AIDS Hiradók (arhiv)

Cikk:
Az AIDS Híradókat 1986-tól 2001-ig előbb kéthavonta, majd negyedévenként adták ki. Szerkesztője Dr. Füst György professzor volt. Jelentősége elsősorban abban állt, hogy magyar nyelven ismertette a HIV/AIDS témában külföldön megjelent cikkeket, tanulmányokat, illetve közölte a hazai szakemberek írásait. Ezúton is köszönjük Dr. Füst György professzor úr és felesége segítségét.

Alapítványunk számára csak a 9. évfolyamtól (1995) állnak rendelkezésre a nyomtatott példányok, melyek számítógépre vitelét 1997-2001 között végeztük. Amennyiben valakinek rendelkezésére állnak korábbi példányok, köszönettel vennénk ha eljuttatná hozzánk, szívesen feldolgoznánk azokat is.

Itt is külön meg kell köszönnünk Nehra (Pete) Éva önkéntesünk több hónapos munkáját a leíró gépírásban, Dr. Szabó Ágnes orvos szakmai ellenőrzését és Bognár Béla informatikai munkáját.

Az AIDS Híradók feltöltése a honlapra folymatosan történik!

- 169 olvasás

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

- 60 olvasás

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 toxicusak 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'-dideoxycitidintől, hogy a ribóz gyűrű 2' pozíciójába egy kéntatomot vittek be. A 3TC 5'-trifosztfát származéka a többi nucleoside analóghoz hasonlóan gátolja a HIV-1 reverz transzkriptáz enzimét, megakadályozva a vírus RNS-cél késztő DNS-lánc felépítését (lánc-terminátor). A 3TC hatékonyan gátolja a HIV-1 és HIV-2 replicatióját, és a zidovudine-rezistens törzsek ellen is hat. A 3TC bátékonyan gátolja a HIV-1 és HIV-2 replicatióját, és a zidovudine-rezistens törzsek ellen is hat. A 3TC bátékonyan gátolja a HIV-1 és HIV-2 replicatióját, és a zidovudine vagy a ddC, így várhatóan terápiás indese is magas. Ezért rövid idő alatt megkezdődött a szer klinikai kipróbálása. Az I. fázisú vizsgálat szerint a 3TC jól tűrődik fel a gyanúsc fellcsatornáról, 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 formájúban szenvedtek. Jelen cikkben a vizsgálat virológiai eredményeit mutatják be.

A vizsgálatban résztvevő betegeket Franciaországban, az Egyesült Királyság és Hollandia 3 kórházában kezelték. 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 betegeknél 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 kétéhbit szakaszban, 14 további betegnek napi 20 mg/kg dózisban adagoltak a szert.

A vírusmia mértékét izolálás segítségével mérték, a betegek perifériás vér mononuclearis sejtjeinek (PBMC) különböző mennyiségé egy HIV-szerosnegatív donor phytohaemagglutininnel stimulált PBMC-vel tenyésztettek együtt, és mérték az szokhon a kokultúrákban termelődő vírus mennyiségét. A kapott értékeket medián szövetkultúra infektív dózis/106 PBMC értékekben fejeztek 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, lényeges, hár legtöbbször statisztikailag nem szignifikáns különbségeket érzékelik az egyes dózisokkal kezelt betegek csoportjai között a demográfiai és laboratóriumi adatokban.

A betegek 24 héttig kapták 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 érzékelték. 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 értékének a statisztikailag szignifikáns csökkenését érzékelték, amely a nagyobb dózisokkal kezelt betegek esetében a 24. hétre is fennmaradt.

Megbeszélés
Szerzők bárom különböző eljárással is igazolni tudták, hogy a 3TC tartósan csökkenteni képes a HIV-1 mennyiségét a kezelt betegek vérében. Ez együttjárt a beta2-mikroglobulin és a neopterin szintek csökkenésével is. A hatás mértéke kb. azonos volt a zidovu-dine-al kezelt betegekben érzékelttel. Érdekes módon, bár mind in vitro, mind in vivo igen gyorsan kialakultak a 3TC-rezisztens vírus-variánsok, a szer kedvező, a vírusmennyiséget csökkentő hatása legalább is részben, továbbra is

fennmaradt. Szükségesnek látszik ezért a 3TC kezelés hatásainak, illetve a rezisztencia kialakulása és a vírus patogenitása közötti összefüggéseknek a tovább vizsgálata.

- 38 olvasás

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 leszoktak az intravénás kábítószerezésről, és e helyett alkoholizálásra tértek át. In vitro az alkohol növeli a HIV replikációt szövetkultúrában.

Szerzők célja az volt, hogy meghatározzák: az alkoholistáknak az alkohol elvonás bekövetkezése-e a CD4+ sejtszámot. 19, az osztályukra (párizsi Necker Kórház hepatológiai osztálya) egymás után felvett alkoholistában végezték el a vizsgálatot. Kizárták 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 ± 228/m l, a szeronegatívoké 1404 ± 62/ln l volt. A teljes alkohol megvonás a HIV-szeropozitív csoporthan 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 eránzálkarány nem változott szignifikánsan.

Hasonló eredménnyel végzédött egy, HCV fertőzött alkoholistákban végzett vizsgálat, amely szerint a mérésekben tvókhez hasonlóra az alkoholistáknan a HCV vírusmia mértéke lényegesen magasabb volt, amely az alkohol-elvonás után csökkent. Szerzők is tisztában vannak azzal, hogy a HIV-vírusmia mérésére kitetjedő 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.

- 85 olvasás

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 világárványt idézett elő. A HIV fertőzés szétterjedése a világon folytatódik annak ellenére, hogy a kórokozót aránylag gyorsan azonosították, kitolgurtták 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 ehhöl következő egyre fokozódó genetikai változékonysága. Ez ritkány esetben már olyan törzsek megjelenését eredményezte, amelyekkel történt fertőzésnek 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 vírusnak igen gyors termelődése és eliminációja mintt 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 változatok a legkönnyebben a gp120 un. C2V3 régiójában kötődtek. 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 (géntípust, clade-t) írtak le, melyeket A-tól H-ig betűkkel jelölnek. A kilencedik, I vel jelzett szubtípust a kínelműlban fedeztek fel. Az O típuson belül ilyen felosztás eddig meg nem született, de az inclát törzsek e csoporton belül is jelentősen különbözőnek egymástól. A szubtípusok szerinti felosztás a közeljövőben 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 fő típusai elosztása látható az eddig elemzett inclátumok osztályozása alapján. Mivel ez az osztályozás csak a vírus env és gag génjei egyes részeinek szekvenálta alapul, továbbá azért, mert nem párható 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 járványtana és elosztása
A világon eddig izolált és karakterizált HIV vírustörzsek V3 szekvenciáinak adatait a Los Alamosi AIDS Adatbázisban gyűjtik össze. Ez 707 törzs adatait tartalmazta a cikk megírásának idején, ennek 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 inclát törzsek reprezentatív volta az adott területre vonatkozóan megkérdőjeleztetik, nagy szükség van olyan szistematikus vizsgálatok megszervezésére, melyek során nagyszámú izolátum karakterizálása történik majd meg. Több ilyen vizsgálat is folyamatban van. A WHO 1990-ben indította meg azt a vizsgálatsorozatot, melynek célja a HIV genetikai és antigenitatbeli variációinak a HIV-vakcinációt szempontjából történő elemzése. Igen lényeges a HIV genetikai változásainak nyomon követése azért is, hogy időben fel lehessen deríteni az O szubtípusba tartozó vagy az eddig is ehhöl törzsek által okozott és a jelenleg használt teszteket 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 Észak- és Dél-Amerikába. (l. a következő 2 cikket). Igen lényegesek a Thailföldön 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 ness B, ill. az O csoportú törzsek detektálására folyamatosan újra kell értékelni. Ez a kötelelemény vonatkozik a fejlődő országokban igen gyakran használt gyorstesztekre is. Pel kell készülni arra, hogy (mint ez a múltban a HIV-2 és az O szubtípus identifikálása után már megtörtént) a diagnosztikus és szűrővizsgálati módszereket a jövőben módosítani kell a specifitás kiszélesítése érdekében. Egyszülre még nem rutinfeladat, de igen fontos kutatási téma azoknak a módszereknek a kidolgozása, amelyek segítségével a különböző szubtípusokkal történő fertőzés egyszerűen megkülönböztethető. Ilyen ellenelve szerológiai, szubtípus-specifikus, antigénekkel szintetikus peptidekel használó enzim immunassayek már léteznek, és tömbszár alkalmazásra is kerülhek. A szubtípusok postoszkób meghatározása azonban csak a genetikai eljárások segítségével lehetséges. Ezt elsősorban a PCR módszát felhasználó módszerekkel végzik, amelyek azonban még drágák és időigényesek. Feltétlenül szükséges ezért olyan hatékony eljárások kidolgozása, amelyek segítségével kiválasztharták 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 terápiára és vakcinációra adott válasza közötti összefüggéseket.

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

Az egyes típusok és szubtípusok fertőzőképessége erősen különbözik egymástól. Így pl. jól ismert, hogy a HIV-2 infekció szexuális úton való átvételének 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. cikket az AH jelen számában). E téren is feltétlenül további szistematikus vizsgálatokra van szükség.

Pathogenesis
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 progresszója, 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 fertőzöttből egyének "elsődlegesen" rezisztensnek lesznek az adott szerrel szemben. Ezért a jövőben valószínűleg szükség lesz a drug-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 vakcináknak 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.

Kezelmiett és különegkímélő surveillance-hálózat kiépítése
Jelenleg a HIV szubtípusokra vonatkozó adatok elsősorban nem a járvány nyomon követése 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 lesne, hogy különböző rizikócsoportba tartozók populációiból incláják és analizálják a reprezentatív HIV törzseket, és ennek segítségével meghatározzák, hogy az adott populációban mely szubtípusok dominálnak. Az ilyen hálózat kiépítése hatékony, de aránylag kevésné költséges stratégiát igényel. E stratégia elemei szerzők szerint a következők kell, hogy legyenek:

1). A járványügyi nyomon követés céljára különböző eljárások használhatók ebben:
a) a más célból inclált HIV törzsek és a velük kapcsolatos információk összegyűjtése és elemzése,
b) A véradók rutin szűrővizsgálata során nyert mintók és adatok analízise,
c) keresztetszerű vizsgálatok STD klinikákon, kórházakban, stb. és
d) magas HIV kockázati csoportokban (prostitutákok, iv. kábítószer élvezők) végzett prospektív vizsgálatok. A ráfordított költségekhez képest a legbatékonyabbnak az utolsó eljárás látszik. Ennek segítségével értékes adatok nyerhetők azokban a populációkban, ahol a HIV már hosszabb ideje előfordult, 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 átfogott jelentős mértékben eltérő és így az általánosan használt tesztekkel nehezen kimutatható törzsek detektálására. E célokra olyan egynek szérummintával érdemes vizsgálatokat végezni, akiknek tünetei hasonlóak a HIV-betegség szimptómáihoz, de a HIV-ellenanyag teszteken negatív vagy bizonytalan eredményt adnak.

