták arányszámra kb. 1%. Ezzel ellentétben az afro-amerikaiakban és a japán eredetűek között a defektus extrém módon ritka. Samson és mtsai összehasonlították a defektív CCR-5 mutánst hordozók arányszámát a HIV-fertőzött és nem fertőzött egyénekben. A defektív allal szignifikánsan (P< 0.0005) ritkábban fordult elő a HIV-szeropozitív (5,4%), mint a HIV-szeronegatív (9,2%) egyénekben. Homozigóták a 723 HIV-fertőzött egyén között egyet sem találtak, még a 704 vizsgált HIV-szeronegatív egyén 1%-a hordozta homozigóta formában a CCR-5 defektust. Szignifikánsan ritkább (p= 0.012) volt a heterozigóta defektus is a HIV-szeropozitívok (10.8%), mint a HIV-szeronegatívok (16.2%) között. A homozigóta CCR-5 defektust hordozók perifériás vér mononuclearis sejtjeit macrophag tropikus HIV-1 törzsekkel ngyátlalan nem, míg T-sejt tropikus törzsekkel normalis mértékben lehetett fertőzni. A heterozigótákból származó sejtek macrophag tropikus törzsekkel való fertőzhetősége a nem-hordozók és a homozigóták között volt.

Ezek az eredmények arra mutatnak, hogy a CCR-5 defektusra homozigóta egyének rezisztensek a macrophag tropikus HIV-1 törzsekkel való infekcióval szemben. Az, hogy a populációs adatok tanúsága szerint a HIV-fertőzöttek között ilyen homozigóták nem fordulnak elő, valószínűlelt, hogy valóban a macrophag-tropikus törzsek vinik ét a HIV-fertőzést az egyik egyénről a másikra. Az összefoglaló cikk szerzője, Fauci szükségesnek tartja ezzel kapcsolatban annak a vizsgálatát, hogy a semi szervek, illetve a végbél nyálkahártyáin jelenlévő HIV-vel fertőzhető sejtek milyen ko-receptort (fusint, CCR-5-öt vagy esetleg mindkettőt) hor-doznak. Nehezen értheti ugyanis, hogy a T-sejtekhez adaptálódott HIV-1 törzsek, amelyek dominálnak a HIV-betegség késői stádiumában, miért nem fertőzik meg a CCR-5 receptorra defektens, de normál mennyiségű fusint hordozó sejteket. Fauci feltételezi szükségesnek tartja a populációs vizsgálat megismétlését különböző rizikócsoportokba tartozó HIV-szeropozitívok nagy csoportján, abból a célból, hogy kiderítsék: a heterozigóta CCR-5 deficiencia e csoportokban is ritkábban fordul-e elő a HIV-szeronegatívokhez képest.

A kapott eredmények, és az, hogy még a homozigóta CCR-5 defektus sem runtja a hordozók egészségi állapotát, megalapozottá teszi azt a reményt, hogy a CCR-5 receptor peptidekkel, antitestekkel vagy gyógyszerekkel történő blokkolása a sejtek HIV-1 fertőzése megakadályozása céljából nem jár jelentős toxicitással.

A lorivide, lamivudine és zidovudine hármas kombinációjával HIV fertőzött betegekben végzett előzetes vizsgálat virológiai és immunológiai analízise

Cikk: Staszewski S és mtsai - AIDS, 10, F1, 1996.

Az európai (német, belga és angol) klinikusok és kutatók által végzett vizsgálat során előzetr értékelték egy nem nucleoside természetű reverz transzkriptáz (RT) inhibitor, a loviride, egy nucleoside analóg RT inhibitor, a lamivudine (3TC) és a zidovudine (AZT) hármas kombinációjának hatékonyságát. A hármas kombinációt a loviride + AZT kettős kombinációjával hasonlították össze.

A vizsgálatot 10-20 hármas, ill. kettes kombinációval kezelt betegen hajtották végre. A kezelést 24 héten át végezték, ezt egyes betegekben még további 12 héten át folytatták. A betegek előrehaladott HIV betegségben szenvedtek. 8/10 ill. 7/10 beteg a két csoportból már korábban is részesült antiretrovirális kezelésben, medián CD4 sejtszámuk 154, ill. 91,5 volt. A kezelés kezdete előtt minden beteg vérében kimutatható volt p24 antigén.

Eredmények
Mind a 20 beteg folyamatos kezelést kapott 24 héten át. A hármas kombináción terápia napi 3x100 mg loviride-ból, 2x300 mg 3TC-ből és 600 mg AZT-ből állt. A kettős kombinációs kezelésben részesülők ugyanezekben a dózisban kaptak a loviride-ot és az AZT-t. A betegeket egy hónapon át betegte, majd havonta vizsgálták és vetek tőlük vért az immunológiai és virológiai vizsgálatokra.

A CD4 sejtszám alakulásában jelentős különbségek alakultak ki a két csoport között. A hármas kombinációval kezelt betegekben a CD4 sejtszám maximálisan 74%-át emelkedett a kiindulási értékhez képest, és még a hatodik hónap végén is 42%-al volt ennél magasabb. Ezzel ellentétben a loviride+AZT csoportban csak átmeneti és kisfokú változások következtek be a kezelés során.

A p24 antigén szint medián értéke mindkét csoportban csökkenést mutatott, az értékek azonban, egy kivételével minden vizsgálati időpontban alacsonyabbak voltak a hármas, mint a kettős kombinációval kezeltekben. Az előbbi csoportban 6/10 betegben a p24 szint alacsony maradt a kezelési periódus végén is. Két beteg teljesen p24 negatívvá vált és negatív maradt a 36. hét végén végzett ellenőrzi vizsgálat során is.

16 betegben elvégezték a HIV RNS PCR-el történő kvantitatív meghatározását is, itt is lényegesen alacsonyabb értékeket mértek a hármas kombinációval kezelt betegek vérében. A hármas kombinációs terápiában részesülő betegek többségében igazolni lehetett a 3TC kezelésre jellemző M184V mutáció bekövetkezését (l. előző cikket is).

Mellékhatások 5, ill. 6 betegnél voltak észlelhetők, közülük 3, ill. 4 volt súlyos, a kezelést azonban csak 2, a kettős kombinációval kezelt betegnél kellett megszakítani.

Megbeszélés
A loviride+3TC hármas kombinációval végzett vizsgálat igazolta, hogy ennek a kombinációnak az immunológiai és virológiai hatékonysága lényegesen jobb, mint a csak loviride+AZT kettős kombinációé. A különbség annak ellenére is megmutatkozott, hogy mindkét csoport betegei előrehaladott HIV betegségben szenvedtek, többségük már részesült antiretrovirális kezelésben és a 3TC rezisztenciát jelző mutánsok a hármas kombinációval kezeltek többségében kimutathatóvá váltak a kezelés során. Ez az eredmény arra mutat, hogy az M184V mutáció kialakulása in vivo is előnyösen befolyásolja az egyéb antiretrovirális szerekkel végzett terápiás hatékonyságát (l. előző cikket). Az eredmények birtokában és indokolttá teszik egy nagyobb multicentrikus vizsgálat elvégzését, amely már folyamatban van.

A primer HIV-fertőzés: Új orvosi szükséghelyzet?

Cikk: Jolles S és mtsai - Brit. Med. J. 312, 1243, 1996

A HIV-fertőzést ma még leggyakrabban csak évekkel a fertőződés után, az első opportunista infekciók kialakulása idején ismerik fel. A frissen fertőzöttek jelentős részében (homoszexuális férfiak esetében 53-93%-ban) kifejlődik egy mononucleosisszerű primer tünetes HIV-fertőzés, amely változatos klinikai manifesztációi ellenére is ma már különálló klinikai entitásként különböztethető meg. A primer HIV-fertőzés felismerése lehetővé teheti a HIV infekció diagnózisának korai felállítását, és ezáltal a korai terápiás beavatkozást is.

A primer HIV-fertőzés tünetei általában 1-2 hétig tartanak, bár néha hosszabb ideig is elhúzódhatnak. A tünetek négy csoportra oszthatók: 1) általános tünetek (láz, étvágytalanság, rossz közérzet, izom és ízületi fájdalmak, lymphadenopathia, pharingitis) 2) Gastrointestinalis tünetek (fájdalmas nyelés, hasi fájdalmak, hányinger, hányás, hasmenés, nyelőcső fekélyek, hepatitis, gyomor-bélrendszeri vérzés) 3) Neurológiai tünetek (retrocrurbalis fájdalom, fejfájás, meningitis, encephalitis, myelopathia, perifériás neuropathia, Guillain-Barré szerű szindróma) és 4) bőrgyógyászati tünetek (erythema-szerű macularis vagy papularis kiütések, oropenialis fekélyek, oralis candidiasis). Ezek közül a leggyakrabban észlelt tünetek, ill. a szájban és a nemi szervekben kialakuló nyálkahártya fekélyek tekinthetők. Aránylag gyakori még a gastro-intestinalis szindróma, az encephalitis és a pneumonitis aránylag ritka. Mivel egyes betegekben már a primer HIV-fertőzés idején súlyos fokú immunszuppresszió alakulhat ki, már ebben az időszakban is kifejlődhetnek az AIDS-t definiáló betegségek , melyek természetesen megkönnyítik a HIV-infekció diagnózisának felállítását.

A primer HIV betegséget az EBV vagy CMV okozta mononucleosistól, a toxoplasmosistól, rubeolától, syphilistől, a virus hepatitisektől, a diszszeminált gonococcus fertőzésektől, a herpes simplex infekciótól és az acut Crohn betegségtől kell elkülöníteni. A mucocutan ulcerációk és a kiütés együttes előfordulása esetén differenciáldiagnosztikai szempontból elsősorban a syphilis jön szóba.

A primer HIV-fertőzés gyanúját laboratóriumi módszerekkel kell igazolni. Legkorábban a p24 antigén vérből kimutathatóvá, majd rövid idővel ezután az ELISA és Western blot módszerekkel detektálható antitestek is megjelennek. Ha mindezekkel a módszerekkel negatív eredményt kapnak, néhány nap múlva a vizsgálatot meg kell ismételni, és megkísérelhető a virus közvetlen kimutatása is PCR reakcióval.

Legújabban merült fel annak a lehetősége, hogy a "szerokonverzión betegségen? mivel korábban antivirals gyógyszerekkel kezdték el kezelni. Ezzel elvileg korlátozni lehet a vírusfészekmiációt és CD4 sejtszám korai csökkenését is. E kezelésnek a CD4 sejtszám további csökkenése a tünetmentes periódus során megelőzhető, vagy legalábbis lelassítható és a tünetmentes szakasz időtartama meghosszabbítható lenne. A legújabb adatok szerint (l. AH 9/4 szám) az AZT kezelést az ilyen betegek jól tolerálják, a kezelés valóban lassítja a CD4 sejtszám csökkenését és csökkenti az enyhe opportunista infekciók korai kialakulásának kockázatát. Az egyre nagyobb számban rendelkezésre álló és egyre hatékonyabb gyógyszerek várhatóan lehetővé teszik az 'ős erősen és korán?' stratégiai alkalmazását. A kezelést azonnal el kell kezdeni, amikor a HIV-fertőzés diagnózisát felállították és legalább 6 hónapig folytatni kell.

A primer HIV fertőzéssel kapcsolatos ismereteink bővülése három új lehetőséget nyit előttünk.
1) A tünetek felismerése esetén lehetővé válik a HIV infekció korai diagnosztizálása még az opportunista fertőzések kialakulása és az immunrendszer összeomlása előtt.
2) A primer HIV fertőzés felismerése lehetőséget nyújt a korai tanácsadásra és nevelésre és ezáltal a HIV-átvitel gyakoriságának csökkentésére.
3) A korai antivirals terápia lehetővé teszi a mindenekor rendelkezésre álló leghatékonyabb szerek alkalmazását. Ennek a lehetőségnek a kihasználása csak akkor lehetséges, ha a HIV referencia központok egyre több információt gyűjtenek a primer HIV infekció klinikai manifesztációiról és ezeket az információkat széles körben el is terjesztik. Ezáltal lehetővé válik a HIV infekció gyanújának korai felvetése. Ehhez az esetben a gyanú igazolása vagy elvetése céljából végzett p24 és HIV szerológiai vizsgálatok szükségesi, a terápia megindításához feltétlenül szükséges orvosi tevékenységgé válhatnak.

A pávián graft nem tapadt meg, de a beteg testsúlya gyarapszik

Cikk: Taylor R. - Nature Medicine, 2, 259, 1996.

1995 decemberében egy pittsburgh-i és San Franciscoi kutatókból álló munkacsoport pávián csontvelőt transzplantált egy HIV szeropozitív férfibe. A beteg ismert AIDS aktivitás, így neve: Jeff Getty in nyilvánosságra került. Az eddigi eredmények (a cikk az újság 1996 márciusi számában jelent meg) szerint a beavatkozás nem gyakorolt káros hatást a betegre, az átültetés után klinikai javulás következett be, a beteg testsúlya gyarapodott és CD4 sejtszáma nőtt. Mindez annak ellenére következett be, hogy egy hónappal a beavatkozás után a legtevékenyebb makrocitokkal nem lehetett a pávián csontvelő megtapadásának egyetlen nyomát sem kimutatni a betegben. Nem lehet azonban kizárni, hogy később, amikor az állati eredetű fenoptikkal szemben sejtek nagyobb mértékben felszaporodnak, a transzplantációt okozo is igazolható lesz. A kísérlet beavatkozás alapja az a megfigyelés volt, hogy a pávián-ak a HIV-1 fertőzésre nem érzékenyek, így remélhető volt, hogy a majom eredetű összjek utódai sejtjeik be a HIV fertőzöttek csontvelejét, akkor ők is rezisztenssé válnak a HIV fertőzés iránt. A pávián csontvelő átültetését többen is hevesen ellenezték, két fő ellenérvük volt. Az egyik az, hogy a beavatkozások, az emberre veszélyes majom retrovirusokat vihetnek át a recipiensre. Az eddigi vizsgálatok ezt Getty esetében nem igazolták, de ezeket még további folytatják. Az egyiknek más természetű maradék ellenérv az volt, hogy pávián kevés van, természetes környezetükben veszélyeztetettek, fogvatkan is nehezen szaporíthatók, így lehetetlen lenne a jövőben elegendő állatot biztosítani a felmerülő igények kielégítésre. Ez utóbbi problémra megoldására újabb kísérletek vannak előkészületben. A pávián-kat citokin kezelésnek vetik alá, hogy feldúsítsák vérükben az őssejtek koncentrációját és a beavatkozást az állatok vérével végzik el. Ehhez a pávián-kat nem kell megölni, és egy majom vérével több embert is kezelni lehet.

A kutatók körében nagy vita alakult ki a pávián csontvelő átültetésével, elsősorban a majomvírusok emberre való átvitel veszélyével kapcsolatban. Egyenlőre azonban úgy látszik, hogy a kísérleti beavatkozást nem fogják betiltani.

A szexuális magatartás változásai és HIV infekciók csökkenése thaiföldi fiatal férfiak között

Cikk: Nelson, K. E. és mtsai. - New Engl. J. Med. 335, 297, 1996

Thaiföldön a HIV-járvány nem régen kezdődött. 1988-ban vált nyilvánvalóvá, hogy a HIV-prevalencia drámai módon emelkedett az ir. kábítószerezők között Bangkokban. Ekkor a kormány fölvenkörét végzett surveillance vizsgálatot rendelt el, amelyet országszerte rendszeresen végeznek 1989 óta. Ennek során kiderült, hogy Thaiföld északi tartományaiban igen magas a HIV-prevalencia, különösen a prostituált nők között. Válaszként ezekre az adatokra, a minisztérium egy 100%-os kondomkampánynak nevezett programot indított el, melynek célja a biztonságosabb szex elterjesztése volt a bordélyházakban, és általában a fizetett szexet szolgáltatók körében. Ennek során kondomot osztottak ezét a bordélyokban, intézkedéseket tettek, hogy minél több prostituált vállalkozó be is tartsa az általuk kondomhasználat gyakorlását. Ezzel párhuzamosan média-kampányt is indítottak a kondomhasználat propagálására.