3). A szűrővizsgálati leletet 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 jelentések, összegzőjtsék 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 irásbeli és szóbeli csatornákon (konzorcuszok, szakfolyóiratok) keresztül. Igen lényeges a lakosság időben történő és pontos informálása is. Ez elősegíthetí 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 szükséd társadalmi és politikai támogatás.

- 30 olvasás

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.

- 31 olvasás

A HIV gátlása interleukin 16-al

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

A CD8+ sejtek olyan szuhulbis 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 progresszziójával szemben. Ezt igazolja, hogy a tünetmentes stádiumban lévő fertőzöttek CD8+ sejtjeinek antivirális aktivitása magas, a tünetes fertőzöttek sejtjeié lényegesen alacsonyabb. A tartósan tünetmentesek 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. Ezekben 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 sejtekhez képes kötődni, és gátolja in vitro mind a HIV, mind a SIV vírusok replikációját.

Afrikai zöld majmok és emberek vér mononuclearis sejtjeit aktivált szerek (ConA+IL-2) jelenlétében tenyésztették. A kulturálható izolátok az RNS-t, majd cDNS-t szintetizáltak PCR reakció útján. Végül kiszerzik és protein-expressziós vektorba való beépítés segítségével előállítják az afrikai zöld majom, ill. az ember rekombináns IL-16 preparátumát. A preparátumok molekulatömege kb. 13500 volt, a majom és az ember fehérjét kódoló gének között azonylag kevés szerkezeti különbséget találtak.

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

Ma még nem tudjuk, hogy az IL-16 hogyan fejti ki vírusgátló hatását. Biztosra 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. Orvatosságra int, de ezt a lehetőséget reálisnak tartja A.S. Fauci is, aki a Naturemek Baier és mtsai cikkét kommentáló szerkesztőségi közleményét (378, 561, 1995) írta.

- 30 olvasás

A HIV infekció prevalenciája az Egyesült Államokban 1984 és 1992 között

Cikk:

A eddig közölt becslések a HIV fertőzések egy országon 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. 1988-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
Háromféle 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 átlagon inkubációs (a fertőződésétől az AIDS diagnózis felállításáig eltelt időszak) időt vettek figyelembe. Szerzők e számításnál 2 modell szerint is dolgoztak, amelyek egyébiránt eredményeket adtak. A számítás azt is bekalkulálták, hogy a fiatalabb életkorban fertőződötteknél hosszabb az inkubáció idő, mint azoknál, akik idősebb korban kapták meg a HIV infekciót.

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

c) 1988 és 1994 között az USA egyes statisztikailag reprezentatívnak 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 résztvevő esetében HIV-ellenanyag vizsgálatot is végeztek. 59 esetben igazolták a HIV-fertőzöttséget. 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 előfordult csak 64-72%-a vállalta a vizsgálatban való részvételt. Valószínű, hogy a HIV-prevalencia lényegesen alacsonyabb volt a résztvevők, mint a részvételt megtagadók között. Ezt egy véletlenszerűen kiválasztott mintán végzett vizsgálat meg is erősítette.

Eredmények
A retrospektív számítás módszerével, ill. a szülőnőknél 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 közötti 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 közötti a HIV-fertőzött nők száma. A harmadik, a háztartásokban végzett vizsgálaton alapuló felmérés ennél jóval szűrt 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 korrigáltak az eredményeket, akkor ezzel is az első két számítási eljáráshoz hasonló eredményekhez jutottak.

A HIV prevalencia mennyisége a nemtől, de az etnikumtól, valamint a korcsoporttól is erősen függött. Az 1000 lakosra jutó HIV prevalencia a férfiaknál közötti 1,7-2,5 (férfiak: 3,3-4,9, nők: 0,3-0,4), a feketéknél közötti 10,6-14,2 (férfiak: 16,8-22,5, nők: 5,3-6,9), míg a latin-amerikai eredetűeknek közötti 5,6-8,2 (férfiak: 9,0-13,0, nők: 2,2-3,3) volt. A vártnak megfelelően a lakóhely is erősen befolyásolta a HIV prevalenciát. A legmagasabb 1000 lakosra számított fertőzöttségi arányt Puerto Rico-ban (9,5-11,2), majd az Észak-keleti 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

http://aidsinfo.hu/sites/default/files/ah1006031.jpg

Mint látható, valamennyi rizikócsoporthoz növekszett 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 heterszexuális férfi fertőzöttek között növekedett, ez a becslés azonban valószínűleg túlzott a rizikócsoportba tartozás nem ritka téves megállapítása miatt.

A prevalencia változásait a férfiak és a nők között a cikk táblázata alapján készült ábra mutatja.

- 25 olvasás

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 (gyorskiadó), a legfontosabb új megfigyeléseknek fenntartott szekciójában megjelent dolgozat arról számol be, hogy 12, HIV-szeropozitív anyától született és bizonyíthatóan megfertőződött gyermekben a HIV-infekció visszafejlődött. Korábban is jelentek meg egy-egy ilyen esetről közlemények (az utolsó éppen szerzőik 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 végezték követéses vizsgálatot. 12 olyan csecsemőt találtak, akiknél gyanúnai lehetett, hogy fertőzöttes születtek, de a HIV-infekció náluk visszafejlődött. A tartósan fertőzöttek maradt csecsemők arányszáma 19,7% volt, amely általában megfelelő a hasonló vizsgálatoknál talált aránynak.

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 szinet 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 körül, akiknél feltételezték a HIV-infekció visszafejlődését, 6-ból izolálták a vírust a beteg és szeronegatív donor sejtjeinek együtt tenyésztése segítségével. 4 újszülött esetében, az első héten, két másikénál 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 fertőzöttben 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 sem fertőződtek. A HIV-infekció visszafejlődése és a különböző HIV-antitestek titere között nem találtak összefüggést.

A 12 csecsemő körül 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 szeronegatívvá válás után fejlődtek ki ilyen tünetek. Orális 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 átvétele, azonban később az újszülöttekbe vagy az átlagosnál kisebb mennyiségben került át a HIV-1, vagy olyan törzsek átvétele következett be, amelyeknek a virulenciája kisebb volt azokénál a törzsekénél, amelyek a tartósan fertőzöttben maradt újszülöttekbe kerültek át. A reverzióban szerepet játszhattak a cytotoxikus T sejtek, de a humorális immunválasz valószínűleg nem, hiszen az antitest titerek nem mutatták jellegzetes változásokat a revertáló csecsemőknél.

Mivel az infekció visszafejlődése a születés után rövid idővel fertőzöttnek bizonyult újszülöttek 24%-ában bekövetkezett a szerzők által vizsgált populációban, ez a jelenség így látszik, nem olyan szokatlan, mint eddig gondoltuk. A HIV-infekció visszafejlődése fertőzött esetében is bekövetkezhet (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 reaktiváció 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 perinatálisan HIV-vel fertőződtek, de akikben az infekció visszafejlődött, immunológiai és virológiai módszerekkel rendszeresen vizsgálni kell.

- 29 olvasás

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 kudarcáért, legalábbis részben, a reverz transzkriptáz (RT) és a proteáz enzimeket gátló szerekkel szemben rezisztens mutánsok kialakulása a felelős. A rezisztencia gyors kifejlődésének két tényezői 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'-dideszoxy-3'-tiiacytidine-ed (3TC) végzett monoterápia során is gyorsan kifejlődtek a szer iránt rezisztens mutánsok. Ennek oka a Br 184. sz. aminosavában fellépő methioninvallin (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 kezelnek. Ennek ellenére a 3TC kezelés meglepően jó klinikai eredményeket járt. A kezelt betegekben a kezelés végére a szervezetben lévő vírusmennyiség a kiinduló értéknél alacsonyabb maradt, noha a betegekből izolált törzseknek gyakorlatilag 100%-ban ki lehetett mutatni a M184V szubsztitúció kialakulását (l. ÁH 10/1 szám).

Ennek az ellentmondásnak egyik magyarázata az lehet, hogy az M184V szubsztitúciót hordozó törzsekkel szemben a fertőzöttek immunrendszere hosszabb idő(szak) múlva egy a vírusgátló képességét. Ennek vizsgálata céljából szerzők meghatározták a neutralizációs titerek medián értékének változását 48 hetes keresztül kilenc 3TC-vel kezelt beteg vérében és ezt összehasonlították a neutralizációs titerek alakulásával 9 olyan betegben, akik AZT kezelésben részesültek. Az első csoportban 40, a másodikban 5,6 hét alatt csökkent le a hélére a neutralizációs titerek medián értéke, tehát a 3TC-vel kezelhetően ez hetüzet lassabban következett be, mint az AZT-vel kezelőkben. Ez az eredmény arra mutatott, hogy az M184V szubsztitúció hatására megnövekszik az RT másolási hibája, és ezért csökkent a különböző HIV hordozóhelyje variánsok kialakulásának esélyessége. E variánsokról ismeretes, hogy antigén szerkezetbeli változásokhoz vezethetnek és ezért könnyen "kicsúszhatnak" az antivirális szifilisztok és a cytotoxikus T sejtek proteázkte 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 koncentrációt jelenlétében, az AZT iránt rezisztens variánsok kialakulása miatt. Ezzel ellentétben az M184V szubsztitúciót hordozó HIV rekombináns törzseket és az e szubsztitúciót hordozó klinikai izolátumokat is tartósan gátolta az AZT.

A 3TC által szelektált mutáns mennyek az AZT-vel, hanem az egyéb antiretrovirális szerekkel szemben is sokkal kevésbé vált rezisztenssé in vitro. Az AZT, d4T, Nevirapin, Delavirdin és Saquinavir kísérletbeállítási jelenlétében tenyésztett HIV törzsek 2-3 hét (4-6 passzázs) után "túlnőtték" ezt a koncentrációt és szaporodni kezdtek. Ezzel ellentétben az M184V RT mutációt átment törzsek még a vizsgált gyógyszerek jelenlétében történő tenyésztés 36. hetében sem kezdtek szaporodni, tehát valószínűnek tűnik az ezzel szembeni érzékenyek maradtak.

Szerzők bonyolult molekuláris biológiai és biokémiai módszerekkel 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-szer ritkábbá válik, és bizonyos típusú hibák előfordulása még erősebben csökkent.

Elképesztő, 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, míg e szer hatására ki nem szelektálódik az M184V szubsztitúciót RT enzim, és a szervezetben lévő HIV törzsek többsége e mutációt hordozza. Amikor ez bekövetkezik, 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 előkezelésével a második antivirális szer terápiás hatékonyságát jelentősen meg lehet hosszabbítani.

- 21 olvasás

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 sejtekben 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 human 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 modelltő alkalmasnak a kofaktor azonosítását célzó kísérletekben. A modell lényege a következő: kétféle sejtet kevernek össze egymással és márik ennek fúzióját. A fúzió bekövetkezését az egyik sejtbe beépített "jelző" génnek a másik sejt egy termeke által történő aktivációjákor keletkező b -galactosidase megjelenése mutatja. Mindkét reagáltatott sejt a NHLTC jelű(i egér sejtvonalból származnak. Az egyik sejtbe háromféle gént, ill. génkezeléket juttattak be: a "jelző" gént aktiváló enzimet kódoló gént, a humán CD4 génjét, és a humán eredetű HeLa sejtekből származó cDNS keverékét. (A típusú sejt). A másik sejtet (B típusú sejt) olyan vaccinia vírusnak fertőzték, amelyhez előzetesen génrekombinációja úton hozzákötötték a "jelző" (E. coliból 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 összeolvadást mikroszkopikus úton, ill. a már említett "jelző" gén segítségével detektálták: ha a fúzió bekövetkezett, akkor az A típusú sejt által termelt fehérje akadálytalanul bejutott a B típusú sejtbe, és ott aktiválta a "jelző" lacZ gént, és ennek eredményeképpen a sejt b -galactosidaset kezdett termelni. Az enzim termelődését vagy egy kromogén szubsztrát hasításakor keletkező színreakció segítségével, vagy in situ festéssel mérték.

A szerzők igen egyszerű, de hatékony stratégiát alkalmaztak a kofaktor keresése során. Az A sejteket előzetes a teljes emberi cDNS könyvtárt reprezentáló plazmidokkal fertőzték, majd a könyvtárt 1000 különböző frakcióra osztották az 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, amelyet, ha az A típusú sejtet transzfektálták, akkor létesült 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 szupercsaládjába tartozik. Utólag kiderült, hogy e fehérjét korábban már többen is megtalálták, de funkcióját még nem sikerült meghatározni. Mivel a HIV-sejtekben a fehérje fő funkciója az, hogy a HIV-1 fúziós kofaktorokat működik, elnevezésére szerzők a fusint javasolták.

A fusin cDNS-ét klónozták és plazmidba, ill. vaccinia vektorba építették be. Ennek segítségével transzfekció vagy infekció útján a fusint különböző sejtekbe tudták bejuttatni. Ezzel párhuzamosan a DNS szekvencia alapján meghatározták a fusin extracelluláris régiójának aminosav sorrendjét, az ennek megfelelő peptidet szintetizálták, amellyel nyulakat immunizáltak. A fusin cDNS plasmiddal transzfektált sejtek egy olyan 46 kD molekulatömegű fehérjét szintetizáltak, amely immunobloton reagált a peptiddel immunizált nyulak szérumával, de nem adott reakciót az ugyanezekkel az állatokkal 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 fúzionálnak a HIV-1IIIB törzsének env fehérjéit expresszáló emberi HeLa sejtekkel. Ezzel szemben, ha az epérsejtek 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 embert és állati eredetű sejtvonalat is megvizsgáltak, amelyekről ismerjük volt, hogy nem fúzionálnak a HIV-1 env fehérjéket hordozó sejtekkel, noha a CD4 jelen van rajtuk. Fusin nélküli 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 sejtéi kapott értéket.

Ezután azt vizsgálták, hogy a fusin génnel való transzfekció alkalmassá teszi-e a nem-humán sejteket arra, hogy ezek produktívan fertőztethetők legyenek a HIV-1-el. A vizsgálatot egy olyan nyúr eredetű sejtvonallal végezték, amelyről ismerjük 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 nyúr sejtek fertőzhetővé válnak a HIV-vel és a fertőzött sejtekben produktív infekció vált kimutatható: a kultúrákban AZT-vel gátolhatói p24 termelést észleltek. Más kísérletekkel is bizonyították, hogy a produktív infekcióhoz is mind a CD4-nek, 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 fúziójához, és így a vírus bejutásához. Mivel a jelenleg rendelkezésre álló antitesztek 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 találtak 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 fúzióhoz és a HIV-1 fertőzéshez. Mivel a kiinduló 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 szerepet a sejtek fertőzésében. A kísérletek eredményei igazolták a feltételezést: a fusinnal transzfektált sejtek kizárólag a T sejtekhez adaptált törzsek env fehérjéit expresszáló sejtekkel fúzionáltak, a macrophag tropikus törzsek burokfehérjéit expresszáló sejtekkel azonban nem.

Hasonló eredményt hoztak azok a kísérletek is, amelyekben a perifériás vér mononuszlearis 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 törzssel való fertőzést a fusin antitestek egyáltalán nem gátolták.

Megbeszélés
A kapott eredmények egyértelműen bizonyítják, hogy a fusin szükséges kofaktora a HIV-1 infekciónak, legalább is a T sejt tropikus törzsek esetében. A fehérje hatásmechanizmusa ma még nem ismert, kétféleti hatását a HIV env fehérjével vagy a CD4-el való kölcsönhatás útján, de az sem kizárt, hogy a G-proteineken 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 lesne. Szerzők igen valószínűnek tartják, hogy a HIV-2 és SIV fúziós kofaktorai jelentősen különböznek a fusintól és az egyéb HIV-1 törzsek fúziós kofaktoraitól. Hipotézisük szerint a fusin-szerű molekuláknak egész családja létezik, melyek esetleg valamennyien a bét 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 nélkülözhetetlen receptorai is.

Szerzők egyéb érdekes hipotetikus összefüggéseket is említenek cikkükben. Ennek közül kétségkívül a legérdekesebb az, hogy a fusin génje az ismert aktivitású emberi fehérjék génjei körül egy chemokin, az IL-8 receptorával mutat a legnagyobb (37% aminosav azonosság) homológiát. Ezért elképzelhető, 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. ÁH 10/1 szám). Feltételezhető, hogy ezek a chemokinek egy olyan receptoron keresztül hatnak, amely egyben fúziós kofaktor is. Feltehetően ez nem azonos a fusinnal, hanem inkább egy még nem azonosított fusin-szerű proteinről van szó, mivel a fenti chemokinek elsősorban a macrophag tropikus törzsekkel való fertőzést gátolják.

Szerzők felfedezéstik körevtlen gyakorlati alkalmazhatóságára is rávilágítanak. A fusin segítségével egy olyan kísérleti állatmodell hozható létre, amelyen a HIV-1 fertőzés közvetlenül 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 kommentáljá J. Cohen (272, 809, 1996) szokatlanul lelkes hangot ütt meg. A T. Berger által vezetett munkacsoport felfedezése esetében alkalmazhatónak vélt az áttörés kifejezést. Cohen leírja, hogy a kérdés legjobb szakértői, 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 lépő fusin-szerű molekulákat. E kísérletek már több laboratóriumban folyamatban vannak.

- 36 olvasás

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

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

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

Uruguayban a HIV-prevalencia relative alacsony (az eddigi legmagasabb fertőtési arányt, 1,26%-et egy montevideói STD-klinikán találtak). A katonáknál a HIV fertőzés rövidtéd hazatérésetik után, kétéleztő HIV-szűrés során derült ki, és ezután hamarosan megbelelő tanácsadásban is részesültek. Így nem valószínű, hogy az országban domináló B szubtípus mellett, a katonáktól kitudulva, 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 lehálnak a politikai és gazdasági körülmények, a vándorlás egyre gyakoribbá válik. Ez abhoz vezethet, hogy különböző HIV-1 szubtípusok kerülnek be olyan régiókba is, ahol eddig a járványt genetikailag azonyfag 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.

- 24 olvasás

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-infekciónak kitett egyén fertőződik meg tartósan a vírussal. Az esemény, de nem fertőződött egyének lymphocytái HIV burokfehérjéhez egyött tenyésztve proliferálnak és IL-2-t termelnek (I. AH 8/1). A HIV-fertőzött anyáktól születtek, 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 fertőződött gambiai prostituáltakban is. Ezek a megfigyelések arra mutatnak, hogy egyes egyének szervezetébe bekerül ugyan a HIV, amelynek egyes antigénjei celluláris immunválaszt váltanak ki, a vírus azonban bennük nem szaporodik el és specifikus antitesteik sem keletkeznek.

Nem világos azonban az, hogy a celluláris immunválasz véd-e egy későbbi HIV-fertőzés ellen. Kísérletre 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 vizsgálataikat. Ha vírussal való olyan expozíció után, amelyet fertőzés nem követ, protektív immunválasz fejlődik ki, vagy ha a HIV-infekció iránti érzékenység más okból eltérő az egyes egyének között, akkor az expozíció lehetséges tényének növekedésével párhuzamosan az infekció kockázatának csökkennie kell. Ha ezt egy adott zárt csoportban vizsgáljuk, és a fenti hipotézis korrekt, akkor a csoportban fokozatosan növie kell a védett egyének arányának, tehát az új fertőzések előfordulási sűrűségének, az incidenciának csökkennie kell.

Ennek a hipotézisnek az ellenőrzésére szerzők prospektív vizsgálatot végeztek Nairobiban élő prostituáltak egy olyan csoportjában, amelyben a HIV-fertőzés rizikója igen magas volt. 1985 és 1994 között összesen 1666 prostituáltat vontak be a vizsgálatba. Kiszűrik 1046 (62.8%) már az első vizsgálat során is HIV-szeropozitívnak bizonyult. A többi 620, eredetileg szeronegatív nő közül végül 424-et tudtak bevonni a vizsgálatnak abba a részébe, amelynek célja a HIV-szerokonverzió kockázati tényezőinek felmérése volt. E prostituáltakat 1-10 évig követték. Próbavette történt nálak 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 vír és nef gének primerjeinek felhasználásával).

Perzisztensen szeronegatívnak azokat a nőket tekintették, akik a vizsgálat időtartama alatt legalább 3 évig prostituáltként 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/ezerelő-év volt. Ez a nagy szerokonverziós ráta értbető, hiszen a prostituáltak klienseinek már 1986-ban 12%-a HIV fertőzött volt, és ez az arány azóta folyamatosan növekedett. Becslésük szerint (amelyeket matematikai számításokkal is alátámasztottak) 1984 és 1994 között 24-ről 64-re növekedett a prosztituált csoport éri HIV-expozíciója, vagyis évente ennyi alkalommal kínálták-e prostituáltak HIV-fertőzött férfiakkal kondommal való védekezés nélkül. Azok a nők, akiket 10 évig követtek nyomon, összesen legalább 500 alkalommal érintkeztek védekezés nélkül HIV-szeropozitív kliensnel.

Tehát kétség sem fér ahhoz, hogy azzal 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-fertőzöttségi kockázata is. Ezért az volt várható, hogy ezzel párhuzamosan megnő a prosztituáltak közöttt 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 harmada 10 éven át szeronegatív maradt. A matematikai analízis szerint azoknak a nőknek a részére, akik tartósan szeronegatívnak maradtak, a prosztitucióval töltött évek során egyre csökkent a HIV-infekció kockázata, az új prostituáltakhoz hasonlóra, és ez a különbség egyre nőtt az évek folyamán. Például azoknak a nőknek az esetében, akik 1984-ben kezdtek a foglalkozást, 1985-ben 21%-kal kisebb volt a fertőzöttség esélye, azokhoz a nőkhöz hasonlóra, akik ábban az évben lettek prostituáltak. Ugyanezt az összehasonlítást 1993-ban még jelentősebb különbséget mutatott, a már 1992-ben prostituáltakhoz viszonyítva az 1993-ban a foglalkozást elkezdők esélye a HIV-infekcióra 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 ismeretes, 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 különbséget 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%) sem találtak szignifikáns különbséget.