Jelen vizsgálat célja a kampány hatásának a felmérése volt. Öt Észak-Thaiföldi katonai újonc csoportban végzetek párhuzamosan HIV-szerológiai és a szexuális magatartásra vonatkozó vizsgálatot 1991 és 1995 között. A Thai hadseregbe a behívás így történik, hogy minden 21 évet betöltő férfinak jelentkezni kell a kiegészítő parancsnokságon, ahol sorsolással döntik el, hogy behívják-e vagy nem. Mivel ennek során nem vesznek figyelembe közé okokat (pl. homoszexualitás, iv. kábítószer használat) az e vizsgálat során nyert adatok representatívnak tekinthetők Észak-Thaiföldi fiatal férfilakosságára vonatkozóan.

A vizsgált egyénekről ELISA módszerrel végeztek a HIV antitest szérést, melynek eredményét Western blot-al ver!tékították. A fiatalokat egy civil kérdező bizto kérdezte ki. A kérdések a szexuális és társadalmi helyzet mellett kiterjedtek a fiatal férfiak korábbi és friss (egy éven belüli) szexuális érintkezéseire nézve is. Természetesen rákérdeztek az intravénás és egyéb kábítószerek használatára, az alkoholfogyasztásra és a dohányzásra is.

Eredmények
Szerológiai vizsgálatok 6 (az 1991 májusában és novemberében, az 1993 májusában és novemberében, ill. az 1995 májusában és novemberében behívott) csoportban végeztek, melyek létszáma 745 és 935 között volt. Az utolsó csoport kivételével mindegyikben elvégezték a magatartásra vonatkozó felmérést is.

A fent felsorolt 6 csoportban a HIV prevalencia 10,4, 12,5, 12,3, 11,5, 6,7 és 6,8% volt, tehát 1993 és 1995 között a HIV-fertőzöttségi arány mereddeken csökkent. Ezzel párhuzamosan csökkent a reaktív syphilis testnek gyakorisága is (3,3%, 1,8% és 1,3% 1991-ben, 1993-ban és 1995-ben).

A szexuális magatartásban is igen jelentős változásokat észlelhetk a vizsgált időszak során. 1991 és 1995 között 7,7%-ről 12,7%-ra nőtt azok száma, akik behívásukig még egyáltalán nem éltek szexuális életet. 81,5%-ről 63,8%-ra csökkent azoknak a számaránya, akiknek valaha is volt prostituáltal dolga. Emell lényegesen meredekebb (57,1%-ről 23,8%-ra) volt a csökkenés azoknak az arányában, akiknek a behívásukat megelőző évben volt prostituáltkal szexuális kapcsolata. Az 1991-ben behívottaknak 61,0, az 1995-ös újoncoknak viszont már 92,8%-a használt kondomot akkor, amikor legutóljára prostituált szolgáltatást vette igénybe. Nemibetegség az 1991-es újoncok 4,2, az 1995-ösöknek viszont már csak 15,7%-ának anamnézisében szerepelt. A nemibetegségek típusa a vizsgálat kiterjedésének jellege miatt nem volt pontosan megállapítható, azonban a nemi szervi fekélyel járó betegségek arányszáma 1991 és 1995 között 19,5%-ról 3,4%-ra, a hólyrcső folyások előfordulása pedig 36-ról 15%-a csökkent.

A férfiakkal nemi életet folytatók arányszáma igen alacsony volt, de a vizsgált időszak során emelkedett, 2,8%-ról 4,8%-ra. Az intravénás kábítószerezők aránya is igen kicsiny volt, de szintén emelkedett 1,1%-ról 2,8%-ra.

Megvizsgálták azt is, hogy volt-e összefüggés a szexuális magatartás és a HIV-fertőzés kockázata között. A nemi élet 17 éven kor előtti való elkezdése már az 1991-ben behívottak között is szignifikánsan, 1,82-szeresre emelte a HIV-infekció kockázatát, és ez a kockázat az 1995-ös újoncok között még magasabb, 3,34-szeres volt. A prostituáltakkal folytatott nemi érintkezés 1991-ben 10,5-szörös, 1995-ben 4,2-szeres HIV-fertőzöttségi kockázatot jelentett. Érdekes módon a kondom használata csak az 1991-es és 1993-as újoncoknál csökkentette szignifikánsan a HIV-infekción rizikót, az 1995-ben behívottaknál inkább növelte, ekkor azonban már olyan kevés volt a kondomot nem használók aránya, hogy a vizsgálat nem volt értékelhető. Amint ez várható volt, minden csoportban jelentős mértékben növelte a HIV-infekció kockázatát a nemibetegségek korábbi előfordulása és az iv. droghasználat is.

Talán a legérdekesebb, a HIV-prevención kampány hatását legjobban mutató adatok ahhól az analízisből származnak, amelyben azt vizsgálták, hogy van-e összefüggés a HIV-prevalencia és a közöt, hogy az újoncok melyik évben kerültek el a frontot szox igénybevételét. Rendkívül éles különbséget kaptak. Míg azoknak a férfiaknak, akik 1992-ben vagy korábban létesítettek először szexuális kapcsolatot prostituáltkal 11,5%-a HIV-fertőzöttnek bizonyult, addig a közölt a 138 férfi közül, akik prostituáltkal 1992 után kerestek fel először, csak 1 (0,7%) fertőzöttről volt. Ez a különbség ervényes volt az 1993-as és 1995-ös újoncokra is. Ez a változás nagyjából egybeesik a 100%-os kondom kampány kezdetével.

Megbeszélés
A vizsgálat reprezentatív jellege miatt cokkal alkalmasnak a Thaiföldön folytatott HIV-prevenciós kampányok hatásosságának felmérésére, mint az eddigi, bizonytalanabban értékelhető eljárásokkal folytatott vizsgálatok eredményei. A 21 éves korban végzett vizsgálat azért is előnyös, mert ekkor még nem nagyon régen kezdték el a vizsgált egyének a nemi életet, és így ennek részletesre még pontosan vissza tudnak emlékezni.

A vizsgálat adatai arra mutatnak, hogy 1991 óta az Észak-Thaiföldön élő sorállító és fiatal felnőtt férfiak szexuális magatartása jelentősen megváltozott. Drámai mértékben megnőtt azok arányszáma, akik a prostituáltakkal való nemi érintkezés során kondomot használnak. Ezzel párhuzamosan azok arányszáma is jelentős mértékben, keveseb, mint a felére csökkent, akik a behívásukat megelőző évben prostituáltat kerestek fel. Ennek szerzik a kampányok hatásu mellett az is az oka lehet, hogy egyre többen találkoznak kórnyezetükben AIDS-esekkel és lehetnek tanúi ezek esemvedéseinek. A szexuális magatartásbeli változások valódiságát megerősíti a nemibetegségek előfordulásának drámai csökkenése is a vizsgált időszak során.

Rendkívül biztatónak tartják szerzők azt az adatot, hogy a HIV-fertőzés kockázata igen jelentősen, csaknem a tizedrészére csökkent az egész csoporthoz viszonyítva azoknál a férfiaknál, akik először csak 1993-ban vagy később folytatnak nemi érintkezést prostituáltal. Ez remények ad arra, hogy a további években behívottaknál a HIV-prevalencia tovább csökken, ha a magatartási változások tartósaknak bizonyulnak.

A magatartás változásban nagy valószínűséggel a prostituáltakkal folytatott nemi érintkezések ritkulása és a kondomhasználat elterjedése volt a döntő jelentőségű. Maguk a prostituáltak ugyanis Észak-Thaiföldön mai is jelentős százalékban HIV-fertőzöttek. Több felmérés is tanúsítja, hogy Észak-Thaiföldi bordélyházakban a prostituált nők közöti a HIV-prevalencia 50% vagy még ennél is magasabb. Ez a következő tényezőkkel magyarázható: 1) A HIV-fertőzés kockázata ma is magas, bizonalkalban újszakiknél 5-10 férfivendéget fogadnak e prostituáltak. Az is növeli a prostituáltak kockázatát, hogy az alacsony HIV-citálejú klienseik nem keresik már fel őket, tehát a jelenlegi klienseik között nagyobb a HIV-fertőzöttek arányuzata. 2) Sok nő még a 100%-os kondom-kampány kezdete előt fertőzödött. 3) Bár az alkalmi klienseikkel e nők csaknem mindig kondom védelmében közösülnek, a kondomhasználatra gyakran nem kerül sor, amikor a nemi érintkezés nem-fizető partnerrel vagy rendszeres klienssel történik. 4) A kondom-szakadás is legalább 4%-ban fordult elő.

A 100%-os kondom-kampány sikere arra mutat, hogy a fertőzöttek valószínű helyére koncentrált intézkedések lényegesen hatékonyabbak a fejlődő országokban a HIV fertőzés prevenciójára, mint azok, amelyek a szexuális magatartás változását kívánják befolyásolni. A Thaiföldi kampány ennél sokkal komplexebb volt. Minden egyes helyen, ahol pénzért szexuális szolgáltatást nyújtanak, biztosították a kondom-ellátást, bátorították, sőt kényszer intézkedésekkel is elősegítették az ilyesr használatát, és ennu felül fel is világosították a médián keresztül az embereket arról, hogy milyen szexuális viselkedésc módok rejtik magukban a HIV-fertőzödés kockázatát.

Szerzők hangsúlyozzák, hogy a Thaiföldi típusú kampányok mellett számos más eszközzel is csökkenthető lesz majd a jövőben a HIV-infekció terjedése. Ilyenek pl. a biztonságos, hatékony és társadalmilag is elfogadható hívvolt vírusgátló szerek, vagy a hatékony HIV-vakcinak kifejlesztése. Ezek azonban ma még kutatási stádiumban vannak. Szerzők azonban remélik, hogy addig is amíg ezek a kutatások eredményt hoznak, az egészségügyet irányítók szerte a. világban tanulni fognak a Thaiföldi

kondom-használatot elterjesztő kampány figyelemre méltó sikeréből.

A szérumban mért HIV-1 RNS szintek és az AIDS kifejlődéséig eltelt idõ közötti összefüggés a Multicentrikus Hemofilia Cohort Vizsgálatban

Cikk: O'Brien T.R. és mtsai - JAMA 276, 105, 1996

A HIV-1 mennyiségét a fertőzöttek vérplazmájában a HIV-1 RNS mérése útján határozzák meg, és ez a meny-nyiség szoros összefüggésben áll a HIV-1 szaporodásának mértékével a fertőzött egyénben. A HIV-1 RNS szint a fertőzés utáni akut szakban igen magas értéket ér el, amely a tünetmentes stádiumba való átmenetet után drámai mértékben, szinadrészére, ezredrészére lecsökken. Egy adott egyénben ezután a tünetmentes stádium során ez a szint gyakorlatilag állandó marad, és az AIDS kifejlődéséig ritkán nő s konstans érték tünnyerese fölé. Ha azonban, a különböző fertőzött egyének a HIV-1 RNS konstans értékeit hasonlítjuk össze, akkor kiderítik szerzeseres vagy még nagyobb különbséget is találhatunk. Igen lényeges annak a tényezése, hogy van-e összefüggés a tünetmentes szak elején mért konstans HIV-1 RNS szint és a betegség további lefolyása között. Korábbi vizsgálatok (Fiesnard et al, JAMA 274, 554, 1995., Mellors et al, Ann. Intern. Med. 122, 573, 1995) arra mutatnak, hogy a magas HIV-1 RNS szinttn "beállt" egyénekben gyorsabban fejlődik ki az AIDS.

Szerzők most a HIV-fertőzöttknek egy olyan csoportjában igyekeztek a kérdésre választ találni, akiknél a szerokonverzió időpontja ismert, vagy legalábbis kiselgítő pontossággal becsülhető volt. A Multicenter Hemophilia Cohort Studyt 1982-ben indították, de a csoport egyes tagjaitól már korábbról is rendelkezésre állt vizsgálati minta. A vizsgálatban 13 USA-beli és 4 európai hemofília központ vett részt. Jelen analízist 165 HIV-fertőzött betegen végezték el. Közülük 131-ben ismert volt az utolsó szerosegatív és az első szeropozitív minta levétele közöti eltelt idő, így a szerokonverzió időpontja aránylag pontosan volt becsülhető. A többi betegnél statisztikai módszerrel határozták meg a szerokonverzió valószínű időpontját.

A HIV-1 RNS mérését a szerokonverzió becsült időpontja után 12-36 hónappal levett szérummintákban végezték el. A vizsgálathan részt vevő betegeknél 6-12 hónapos időközökben végezték ellenőrző vizsgálatokat. A betegség lefolyásának gyorsaságát a szerokonverzió becsült időpontjától az AIDS diagnózis felállításáig, ill. a beteg haláláig eltelt idő alapján határozták meg. Ha a beteg még élt az utolsó vizsgálat során, és AIDS se fejlődött ki nála, akkor a szerokonverzió és az e vizsgálat közöti eltelt időt vették alapul a számításnál.

A HIV-1 RNS szintet az Amplicor HIV Monitor Assay segítségével mérték, amely a 200-egymillió kópia/ml tartományban teszt lehetővé a meghatározást.

Eredmények
A betegek 89%-ának A hemofíliája volt, az analízisben szereplő betegek többségében (73,9%) a szero-konverzió 1982-83-ban, 9,7%-ukban 1979 és 1981 között, míg 16,4%-ukban 1984-ben vagy ezután következett be. Ebben az időpontban 94 beteg (57%) 1-17 éves, 45 beteg (27,3%) 18-34 éves, 26 beteg (15,8%) pedig 35-66 éves volt. A szerokonverzió és a HIV-1 RNS-re vizsgált minta levétele közötti idő 12-36 hónap (median: 27 hónap), a szerokonverzitől számított követési idő mediánja 114 hónap volt.

A 165 beteg HIV-1 RNS szintjének median értéke 5871 kópia/ml volt. A betegek 2,4, ill. 9,1%-ának volt 200 kópia/ml-nél kevesebb, ill. 200-999 kópia/ml közöti HIV-1 RNS szintje. A betegek csaknem felében (49,7%) 1000-9999 kópia/ml, 33,3%-ukban 10 000-99 999 kópia/ml RNS értéket mértek. Extrém magas (100 000-999 999 kópia/ml) RNS értékek aránylag ritkán (4,8%) fordultak elő, és csak egy betegben mérték 1 millió kópia/ml fölötti HIV-1 RNS szintet. A három korosztály (1-17, 18-34, 25-66 évesek a szerokonverzió idején) közöti szignifikáns eltérést csak a legidősebb korcsoport esetében észlelték, akiknek HIV-1 RNS szintje átlagosan kétszerese (p=0,02) volt a két fiatalabb korcsoportban mértnek.

Igen lényeges információ, hogy 62 egyénben két, a szerokonverzió után 12-36 hónappal levett szérummintában is meg tudták mérni a HIV-1 szintet. A két mérés median értéke 6967, illetve 6165 kópia/ml volt, a betegek túlnyomó többségében a két érték között nem mutatkozott tünnyeresnél nagyobb különbség és a többiben sem haladta meg a százszorost.