43 olyan prostituáltnak, akik legalább 3 évig (3-10 évig) szeronegatívnak maradtak, megkísérelték a HIV-1 kimutatását a perifériás vér lymphocytákban PCR reakció segítségével, 3 különböző primert használva. Jelentős hányadukban a vizsgálatot többször is megismételték 9 hónapiti 7,8 évig terjedő intervallumban. Mindháromn 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 ellett 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 kerültek el a HIV-fertőzést a szeronegatívnak maradt prostituáltak, mert életmódjukban különböznek azoktól, akik szerokonvertáltak, ill. rítkábbak náluk a HIV-átvitelt 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 kötve lenne a fent említett életmódbeli vagy orvosi kofaktoroknak a HIV-szeronegatívok kiválasztódásához.

b) Egy másik lehetséges magyarázat az, hogy a szeronegatív nők megfertőződtek ugyan a vírussal, de náluk antitesteik nem fejlődtek ki. A perzisztensen szeronegatív nők perifériás vér fehérvérsejtjeiben azonban a vírus a leginkább érzékeny eljárással sem volt kimutatható, és CD4+ sejtszámuk is normális volt. Elvileg ezen zárható ugyan ki, hogy a szeronegatív prostituáltak nyirokcsomóban vagy más nyirokszervükben 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, de immundeficienciát, jelentős rékzátkben AIDS-t idézett elő az eddigi vizsgálatok szerint.

Célja tehát az a harmadik magyarázat, az, hogy a szeronegatívnak maradt prostituáltak valamilyen biológiai okból rezisztensek a HIV-infekció iránt, megalapozottnak látszik. A lehetséges okok genetikusak vagy immunológiásak. A genetikai okok között elvileg szóba jöhet a CKR-5 HIV-1 ko-receptor homozygota deficiensciája (I. 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 között gyakran mutatható ki HIV-1 specifikus sejtes immunválasz, így elkégyelhető a rezisztencia immunológiai magyarázata. A pontos mechanizmus felderítése igen lényeges lenne mind a HIV-vel szembeni protektív immunitás megismerése, mind pedig a vakcina fejlesztése szempontjából.

Bármilyen okra is vezethető vissza az a rezisztencia, igen valószínű, hogy a védőhatás szélesskörű, többféle vírustipusra is kiterjed, mivel Kenyában legalább hárombféle (A, D és C) HIV-1 szubtipus fordul elő.

- 46 olvasás

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

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

Thaiföldön, 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 közötti analis nemi aktus és ív. kábítószerezés útján terjed, a HIV-fertőzések csak kevesebb mint 10%-a tulajdonítható heteroszexuális nemi érintkezésnek.

A HIV-1 különböző szubtipusainak fölösleges eltérőségeje jelentősen befolyásolják egymástól. Bizonyos szubtipusok elsősorban ott izolálhatók, ahol a vírus heteroszexuális úton terjed (I. Ha és mtsai cikket az AH jelen számában). Ez a megfigyelés felveti annak a lehetőségét, hogy egyes szubtipusi HIV-1 törzsek heteroszexuális úton történő átvitele aránylag könnyen megy végbe. Ezt a feltételezést igazolják a Thaiföldön nyert járványügyi adatok, amelyeket különböző szubtipusú HIV-1 törzsekkel fertőzött egyének nemi partnereri 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 nyálkahártyján. A végbél nyálkahártyán azonban a Langerhans sejtek nem mutathatók ki.

Szerzők különböző szubtipusú 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 férfiból, illetve 11, Thaiföld északi részén élő és 7 bangkoki, a HIV-vel biztosan heteroszexuális úton fertőzött egyénből származtak. A vírusok szubtipusihását a gp120 szekvencia-analízisével végezték el. Az USA-ban izolált 15 törzs közül 13 B szubtipusú volt, 2 törzs esetében a szubtipusiháset nem tudták elvégezni. Mind a 18 Thaiföldön izolált HIV-1 törzs az E szubtipusba tartozott.

Ebőkészt a különböző törzsek PHA-val stimulált vér mononuclearis sejtekben való szaporodását hasonlították össze. A vírusszaporodást a kultúrák felülúszói 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 kaptak akkor is, ha a két nemtipusát USA-ból származó törzset kihagyták az értékelésből és így csak a biztosan B és E szubtipusú törzseket hasonlították össze.

Ettől lényegesen eltérő eredményt kaptak akkor, amikor ugyanezeknek az izolátumoknak a LS-ek kultúrában történő szaporodását kívánták nyomon. Az USA-ban izolált B szubtipusú, 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 szubtipusú törzsek esetében igen hatékony volt a replikáció, a vírusmennyiség a 21. napig növekedett a LS kultúrákban. Az E szubtipusu törzsek szignifikánsan (P < 0.001) jobban szaporodtak a LS kultúrákban, mint a B szubtipusú izolátumok, a 21. napon átlagosan több, mint 7-szer több p24-et mértek az E, mint a B szubtipusú törzsekkel fertőzött LS tenyészetekben. Mindegyik E szubtipusu törzs jóbban replikálódott a LS-ekben, mint bármelyik B szubtipusú 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 valószínűsítése lehetőségnek a kiküszöbe, hogy a thaiföldének LS-ei refrakterek a HIV fertőzésre, 6 HIV-1 izolátumot (2-2-t az eddigiekben vizsgált B és E szubtipusú törzsekből, ill. két, Bangkokban ív. kábítószerezőktől izolált B szubtipusú törzset) thaiföldi egyének bőréből készített LS kultúrákban is kipróbáltak. Az E szubtipusú törzsek e tenyészetekben is háromszor jobban nőttek, mint a B szubtipusú izolátumok.

A kultúrák összetétele alapján kizárták azt a lehetőséget, hogy a LS kultúrákban kapott különbségek esetleg más, a tenyészetekben szaszpenziókat jelenlévő sejtekben való szaporodás-különbségek lemosek tulajdoníthatók.

Korábbi vizsgálatok szerint a HIV jelen van en produktív 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 ondójával, ill. a hüvelyváladékában található szabad HIV vírusokkal. Ezzel ellentétben a HIV-fertőzésre utintén érzékeny macrophagok a dermisben vannak jelen, tehát a vírusoknak előbb át kell hatolniuk az epithelsejtek rétegén ahhoz, hogy ezeket megfertőzzék.

Azok a különbségek, amelyeket szerzők a különböző szubtipusú HIV-1 törzsek LS tropizmusában észleltek, hozzájárulhatnak a különböző szubtipusok heteroszexuális átvitele közötti eltérések megértéséhez. Eredményeik összhangban vannak Kumasunari és mtsai a Lancetben 1995-ben (345, 1078) közölt megfigyelésével, 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 szubtipusu HIV-1 fertőzés esetében. Bár a B szubtipusú törzsek is replikálódnak a nemi szervek nyálkahártyájának felszínén belül LS-ekben, a replikáció aránylag gyenge volta korlátozhatja a heteroszexuális átvitel kockázatát. Lehetséges, hogy a B szubtipusú törzsek elsősorban a mikroszkopikus

sérülésekkel járó homoszexuális analis nemi érintkezés és ív. kábítószerezés útján terjednek, és heteroszexuális járványt még Afrikában és Ázsiában sem idéztek elő. Ezzel ellentétben az E (és valószínűleg a C) szubtipusú 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.

- 39 olvasás

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 dózisú vírus bejutása az eddig 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 ún. UCLA Multicenter AIDS Cohort Study-ban (MACS) résztvevő 23 olyan egyén képezte, akiknek vérükből 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 szeropozitívnná 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 allotipusainak frekvenciáit. A TAP gének szabályozzák a HLA I. osztályba tartozó proteinek szintézisét, amelyek kulcsszerepet játszanak a vírus-fertőzött sejtekben az idegen fehérjékből keletkező peptidekneak a cytotoxikus T sejtek felé való prezentálásában.

A HLA II. osztályba tartozó gének alleljeinek 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-negatív, de szeronegatívnak maradó) csoportban 26%-ban, a második, szerokonverziós csoportban viszont csak 6%-ban fordult elő (p=0.006) és hasonló, bár kisebb különbséget észleltek a TAP 2.3 variánsok esetében is. A TAP 1.4 és TAP 2.3 variánsok együttesen a két csoportban 17, illetve 1%-ban fordul-tak elő (p=0.004), még a két variáns valamelyikét az első csoport egyedennek 70, a másodiknak pedig csak 39%-a hordozta (p=0.006). Az eredmények alátámasztják szerzőinek azt a hipotézisét, hogy a HIV-1 fertőzés iránti rezisztencia genetikusan meghatározott. Mivel azonban azok a variánsok, amelyek előfordulásában

a nem-fertőzöttek és a fertőzöttek 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 lucunhoz 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.

- 91 olvasás

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-1-el immortalizált CD8+ sejtvonal sejtjei is nagymennyiségben termelnek HIV-szuppresszor faktort (HIV-SF). A sejtvonalak klonozásával egy olyan FC36.22-vel jelzett szubklont állítottak elő, melynek HIV-SF produkciója az eredeti sejtvonalaknál lényegesen erősebb volt. Igazolták azt is, hogy a HIV-fertőzött egyének perifériás vér mononuclearis sejtjeiből izolált és aktivált CD8+ sejtek kultúrálásuk feltétlenül is jól méthetően gátolták 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 polipeptiddel (chemokin), a második frakció pedig egy másik, szintén 8 kD molekulatömegű, a RANTES-szel rokon chemokinnel, a MIP-1a-val azonos. Lejátszásban 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 CD8+ sejtjeinek HIV-SF hatását is, a negyedik beteg sejtjeinek esetében 80%-os gátlást érzékelték. 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 replikációját a fertőzött sejtvonalakban. A legerősebb hatása a RANTES-nek volt, amely már 3,12 és 6,25 ng/ml dózisban előidézte a HIV-termelés 95%-os gátlását. A MIP-1a -ból elhker 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-törzsek 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 vírusok termelését, de már a HIV-1 RNS expressziását 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 felülúszójával is. Ezzel ellentétben sem a chemokinek, sem az FC36.22 sejtvonal szupernatánsa nem gátolta sem a humán herpesvírus 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 mononuclearis 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 ezekkel a chemokineknek a magas koncentrációjával a betegek vérében. Ebben a chemokinek maghatározása útján mérni lehet a kísérleti vakcinák protektív hatását is. A HIV-szuppresszor chemokinek felfedezése (l. az előző cikket is) új, hatékony terápiás eljárások kidolgozását ígéri.

- 34 olvasás

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

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

Szerzők I./fl. 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 áll. Az első, placebával kontrollált, randomizált fázis négy hétig tartott, a második fázis pedig, amelyben már minden beteg Ritonavirt kapott, 8 hétig. A vizsgálatban résztvevő betegeknek 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 betegeit randomizáció útján a csoportban eddig használt Ritonavir dózisok egyikével kezelték tovább. A 12. hét után, a betegeknek felajánlották a Ritonavir terápia további 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 dózisával kezelt betegek alcsoportjai klinikai és laboratóriumi paraméterekben nem különbözték 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 viraemia, a placebo csoportban szignifikáns változás nem következett be. A 15. napra a kiindulói értékhez képest 7-25-öd részére csökkent a plazma HIV-1 RNS szint a standard branched-chain assay-vel mérve, és még az első, négybetes fázis végén is átlagosan 6,8-ad része volt a kiindulói értéknek a viraemia. Emztán fokozatos emelkedés volt észlelhető, de még a 12. hét végén is valamennyi terápiás csoportban 3-szer alacsonyabb volt az RNS szint, mint a kiindulói érték. Mivel ebben az időszakban a betegek 38%-ban a star-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 kiindulói értékhez hasonlítva 56-szorosnak, a tartós, a 12. héten mért csökkenést pedig 12,5-szorosnak 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, kétszáz kettőben tíbb, mint 8 hónapig fennállt az igen alacsony, a kiindulói értékszel 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 kiindulói értékhez képest). A gyógyszer dózisa és a CD4+ sejtszám változások közötti nem találtak összefüggést, minden terápiás csoportban azonban csak azoknál a betegeknél volt tartós a CD4+ sejtszám emelkedése, akiknél hosszú ideig tartó anti-vírusis hatást is észleltek.

Mellékhatásnak a betegek tűhelyben megfigyelhetők voltak, hasmenés, fejfájás, hányinger, gyengeség, szájí kórélő paresztézia és ízlelési zavarok voltak a leggyakoribb panaszok. A mellékhatások általában enyhék és reverzíbilisek 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 évelő, maximálisan 56-szeres csökkenés hasonló mértékű akhor, 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 5-30-szoros csökkenést észleltek, így szerzők véleménye szerint a Ritonavir egyike az eddig kifejlesztett leghatékonyabb antiretrovirális szereknek.

Azonban - hasonlóan a más monoterápiákkal vagy kombinációban alkalmazott antiretrovirális szerekhez - az RNS szinthen 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 kiindulói érték alatt maradt. Szerzők valószínűnek tartják, hogy a Ritonavir antivirális hatásának gyengülése a gyógyszer iránt rezisztens mutánsok megjelenésének tulajdonítható. Elsősorban azokból a betegekből tudtak rezisztens genotípusú törzseket izolálni, akiknek 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 foki 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 viraemia 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 kiküszöbölhetők 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.

- 33 olvasás

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 antivirális kezelésére eddig használt reverz transzkriptáz inhibitor szerek alkalmazását korlátozza toxicitásuk és a terápia során velük szemben kifejlődő rezisztencia. A HIV másik fontos enzíme a proteáz, amely a gag és a pol gének termékeinek lépcsőfő hosszú prekurzor polipeptein 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 tűrtésével a szükséges adag meghatározható). Újabban sikerült olyan anti-proteáz szerekket kifejleszteni, amelyek jól felszívódnak és így orálisan adaghatók. 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 betegen végezték 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 meggyőződtek arról, hogy az első csoport betegeiben súlyos mellékhatásnak 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 folytatóták a második, fentiekben leírt vizsgálat végzett fázisban való részvételt. Az első fázisban Ritonavirrel kezeltek tovább folytatták a terápiát az eredeti dózisban, a placebóval kezeltek pedig a csoportjukban alkalmazott gátlószer dózis nyújtot vagy másikat kaptak, 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 közötti demográfiai jellemzőkben, a HIV fertőzés rizikófaktoraiban és az általános 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 koncentrációt, a p24 antigén szint és a CD4+ sejtszám alakulása alapján ítélték meg.

Mind a négy Ritonavir alcsoporthban (600, 800, 1000 és 1200 mg) csökkent a vírus RNS és a p24 antigén-szint, és ez a csökkenés a teljes négybetes 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 elért maximális Ritonavir plazmakoncentráció függött az alkalmazott dózistól, kezdetben mind a négy terápiás alcsoporthan a szer plazmakoncentrációja meghaladta a 2,1 m g/ml-t, a plazmafehérjék jelenlétében mért 90%-os in vitro gátlást okozó koncentrációt.

A fentiartró fázisban az eredeti 84 beteg közül 76 vett részt. Az eredményeket a kipróbálás (az első fázis kezdetétől számított) 32. hetére értékelték. A HIV-1 RNS koncentrációja a 4. hét végén a négy terápiás alcsoporthan 6-13-szor volt alacsonyabb az eredeti értéknél. A 600 és 800 mg-os alcsoporthban a HIV-1 RNS szintek már a 16. hétben visszatértek az eredeti szintre. Az 1000 és 1200 mg-os dózisok hatása azonban tartósabbnak bizonyult, az 1200 mg/nap dózissal kezelt betegekben még a 32. hétben is átlagosan 6,5-szer volt alacsonyabb az RNS szint a kiindulói értékénél.

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

A HIV-1 RNS értékekhez hasonló, de ellenkező irányú változásokat észleltek a CD4+ sejtszámban. Míg 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 dózissal kezelt betegekben a 32. hétben is átlagosan 230 sejt/m l-el magasabb volt a CD4+ sejtszám kiindulói értékénél.

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

Mellékhatásnak csaknem minden betegben, a legmagasabb dózisban kezelteknek pedig 100%-ban kifejlődtek. A leggyakoribb panaszok a hányinger és a szájí kórélő paresztézia voltak. A laboratóriumi paraméterek közül a majdnem értékek emelkedése elsősorban az első fázisra volt a jellemző, a fentartró 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 hatására bekövetkező igen erős HIV-RNS szint csökkenés (az érzékenyebb módszerrel mérve csaknem százszorosra csökkent az RNS szint a kiindulói 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 dózissal 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 ugyanezekben a betegekben a kezelés előtt mért értékek. Ebben a csoporthan a kezelés során mért minimális Ritonavir-koncentrációt 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 akhor, 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 egy tűnik, hogy a magasabb dózisokkal való kezelés hatásosan késleltheti 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 mutatnak, hogy a szer 1200 mg-os napi adagja meghaladja a maximálisan tolerálható dózist.

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

- 56 olvasás

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 tükrözhetik 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-szorozzák 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, akiknek a halálokként feltüntetett alapbetegség a HIV-infekció volt, és emellett másodlagos halálokként más, a HIV-fertőzésnél összefüggésbe hozható megbetegedés is fel volt tüntetve. Csak azokat a megbetegedéseket vették figyelembe, amelyek legalább 1%-ban előfordultak azalatt 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 10 001-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 bizonyítványán másodlagos betegséget is feltüntettek. 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 eseteknek legalább 1%-ában.

1987 és 1992 között három betegség (Pneumocystis carinii pneumonia (PcP), cryptococcosis és candidiasis) előfordulási gyakorisága szignifikánsan csökkent. Nyolc betegség (non the-c mycobacteriosis, CMV-betegség, bacterialis septicaemia, diffuz non-Hodgkin lymphoma, tuberculosis, progressziv multifocalis encephalopathia, bacterialis pneumonia és cryptosporidiasis vagy isosporiasis) esetében szignifikáns növekedést észleltek a másodlagos halálokként való előfordulásban. Három betegség (Kaposi sarcoma, toxoplasmosis és nem-identifikált microorganizmus által előidézett pneumonia) előfordulásában a 6 éves periódus során nem észlelték 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 változásokat voltak észlelhetők más betegségek esetében is, pl. a nem the-c mycobacteriosis a harmadik helyre került, míg a cryptococcosis a harmadik helyről a kilencedikre esett vissza.

Nem találtak különbséget a másodlagos halálokok előfordulási gyakorisságának változásában a fehérek és feketek, illetve a férfiak és a nők között.

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

1) a kemoprofilaxis egyre terjedő alkalmazásának és
2) annak, hogy a PcP-s betegek hosszabb ideig élnek a betegség 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 késlen 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, ez 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 gyakoriasága szignifikánsan meg kell emelkedjen, amennyiben e betegségek előfordulásában nem következnek be változások a vizsgált időszakban. Tehát, ha egy másodlagos megbetegedés előfordulási gyakorisága nem szőt, ez 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 ezért halás valószínűleg a PcP profilaxis elterjedésének 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 között (a KS előfordulása a homoszexuális HIV-fertőzöttek betegségei, 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-es a HIV-fertőzöttek vezető másodlagos halálokává vált, mely a betegek együttélésének halálozásáért volt felelős. Ezért igen lényeges a kórokozók identifikálására szolgáló és a terápiás módszerek fejlesztése ennek az esztétlenek az esetében, mivel ezzel a HIV-fertőzöttek túlélése jelentős mértékben növelhető lenne.

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

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

- 42 olvasás

A génekben rejlik a HIV-fertőzés iránti rezisztencia

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

Két olyan közlemény 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 ismeretlen kitett, de szeronegatívnak maradt egyénben végzett vizsgálatukról számolnak be. Szerzők igazolták, hogy mindkét egyén homozigóta az un. CCR-5 receptor egy defektív alleljére. A defektív allel által kódolt fehérje a normálisnál lényegesen rövidebb, nem matatható ki a sejtfelszínen, és így receptorként sem képes funkcionálni. A CCR-5 a fusinhoz (l. AH.10/3) hasonló ko-receptor, melynek jelenléte a CD4 mellett feltétlenül szükséges 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-sejtekben adaptálódott törzsek esetében ezt a szerepet a fusin tölti be. A CCR-5 jelentősiegét a HIV fertőzésben öt olyan kézlemény igazolta, amelyek az ér nyaain, igen rövid időeaken belül követve egymást jelentek meg (Alkhatib et al., Science 272, 1955, Chse 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 domináinak, és valószínűleg elsőszorban ezek a törzsek képesek arra, hogy a HIV-fertőzést az egyik egyénről a másikra átvigyék.