A HIV-1 RNS érték igen jól előre jelezte az AIDS kifejlődéséig eltelt időtartamot. Tíz évvel a szero-konverzió után AIDS a 100 000 vagy ennél nagyobb kópia/ml RNS szintű betegek 72%-ában (az AIDS kifejlődéséig eltelt idő median értéke: 97 hónap), a 10 000-99 999 kópia/ml RNS szintű betegek 52%-ában (median 120 hónap), az 1000-9999 kópia/ml RNS szintű betegek 23%-ában (median érték: 155 hónap) és az 1000 kópia/ml-nél alacsonyabb RNS szintű betegek között egyetlen esetben sem fejlődött ki (p<0.001). A különbség akkor is megmaradt, ha csak az 1987 márcrius előtti időszakot vették figyelembe amikor az AZT bevezet és Pneumocystis carinii pneumonia profilaxist még csak igen kevés betegnél alkalmaztak. A betegek életkora a szerokonverzió idején, és a HIV-1 RNS szint egymástól függetlenül jelentek előre az AIDS kifejlődését.

Az AIDS kifejlődésében bekövetkező, szoros összefüggést találtak a betegek HIV-1 RNS szintje és a betegek tűlélése között is (p<0,03).

Összehasonlították a HIV-1 RNS szint és a CD4+ sejtszám prediktív értékét és egymáshoz való viszonyát is. A CD4+ sejtszámot a szerokonverzió után 37-60 hónappal mért értékek alapján analizálták és a sejtszám meghatározása, illetve az AIDS diagnózis felállítása közötti időt vették figyelembe a számításnál. Ennek a számításnak módnak az alkalmazásával az 1000 kópia/ml-nél alacsonyabb HIV RNS szintű betegekhez hasonlítva, az AIDS kifejlődésének kockázata 3,7-szeres volt az 1000-9999 kópia/ml szintű, és 6,4-szeres a 10 000 kópia/ml vagy ennél magasabb HIV-1 RNS szintű betegekben. Hasonló erősségű, bár kevésbé konzisztens volt a CD4+ sejtszám prediktív értéke is; a 7500/m l CD4+ sejtszámú csoporthoz hasonlítva az AIDS kifejlődésének kockázata a 200-499/m l CD4+ sejtszámú betegeknek 2,1-szeres, a 100-199/m l CD4+ sejtszámú betegekben 1,5-szörös és a 100/m l-nél kisebb CD4+ sejtszámú betegeknél 5,3-szoros volt.

134 betegnél lehetett megvizsgálni azt, hogy megfelelnek-e a tartósan tünetmentes (long term non-progressor) kritériumnak. Ez is szignifikáns összefüggést mutatott a tünetmentes szak kezdetén mért HIV-1 RNS szinttel. 4/17 (23,5%) 1000 kópia/ml-nél alacsonyabb HIV-1 RNS szintű, de csak 8/117 (6,8%) 1000 kópia/ml-nél magasabb beteget lehetett tartósan tünetmentesnek nyilvánítani. A tartósan tünetmentesnek HIV-1 RNS szintjének median értéke 2230 kópia/ml, míg a többi betegé 6679 kópia/ml (p=0,001) volt.

Megbeszélés
Szerzők szerint azért, mert a vizsgálandó mintákat előzetesen nem szelektálták, a jelen vizsgálatban kapott eredmények általmasak a szérum HIV-1 RNS szintek populáción belüli eloszlásának megbízlésére a HIV-fertőzés krónikus, tünetmentes szakaszának az elején. A szintek jelentős mértékben, 10 000-szeresen szóródnak, azonban a vizsgált populáció többségében (83%) nem találtak szárazorcunnál nagyobb különbségeket.

A HIV-1 RNS szint és a betegség lefolyása (AIDS kifejlődése, tűlélés, tartósan tünetmentesnek arányuzása) közötti korrelációt folyamatos volt, nem találtak olyan HIV RNS határértékeket, amelyen alul vagy felül a korrelációt már eltűnt volna. Ezekből az eredményekből több fontos következtetést lehet levonni:

a) A HIV-1 RNS szint és a betegség lefolyása közötti szoros összefüggés egyértelművé teszi azt - a már számos epidemiológiai vizsgálat által alátámasz-tott - konklúziót, hogy a HIV okozza az AIDS-t.

b) Az eredmények megerősítik azokat a korábbi megfigyelé-seket (l. AH 8/4 szám), melyek szerint a HIV-fertőzés során igen korán, feltehetően már a primer infekció időszakában lezajló események megházmozzák a HIV RNS szintet és a betegek hosszú távú prognózisát. Ugyan-akkor szerzők eredményei azt mutatják, hogy a HIV-betegség prognózisának előrejelzésére a tünetmentes szak elején elvégzett RNS méréseknek is alkalmasak.

c) Az, hogy nem találtak olyan küszöbértéket, amelyen alul a HIV-1 RNS-szint és a klinikai lefolyás közötti összefüggés már ne lett volna észlelhető, arra mutat, hogy érdemes az antiretrovirális terápiával a HIV RNS szintet a lehető legalacsonyabbra leszorítani.

Bár kétségtelen, hogy a HIV-1 RNS szintek előre azt AIDS kifejlődését, az a tény, hogy nagy különbségeket láttak az azonos HIV-1 RNS szintű betegek közöti a HIV-betegség lefolyásában, arra mutat, hogy a prognózist más faktorok is befolyásolják. Jelen vizsgálat szerint ilyen faktor lehet a betegek életkora a fertőzés idején, de igen lényegesnek tartják szerzők a gazdaszervezet genetikai faktorai és a HIV-1 RNS szintek közötti összefüggés vizsgálatát is.

Végül, gyakorlati szempontból igen fontos a CD4+ sejtszám és a HIV-1 RNS mérés prediktív értékének viszonya. E vizsgálat is megerősítette a CD4+ meghatározás jól ismert prediktív értékét, de ugyanakkor azt is bizonyították a szerzők, hogy a CD4+ sejtszám figyelembe vétele esetén is előre jelezte a HIV-RNS szint az AIDS kifejlődését. Így valószínű az, hogy a HIV-1 RNS mérését és a CD4+ sejtszám meghatározását együttesen használják majd a jövőben a HIV-fertőzött betegek gondozásában.

A vér és vérkészítmények transzfúziójával kapcsolatos AIDS esetek elõfordulásának változásai Európában és az Egyesült Államokban 1985 és 1993 között

Cikk: Franceschi S. és mtsai - Brit. Med. J. 311, 1534, 1995.

Az AIDS vérrel és vérkészítményekkel való átvihetőségének veszélyét a 80-as évek elején ismerték fel, még a HIV felfedezése előtt. 1983 és 1985 között számos rendszabályt vezettek be e terjedési mód megszüntetésére. E rendszabályokat azonban különböző mértékben és ütemben léptették életbe az Egyesült Államokban és az egyes európai országokban.

Bár több probléma sehezíti a különböző régiókban regisztrált AIDS incidencia összehasonlítását, szerzők mégis megkísérelték az európai országokban és az USA-ban a hemofíliás betegekben és a transzfúziós recipiensekben előfordult AIDS esetek szisztematikus elemzését.

Európára vonatkozóan a WHO AIDS Adatbázisából, az USA-ra vonatkozóan pedig a CDC által vezetett AIDS Adatbázisból nyertük az adatokat. Azokat az európai országokat (így hasónkat is), ahol 1985 és 1993 között kevesebb, mint 50 transzfúziós AIDS eset fordult elő, kihagyták az elemzésből. Az adatokat az életkor szerint standardizálták, és korrigálták a bejelentésben mutatkozó késésre vonatkozóan is.

Eredmények
14 európai országot (Ausztria, Belgium, Dánia, Franciaország, Németország, Görögország, Olaszország, Hollandia, Portugália, Románia, Spanyolország, Svédország, Svájc és az Egyesült Királyság) vettek be a vizsgálatba. Ezekben az országokban 1985 és 1993 között összesen közel 6000, transzfúzióval összefüggésbe hozható AIDS megbetegedés fordult elő, 2391 hemofíliásokban, 3126 pedig transzfúziós recipiensekben. Az Egyesült Államokban 1985 és 1992 között 2401 AIDS esetet regisztráltak a hemofíliásokban, 5623 esetet pedig a transzfúziós recipiensek között. Az összes AIDS esetnek a transzfúziós AIDS esetek két országban (Görögországg 12,2%, Romániа 23,9%) több mint 10%-át, a többi országban általában 3-6%-át képezték.

A legtöbb európai országban a transzfúzióval asszociált AIDS esetek évi incidenciája a 12 éven aluliak között 0,5/millió, a felnőttek között 1-2/millió volt. Az USA-ban 1/millió, illetve 5/millió incidenciát találtak.

A legátfogóbb képet illetve összehasonlítást az incidencia alakulásának elemzésétől vonhatók le. Szerzők három időszakot (1985-87, 1988-90, 1991-93) hasonlítottak össze, külön elemezve a gyermekek és a felnőttek, illetve a hemofíliások és a transzfúziós recipiensek adatait. A gyermekekben a legmagasabb incidenciát az első két időszakban találták. 1991-1993-ra az incidencia minden országban, kivéve Romániát (16/millió) 1/millió alá csökkent. 0,5 és 1/millió közöti incidenciát Franciaországban, Portugáliában és Belgiumban találtak.

A felnőttek között a legmagasabb incidencia értéket (2,3, 5,1 és 5,1/millió a három vizsgált időszakban) Franciaországban észlelték, mely megfelelt az USA-ban az azonos időszakokban talált (3,5, 5,4 és 5,/millió) incidenciának. Az incidencia legmagasabb értékét az 1988-90-es időszakban érte el több európai országban (Svédország, Svájc, Franciaország) és az USA-ban is, más országokban azonban (Dánia, Olaszország, Portugália, Spanyolország) a növekedés még az 1991-93-as időszakban is folytatódott. Kisebb különbségek voltak észlelhetők e tekintetben a hemofíliások és a transzfúziós recipiensek között. Az előbbi csoportban több országban, (pl. Ausztriában, Franciaországban és Görögországban) is folytatódott az AIDS incidencia növekedése 1991-93-ig. Ezzel ellentétben a transzfúziós recipiensek között ugyanebben az időszakban már jelentős csökkenés mutatkozott ezekben az országokban.

Megbeszélés
A vér és vérkészítmények alkalmazásával kapcsolatos AIDS elsősorban a 80-as évek közepéig jelentett nagy problémát Európában. Két olyan európai ország van, ahol a transzfúzióval asszociált AIDS esetek száma igen magas volt. Az egyik ilyen ország Románia, ahol a HIV gyermekek közötti terjedése elsősorban a vér és vérkészítmények helytelen indikációk alapján történő használatának, illetve nosocomialis infekciónak volt tulajdonítható. A másik Franciaország, ahol a cikk szerzői szerint ezért (legalábbis részben) a HIV szűrővizsgálati teszt tek ellőzött bevezetése a felelős. E két ország kivételével fűződnek minden országában lényegesen alacsonyabb volt a transzfúzióval kapcsolatos AIDS esetek száma egy millió lakosra számolva, mint az USA-ban.

Az, hogy a hemofíliás betegekben és a transzfúziós recipiensekben a 90-es évek közepére csökkenni kezdett vagy legalábbis nem tovább az AIDS esetek száma, arra mutat, hogy az 1984 óta bevezetett ellenőrzési eljárások, ill a vérkészítmények vírus-inaktivált kezelése valóban kedvező hatásúnak bizonyultak. Mind Európában, mind az Egyesült Államokban ezek a kedvező hatások elsősort a gyermekekben jelentkeztek, mivel náluk aránylag rövid az infekció és az AIDS kifejlődés közöti

inkubációs idő. A felnőttek között azonban több országban, mint pl. Dániában, Olaszországban és Spanyolországban még a 90-es évek elején is növekedési tendenciát mutatott a transzfúzióval kapcsolatos AIDS esetek száma.

A vírus klirensz kinetikája a plazmában, a perifériás vér mononuclearis sejtjeiben és a nyirokcsomókban

Cikk: Lafeuillade A. és mtsai - AIDS, 10, 801, 1996.

Ma már jól ismert tény, hogy a HIV turnover, a vírus kicserélődési sebessége a vérplazmában igen gyors. A vírus fő reservoárjai a szervezetben azonban a nyirokcsomók, mégis igen kevés adat ismeretes a HIV-1 szaporodás dinamikájáról e szövetekben. Szerzők ezért párhuzamosan mérték a HIV-1 RNS mennyiségét a vérplazmában, a perifériás vér mononuclearis sejtjeiben (PBMC) és a szekvenciálisan, ismételt túlsúlyozás útján nyert nyirokcsomó szövetekben. A vizsgálat egy olyan 29 éves HIV-fertőzött férfiben történt, aki napi 600 mg AZT-t, 400 mg didanozint és 300 mg lamivudint kapott egyidejűleg.

A HIV-1 RNS szérumban mind a plazmában, mind a PBMC-ben, mind pedig a nyirokcsomó biopsziás mintákban a Roche cég Amplicor Monitor kitjével végezték. A plazma és a PBMC-k esetében a kitben mellékelt használati utasítást használták, a nyirokcsomó minták esetében előkészítő kezelést végeztek. A biopsziával nyert nyirokcsomó szövetet szétroncsolták, abból a célból, hogy a szövetben jelenlévő HIV-1 RNS teljes mennyiségét mérni tudják, beleértve a follicularis dendritcis sejtek felszínén jelenlévő vírusokból származó RNS-t is. A mintákban található sejtek számát is meghatározták, és ki is tudták számítani az egy sejtre jutó HIV-1 RNS mennyiséget is.

A PBMC-kben arányfag alacsony (4860 kópia/106 sejt) HIV-1 RNS szintet mértek. Ez a szint egészen a kezelés megkezdése után 17. napig stabil maradt, majd a kimutathatósági érték alá csökkent és egészen a megfigyelési periódus végéig e szinten is maradt. - A kezelés megkezdése után a plazma RNS szintben kétfázisú változás következett be. Az első fázisban igen gyors csökkenést észleltek; 1,7 nap alatt felezőidőt az RNS szint. Ezután egy sokkal lassabb (felezési idő: 7 nap) második fázis következett. A 40. napon a HIV-1 RNS szint a mélyebb cut-off értékre (200 kópia/ml) alá csökkent, és később is ezen a szinten maradt.

A nyirokcsomókban igen magas HIV-1 RNS szintet (közel 30 millió kópia/105 sejt) mértek, amely tehát közel 100 000-szer magasabb volt, mint a PBMC-kben mért koncentráció. A kezelés hatására a nyirok-csomókban is csökkent az RNS szint, azonban arányfag lassan, a csökkenés sebessége kb. megegyezett azzal, amelyet a plazma klirensz második fázisában (kb. 7 nap felezési idő) mértek.

Az eredmények arra mutatnak, hogy a perifériás vér mononuclearis sejtjeiben a HIV turnover arányfag lassú, tehát az e sejtekben keletkező vírus csak igen kis mértékben járul hozzá a plazma vírusmához és ennek változásához. Az a megfigyelés viszont, hogy a plazma RNS szint (a kezdeti gyors első fázis lezajlása után) párhuzamosan csökkent a nyirokcsomókban mért RNS szinttel, arra mutat, hogy a HIV termelődése állandóan folyik a nyirokcsomókban, és a HIV-et termelő sejtek a nyirokcsomókban is rövid életűek. Az antiretrovirális kezelés ugyanis csak az új sejtekben akadályozza meg a produktív vírus-indukciót, de nem befolyásolja a HIV-1 termelődését a már vírusokat produkáló sejtekben.