Az a génidefektus, amelyről ellentár Liu és mtsai majd rövidebd 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 arányszáma 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 allel szignifikánsan (P< 0.0005) ritkábban fordult elő a HIV-szeropozitív (5,4%), mint a HIV-szeronegatív (9,2%) egyénekben. Homozigótát a 723 HIV-fertőzött egyén közöt egyet sem találtak, míg 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 egyáltalán nem, míg T-sejt tropikus törzsekkel normális 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 populációk adatok tanúsága szerint a HIV-fertőzöttek között ilyen homozigóták nem fordulnak elő, valószínűleli, hogy valóban a macrophag-tropikus törzsek vizsik át a HIV-fertőzést az egyik egyénről a másikra. Az összefoglaló cikk szerzője, Fauci szükségesnek tartja ezzel kapcsolatban annak a vizsgálatát, hogy a nemi szervek, illetve a végbél nyálkahártyája jelenlévő HIV-vel fertőzhető sejtek milyen ko-receptort (fusint, CCR-5-öt vagy esetleg mindkettőt) hor-dozmak. Nehezen érthető ugyanis, hogy a T-sejtekhez adaptálódott HIV-1 törzsek, amelyek dominálnak a HIV-betegség késői stádiumában, miért nem fertőzik meg a CCR-5 receptorra deficiens, de normál mennyiségű fusint hordozó sejteket. Fauci feltétlenül szükségesnek tartja a populáción vizsgálat megismétlését különböző rizikócsoportokba tartozó HIV-szeropozitívok nagy csoportján, akiktől a célhoz, hogy kiderítsék: a heterozigóta CCR-5 deficiencia e csoportokban is ritkábban fordul-e elő a HIV-szeronegatívokhoz képest.

A kapott eredmények, és az, hogy még a homozigóta CCR-5 defektus sem rontja 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.

- 25 olvasás

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 ellőszór értékelhék egy nem nucleoside természetű reverz transzkriptáz (RT) inhibitor, a lorivide, egy nucleoside analóg RT inhibitor, a lamivudine (3TC) és a zidovudine (AZT) hármas kombinációjának hatékonyságát. A hármas kombinációt a lorivide + AZT kettős kombinációjával hasonlították össze.

A vizsgálatot 10-20 hármas, ill. kettős kombinációval kezelt betegen hajtották végre. A kezelést 24 heten át végezték; ezt egyes betegekben még tovább 12 hetem át folytatták. A betegek előtevhaladott HIV betegségében szenvedtek. 8/10 ill. 7/10 beteg a két csoporthoz 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 heten át. A hármas kombinációs terápia napi 3x100 mg lorivide-ből, 2x300 mg 3TC-ből és 600 mg AZT-ből állt. A kettős kombinációs kezelésben résztvallik ugyanebben a dózisban kapták a lorivide-et és az AZT-t. A betegeket egy hónapon át betente, majd havonta vizsgálták és vettek tőlük vért az immunológiai és virológiai vizsgálatokra.

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

A p24 antigén szint medián értéke mindkét csoporthan csökkenést mutatott, az értékek azonban, egy kivételével minden vizsgálati időpontban alacsonyabbak voltak a hármas, mint a kettős kombinációval kezeltekben. Az előbbi csoporthan 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 ellenőrző vizsgálat során is.

16 betegben elvégeztük 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 résztvelő 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 lorivide+3TC hármas kombinációval végzett vizsgálat igazolta, hogy ennek a kombinációnak az immunológiai és virológiai hatékonysága lényegesen jobb, mint a csak lorivide+AZT kettős kombinációé. A különbség annak ellenére is megmutatkozott, hogy mindkét csoport betegei előrehaladott HIV betegségben szenvedtek, többségük már résztesült antiretrovirális kezelésben és a 3TC rezisztenciát jelző mutánsok a hármas kombinációval kezelttek 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 biztatóak és indokolttá teszik egy nagyobb multicentrikus vizsgálat elvégzését, amely már folyamatban van.

- 31 olvasás

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 friссen 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 enálta a korai terápiás beavatkozást is.

A primer HIV-fertőzés tünetei általában 1-2 hónap tartanak, bár néha hosszabb idő 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 (retrozirhalis fájdalom, fejfájás, meningitis, encephalitis, myelopathia, perifériás neuropathia, Guillain-Barré szerű szindróma) és 4) bőrgyógyászati tünetek (erythema-szerű macularis vagy papularis kiütések, oroperitalis fekélyek, orális candidiasis). Ezek közül a legspecifikusabbnak a test felső részén megjelenő maculopapularis kiütések, ill. a szájban és a nemi szerveken kialakuló nyálkahártya fekélyek tekinthetők. Aránylag gyakori még a gastro-intestinalis szindróma, az encephalitis és a pneumonitis aránylag ritka. Mivel egyre 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 vírus hepatitiszektől, a disszeminált 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 válik kimutathatóvá, majd rövid idővel ezután az ELISA és Western blot módszerekkel detektálható antitestek is megjelennek. Ha mindenekkel a módszerekkel negatív eredményt kapnak, néhány nap múlva a vizsgálatot meg kell ismételni, és megkísérelhető a vírus közvetlen kimutatása is PCR reakcióval.

Legújabban merült fel annak a lehetősége, hogy a "szerokonverzióra betegségtől? mivel korábban antiviralis gyógyszerekkel kezdjék el kezelni. Ezzel elvileg korlátozni lehet a vírusfészekmineáció és CD4 sejtszám korai csökkenését is. E kezelésnek a CD4 sejtszám további csökkenése a tünetmentes periódus során megelőzheti, vagy legalábbis lelassítható és a tünetmentes szakasz időtartama meghosszabbítható lenne. A legújabb adatok szerint (I. 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 'igen erősen és korán?' stratégiai alkalmazását. A kezelést azonnal el kell kezdeni, amikor a HIV-fertőzés diagnózisát felállítottak és legalább 6 hónapig folytatni kell.

A primer HIV fertőzésnek 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 szülővel a HIV-ártott gyakorisságának csökkentésére.
3) A korai antiviralis terápia lehetővé teszi a mindenekkor rendelkezésre álló hatásukonyabb 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 esetket az információikat széles körben el is terjesztik. Ezáltal lehetővé válik a HIV infekció gyanújának korai felvetése. Ehhen az esetben a gyanú igazolása vagy elvetése céljából végzett p24 és HIV szerológiai

vizsgálatok szükségessége, a terápia megindításához feltétlenül szükséges orvosi tevékenységgé válhatnak.

- 167 olvasás

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

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

1995 decemberében egy pittsburghi és San Franciscei kutatókból álló munkacsoport pávián csontvelőt transzplantált egy HIV seropozitív férfiba. A beteg ismert AIDS aktivitás, így neve: Jeff Getty is 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 legjelentősebb módszerekkel sem lehetett a pávián csontvelő megtapadásának egyetlen nyomát sem kimutatni a betegben. Nem lehet azonban kizárni, hogy később, amikor az állati eredetű összetételű számrazai sejtek nagyobb mértékben felszaporodnak, a transzplantáció sikere is igazolható lesz. A kísérleti beavatkozás alapja az a megfigyelés volt, hogy a pávián és a HIV-1 fertőzésre nem érzékenyek, így remélhető volt, hogy a majom eredetű összetétel utólag injekciók be a HIV fertőzöttek csontvelőjét, akkor ők is resistensnek válnak a HIV fertőzés ellen. A pávián csontvelő átültetését többen is hevesen ellenezték, két ifi elkészítik volt. Az egyik az, hogy a beavatkozásnak, az emberre veszélyes majom retrovírusokat vihetnek át a recipiensre. Az eddigi vizsgálatok azt Getty esetében nem igazolták, de emiatt még tovább folytatják. Az egészen más természetű mákszik ellenére az volt, hogy pávián kovés van, természetes környezetükben veszélyeztetettek, fogságban is nehezen szaporíthatók, így lehetetlen lenne a jövőben elegendő állatot biztosítani a felmerülő igények kielégítésére. Ez utóbbi problémára megoldására újabb kísérletek vannak előkészítésben. A pávián makákókat citokin kezelésnek vetik alá, hogy feldúsítsák vérükben az összetek koncentrációját és a beavatkozást az állatok vérével végzik el. Ehhez a pávián makákat 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 átviteli veszélyével kapcsolatban. Egyszáltre azonban úgy látszik, hogy a kísérleti beavatkozást nem fogják betiltani.

- 24 olvasás

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 iv. kábítószerezők között Bangkokban. Ekkor a kormány fölvevőnként 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 kondom-kampánynak nevezett programot indított el, melynek célja a biztonságosabb szex elterjesztése volt a bordélyházakban, és általában a fiatalt szexet szolgáltatók körében. Ennek során kondomot osztottak szét a bordélyokban, intézkedéseket tettek, hogy minél több prostituált valóban be is tartsa az állandó kondomhasználat gyakorlatát. Ezzel párhuzamosan média-kampányt is indítottak a kondomhasználat propagálására.

Jelen vizsgálat célja a kampány hatásának a felmérése volt. Ős Észak-Thaiföldi katonai újonc csoportban végeztek párhuzamosan HIV-szerológiai és a szexuális magatartásra vonatkozó vizsgálatot 1991 és 1995 között. A Thai hadseregbe a behívás úgy történik, hogy minden 21 évet betöltő férfinak jelentkeznie kell a kiegészítő parancsnokságon, ahol sorsolással döntik el, hogy behívják-e vagy nem. Mivel ennek során nem vesznek figyelembe közös okokat (pl. homoszexualitás, iv. kábítószer használat) az a vizsgálat szerint nyert adatok reprezentálnak lakosságot Észak-Thaiföld fiatal férfiakosságára vonatkozóan.

A vizsgált egyénekből ELISA módszerrel végeztek a HIV antitest szűrést, melynek eredményét Western blot-al vertifikáltak. A fiatalokat egy civil kérdező biztos kérdezte ki. A kérdések a szexuális és társadalmi helyzet mellett kitérjedtek a fiatal férfiak korábbi és friss (egy éven belüli) szexuális érintkezéseire nőkkel és férfiakkal, a kondom használatára, az orvosi anamnézisre, beleértve az eddig előfordult nemibetegségeket, a korábbi műtétekre és transzfúziókra, valamint a tetoválásra is. Természetesen rákérdeztek az intravénás és egyéb kábítószerek használatára, az alkoholfogyasztásra és a dohányzásra is.

Eredmények
Szerológiai vizsgálatot 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 first felszerelt 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 meredeken csökkent. Ezzel párhuzamosan csökkent a reaktív syphilis teszttek gyakorisága is (3,3%, 1,8% és 1,3% 1991-ben, 1993-ban és 1995-ben).

A szexuális magatartásban is igen jelentős változásokat észleltek a vizsgált időszak során. 1991 és 1995 között 7,7%-ról 12,7%-ra nőtt azok száma, akik belvizinkég még egyáltalán nem éltek szexuális életet. 81,5%-ról 63,8%-ra csökkent azoknak a számaránya, akiknek valaha is volt prostituálttal dolga. Ezzel lényegesen meredekebb (57,1%-ról 23,8%-ra) volt a csökkenés azoknak az arányában, akiknek a behívásukat megelőző évben volt prostituálttal szexuális kapcsolata. Az 1991-ben behívottaknak 61,0, az 1995-ös újoncoknak viszont már 92,8%-a használt kondomot akkor, amikor legutóljára prostituálttal szolgáltatat vette igénybe. Nemibetegség az 1991-es újoncok 42,2, az 1995-öslknek viszont már csak 15,7%-ának anamnézisében szerepelt. A nemibetegségek típusa a vizsgálat kikérdezésen jellege miatt nem volt pontosan megállapítható, azonban a nemi szervi fekélyű járó betegségek arányszáma 1991 és 1995 között 19,5%-ról 5,4%-ra, a hólyczál fölöknek előfordulása pedig 36-ról 15%-ra 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.