(A szerkesztő megjegyzése: A rendkívül érdekes és új megfigyelés felveti azt a kérdést, amelyet szerzők nem diszkutálnak, hogy milyen sejtekben termelődnek azok a vírusok, amelyek a plazma klirensz első, gyors fázisában tűnnek el a vérplazmából).

AIDS Világkonferencia a "One World. One Hope" jegyében. (Vancouver, 1996. július 7-12.)

Cikk: Dr. Bolváry Katalin - (Nemzeti Egészségvédelmi Intézet)

A XI. Nemzetközi AIDS Konferencia 125 országból 15 000 résztvevőjével az AIDS elleni világmozgalmi közösségen szellemi kitörpontjává vált. Szellemiségét mi sem demonstrálhatná jobban, mint, hogy a résztvevők 45,5 százaléka HIV pozitívnak vallotta magát, így mind a plenáris, mind a workshopok előadói között jelentős számban fertőzött emberek is szerepeltek, és számos esetben előadásuk fertőzöttségük, illetve betegségük tényre közé épült fel. Úgy gondolom nem volt olyan szakember, aki - akár a kutatás, akár a prevenció területén tevékenykedik - nem kapott volna tőlük még több ösztönzést munkájához.

A továbbiakban a következő célcsoportok felé irányuló kutatások, tapasztalatok, intervenciók szerepelnő számosnak be az elhangzott előadások alapján:

I. Nők és az AIDS:
A járvány kezdete óta az AIDS betegségben meghaltak aránya 45%-a nő volt. Az ok, hogy emelkedik a nők fertőzöttsége, részben a férfi és nő közötti egyenlőtlen hatalmi viszonyban lelhető fel, amely lehetetlennné teszi azt, hogy a nők megvédhessenek magukat a különféle szexuális úton terjedő betegségekkel szemben. Vagyis a HIV rizikó kapcsolódik, kapcsolódhat a nők szexuális jogaihoz is.

Az egész világon a kulturális és a vallási tradíciók akadályozzák a feladatok szélesebb körben történő megismerését a nemek és a szexualitás vonatkozásában. A korai és kötelező házasságkötés a gyerekkányoknál, a szexuális kizsákmányolás, bántalmazás és az erőszakos közelítés a lányoknál és az asszonyoknál és egy sor egyéb ok van arra, hogy sok nő nem tudja visszautasítani a védekezés nélküli szexet, amely magas rizikót jelent a HIV infekció átvitelére.

Latin-Amerikában, ahol a katolicizmus a domináns vallás és ahol az abortusz illegális, meglehetősen ironikus, hogy a HIV pozitív nőknek a társadalmi nyomást is el kell viszonyítaniuk. Sok országban mint a fentiek is, a HIV-vel fertőzött nők nem vehetik igénybe a családtervező szolgálatokat, és némelyikor kötelező abbázni magukat a sterilizációtól, vagy egyéb más beavatkozásoktól, amelyben ők nem választhatnak szabadon. A kötelező HIV-tesztelés mindennapi gyakorlat a világon a terhes nők körében, sőt azokban az országokban is, ahol a kötelező szűrés feltételezhetően "illegális". A tesztek célja gyakran a rizikó kiszűrése az egészségügyi dolgozók veszélyeztetettsége miatt, és nem az anyák vagy a születendő gyermekek gondozása. Azokat a terhes nőket, akik HIV pozitívak, könyörtelenül elárulják az AZT keselésnek, amelyről megoldhatóvé válhat a vírus átvitel az újszülöttekre.

Számos fejlődő országban a gyógyszerekkel kapcsolatos intézkedések adekvát kontroll nélkül történnek, a így megsegítik a már kialakított kezelési protokollt. A HIV-vel fertőzött nőket a marginalizáció és a stigmatizáció fenyegeti, mivel a szerológiai státusnak alapján gyanakvéssel tekintenek a szexuális magatartásukra. El kell viselniük a korlátozást és az erőszakot, és azt, hogy megtagadják a szexuális-reprodukítv-gazdasági jogaikat. Általánosan elvárják a HIV-fertőzött nőktől, hogy megszakítsák a szexuális életüket és megelőzzék a terhesség esetét. Afrikában és Ázsiában, ahol a fejezett nők férjük halála után elvesztik tulajdonukat és a családi támogatásit, a legtöbb özvegy prostituálttá válik saját maga és gyermekeik fenntartása céljából.

Ahhoz nem fér kétség, hogy a nevelés és a nők képzettsége lehet jogok gyakorlásához kulcs lehet a HIV transzmisszió lassításához.

II. Intravénás drogosok és az AIDS, ártalomcsökkentés
Világszerte évek óta erőfeszítések történnek az irányba, hogy az intravénás drogfogyasztók (IDU) biztonságosabb drogfogyasztási szokásait erősítsék, ill. ártalomcsökkentési (harm reduction) keretén alá vonják őket, Ennek célja az intravénás drogozásról való leszoktatás, melyet orális úton történő kábítószerek adásával kompenzálnak.

A fenti módszerek elfogadtatásának példája, hogy az USA-ban a HIV prevalencia az intravénás drogfogyasztók (IDU) között csökkenést mutat. A legnagyobb csökkenést az észak-keleti területen tapasztalták egy drogkezelési program eredményeként. 1995-ben az IDU-s AIDS-esek több mint háromnegyede volt fekete, illetve spanyol, míg az egynegyedük nő volt az USA-ban. Számos vizsgálat szerint az IDU-sok 48%-88%-a él a tű- és fecskendőcsere lehetőségével, míg mintegy 22%-63%-uk tisztítja injekcionási eszközeit. Kanadában például a eseti injekcionási eszközökhöz való hozzáférhetőség egyrészt a gyógyszertárakban, másrészt a "tűcsere programok" által vált lehetségessé. Ezzel szemben az USA 50 városa közül 45-ben tilos ellátni, illetve "biztosítani" lenni eseti injekcionási eszközöknek orvosi receptt nélkül, a megfogó módon csak kis számú legális tűcsere program létezik.

Nyugat-Európában a fatal felnőttek körében a HIV transzmisszió Franciaországban, Olaszországban és Svájcban csökkent az IDU-sok körében a 90-es évek elején, míg Spanyolországban és Portugáliában emelkedett. Mint ismeretes, a 80-as évek végén Lengyelországban és Jugoszláviában emelkedett meg hirtelen a HIV-fertőzöttek száma az IDU-sok között. Az alacsonyan fertőzött országok közül Ukrajna szolgált drámai mértékű áttöréssel, az új HIV fertőzöttek a Fekete-tenger menti vírusokból kerültek ki. Például a HIV-fertőzött IDU-sok arányszáma Nikolajevben 1,7%-ról 56,5%-ra emelkedett 1995 januárjától az év végéig!

Ezen epidemiológiai trendekből is látszik, hogy a HIV járvány igen gyorsan tud átstrukturálódni mind az új fertőzési területek, mind a már hatékonyan alkalmazott HIV primer prevenciós aktivitások eredményeksiot. Mivel hazánkban is elindítottak már az első "tűcsere programot" többek között ezért is érdemes a következő nemzetközi vizsgálatról beszámolni.

Az USA kutatói felmérést végeztek 15 különböző fővárosi fekvésű városban, ahol a HIV incidencia körvetlenül meirbetű volt, vagy ahol meg tudták becsülni a HIV szeroprevalenciát. Ez a vizsgálat Európában, Észak-Amerikában, Ausztráliában és Ázsiában történt. A 16 vizsgálatból 14 alacsony HIV átvitelt mutatott azok között, akik a "tűcsere programban" részt vettek. Két vizsgálat magas HIV incidenciát mutatott, amelynek különbözö okai lehetnek: többszörös rizikó faktorok az IDU-sok között (magas injekcionási frekvencia, kockázatos szexuális magatartás, szociálisan többszörösen hátrányos helyzet), valamint a "tűcsere politika", amely limitálta a tűk és fecskendők kiküldését. A kutatók a következő: a "tűcsere programokban" való részvétel általában összefügg az alacsony HIV incidenciával.

A kutatások összegzik, hogy a "tűcsere programok-ban" résztvevők körülményeit tisztázni szükséges, és nem elegendő "csak" a HIV infekció megelőzése. Mind-ezeket a tapasztalatokat a fejlődő országokra is szükséges elsajátítani.

III. Prostitúció és az AIDS
A prostituáltak, mint a HIV leolőzők és átadók, ill. mint a szexuális úton terjedő betegségek (STD) "tradicionális" fertőzési forrásai, a HIV/AIDS epidémiában az elmúlt években világszerte, de különösen az igen fertőzött afrikai és ázsiai országokban igen nagy számúkban fertőződtek. A prostituáltak HIV fertőzöttsége Thaiföldön az 1989-ben dokumentált 3,5%-ról 1994 végén 33 %-ra növekedett. (Ezen adatok az ázsiai térség prostituáltjainak a fertőzöttségét reprezentálják.)

Egy kutatás (Malajziából), amely a szexuális magatartást vizsgálta 1992-ben, azt találta, hogy a szexuálisan aktív férfiak 1/3-ának, ezen belül a nős férfiak 1/10-ének volt alkalmi kapcsolata prostituált nőkkel, a "sex workerek" összehasonlítva viszont igen elenyésző. Mindezek komoly szerepet játszanak a heteroszexuális HIV transzmisszióban.

Egy kínai kutatás prostituált nők szexuális szokásait térképezte fel. A "nem hivatásos" prostituáltak száma jelentősen növekszik. A védekezés nélküli szexuális aktus és az analis szex gyakorlata a prostituált nők körében feltételezhető - ez volt a kínaiakat hipotézis. A másik hipotézis az volt, hogy ha a prostituáltaknak különböző körülmények között van szexuális kapcsolatuk különböző klienseikkel, akkor a magatartásuk is különböző kellett hogy legyen. A felmérés 1995-ben történt 3 nagy- és 4 kisvárosban.

Azok a "nem hivatásos" prostituáltak, akik védekező jóllét a városba és előkészítették a munkájukat, inkább használták évszerű mint azok, akik hirtelen belecsúsztek. Akik ritkí vagy valamilyen egyéb fínók felügyelete alatt dolgoztak, azok inkább elfogadták az anális szexet is évszerről vagy anélkül. Azok a prostituáltak, akik sok társukkal körülvéve dolgoztak, szintén elfogadóbbak voltak a HIV átvitel szempontjából kockázatosabb magatartásra, vagyis az anális szexre. A prostituált nők háttalmazása a klienseik részéről legtöbb esetben szintén az anális szexre való rábírás érdekében történt (részszerű vagy anélkül), s nem a kiadandott pénz ki nem fizetése miatt.

E három fenti célcsoporttal való foglalkozás, a HIV/AIDS pandémia elmúlt évtizedében évről-évre több ráfigyelést, s a prevenciós munka hangsúlyeltolódását is reprezentálja.

Véleményem szerint a hatékony HIV/AIDS egészségvédő programok célja a értelme az, hogy a célcsoport specifikus megoldások mobilitásában tudja "elcsípni" az egyes csoportokat, amelyek a társadalom lassúbb mobilitású tömegében helyenkének el.

A világban a HIV primer prevenció és annak kézzel-fogható aktivitásai, programjai azzerint alakultak, hogy egy ország vagy régió az epidemiológiai trendek ismeretében mit tart prioritásnak (s ez valós prioritás volt-e?), a tévedéseiből hajlandó-e változni, mennyire tud és képes önállóan gondolkodni és cselekedni (pl. WHO irányelvek mellett) képes-e kooperálni, és természetesen milyen nagyságrendű pénzeket tud erre összpontosítani, e külső forrásból mozgósítani.

A vancouveri AIDS Világkonferencia mindenekről bőven adott ismeretetet, s sokszínűsége ellenére is ilyen mértékű egységre való törekvést eddig még nem tapasztalhattak a résztvevők. Egy hőtre a világ a HIV/AIDS problematikája közé "standardizálódott", együtt gondolkodott a különbözőségeken is, s egységében hagyta el a konferencia helyszínét a konferencia igen találó szlogenje. "One world, one hope" szellemében.

Az antiretrovirális kezelés lehetőségei, - új remények. Beszámoló a XI. Nemzetközi AIDS Konferencia legfontosabb terápiás eredményeiről.

Cikk: Bánhegyi Dénes dr. - (Fővárosi Szent László Kórház Immunológiai Osztály, Budapest)

A július 7-12. között megrendezésre került konferencia jelszava a "One World, One Hope" volt, és valóban ez volt hosszú évek óta az a konferencia, melyen reális, reményekre jogosító kezelési lehetőségekről számoltak be a résztvevők. Scott A. Hammer (Boston, USA) az első nap plenáris előadásában összefoglalta a HIV patogenezis, az antiretrovirális terápia és a vírusmennyiség mérésének legfontosabb eredményeit. Nagy klinikai vizsgálatok egyértelműen bizonyították a kombinációs nukleozid-analóg kezelések előnyét a monoterápiával szemben, mely a betegek túlélésében is megnyilvánult. Ugyanakkor hangsúlyozta, hogy az "év molekulái" az (aspartyl)-proteáz inhibitorok (PIk), melyek kiváló példái a gondos molekulatervezésnek, segítségükkel jelentős előrehaladást értünk el a HIV patogenezis jobb megértésében, és egyúttal a HIV replikáció olyan mértékű csökkenését, valamint a CD4 sejtek számának növekedését lehetett elérni, melyet korábban nem remélhettünk. Hipotetikusan közelségbe került a vírus esetleges eradikációjának lehetősége is. Természetesen ez lehet túlzott optimizmus is, - véleménye szerint -

azonban egyértelműen kijelöli a gyógyszerfejlesztés, valamint a racionális, ám agresszív kezelések fontosságát.

A HIV betegség patogenezisének klinikai vonatkozásai:

David Ho (Aaron Diamond AIDS Research Centre, USA) plenáris előadásában ismertette a HIV dinamikáját, azaz vizsgálatai szerint a viraemia 99%-a két naponta újratermelődik, a virionok fele 6 óránál gyorsabban tűnik el a keringésből, az aktívan vírustermelő sejtek pusztulási félideje 1,6 nap. Mindez napi 10 milliárd vírus újratermelését jelenti. A vírusmennyiség klinikai jelentőségét támasztják alá azon adatai, melyek szerint a HIV fertőzést követően mintegy kilenc hónap múlva egy egyensúlyi állapot (set point) alakul ki, melyért maga a vírus, valamint a fertőzött szervezet immunrendszere együttesen felelősek. Az ebben az időben mért plazma vírusmennyiség prognosztikus, nevezetesen minél nagyobb a vírusmennyiség, annál nagyobb a valószínűsége a HIV betegség gyors progressziójának, minél alacsonyabb, annál lassúbb a progresszió. Adatai szerint egy vizsgált csoporton a 36300 víruskópia/ml-nél magasabb vírusmenynyiség esetén az AIDS progressziója 5 éven belül 62%-os valószínűségű, míg a 4530 alatti vírusmennyiség esetén ennek valószínűsége csupán 8%. Ezen adatok függetlenek az ebben az időpontban mért CD4+ sejtek számától. Mindezen adatok tükrében a plazma vírusmennyiség mérése nagyon hatékony prognosztikai eszköz a klinikus kezében.

Újabb antiretrovirális vegyületek és gyógyszerek a klinikai vizsgálatok tükrében.

1. Nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok.

Két újabb NRTI analóggal bővült ez a csoport, az USA-ban regisztrálták a lamivudine-t, 3TC, Epivir (Glaxo Wellcome) és a stavudine-t, d4T, Zerit, (ezen vegyületek közül a 3TC már rendelkezésünkre áll, a d4T reményeink szerint még ebben az évben szintén hozzáférhetővé válik). új, fázis II vizsgálatban lévő purinanalóg a 1592U82, melynek dóziseszkalációs vizsgálatai most folynak.

A Delta klinikai vizsgálat, - mely elsőnek igazolta, hogy a NRTI kombinációi (mind a ZDV/DDC, mind a ZDV/DDI) klinikailag és túlélés szempontjából is előnyösebb a ZDV monoterápiánál, - virológiai vizsgálatai a betegek mintegy felénél mutattak ki ZDV rezisztens vírus mutánsokat, ugyanakkor csak ritkán DDC vagy DDI rezisztenciát (Diane Descamps, Bichat, Franciaország). Ezzel párhuzamosan a rezisztens mutánsok megjelenésével emelkedett a plazma vírusmennyiség is. Újabb NRTI kombinációkról is beszámoltak a már ismert ZDV/DDC, ZDV/DDI és ZDV/3TC mellett. A DDI/d4T és a d4T/3TC tűnnek a legígéretesebbeknek. Korlátozottan hatékonynak bizonyult a DDI/hydroxylurea kombináció is. Néhány családorvosi centrum a teljes NRTI spektrum együttadása (ZDV/DDC/DDI/3TC/d4T) mellett a vírusreplikáció nagymértékű csökkenéséről számolt be rövid idejű vizsgálatokban.

2. Proteáz inhibitorok.

Az (aspartyl)-proteáz egyike a négy HIV-kódolt enzimeknek, mely lehetséges támadáspontja lehet egy antiretrovirális kezelésnek. A vírus transzláció során szintetizálódó gag és gag-pol polyproteinek ezen enzim segítségével darabolódnak fel funkcionáló struktúr és enzim fehérjékké (p17, p24, p7, p6, proteáz, reverz transzkriptáz, ribonukleáz és integráz). Amennyiben ez lépés nem következik be, úgy a képződő, éretlen HIV nem rendelkezik fertőzőképességgel. A proteáz aktiv kötőhelyét gátló vegyületek szintézise mintegy öt évvel ezelőtt kezdődött és most számoltak be részletesen klinikai alkalmazásuk első eredményeiről. A legjobban vizsgált három vegyület ma már gyógyszerré vált. Ezek a következők: saquinavir, SQV, Inviráz (Roche); ritonavir, RTV, Norvir (Abbott); és indinavir, IDV, Crixivan (MSD).

A SQV a legjobban vizsgált PI, bioavailabitása alacsony (4%), a plazma fehérjékhez erősen kötődik (98%), alacsony toxicitással, relatív lassan kialakuló rezisztenciával. Két nagy klinikai vizsgálatot végeztek, az egyik az ACTG 229, a másik az európai SV14604 (ez utóbbi még folyik, és osztályunk is részese a vizsgálatnak). A SQV leghatékonyabbnak 3 x 600 mg-os adagban bizonyult ZDV és DDC kombinációban. A legalább 48 hetes vizsgálatban a CD4+ sejtszám átlag 33 sejt/ml-el emelkedett, a plazma vírusmennyiség tartósan csökkent (0,74 - 0,23 log10) előzetesen tartósan ZDV-vel előkezelt betegeken. Monoterápiában 3-6 x 1200 mg-os adagban vizsgálták, ez utóbbiban átlag 100 sejt/m l

CD4+ emelkedést találtak, 24 héten át.

A RTV klinikai vizsgálatai még jelenleg is folynak, a SQV-vel összehasonlítva a bioavailabilitása jobb (60-70%), szintén erősen kötődik a plazmafehérjékhez, mellékhatásai közül a hányinger, perioralis paresthesia említhetők. Sven Danner (Academic Medical Centre) és Christine Katlama (Hospital Pitie-Salpetriere, Franciaország) adatai alapján ZDV/DDC nukleozid kombináció mellé adott 2 x 600 mg RTV hatására 100 - 160 sejt/ml CD4+ emelkedést észleltek és a plazma vírusmennyiség átlag 2,4 log10-zel csökkent. Jelentősen kötődik a cytochrom p450-hez (CYP-3A4), ezért számos gyógyszer metabolizációját megváltoztatja. Rezisztenciát észleltek, azonban profilja különbözik a SQV-tól. SQV-vel együttadva emeli ennek plazmaszintjét, és a későbbiekben a PI-kal történő kombinációs kezelésében ezen kombináció alkalmazása szóba jön.

Az IDV hasonlóan aktiv PI, mint a RTV, bioavailabilitása alacsonyabb nála, azonban kevésbé kötődik a plazmafehérjékhez, ezért a szövetekben és a központi idegrendszerben magasabb koncentrációk alakulnak ki, mellékhatásai közül a vesekőképződés emelhető ki. Monoterápiában alkalmazva viszonylag gyorsan alakul ki rezisztencia, mely hasonló a RTV-éhoz. Michael Saag (University Alabama, USA) előadása szerint a ZDV/3TC nukleozid kombinációhoz adott IDV (3 x 800 mg) tartósan emelte a CD4+ számot és mintegy századrészére csökkentette a plazma vírusmennyiséget.

Újabb vegyületek: Nelfinavir, NFV, Viracept (Agouron), non-peptid PI, hatáserőssége hasonló az előzőekhez, jelenleg klinikai fázis III vizsgálatban van. Vx-478 Ventex (Glaxo Wellcome) a fázis I/II értékelése befejeződött, kezdődnek a fázis III vizsgálatok. KNI 272 és KNI 241: peptid alapú allophenylnorstatine derivátumok, preklinikai vizsgálatban vannak. Dihydroxycoumarin származékok, ezek ebben a csoportban már 3. generációsnak számítanak, a vezető vegyület az U140690. Az első generáció nem volt elég hatékony, a második generációs vegyületek humán fázis 1/2 vizsgálatban hepatotoxikusnak bizonyultak.

3. Non-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok.

A non-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTIk) a HIV replikáció gátlásának különleges csoportját képviselik, első fejlesztésükre még 1990 előtt került sor, azonban a kezdeti in vitro valamint klinikai vizsgálatok a hatékonyságukon túl a rezisztens mutánsok rendkívül gyorsan, napok alatt végbe menő kialakulását igazolták, ezért fejlesztésük és vizsgálatuk háttérbe szorult. A vegyületek különböző kémiai csoportokba tartoznak, közös jellemzőjük, hogy csak a HIV-1 ellen hatékonyak és közvetlenül, foszforiláció nélkül gátolják a reverz transzkriptáz enzimet, természetszerűen nem épülnek be keletkező DNS láncba. Aránylag atoxikus vegyületek, leggyakoribb mellékhatásuk a bőrkiütés, mely az esetek nagy részében átmeneti és nem akadályozza a további kezelést. Az azóta elvégzett vizsgálatok kimutatták, hogy még monoterápiában alkalmazva is a betegek egy bizonyos csoportjánál nem alakul ki rezisztencia, és ezen betegeknél az antiretrovirális hatás hosszú ideig megmarad. David Cooper foglalta össze az ezen csoportba tartozó vegyületekkel végzett klinikai vizsgálatok eredményeit. A klinikai vizsgálatokat olyan tünetes HIV fertőzött betegeken végezték, akik CD4 + sejtszáma < 350/ml volt, és általában NRTI kezeltek voltak. A vizsgálatokba bevont vegyületek a nevirapine (NRV), Boehringer Ingelheim; a delavirdine (DLV), Pharmacia Upjohn; és loviride (LVD), Janssen voltak. Mark Wainberg (McGill AIDS Centre, Kanada) számolt be egy Ausztráliában, Hollandiában, Kanadában és Olaszországban folytatott ZDV/DDI/NRV klinikai vizsgálatról (2 x 200 mg), mely a plazma vírusmennyiség csökkenése mellett a NRV rezisztencia lassúbb kialakulását is igazolta. Ezen vizsgálatok tükrében igazolni látszott az a feltételezés, hogy a jelentősen csökkentett vírusreplikáció a rezisztens mutánsok kialakulását nagymértékben gátolja. William Freimuth (Pharmacia Upjohn, USA) vizsgálatai szerint a "standard of therapy", SOT mellé adott DLV (3 x 600 mg) tartósan és jelentősen csökkentette a HIV replikációt és mérsékelten emelkedett a CD4+ sejtszám, kevesebb HIV-hez társuló betegség jelentkezett, (ilyen európai - ausztráliai vizsgálatban vesz részt osztályunk is). Az LVD (alpha-APA derivátum) most került fázis III vizsgálatokba, Slomo Staszewki számolt be 3 x 200 mg-os dózisú kombinált eredményekről, melyek biztatóak.

4. Integráz inhibitorok

A vírusspecifikus kettős DNS lánc a HIV eredetű integráz enzim segítségével kerül a fertőzött sejt kromoszóma állományába. Az AR-177 (Zintevir) egy oligonukleozid derivát (17 db) in vitro

hatékonyan gátolja az integrázt, hátránya, hogy csak parenterálisan adható, az eddigi klinikai vizsgálatok szignifikáns plazma virusmennyiség csökkenést nem igazoltak.

Újszerű alkalmazási területei lehetnek ezen vegyületeknek a postexpoziciós profilaxis (fertőzött tűsérülések), valamint a vertikális transzmisszió (HIV fertőzöttek terhessége) gátlása.

5. Immunmodulátorok

A nyolcvanas évek elején alkalmazott immunmodulációs és immunstimuláló kezelések vakvágánynak bizonyultak elsősorban azért, mert minden esetben együtt jártak a HIV replikáció ugrásszerű növekedésével és hosszabb távon a betegség gyorsabb progresszióját eredményezték. Ma amikor hatékony kombinációs kezeléssel a HIV replikációját nagymértékben vissza lehet szorítani, ezen kezelések ismét előtérbe kerültek (részletesen l. előző cikk).

Néhány kiemelés (nagyon szubjektív)

Martin Markowitz (Aaron Diamond AIDS Research Centre, USA) 12 korai HIV fertőzött betegről számolt be, akiknél kombinált (ZDV/3TC/IDV) antiretrovirális kezeléssel sikerült a vírus replikációt a mérhető szint alá csökkenteni kilenc hónapon át és most nyirokcsomó biopsziákat terveznek, hogy ott is megszűnt-e a vírusreplikáció. Ez már felveti annak a lehetőségét, hogy a fertőzés korai időszakában esetleg tartósan fel lehet függeszteni a replikációt, esetleg eliminálhatóvá válik a HIV!?

Joep Lange (Academic Medical Centre, Hollandia) előadásában a korai, intenzív kombinált kezelést ajánlotta, felvetve annak a lehetőségét, hogy egy ilyen intenzív 3 - 4 hónapos kezelést követően a vírusreplikáció tartós visszaszorítása után esetleg monoterápiával lehet folytatni a fenntartó kezelést egészen addig, amíg a replikáció újra megindul, amikor egy újabb intenzív kezelési periódus következne. Ez a kezelés hasonló a daganatos betegségekben sikeresen alkalmazott terápiákhoz. Véleménye szerint elérhető közelségbe került a tartós ?remisszió?, akár 5-10 évre is.

A foglalkozási HIV-expozició kérdése. A CDC ajánlása a post-expoziciós profilaxisra (PEP) a ZDV/3TC/IDV kombinációt 3-6 héten át. Emellett szóba jön a ZDV/NVR kombináció adása PEP-ra. Ez utóbbi racionalitása, hogy a NVR rendkívül hatékony NNRTI, és ilyen rövid profilaxisban nem hátrány a relatív gyors rezisztencia kialakulás. Felvetették a pre-expoziciós NNRTI kezelést sebészeknél, figyelembe véve ezen vegyületek atoxicitá-sát. Természetesen mindezek további adatgyűjtést igényelnek.

A vertikális transzmisszió csökkentésének első eszköze a ZDV kezelés volt, mely 60%-kal csökkentette a magzati fertőzést. A magzati fertőzések döntően a terhesség késői szakaszában és a szülés alatt jönnek létre, ezért várhatóan egy hatékonyabb, kombinált és rövidebb idejű profilaxissal a transzmissziót akár 2%-ra (a jelenlegi egy tizedére) lehet csökkenteni.

Évek óta tartó multinacionális klinikai vizsgálatok eredményéről számolt be Luc Perrin (Egyetemi Kórház, Genf, Svájc) akut HIV tünetegyüttes agresszív, kombinált antiretrovirális kezelésével kapcsolatban. ZDV/DDI kezelés hatására a kezdeti viraemia gyorsabban csökkent és a HIV-hez társuló betegségek, az AIDS is ritkábban alakultak ki a kezelt betegeknél a csak monoterápiában ill. nem-kezelt csoporttal összehasonlítva.

Az antiretrovirális kezelés stratégiája várhatóan rövid időn belül változni fog. Azoknál a HIV fertőzött személyeknél, akiknek plazmájában magas HIV RNS kópiaszámot mérünk, akiknél tehát a HIV betegség progressziója várható, - a CD4+ sejtszámuktól függetlenül - kombinált kezelés javasolt, mely kombináció két NRTI-t és egy PI-t tartalmaz. Ezen kezelés hatékonyságát monitorozni lehet további plazma vírusmennyiség méréssel. Így, mintegy személyre szabottan lehet kiválasztani a leghatékonyabb kezelést. A fertőzötteknek közvetlen érdeke lesz a minél korábbi kezelés, hiszen túlélési esélyeik és betegség mentes éveik jelentősen nőnek (jelen becslések szerint 5-10 évvel). Számunkra most az a legfőbb feladat, hogy a leghatékonyabb kombinációk bevezetésére és a vírusmennyiség mérésére megteremtsük itthon is a feltételeket.

Végül, de nem utolsó sorban, ezúton is szeretném megköszönni a Hoffmann La Roche cég

nagyvonalú anyagi támogatását, mely lehetővé tette, hogy részt vehettem ezen a konferencián, az elsőn, melynek egyértelműen optimista kicsengése volt az antiretrovirális kezelési lehetőségeinket illetően.

Az ifjúság mint célcsoport és az ifjúság körében végzett AIDS ellenes tevékenység értékelése, mint "sikertörténet" a XI. Nemzetközi AIDS Konferencián 1996 júliusában Vancouverben

Cikk: Simon Tamás dr. - (SOTE Orvostörténeti és Társadalomorvostani Intézet)

A Nemzeti AIDS Bizottság és az Egészségügyi Tudományos Tanács támogatásával volt alkalmam részt venni a címben említett kongresszuson. Kiutaztatókötelezően egyik feladatának tekintettem, hogy információkat gyűjtsek az ifjúság körében végzett AIDS ellenes felvilágosítás nemzetközi gyakorlatáról azzal a céllal, hogy nemzetközi palettán helyeschessem el azokat az aktivitásokat, amelyeket Magyarországon is végzünk ezen a téren.

Az ifjúság témája a kongresszuson plenáris előadást nem kapott. Bár több plenáris előadó is említette, hogy az ifjúság körében végzendő AIDS megelőző munka alapvetően fontos, de ezek csak értintőleges említések voltak.