Megvizsgáltuk azt is, hogy volt-e összefüggés a szexuális magatartás és a HIV-fertőzés kockázata között. A nemi élet 17 éves kor előtti volt 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 prostituálttakkal folytatott nemi érintkezés 1991-ben 10,5-szörös, 1993-ben 4,2-szeres HIV-fertőzöttségi kockázatot jelentett. Érdekes módon a kondom használata csak az 1995-ös és 1993-as újoncoknál csökkentette szignifikánsan a HIV-infekciós rizikót, az 1995-ben behívottaknál inkább növelte, akkor azonban már olyan kevés volt a kondomot nem használók aránya, hogy a vizsgálat nem volt értékelhető. Amint az várható volt, minden csoportban jelentős mértékben növelte a HIV-infekció kockázatát a nemibetegségek korábbi előfordulása és az iv. drughasználat is.

Talán a legérdekesebb, a HIV-prevenciós kampány hatásáit legjobban mutató adatok abból az analízisből származtak, amelyben azt vizsgálták, hogy van-e összefüggés a HIV-prevalencia és a kitölt, hogy az újoncok melyik évben kezdtek el a fiatelt szex igénybevételét. Rendkívül illes különbséget kaptak. Míg azoknak a férfiaknak, akik 1992-ben vagy korábban létesítettek először szexuális kapcsolatot prostituálttal 11,5%-a HIV-fertőzöttnek bizonyult, addig a kitölt a 138 férfi közül, akik prostituálttal 1992 után kerestek fel először, csak 1 (0,7%) fertőzöttnél mag. Ez a különbség évenyes 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 sokkal alkalmasabb 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 kezdtek el a vizsgált egyének a nemi életet, és így ennek részletesire még pontosan vissza tudnak emlékezni.

A vizsgálat adatai arra mutatnak, hogy 1991 óta az Észak-Thaiföldön élő serdülő és fiatal felnőtt férfiak szexuális magatartásra jelentősen megváltozott. Drámai mértékben megnőtt azok arányszáma, akik a prostituálttakkal való nemi érintkezés szám kondomot használnak. Ezzel párhuzamosan azok arányszáma is jelentős mértékben, lecsesebb, mint a felére csökkent, akik a behívásukat megelőző évben prostituálttal keresztek fel. Ennek szerzik szerint a kampányok hatása mellett az is az oka lehet, hogy egyre többen találkoznak kényszerülésben AIDS-esekkel és lehetnek tanúi ezek szenvedéseinek. A szexuális magatartásbeli változások valóságosak 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 folytattak nemi érintkezést prostituálttal. Ez reményt ad arra, hogy a továbbá években behívottaknál a HIV-prevalencia tovább csökken, ha a magatartás változások tartósaknak bizonyulnak.

A magatartás változásban nagy valószínűséggel a prostituálttakkal folytatott nemi érintkezések rizikusa és a kondomhasználat elterjedése volt a döntő jelentőségű. Magunk a prostituálttak ugyanis Észak-Thaiföldön mai is jelentős arányszámban HIV-fertőzöttek. Több felmérés is tanúsítja, hogy Észak-Thaiföldi bordélyházban a prostituált nők között a HIV-prevalencia 50% vagy még ennél is magasabb. Ez a következő tényezőkkel magyarázható: 1) A HIV-fertőzés kockázata ma is magas, bizonyáltalában újonckásokkal 5-10 fertőzendőnél fogadnak a prostituálttak. Az is igaz, hogy az alacsony HIV-rizikójú klienseik nem kevesik már fel őket, tehát a jelenlegi klienseik között nagyobb a HIV-fertőzöttek arányszáma. 2) Sok nő még a 100%-os kondom-kampány kezdete előtt fertőződött. 3) Bár az alkalmi klienseikkel a 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 fertőződés valószínű helyére koncentrált intézkedések lényegesen hatékonyabbak a fejlődő országokban a HIV fertőzés prevenciójára, mint azok, amelyek a szexuális magatartás változásait kívánják felvilágosítás és nevelés útján ügyeskezek elérni. A Thaiföldi kampány ennél sokkal komplexebb volt. Minden egyes helyen, ahol pénzért szexuális szolgáltatást nyújtanak, biztosították a kondom-ellátást, bátorították, sőt kényszer intézkedésekkel is előmozdították az ovszer használatát, és ennek felső fel is világosították a médián keresztül az embereket arról, hogy milyen szexuális viselkedési módok rejtik magukban a HIV-fertőződés kockázatát.

Szerzők hangsúlyozzák, hogy a Thaiföldi típusú kampányok mellett számos más eszközzel is csökkenteberő lesz majd a jövőben a HIV-infekció terjedése. Ilyenek pl. a biztonságos, hatékony és társadalmilag is elfogadható hüvelyi vírusgátló szerek, vagy a hatékony HIV-vakcinák 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.

- 51 olvasás

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 határoztuk 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 átmenetel után drámai mértékben, szinszdrésszére, szrszdrészére lecsökken. Egy adott egyénben szintén a tünetmentes stádium során ez a szint gyakorlatilag állandó marad, és az AIDS kifejlődésig ritkán nő e konstans érték tünneresre fölé. Ha azonban, a különböző fertőzött egyének a HIV-1 RNS konstans értékeit hasonlítjuk össze, akkor kitűnik szerszeres vagy még nagyobb különbséget is találhatunk. Igen lényeges annak a tisztázása, hogy van-e összefüggés a tünetmentes szak elején mért konstans HIV-1 RNS szint és a betegség további lefolyása között. Korábbi vizsgálatok (Hennrard et al, JAMA 274, 554, 1995., Mellors et al, Ann. Intern. Med. 122, 573, 1995) arra mutattak, hogy a magas HIV-1 RNS szintre "beszáll" egyénekben gyorsabban fejlődik ki az AIDS.

Szerzők most a HIV-fertőzöttseknek egy olyan csoportjában igyekszetek a kérdésre választ találni, akiknél a szerokonverzió időpontja ismert, vagy legalábbis kielégítő 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 levetése között eltelt idő, így a szerokonverzió időpontja aránylag pontosan volt becsülhető. A többi betegnél statisztikai módszerrel határoztak meg a szerokonverzió valószínű időpontját.

A HIV-1 RNS mérést a szerokonverzió becsült időpontja után 12-36 hónappal levett szérummintákban végezték el. A vizsgálatban résztvevő betegeknél 6-12 hónapos időközökben végeztek ellenőrző vizsgálatokat. A betegség lefolyásának gyorsaságát a szerokonverzió becsült időpontjától az AIDS diagnózis felállításáig, ill. a beteg haláláig eltelt idő alapján határoztak meg. Ha a beteg még élt az utolsó vizsgálat során, és AIDS se fejlődött ki nála, akkor a szerokonverzió és az e vizsgálat között eltelt idő volt vetik alapul a számításnál.

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

Eredmények
A betegek 89%-ának A hemophíliája 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 (medián: 27 hónap), a szerokonverziótól számított követési idő mediánja 114 hónap volt.

A 165 beteg HIV-1 RNS szintjének medián értéke 5871 kópia/ml volt. A betegek 2,4, ill. 9,1%-ának volt 200 kópia/ml-nél kevesebb, ill. 200-999 kópia/ml közötti 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 mértek 1 millió kópia/ml fölötti HIV-1 RNS szintet. A három korosztály (1-17, 18-34, 35-66 évesek a szerokonverzió idején) közötti szignifikáns eltérést csak a legidősebb korcsoport esetében észlelték, akiknek HIV-1 RNS szintje átlagosan kétszeres (p=0,02) volt a két fiatalabb korcsoporthoz mértesek.

Igen lényeges információ, hogy 62 egyénben két, a szerokonverzió után 12-36 hónappal levett szérummintákban is meg tudták mérni a HIV-1 szintet. A két mérés medián értéke 6867, illetve 6165 kópia/ml volt, a betegek túlnyomó többségében a két érték között nem mutatkozott tünneresnél nagyobb különbség és a többiben sem baladta meg a szórozmost.

A HIV-1 RNS érték igen jól előre jelezte az AIDS kifejlődésig eltelt időtartamot. Az évred a szero-konverzió után AIDS a 100 000 vagy ennél nagyobb kópia/ml RNS szintű betegek 72%-ában (az AIDS kifejlődésig eltelt idő medián értéke: 97 hónap), a 10 000-99 999 kópia/ml RNS szintű betegek 52%-ában (medián 120 hónap), az 1000-9999 kópia/ml RNS szintű betegek 23%-ában (medián 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 márciusa előtti időszakot vettük figyelembe amikor az AZT kezelést és Pneumocystis carinii pneumonia profilaxist még csak igen kevés betegnél alkalmazták. A betegek életkora a szerokonverzió idején, és a HIV-1 RNS szint egymástól függetlenül jelezték előre az AIDS kifejlődését.

Az AIDS kifejlődésére hasonlóan, szoros összefüggést találtak a betegek HIV-1 RNS szintje és a betegek túlélése 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 meghatározás, illetve az AIDS diagnózis felállítása közötti időt vették figyelembe a számításnál. Ennek a számítási 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 számú, 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 betegeknél 2,1-szeres, a 100-199/m l CD4+ sejtszámú betegekben 1,5-szörte és a 100/m l-nél kisebb CD4+ sejtszámú betegeknél 5,3-szeres volt.

134 betegnél lehetett megvizsgálni azt, hogy megbélelnek-e a tartósan tünetmentes (long term non-progressor) kritériumnak. Ez is szignifikáns összefüggést mutatott a tünetmentes szak kezdetén mért HIV-1 RNS szintjével: 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 medián 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 alkalmasak a szérum HIV-1 RNS szintek populáción belüli eloszlásának megbízásére a HIV-fertőzés krónikus, tünetmentes szakaszának az elején. A szintek jelentős mértékben, 10 000-szeresen szórtak, azonban a vizsgált populáció többségében (83%) nem találtak százszorosnál nagyobb különbségeket.

A HIV-1 RNS szint és a betegség lefolyása (AIDS kifejlődése, túlélése, tartósan tünetmentesek arányszáma) közötti korreláció folyamatos volt, nem találtak olyan HIV RNS határértékeket, amelyen alul vagy felül a korreláció már eltűnt volna. Erekből 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 megfigyelések-eket (l. Áfl 8/4 szám), melyek szerint a HIV-fertőzés során igen korán, feltehetően már a primer infekció időszakában lezajló események meghatározzák 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 mérések 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 lecsorolnai.

Bár kétségtelen, hogy a HIV-1 RNS szintek igen jól jelezték előre az AIDS kifejlődését, az a tény, hogy nagy különbségeket láttak az azonos HIV-1 RNS szintű betegek között 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 vizsgya. 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 mérést és a CD4+ sejtszám maghatározást együttesen használják majd a jövőben a HIV-fertőzött betegek gondozásában.