Az egyéb programokon sem szerepelt nagyon hangsúlyosan kiemelve az ifjúság kérdése, bár hétfőn délután egy igen értékes vitafórum zajlott le a "peer-education" témakörben, melynek résztvevői Észak- és Dél Amerikát, Kelet-Ázsiát, Afrikát képviselték, a vitára azonban nem kaptak hivatalos meghívást sem a Közép- és Kelet-Európai országok, sem Ausztrália. Így, bár lehetőség volt hozzászólni e területekről is, de megnevezett reprezentánst e régiókból a szervező bizottság nem ismert el. A vita és beszélgetés egyértelműen alátámasztotta, hogy a "használtból" az információkat és az attitűd változásra való felszólítást kiemelkedően fogadják el a célcsoport tagjai. Külön kiemelték, hogy a serdülők az a célcsoport, ahol ez az ismeretterjesztési forma lehet a legeredményesebb. Az elhangzott hozzászólásaink 15-20-30 ifjúsági kortárs-oktatót említettek, és az esetek többségében egy-két iskola, ill. egy vagy két város tapasztalatait elemezték. Feltehetően elkerülte a szervezők figyelmét, hogy Magyarországon 17 megyében több mint 1000 kiképzett kortárs-oktató dolgozik eredményesen. Ezt a hiányosságot hozzászólásommal pótoltam, és a vitavezető a végső értékelésében külön alábbította, hogy azok a tapasztalatok, amelyeket magyarok egy egész ország lefedésében szereztünk, meghatározóak az iskolás-korú peer-education elfkötvitásának értékelésében.

Egy külön előadást biztosítottak a "C" szekcióban az ifjúság körében végzett munka értékelésére, ez az előadás (Khaparde Bombay-ből), a legrosszabb szociális helyzetű Bombay-i iskolások körében végzett felvilágosító munka értékeléséről szólt, és megállapította, hogy a különböző lokalai foglalkozásokba beépített - főleg a szexről és az ezzel kapcsolatos AIDS megelőzéséről szóló - ismeretek igen népszerűek voltak a diákok körében és ismeretesk az aktivitások határára jelentősen változtak.

A továbbiakban a különböző, a témát érintő poszterek értékelésből levonható tanulságokról kívánok beszámolni.
A négy nap alatt bemutatott számos poszter közül 90 volt olyan, amelyik serdülők, középiskolások körében végzett munkáról számolt be, 18 általános iskolásokat célzott meg, 48 főiskolásokat és egyetemi hallgatókat. Ezek közül 54 olyan poszter volt amelyeknek szerzője nem csak azt mérte fel, hogy mit tud a célba vett populáció a betegségről vagy, hogy hogyan vizonyul hozzá, hanem értékelték is e posztereken a különböző módszerek eredményességét, részben a tudás, részben az attitűd változás mértékével. 75 poszter számolt be a különböző kortárs-oktató programokról. E posztereknek túlnyomó többsége a "D" traktuson, a társadalmi aktivitások traktusán került bemutatásra, de 14 az epidemiológiai (C) traktus programjában szerepelt, ezek voltak azok, amelyekben nemcsak az aktivitásokat írták le, hanem értékelték a kortárs segítő munka eredményességét is.

Ez utóbbi 14 poszter szerzői között részben Észak-Amerikai (USA, Kanada), részben Afrikai és Dél-kelet Ázsiai szerzők szerepeltek, de büszkén kell megjegyeznem, hogy régiónkat, a Közép és Kelet-Európai régiót egy lengyel poszter mellett a magyarországi adatokat bemutató poszter is képviselte.

24 poszter foglalkozott az iskolán kívüli, utcagyerekek körében végzett AIDS prevenciával. E posztereknek jelentős többsége az utcai munkások akcióiáról számolt be. Igen érdekes volt Ekstrand M. és munkatársai poszterre San Francisco-ból, amely kontrol csoport bevonásával mutatta be a "peer-education" magas effektivitását a szexuális viselkedésesi kapcsolatos ismeretek és gondolkodás változásában.

Az európai régió országainak AIDS prevenciós programjait értékelték Reinders és munkatársai a Hollandiai Egészségnevelési Intézetből, amely egyben a WHO Ifjúsági AIDS Prevenciós Kollaborációs Centruma.

E posztereen bemutatták, hogy el kell gondolkodni azon, hogy miért és mást tartanak fontosnak az AIDS prevenciós ismeretekből a serdülő fiúk és lányok. E poszter arra hívja fel a figyelmet, hogy azért kell értékelni az átadott ismeretek rögzülését, mert az néha nem azonos azzal, amit a szerzők elképzelnek.

Összefoglalva: Bár az ifjúság plenáris értékelésére nem bizonyult méltónak a XI. AIDS Világkongresszuson, mégis a bemutatott posztrerek közül több mint 100 ezt a témát választotta, részben bemutatva a kérdéses korosztály ismeretesit és attitűdjeit a betegséggel és az értintettekkel, valamint az elkerülés lehetőségeivel kapcsolatban, de számos olyan poszter is bemutatásra került, amelyeken az akciók eredményességét értékelték.

A jövő az ifjúság AIDS ellenes felkészítésében egyértelműen az oktatásé, a felvilágosításé és a XI. AIDS Világkongresszus anyagaiban eléször értékelte mélységében a kortárs-oktató AIDS prevenciós munkát és azt eredményesnek és követendőnek tartja a jövőben is.

Az orvosnak a szerzett immunhiányos szindrómával kapcsolatban nyert tapasztalatai, mint a beteg túlélését meghatározó tényező

Cikk: Kitahata M.M. és mtsai - New Engl. J. Med. 334, 701, 1996.

Az általános orvosok többsége az Egyesült Államokban sem kapott speciális képzést a HIV-fertőzött betegek kezelésére. Az AIDS-es betegek terápiás standardjai folyamatosan és gyors ütemben változnak. Ezért az általános orvosoknak állandóan új információkat kell szerezniük, és ezeket alkalmazniuk is kell, amikor betegek közöl HIV-fertőzöttek is megjelennek. Ezért igen lényegesnek láttuk annak az ismervete, hogy az orvosoknak a korábbi, AIDS-el kapcsolatos tapasztalatai milyen mértékben befolyásolják az általuk kezelt betegek sorsát.

Korábban ilyen vizsgálatokat csak kórházakban végeztek. Ezekből kiderült, hogy minél több AIDS-es beteget kezelnek egy kórházban, annál kisebb az itt felvő betegek letalitása. Szerzők lényegesnek érezték azt, hogy a HIV-fertőzöttekkel kapcsolatban különböző mértékben gyakorlatot szerzett háziorvosok betegeinek sorsát is összehasonlítsák.

A vizsgálatot Seattle-ben végezték, olyan társadalombiztosításnál rendelkező betegek csoportjában, ahol a háziorvosok dönthetik el, hogy a betegek kezeléseiben milyen szakorvosokkal konzultájanak, és a konzultációknak nem volt pénzügyi korlátja. A retrospektív jellegű vizsgálat során 429 olyan beteg adatait dolgozták fel, akiknél az AIDS diagnózist 1984 január 1. és 1994 június 30. között állították fel. A csoport homogenitása végett csak a homoszexuális férfiakat vették be a végső értékelésbe, és kizárták azokat a betegeket, akiknek háziorvosa nem volt állandó a vizsgálat időtartama alatt. Végül 403 férfibeteg adatainak elemzését tartalmazza a cikk.

E 403 betegből összesen 125 háziorvos kezelte, akik belgyógyászok, családorvosok vagy általános orvosok voltak. A 125 orvost a HIV-betegek kezelésével kapcsolatos korábbi tapasztalataik alapján három csoportba osztották: a legkevésbé, a kevéssé, ill. a leginkább tapasztalt orvosok csoportjára. A csoportba sorolásnál két szempontot vettek figyelembe:
a) a vezetésen képzés helyét (tapasztalatokhoz vélve azokat az orvosokat, akik részben idejükat 1984. óta olyan nagyvárosokban töltötték, ahol az AIDS incidenciája 15/100 000 lakosnál nagyobbi és
b) az illető orvos által korábban kezelt betegek számát: a legkevésbé tapasztaltak 1, a kevéssé tapasztaltakbak 2-5, a legtapasztaltabbak 5-nél több AIDS-es beteget kezeltek orvosi gyakorlatuk során.

Eredmények
A vizsgált betegek életkora az AIDS diagnózis felállítása idején 39 (23-67) év volt, 70%-uál az AIDS-t definiáló diagnózis a Pneumocystis cartinii pneumonia vagy más opportunista fertőzések voltak. Az orvosok közül 85% családorvosi vagy általános orvosi, 15%-uk belgyógyász képzésben részesült. A vizsgálat végére 49 orvos (39%) maradt a legkevésbé tapasztalt kategóriában, 52 orvos (42%) szerzett valamilyen tapasztalatot de lépett első a kevéssé tapasztalt kategóriába és 24 (29%) vált tapasztaltá az AIDS kezelésében.

Igen jelentős különbségek voltak észlelhetők a különböző tapasztalatlai hiró orvosok betegeinek túlélése között. Míg a legkevésbé tapasztalt orvosok 99 betegének medián túlélési ideje 14 hónap, a legtapasztaltabb orvosok 165 betegéé vizsnot 26 hónap volt (p< 0,001), és ez a különbség megmaradt akkor is, ha az eredményeket korrigálták a betegség súlyossága és a diagnózis éve szerint. Még nagyobb volt a különbség akkor, ha csak azokat a betegeket vették figyelembe, akiknél az AIDS diagnózist 1989 és 1994 között állították fel. E csoportban a legtapasztaltabb orvosok betegeinek a túlélési aránya 47%-al volt magasabb, mint a legkevesebb tapasztalatot szerzett orvosok betegeié.

Érdekes módon a tapasztalatok megszerzése igen gyorsan javította az eredményeket. Ha minden orvos esetében összehasonlították az általuk kezelt első, második ill. harmadik AIDS-es beteg halálozását, akkor (természetesen a megfelelő korrekciók elvégzése után) azt észlelték, hogy a második beteg halálozási esélye 0,73, a harmadiké pedig 0,54 volt az első beteghez hasonlítva.
Végül megállapították, hogy a legkevésbé tapasztalt orvosok a legtapasztaltabbakhoz hasonlítva sokkal ritkábban írtak elő betegeiknek preventiv kezelést a Pneumocystis cartinii pneumonia ellen (30, ill. 78%, p< 0,001), végezettek el legtöbb két CD4 sejtszám meghatározást (34, ill. 76% p< 0,001), ill. kezdtek el antiretrovirális kezelést (42, ill. 59%, p=0,06).

Megbeszélés
Szerzők eredményei elsősorí bizonyítják, hogy az AIDS-es betegek elsődleges kezelését végző orvosoknak a korábbi, ezzel a betegséggel kapcsolatban szerzett tapasztalatai szorosan összefüggnek a beteg túlélésével. Ennek fő oka, szerzők vizsgálatai szerint, a gyakorlat során nyert tapasztalat, minden egyes új eset az orvos praxisában növelte a következő beteg túlélési esélyeit. Gyakorlatilag ki tudták zárni az észlelt különbség lehetséges másik okát: azt, hogy a betegségükkel jobban tisztában lévő és így az orvosi előírásokat is jobban betartó betegek eleve a már gyakorlottabb orvosokhoz fordultak.

A korábbi gyakorlat meghatározta a betegek túlélését lényegesen meghosszabbító Pneumocystis cartinii prevenció alkalmazási gyakoriságát, a legkevésbé képzett orvosok ezt ritkán írták elő betegeiknek. A CD4 vizsgálatot is aránylag ritkán végeztették el ezek az orvosok, amely közvetett módon arra utal, hogy ők kevésbé szorosan követték nyomon betegek sorsának alakulását, és így nem volt alkalmuk a Pneumocystis prevenció idejében történő elkezdésére.

Szerzők adatok elemzése során kiemelik azt, hogy az általuk vizsgált orvosok olyan községben dolgoznaltak, amely lehetővé tette a specialisták közti gyakori konzultációt, és ezt pénzügyi akadályok sem korlátozták. Valószínű, hogy az elsődleges kezelést végző háziorvosok e konzultációk során ipsn sok ismeretet szereztek a specialistáktól.

Kitahata és mtsai cikkét a NEJM ugyanabban a számban Paul A. Volberding, az egyik legismertebb AIDS klinikus kommentálja (334, 729, 1996). Hangsúlyozza a kapott eredmények fontosságát a jövőre vonatkoztan is. Igen lényegesnek érzi azt, hogy a jövőben az AIDS-es betegek elsődleges kezelésében és gondozásában egyre több gyakorlott orvos vegyen részt. Ezt különösen fontosnak tauzi az, hogy egyre inkább előtérjet, sőt alapkövetelménnyé válik az egyre komplexebb és agressziveb terápia,

valamint a kezelés honyolult és drága laboratóriumi módszerekkel való monitorizálása. Volberding szerint nem az a cél, hogy minden orvos minimális mértékű képzést kapjon a HIV betegség kezelésével kapcsolatban, hanem azokat az orvosokat (akár háziorvosok, akár specialisták legyenek ezek) kell jól kiképezni, akik érdeklődnek az AIDS-es betegek kezelése és gondozása iránt.

Beszámoló a XI. Nemzetközi AIDS Konferenciáról - epidemiológiai szemszögből

Cikk: Vass Ádám dr. (Országos Tisztifőorvosi Hivatal)

A konferenciát a NAB támogatásával vettem részt.

Összehasonlítva a XI. AIDS konferenciát az előzőekkel, megállapítható, hogy nemcsak a konferencián több előadásban demonstrált kombinált kezelési módszerekkel elért kiváló eredmények miatt, hanem a több országban kritikaiasett sikeres primer prevenciós programok kedvező eredményei miatt is a konferencia résztvevőiben megerősödött az az érzés, pontosabban remény, hogy már nem utópia az, hogy a pandémia kontrollálhatóvá válik: a vírus előrettörése hatékony módszerek segítségével lassítható.

A konferencián részt vevő, mintegy 13 ezer különböző nemzetiségű és foglalkozású szakértő járványügyi tájékoztatásigát nemcsak a négy nap plenáris ülésein elhangzott járványügyi vonatkozású referátumok, hanem a kimondottan epidemiológiai, ill. közegészségügyi vonatkozású, úgynevezett C programbiloki meghallgatása is elősegítette.

A hallgatóság rendszeresett információkat kapott az STD kontrol igen fontos szerepéről a HIV prevenciában, és részletes epidemiológiai áttekintést a nyugat-európai országok, valamint a fejlődő országok HIV/AIDS járványügyi helyzetéről.

A délutáni üléseken, valamint a poszter vitákon a pandémia alakulása szempontjából kiemelten fontos járványügyi témák, mint például a HIV heteroszexuális, perinatális és nők közötti terjedése, az intravénás kábítószerezők közötti HIV járvány sajátosságai, a homoszexuálisok közötti fertőzés megelőzésének lehetőségei és eredményei, a tuberkulózis és a HIV összefüggései, stb. folyamatosan sorra kerültek.

Élénk értékelődés közepette a konferenciát kereksasztal üléseket is, ahol például a tűcsere program, a heteroszexuális terjedés jelenlegi tapasztalatai, a járvány monitorozása témájú ülések jelentős hallgatóság mellett számtalan hozzászólással zajlottak le.

A konferencia résztvevőinek járványügyi tájékoztatásigát elősegítette az az 7újítás7 is, hogy a konferenciát megelőző 2 napon a világ különböző tájairól meghívott 55 epidemiológus, AIDS menedzser, és egyéb közegészségügyi szakértő közös munkájával nemcsak, hogy összegyűjtötték a HIV/AIDS pandémia legfrissebb járványügyi adatait, hanem azokat elemezve a védekezés további irányaira is javaslatot tettek. A 29 oldalas jelentés a pandémia járványügyi helyzetéről és trendjeiről már a konferencia első napján nyomtatott formában valamenyi résztvevő birtokába kerülhetett.

A világ HIV/AIDS járványügyi helyzetéről a konferencián szerzett információk alapján a következő tájékoztatást tudom adni.

1996. július 1-ig bezárólag az alábbi becsült járványügyi adatok kerültek demonstrálásra.

Élő HIV/AIDS fertőzöttek száma a világon:

felnőttek 21,0 millió

férfiak	12,2 millió
nők	8,8 millió
gyermekek	0,8 millió
Összesen:	21,8 millió

HIV/AIDS okozta halálozások 1995-ben:

felnőttek	1 000 000
férfiak	600 000
nők	400 000
gyermekek	300 000
Összesen:	1 300 000

HIV fertőzöttek kumulatív száma:

felnőttek	25,5 millió
férfiak	14,9 millió
nők	10,5 millió
gyermekek	2,4 millió
Összesen:	27,9 millió

Az AIDS esetek kumulatív száma

felnőttek	6,1 millió
férfiak	3,5 millió
nők	2,6 millió
gyermekek	1,6 millió
Összesen:	7,7 millió

Kumulatív HIV/AIDS okozta halálozás:

felnőttek	4,5 millió
férfiak	2,6 millió
nők	1,9 millió
gyermekek	1,3 millió
Összesen:	5,8 millió

Az adatokhoz kapcsolódó kommentár:
A pandémia kezdete óta 1996 júniusáig világszerte 27,9 millióan fertőződtek meg, legnagyobb számban Afrikának a Szaharától délre fekvő országaiban (több mint 19 millióan), továbbá Dél- és Dél-kelet Ázsiában (5 millióan). A HIV fertőzöttek legnagyobb része, 26 millió (az összes fertőzött 93%-a) a fejlődő világ országaiban él. A fertőződés mértéke legnagyobb arányú a Szaharától délre fekvő afrikai országokban és a karib-tengeri területen. Aggasztó tény, hogy 1990 óta - 5 év alatt - a felnőtt fertőzöttek száma megduplázódott. Míg számukat 1990-ben még 10 milliósra becsülték, 1996 közepén már 25,5 milliósra becsülik. Az új fertőzések nagy többsége a 15-24 év közötti korosztályokat érinti.

A fertőzöttek nemek szerinti megoszlása: 14,9 millió férfi és 10,5 millió nő.

A WHO szakértők 1996-ban 3,1 millió új fertőzöttet számolnak (napi 7.500-8.500 felnőtt és legalább 1.000 gyermek).

1995-ben mintegy fél millió HIV fertőzött újszülött született (naponta 1400), akiknek 67%-a Afrikának a Szaharától délre fekvő országaiban él, 30%-uk dél-, ill. dél-kelet ázsiai, 2-3%-uk pedig latin-amerikai, ill. karib-tengeri országokban él.

1995-ben a világon 2,7 millió felnőtt fertőződött meg, naponta több mint 7500 és különösen nagy a kontraszt, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok napi új fertőzöttségi számával, ami 150.

A pandémia kezdete óta a szakértők becslése szerint 7,7 millió HIV fertőzött felnőttnél alakult ki az AIDS, akik közül 4,5 millió Afrikának a Szaharától délre fekvő országaiba való, 0,4 millió latin-amerikai vagy karib-tengeri országokban él, 0,75 millió pedig észak-amerikai, európai vagy óceániai lakos.

Az Egészségügyi Világszervezetnek a pandémia kezdete óta 1996. június 30-ig 1.393.649 AIDS megbetegedést jelentettek be, amely adat az előző évihez viszonyítva (1 169 811) 19%-os emelkedést mutat.

A szakértők az AIDS beteg gyermekek teljes számát 1 600 000-re becsülik, akik közül 1,4 millió a Afrikának a Szaharától délre fekvő országaiban él. A WHO egyébként 2000-re 5-10 millió gyermek fertőződését valószínűsíti és további 5-10 millió gyermek válhat árvává.

1996 júniusáig a felnőtt AIDS betegek 75%-a, 4,5 millió halt meg. A gyermek AIDS betegek közül pedig 1,3 millió halálozását valószínűsítik.
A fertőzések terjedési módjára világszerte jellemző a heteroszexuális terjedési út dominanciája. 100 fertőzött közül 75-85 felnőttkék szexuális úton, kondom-használat nélküli közösüléssel, míg a homoszexuális fertőződés részaránya 5-10%-os. Fertőzött vér transzfúziójával, vagy fertőzött vérkészítményekkel a fertőzések 3-5%-a történik, míg az intravénás kábítószeresek közötti a fertőzések részaránya 5-10%, de ez a részarány folyamatosan növekszik és több területen a Földnek már dominánsa is vált.

Afrika és Közel-Kelet
1996 első felévének végéig a szakértők szerint 13,3 millió HIV fertőzött élt Afrikának a Szaharától délre fekvő országaiban, amely szám 65%-a a világ becsült összes fertőzöttjének. A világon történő nagy 7500 új fertőződésnek 50%-a ugyancsak erre a területre koncentrálódik. A prognózis szerint várható, hogy a század végére a HIV fertőzöttek száma 30-40 milliósra nő, akiknek 60%-a valószínűleg a szubszaharai Afrikához tartozik.

A világ mintegy 10 millió női HIV fertőzöttje közül jelenleg 8 millió él Afrikának a Szaharától délre fekvő országaiban, és legalább 1 millió HIV fertőzött gyerek született ezen a területen.

Az utóbbi években már semmiak nyugat-afrikai eredetű HIV-II vírust izoláltak, hanem olyan törzseket is, amelyek Afrikának a Szaharától délre fekvő országaiból, így Mozambikból, Angolából származnak. Jelenleg egyébként a legnagyobb arányú HIV-II fertőzöttséget továbbra is Bissau-Guineában és Dél-Szenegálban valószínűsítik.

A HIV terjedési módjára Afrikának a Szaharától délre fekvő országaiban egyértelműen a heteroszexuális út a jellemző, de emellett, miután ezeken a területen a transzfúziós vérrel szűrését még nem sikerült teljes mértékben megvalósítani, sajnos változatlanul szerepet játszik a vírus átvitelében a vérrel való terjedés is.

Járványügyi szempontból figyelemre méltó az a tény, amit a konferencián több előadás is pontter is demonstrált, hogy a Afrikának a Szaharától délre fekvő országaiban a 15-19 éves nők fertőzöttsége folyamatosan növekszik és egyes országokban, például Ugandában az ilyen korosztályú nők már húszszor nagyobb arányban fertőződtek, mint a hasonló korú férfiak.

Dél- és Dél-kelet Ázsia
Nagyjanság mintegy 4,7 millió ázsiai fertőződése történt meg (minden 1.000 felnőtt közül 5-en már fertőzöttek). A régió legtöbb fertőzöttje Indiában, Thaiföldön, Mianmarban és Kambodzsában él. Az indiai fertőzöttek számát legalább 3 milliósra becsülik. Ebben a régióban a jellemző a heteroszexuális terjedési mód, amelyet az intravénás kábítószeresek körében történő fertőződések követnek.

Latin-Amerika
A régión belül a legfertőzöttebb terület Brazília és Mexikó. A régióban a pandémia kezdetén a legtöbb fertőződés a homoszexuálisok és a bisszexuálisok között történt, ma már azonban változott a vírus terjedési módja és jellemző a heteroszexuális terjedés, valamint az intravénás kábítószeresek fertőződése.

Karib-tengeri országok
A világ össz fertőzöttjének mintegy 1%-a, 250.000 él ebben a régióban, s a vírus terjedésére jellemző a heteroszexuális út. A fertőzött felnőtteknek mintegy 40%-a nő. A régió fertőzöttjeinek 85%-a Haitiben és Dominikai Köztársaságban él.

Észak-Afrika, Közel-Kelet
A fertőzöttek számát ebben a régióban mintegy 192 ezerre becsülik és a vírus dominánsa terjedési módja a heteroszexuális nemi érintkezés, de már jelentős szerepet játszik a régió egyes területein az intravénás kábítószeresek közötti terjedés is.

Fejlett országok: Észak-Amerika, Nyugat-Európa, Ausztrália
Mintegy 1,2 millió a megelőlt területeken a HIV fertőzöttek becsült száma. A 10ezer lakosra számított fertőzöttségi arány 0,12% Ausztráliában, 0,2% Nyugat-Európában, 0,5% Észak-Amerikában.

A 80-as évek elején ezeken a területeken még a homoszexuális kapcsolat révén terjedt a vírus, ma már azonban egyre nagyobb arányú az intravénás kábítószeresek fertőződése, valamint folyamatosan növekvő mértékű a heteroszexuális terjedés is. A fokozott területek több országában 75% fölé nőtt az intravénás kábítószeresek közötti, ill. a heteroszexuális úton történt fertőződés részaránya.

Kelet-Európa, Közép-Ázsia
A fertőzöttek számát mintegy 29 ezerre becsülik, a prevalencia 15/100.000 (0,015%). A HIV terjedése a régión belül különösen gyors Ukrajnában és Lengyelországban. Ukrajnában a fertőzöttek számának gyors emelkedésének hátterében az intravénás kábítószer meghatározott városokban történő használatának előrehozása áll.

A konferencia alapján levonható járványügyi következtetések:
- Bizonyítottá vált, hogy eredményes megelőző tevékenységgel csökkenteni lehet a fiatalok közötti a HIV terjedését, amelyre példa Thaiföld. Hasonló programoknak köszönhetően csökkent a HIV fertőzöttség mértéke a homoszexuálisok körében az USA egyes államaiban, Ausztrália, Kanada és Nyugat-Európa meghatározott területein. Egy meghatározott projekttel sikerült megállítani a fiatal nők közötti robbanásszerű HIV fertőződést Uganda egyes területein. Speciális programokkal eredményt értek el az ausztráliai intravénás kábítószeresek közötti HIV fertőzés megelőzésében.

- Egyes fejlett országokban a HIV fertőzés fedgyorsulásáról érzelmik meghatározott kisebbségek körében, míg egyes fejlődő országokban, elsősorban Afrikában a fertőzés terjedése elsősorban a városokból a falvak felé irányul.

- A heteroszexuális terjedés világméretű növekedése jellemző tény. Kulcsszerepet játszik a magas HIV fertőzöttség kialakításában a szexipar; a magas arányú STD fertőzöttség, az intravénás kábítószeresek növekvő száma, példa erre Indonézia, Kína, Nyugat-Afrika több országa, Kelet-Európa, India, és Kambodzsa.

- Több szempontból is, de különösen a HIV/AIDS ellenes nemzeti tevékenység fő irányainak aktuális meghatározásához nélkülözhetetlen a járványügyi helyzet országonkénti folyamatos nyomon követése, monitorozása, elemzése.

- A HIV/AIDS járványügyi helyzet alakulását kedvezően befolyásolja, ha fokozzák a megelőző tevékenységet a nők, a fiatalok, a kisebbségek és a hajléktalanok körében.

HIV-1 átvitel emberi harapás által

Cikk: Vidmar, L. és mtsai. - Lancet 347, 1762, 1996

A HIV-1 emberi harapás által történő átviteléről eddig igen kevés bizonyított adat látott napvilágot. Szerzők szerint az irodalomban eddig 15 esetet ismertettek, közülük kettőben látszott igazoltnak a fertőzés harapás általi átvitele (Lancet, ii, 694, 1986 és Lancet, ii, 522, 1987), a többi esetben nem vezetett fertőzéshez az, hogy HIV-szeropozitív emberek szeronegatívokat megharaptak.

A szövegben szereplő egy olyan esetet ismertetnek, amelyben igen valószínűnek látszik az emberi harapás útján történő HIV-átvitel. Egy 47 éves homoszexuális AIDS-es beteg harapta meg vélelmezhető szeronegatív szomszédját. A beteg a HIV-fertőzés végstádiumában volt, 40/m³-es CD4+ sejtszámmal és pozitív p24 antigén teszttel. AZT kezelés alatt állt. 11 hónappal ennek megkezdése után otthonában grand mal epilepsziás rohama volt. Megijedt és átment a szomszédba, ahol a roham megismétlődött. 53 éves szomszédja, aki nem tudott arról, hogy a beteg HIV-fertőzött, bedugta ujjait a beteg szájába, hogy megakadályozza a roham alatt a légutak elzáródását. Ennek során a beteg megharapta, és hallásra mutatóujján egy kismértékű, fognyomokat mutató seb keletkezett, mely azonban láthatóan nem vérzett. A beteg nyála vérrel keveredett, valószínűleg azért, mert a roham közben megharapta a nyelvét.

A megharapott ember egy órán át mosott kezet, de sem szappant, sem detergenst, sem fertőtlenítő szert nem használt. Azonnal vért vettek tőle, ahogy az orvos megírta, és kontaktálta a sérültet. Negatívnak bizonyult HIV-antitestekre, p24 antigénre és HIV-RNS-re is. 10 órával a harapás után AZT profilaxist kezdtek nála, 1200 mg/nap dózisban. 23 éve házas, felesége HIV-szeronegatív. Tagadta, hogy más szexuális partnere lett volna. Sohasem használt intravénás kábítószert, nem kapott vérátömlesztést, sem műtéten, sem más invazív beavatkozáson nem esett át az elmúlt évek során, nem utazott olyan országokban, ahol magas a HIV-prevalencia. A beteg vérével, vagy nyálával korábban nem került érintkezésbe.

A baleset után 33 nappal az acut primer HIV-infekcionak megfelelő tünetek (fáradtság, enyhe mozz kötőszet, fejfájás, torokfájás) jelentkeztek a megharapott embernél, az egy héttel később elvégzett szerológiai vizsgálat során anti-p24 és anti-p55 ellenanyagok voltak kimutathatók. Retrospektíve ekkor megvizsgálták az egy hónappal korábban bevett és fagyasztott szérummintát is, amelyben magas (113 000 kópia/ml) HIV-RNS szintet mértek. 54 nappal a harapás után teljes szerokonverzió következett be.

Ez az eset egyértelműen bizonyítja, hogy a HIV-átvitel lehetséges harapás útján. A beteg 13 nappal a baleset után esetált (primer agyi lymphomát találtak nála), tehát az AIDS terminális stádiumában volt, így nagy valószínűséggel magas volt a plazma HIV-RNS szintje is. Ez, valamint a nyál vérrel való keveredése okozhatta azt, hogy az aránylag kismértékű harapás is elég volt a vírus átviteléhez.

HIV/AIDS Magyarország, 1996 szeptember 30.(táblázatok)

Cikk: (Epiinfo, 3/41, 1996.X.16.)

A nyilvántartott HIV-fertõzött személyek nemenkénti megoszlása a verifikálás éve szerint

ah1005071.jpg

https://aidsinfo.szovetseg.eu/sites/default/files/ah1005071.jpg

*módosult adatok

A bejelentett AIDS betegek megoszlása a megbetegedés éve és nemek szerint

ah1005072.jpg

https://aidsinfo.szovetseg.eu/sites/default/files/ah1005072.jpg

*Az AIDS diagnózis felállításának éve

II. Nemzeti AIDS Konferencia (meghívó)

Cikk:
A Nemzeti AIDS Bizottság megrendezi a II. Nemzeti AIDS Konferenciát. A konferencia interdiszciplináris a HIV/AIDS epidemiológiai, virológiai, klinikai, és ápolási, pszichoszociális, megelõzési és társadalmi vetületeit foglalja magába, melyek elõadásokon, valamint poszter szekciók keretében kerülnek ismertetésre ill. megvitatásra.
Három témakörben szervezünk kerekasztal megbeszélést: "A szexipar és prostitúció szerepe a HIV/AIDS járványban", "Újabb eredmények a HIV/AIDS kutatásban" " A drogfogyasztás és HIV fertõzés kockázata"
A konferencia helyszíne: MEDOSZ SZÁLLODA
Budapest VI. Jókai tér 9.
A konferencia idõpontja:1996.december 5-6.(csütörtök, péntek)
Várjuk mindazok jelentkezését, akik a konferencia iránt érdeklõdnek, elõadást ill. posztert kívánnak bemutatni.
A jelentkezéseket ill. elõadás/poszter kivonatokat kérjük a II.Nemzeti AIDS Konferencia Szervezõ Bizottsága címére elküldeni:
Dr.Gálné Szendi Katalin, Nemzeti Egészségvédelmi Intézet, 1062, Bp. Andrássy út. 82.

Fax: 131-6112
Az elõzetes jelentkezés határideje: l996.október.3.
Kérjük jelezze, hogy kíván e elõadást tartani, ill. posztert bemutatni.
A jelentkezõk címére részletes jelentkezési lapot elõadás/poszter kivonatmintát, valamint a részletes költségeket megküldjük.
A konferencia részvételi díja, amely az étkezéseket is magában foglalja: 4000 Ft
Szállás: egyágyas szobában: 1800 Ft, kétágyas szobában: 1500 Ft/nap
A szervezõk szándékai szerint a konferencia résztvevõi számára korlátozott számban ingyenes részvételt és szállást biztosítunk. Amennyiben ezt igénybe kívánja venni, ezen szándékát is jelezze.
Budapest. 1996.szeptember 18.
Dr.Bánhegyi Dénes sk.
a Szervezõ Bizottság nevében

Különböző HIV-1 genetikai szubtípusok kimutatása az USA-ban

Cikk: Brodine S.K. és mtsai - Lancet 346, 1198, 1995.

Eddig az USA-ban egyetlen, sem a B szubtípusba tartozó HIV-1 törzset identifikáltak, amelyet egy olyan zaire diáktól izoláltak, aki még az USA-ba érkezése előtt fertőződött meg a vírussal. Jelen cikk az első, amely olyan az USA-ban született amerikai állampolgárok HIV-fertőzéséről számol be, amelyeket A, D, illetve E szubtípusba tartozó HIV-1 törzsek idéztek elő.

Az USA Hadtengerészeti és Tengerészgyalogsági tagjainál 1992 óta rendszeresen (többségükben évente) végeznek HIV szűrővizsgálatot. A HIV-szeropozitívnak közül számítógépes adatfeldolgozás során kiválasztották azokat a tengerészgyalogosokat, akik külföldi kiküldetésben való tartózkodásuk során saját bevallásuk szerint szexuális kapcsolatot létesítettek.

Összesen 34 ilyen esetet választottak ki. A vizsgálat egységek vérmintáit a Walter Reed Katonai Kutatóközpontba szállították, ahol vagy az izolált HIV törzsekből, vagy a perifériás vér mononukleáris sejtjeiben jelenlévő DNS-ből közvetlenül végezték el az analízist, az env gén egy 1.2 kb. fragmentjének PCR reakcióval való amplifikálása után. A szubtípus analízist az un. heteroduplex mobilitási eljárás segítségével végezték el, amely alkalmas az A-F szubtípusok mindegyikének egyértelmű azonosítására.

A 34 vizsgált egyén közül 26-nál sikerült a genetikai analízist elvégezni. 21 törzs a B, 3 az E, 1-1 pedig az A illetve D szubtípusba tartozóknak bizonyult. A nem B szubtípussal fertőződött 5 fiatal (21-35 éves) férfi közül 4 emlékezett vissza arra, hogy prostituáltakkal nemi kapcsolatot folytatott a külföldi kiküldetésen. Mindhárom E szubtípust hordozó tengerészgyalogos esetében ez Thaiföldön történt 1993-ban, a D szubtípussal fertőződött férfi esetében pedig Kenyában, 1987-ben. Az ötödik, A típusú HIV-1 törzset hordozó katona lehetsz (1992-ben és 1994-ben) is tipasztalan tartózkodott.

Szerzők szerint minimális annak az valószínűsége, hogy a fertőződött amerikai katonák továbbterjesszenek az általuk külföldön akvirált HIV-1 törzseket. Ezt azzal indokolják, hogy a katonáknál folyamatosan végeznek HIV szűrővizsgálatot, mely lehetővé teszi a fertőzés korai detektálását, és a tanácsadás korai elvégzését. Nem lehet azonban kizárni, hogy a különböző, az adott országban dominálótól eltérő szubtípusú törzseket turisták hurcolják be. Az ilyen esetek számának csökkentése elsősorban a magas HIV-prevalenciájú országokban végzett felvilágosítástól várható. Az ilyen prevenciós beavatkozások a HIV-1 globális terjedésének korlátozását célzó kézdelem kritikus komponenseinek tekinthetők.

Szikével ejtett sérülés és HIV infekció egy sebésznél

Cikk: Ippolito G. és mtsai - Lancet, 347, 1042, 1996

1994. januárjában egy sürgősségi műtét (sanális tályog bemetszése) során egy jobbkezes sebész megvágta ballazse mutató ujját, amellyel a bemetszését irányította. A beteg 29 éves HIV fertőzött bizonszálls férfi volt. A sebész a műtét alatt egyszerű gumikesztyűt viselt.

A sebészt tájékoztatták a beteg HIV fertőzöttségéről, de ő a zidovudine profilaktikus kezelést visszautasította. A baleset idején az orvos HIV-szeronegatív volt. A szerokonverziót a műtét után 6 héttel levett első ellenőrző vizsgálat során észlelték. Az acut HIV betegség tünetei nem alakultak ki. Az időközben elvégzett járványtani vizsgálat szerint a HIV fertőzés esetleg egyéb rizikófaktorai (kábító-szerezés, szexuális átvitel, transzfúziós) kizárhatók voltak. Egy évvel a baleset után a sebészt oralis Kaposi sarcoma miatt hospitalizálin kellett, ekkor CD4 sejtszáma 170/m l volt.

A sebésztől és a betegtől vért vettek abból a célból, hogy meghatározzák az ilést megfertőző HIV törzsek vizonyát. A perifériás vér mononuclearis sejtjeiből nyert DNS-ek a gp120 V3 kacsának megfelelő darabját az ún. nested PCR módszerrel amplifikálták, és az amplifikált termékot szekvenálták. A sebészben és a betegben talált vírus-szekvenciák csak kevésné (1,3%) különböztek egymástól, sokkal kevésbé, mint három másik, véletlenszerűen kiválasztott HIV-1 izolátum (12-20%-os különbségek). Ez az eredmény is valószínűsíti, hogy az orvos a HIV-fertőzött betegen végzett műtét során fertőződött meg.

Az eddig közölt, a foglalkozással kapcsolatban 79 egészségügyi dolgozónál beküvetkezett HIV-fertőzések közül sebesznél egyet sem észleltek. Szűke közvetlenségvel is csak egy infekció következett be eddig, egy kórboncnok esetében, boncolás során. Szerzők helyeslemnek tartják azt a gyakorlatot, hogy a bemetzés alatt a szöveteket ujjal rögzítik. A fiatal sebészeket rá kell szoktatni az ún. minimális érintési technikák elsajátítására és speciális programokat kell részükre indítani, amelyek célja a percután sérülések veszélyének csökkentése.

Zidovudine-rezisztens HIV-1 prevalenciája gyorsan progrediáló HIV betegségben

Cikk: Garcia-Lerma, G. és mtsai. - AIDS 11, 1292, 1996

Egyre új megfigyelések arra mutatnak, hogy az AIDS-es betegekkel való nemi érintkezés útján megfertőződött partnerekben a HIV-infekció gyorsan progrediál. Ennek vagy az az oka, hogy a fertőzés átvitel nagy mennyiségű vírussal történt, vagy az, hogy az átvitt vírus virulensebb. - Az is ismeretes, hogy az AZT rezisztens mutánsok kifejlődése egy HIV-fertőzött betegben együtt jár a gyorsabb klinikai progresszióval. Az elmúlt évek során az < 500/m l CD4+ sejtszámú HIV-betegek jelentős része AZT kezelést kapott. Mind-ezeket figyelembe véve szerzők azt feltételezték, hogy azokban az új HIV-fertőzésekben legalább is egy részében, ahol a betegség gyorsan progrediál, az AZT-rezisztens mutánsokkal való fertőződés a hátérik. E feltételezés megerősítése céljából végezték a ejnetyol szerzők vizsgálatukat.

17 gyors progressziót mutató madridi HIV-fertőzöttben azt vizsgálták, hogy az általuk bertkezett HIV-törzsekben jelen van-e kél, az AZT-rezisztenciára jellemző (215 és 70 codon)reverz transzkriptáz (RT) mutáció. Gyors progresszorcknak azokat a betegeket tekintették, akik kevesebb, mint 3 évvel korábban fertőződtek a HIV-1-el, de CD4+ sejtszámuk mégis 250/m l alatt volt. E betegek egyike sem részesült a vizsgálat elvégzése előtt antiretrovirális terápiában.

A 17-ből 4 betegben mutatak ki AZT-rezisztenciára jellemző RT-mutációt, közülük kettőben a 215 és 70 codon mutáció is, kettőben pedig csak a 70 codon mutáció volt észlelhető. A négy közül három homozexuális férfi volt, akik ismeretlen klinikai státuszú, ill. biztosan AZT-vel kezelt partnerekkel folytattak védekezés nélküli nemi érintkezést. A negyedik, nőbetegnek AIDS-es szexuális partnere volt, akit legalább hét évig kezelnek AZT-vel. A nőbeteg CD4+ sejtszáma drámai gyorsasággal csökkent, és megfertőződése után 2 évon belül nála is AIDS fejlődött ki.

Kontrollként ugyanezt a vizsgálatot elvégezték 13 olyan egyénnél is, akik 1988 előtt fertőződtek, és akiknek CD4 sejtszáma 500/m l-nél magasabb volt, annak ellenére, hogy antiretrovirális kezelést eddig nem kaptak. Egyik betegnél sem volt sem a 215 sem a 70 codon RT mutáció kimutatható.

Szerzők eredményei szerint az utóbbi időben gyakoribbá vált az, hogy az antiretrovirális kezelésben részesülő betegek AZT-rezisztens HIV-1 törzsnel fertőzik meg partnereiket. Ennek a veszélyét az is növeli, hogy a javuló profilaktikus és antiretrovirális kezelésnek köszönhetően egyre több HIV-beteg marad tünetmentesen és jó egészségi állapotban. Ha ezek egy része továbbra is védekezés nélkül nemi életet folytat, arra lehet számítani, hogy az új HIV-infekciók egy jelentős hányada AZT-rezisztens törzsekkel történik majd. E törzsek virulensebbek lehetnek, mint a nem-rezisztens törzsek és ezért a velük fertőzött egyénekben a betegség gyorsabban progrediál.

A jelen cikkben leírtak mellett más megfigyelések is megerősítik, hogy az AZT rezisztens variánsok akkor is hosszú ideig fennmaradhatnak, amikor AZT-terápia nem is történik, tehát nem áll fenn a gyógyszer által előidézett szelekciós nyomás. Szerzők a cikkben leírtak miatt igen lényegesnek tartják annak a vizsgálatát, hogy az utóbbi évek során fertőzötttekben gyorsabban progrediál-e a HIV-fertőzés, mint ez az AZT-korszak előtti időszakban fertőzöttekben történt.

Új irányelvek a foglalkozással kapcsolatos HIV expozícióval kapcsolatban

Cikk: Rowe P.M. - Lancet 348, 48, 1996.

Az Egyesült Államok Közegészségügyi Szolgálata és a Nemzetközi AIDS Társaság ma már ajánlja a kemoprofilaktikus kezelést a baleset következtében az egészségügyi dolgozóknál bekövetkezett HIV-expozíció után. Várhatóan már orvosi szervezetek is hasonló ajánlásokat jelentetnek majd meg a közeljövőben.

Egy folyamatban lévő, az NIH által irányított vizsgálatban az olyan egészségügyi dolgozóknak, akik HIV-expozíciónak voltak kitéve (különösen akkor, ha az expozíció parenteralisan és látható mennyiségű vérrel történt) kemoprofilaktikus kezelést ajánlanak fel. A kezelés 3 HIV-gátlószer együttes adásából áll: a dolgozók egy hónapon át napi 3x100 mg AZT-t, napi 2x150 mg lamivudinet (3TC) és napi 3x800 mg indinavir szulfátot kaptak. (l. AH 10/4 szám). Ha lehetséges, a kezelést a balesetet követő egy órán belül elkezdik. Az eddigi tapasztalatok szerint a kezelések a terápiát jól tolerálták, sokkal jobban mint az eddigi (az esetek egy részében ddI-vel kombinálva adott nagy adag AZT-ből álló) kemoprofilaktikus kezelést.

A CDC összesítette az egészségügyi dolgozók HIV expozíciójával kapcsolatos 26, világszerte eddig végzett vizsgálat eredményét. A HIV-infekció kockázata 0,3%, ha az expozíció parenteralisan, és 0,1% ha a nyálkahártyán keresztül történt. Az állatkísérletes vizsgálatok igazolják, hogy az antiretrovirális szerek gátolni képesek a HIV infekciót, ha a HIV inoculum nem túlságosan nagy. Az AZT-ről azt is bebizonyították, hogy a humán dendritikus sejtek HIV-fertőzését is gátolni képes (e sejtek

fertőződnek meg valószínűleg először a nyálkahártyára került vírussal). Egy 1996 júniusában a Morbidity and Mortality Weekly Reportban (45, 468) közölt retrospektív vizsgálat szerint az expozíció után végzett kemoprofilaxis 79%-kal csökkenti a fertőződés kockázatát a foglalkozással kapcsolatos HIV-expozíció során.

Új, nem B szubtípusú HIV-1 fertőzések Németországban

Cikk: Ruppach H. és mtsai - Lancet, 347, 697, 1996.

1993-ban szerzik mutatták ki az első E szubtípusú HIV-fertőzést egy német állampolgárban, aki ezt egy thaiföldi állampolgártól akvirálta homoszexuális kapcsolat révén. Jelen vizsgálat olyan véletlenszerűen kiválasztott német személyekre terjedt ki, kik 1994 októberé és 1995 márciusa között fertőződtek meg a HIV-1-el. A vizsgálat első lépését szerzik az általuk kifejlesztett V3-peptid-ELISA-val végezték, amely lehetővé teszi a HIV genotípusok gyors szerológiai meghatározását. A pozitív esetekben második lépésként mindig elvégezték az izolált vagy PCR-el amplifikált vírus-DNS gp120 V3 régiójának szekvenálását is.

A 9 vizsgált szérum közül a szerológiai tipizálás 5 esetben B, 3-ban E, 1-ben pedig C genotípus jelenlétére mutatott, a szerológiai eredményeket a genetikai szekvenálás is megerősítette. Az E szubtípusú törzseket a német egyének thaiföldekkel való szexuális kapcsolat útján akvirálták, 2 esetben homoszexuális, egyben pedig heteroszexuális aktus útján. A C szubtípusú törzzsel való infekció heteroszexuális úton történt.

A vizsgálat eredménye, tehát az, hogy az újonnan fertőzöttek közül véletlenszerűen kiválasztott egyének jelentős részében nem B HIV-1 szubtípust detektáltak, arra mutat, hogy a HIV-járvány Németországban változóban van. Egy hasonló, Spanyolországban végzett vizsgálat során szerzik saját szerológiai módszerükkel 9 C szubtípusú HIV-1 infekciót találtak, a 9 fertőzött közül 3 Spanyolországban élő, spanyol születésű egyén volt.