- 49 olvasás

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

Bár több probléma merült 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 nyertek az adatokat. Azokat az európai országokat (így hazánkat 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 (Görögország 12,2%, Románia 23,9%) több mint 10%-a, a többi országban átlagban 3-6%-át képezték.

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

A legkisebb-nagyobb kivételekétől az incidencia alakulásának elemzéséből vonhatók le. Szerzők három időszakot (1985-87, 1988-90, 1991-93) hasonlítottak össze, külön elemzve 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 közötti 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 5,0/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 ugyanezekben az időszakban már jelentős csökkenés mutatkozott szinte az országokban.

Megbeszélés
A vér és vérkészítmények alkalmazásával kapcsolatos AIDS esbeiseriban 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 infekcióknak volt tulajdonítható. A másik Franciaország, ahol a cikk szerzői szerint ezért (legalábbis részben) a HIV szűrővizsgálat bevezetése a felelős. E két ország kivételével fölötteszünk minden országban 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 nőtt tovább az AIDS esetek száma, arra mutat, hogy az 1984 óta bevezetett ellenőrzési eljárások, ill a vérkészítmények vírus-inaktiválói kezelése valóban kedvező hatásúnak bizonyultak. Mind Európában, mind az Egyesült Államokban ezek a kedvező hatások ebből adódnak a gyermekekben jelentkeztek, mivel náluk aránylag rövid az infekció és az AIDS kifejlődése közötti

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.

- 35 olvasás

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 reservoárja a szervezetben azonban a nyirokcsomók, mégis igen kevés adat ismeretes a HIV-1 szaporodás dinamikájáról e szövetekben. Szerzők ezért párhuzamosan méték a HIV-1 RNS mennyiségét a vérplazmában, a perifériás vér mononuclearis sejtjeiben (PBMC) és a szekvencálásan, ismételt tűbiopszia útján nyert nyirokcsomó szövetekben. A vizsgálat egy olyan 29 éves HIV-fertőzött férfibetegben történt, aki napi 600 mg AZT-t, 400 mg didanosint és 300 mg lamivudinet kapott egyidejűleg.

A HIV-1 RNS mérést 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 biopszíával nyert nyirokcsomó szövetet szétroncsolták, abból a célból, hogy a szövetben jelenlévő HIV-1 RNS teljes mennyiségét mérni tudják, beleértve a follicularis dendriticis 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 aránylag alacsony (4860 kópia/106 sejt) HIV-1 RNS szintet mértek. Ez a szint egészen a kezelés megkezdése utáni 17. napig stabil maradt, majd a kimutathatósági érték alá csökkent és egészen a megfigyelési periódus végéig e szinten is maradt. - A kezelés megkezdése előtt a beteg vérplazmájában 614 800 kópia/ml volt a HIV-1 RNS koncentráció. A kezelés megkezdése után a plazma RNS szintben kétfázisú változás következett be. Az első fázisban igen gyors csökkenést észleltek, 1,7 nap alatt feleződött az RNS szint. Ezután egy sokkal lassabb (felezési idő: 7 nap) második fázis következett. A 40. napon a HIV-1 RNS szint a módszer cut-off értéke (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 aránylag 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 aránylag lassú, tehát az e sejtekben kelelkező vírus csak igen kis mértékben járul hozzá a plazma vírusemiához és ennek változásahoz. 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-infekciót, 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 tűntek el a vérplazmából).

- 45 olvasás

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 ország 15 000 résztvevőjével az AIDS elleni világméretű küzdelem szellemi központjává 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 ténye körül 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 szerepével szándékok be az elhangzott előadások alapján:

I. Nők és az AIDS:
A járvány kezdete óta az AIDS betegségben meghaltak mintegy 45%-a nő volt. Az oka, hogy emelkedik a nők fertőzöttsége, részben a férfi és nő közötti egyenlőtlen hatalmi viszonyban lelhető fel, amely lehetetlenné teszi azt, hogy a nők megvédhessék 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 viszonyában. A korai és kötelező házasságkötés a gyerekkányoknál, a szexuális kizsákmányolás, bántalmazás és az erőszakos közösülés 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 átvételére.

Latin-Amerikában, ahol a katolicizmus a domináns vallás és ahol az abortusz illegális, megfelelhetünk ironikus, hogy a HIV pozitív nőknek a társadalmi nyomást is el kell szenvedniük. Sok országban mint a fentiek is, a HIV-vel fertőzött nők nem vehetik igénybe a családtervező szolgálatokat, és személyiket kötelező átlívetni magukat a sterilizációnak, vagy egyéb más beavatkozásnak, 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 szülési felfoltosításhoz "illegális". A tesztek célja gyakran a rizikó kiszűrése az egészségügyi dolgozók veszélyeztetettsége miatt, és nem az anyák vagy a szülőszobák gondozása. Azokat a terhes nőket, akik HIV pozitívnak, kényszerelő alávetik az AZT kezelésnek, amellyel megelőlhetővé válnak a vírus átvitel az újszülöttekre.

Számos fejlődő országban a gyógyszerekkel kapcsolatos intézkedések adekvát kontroll nélkül történnek, a így megszungik a már kialakított kezelési protokollt. A HIV-vel fertőzött nőket a marginalizáció és a stigmatizáció fenyegeti, mivel a szexológiai státusnak alapján gyanúsítanai tekintetnek a szexuális magatartásukra. Ez kell visszatnik a korlátozást és az erőszakot, és azt, hogy megtagadják a szexuális-reproduktív-gazdasági jogaikat. Általánosan elvicjük a HIV-fertőzött nőkéltl, hogy megszakítsák a szexuális életüket és megelőlezik a terhe esetet. Afrikában és Ázsiában, ahol a férjeznt nők férjük halála után elvesztik tulajdonukat és a családi támogatásot, a legtöbb özvegy prostituálttá válik saját maga és gyermekeik fenntartása céljából.

Ahhoz nem fér kétség, hogy a nevelés és a nők képessé tétele jogaik gyakorlásához kulcs lehet a HIV transzmisszió lassításához.

II. Intravénás drogozás és az AIDS, ártalomcsökkentés
Világszerte évek óta erőfeszítések történnek az irányba, hogy az intravénás drughasználók (IDU) biztonságosabb drughasználati szokásait erősítsék, ill. ártalomcsökkentési (harm reduction) kezelés alá vonják őket, Ennek célja az intravénás drogozóról való leszoktatás, melyet orülás úton történő kábítószerek adásával kompenzálnak.

A fenti módszerek elfogadhatóságának példája, hogy az USA-ban a HIV prevalencia az intravénás drughasználók (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 hárumnegyede 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 injekcióiszt ezzelszert. Kanadában például a steril injekciózási eszközökhöz való hozzáférhetőség egyrészt a gyógyszertárakban, másrészt a "tűcsere programok" által válik lehetségessé. Ezzel szemben az USA 50 városa közül 45-ben tilos eladni, illetve "birtokában" lenni steril injekciózási eszközöknek orvosi recept nélkül, a meglepő módon csak kis számú legalis tűcsere program létezik.

Nyugat-Európában a fatal felelőstlek 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 körében. Az alacsonyan fertőzött országok közül Ukrajna szolgált drámai mértékű áttörésével, az új HIV fertőzöttek a Fekete-tenger menti városokból kerülnek ki. Például a HIV-fertőzött IDU-sok arányszáma Nikolajevben 1,7%-ról 56,5%-os emelkedett 1995 januárjától az év végéig!

Ezen epidemiológiai trendekből is látszik, hogy a HIV járvány igen gyorsan tud destruktívsüldni mind az új fertőzési területek, mind a már betékonyan alkalmazott HIV primer prevenciós aktivitások eredményeiket. Mivel hazánkban is elindították 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 körzetlenül mérhető volt, vagy ahol meg tudták becsülni a HIV szerepreveleszcáit. 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 különböző okai lehettek: többszörös rizikó faktorok az IDU-sok között (magas injekciózási frekvencia, kockázatos szexuális magatartás, szociálisan többszörösen hátrányos helyzet), valamint a "tűcsere politika?, amely limitálta a tűk és fecskendők kiküldését. A konklúzió 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 szen elegendő "csak" a HIV infekció megelőlése. Mind-ezeket a tapasztalatokat a fejlődő országokba is szükséges eljuttatni.

III. Prostitúció és az AIDS:
A prostituáltak, mint a HIV bordozók 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 százalékban fertőzöttek. 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 (Malajföld), 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" évszerhasználata viszont igen elenyésző. Mindezek komoly szerepet játszanak a heterozexuális 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 anális szex gyakorlata a prostituált nők körében feltételezhető - ez volt a kiindulási 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 vidékről jöttek a városba és előkészítettek a munkájukat, inkább használták övszert mint azok, akik hirtelen belecsúszptentek. Akik sztrici vagy valamilyen egyéb főnök felügyelete alatt dolgoztak, azok inkább előtapdták az anális szexet is övszerrel vagy anélkül. Azok a prostituáltak, akik sok tárcsával körülvéve dolgoztak, sztrém előtapdták voltak a HIV átvitel szempontjából kockázatosabb magatartásra, vagyis az anális szexre. A prostituált nők bántalmazása a klienseik részéről legtöbb esetben szintén az anális szexre való rábírás érdekében történt (övszerrel vagy anélkül), o nem a kiadlszott 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 regresztatálja.

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

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

A vancouveri AIDS Világkonferencia mindenszörül bőven adott ismertetést, s sokszínűsége ellenére is ilyen mértékű egységre vált türekvést eddig még nem tapasztalhattak a résztvevők. Egy biztre a világ a HIV/AIDS problematikája körü "standardizálódott", együtt gondolkodott a különbözőségeken is, s egységében hagyta el a konferencia helyszínét a konferencia igen találó szlogenje: "One world, one hope" szellemében.

- 41 olvasás

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.

- 80 olvasás

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 cimben említett kongresszuson. Kiutaztatásomban egyik feladatának tekintettem, hogy információkat gyűjtsek az újjáépítés körében végzett AIDS elleneses felvilágosítás nemzetközi gyakorlatáról azzal a céllal, hogy nemzetközi palettán helyszínessem el azokat az aktivitásokat, amelyeket Magyarországon is végzünk ezen a téren.

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

Az egyéb programokon sem szerepelt nagyon hangsúlyosan kiemelve az újjáépítés kérdése, bár hétfőn délután egy igen érdekes 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 Ausztráliа. Így, bár lehetőség volt hozzászólni a területekről is, de megnevezett reprezentánt e régiókból a szervező bizottság nem ismert el. A vita és beszélgetés egyértelműen alátámasztja, hogy a "hasonlóról" az információcikket és az attitűd változásra való felszólítást kiemelésben fogadják el a célcsoport tagjai. Külön kiemelték, hogy a serdülők az a célcsoport, ahol ez az ismeretnyújtási forma lehet a legeredményesebb. Az elhangzott hozzászólásaik 15-20-30 újjáépítő kortárs-oktatói 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 hozzászólásunnal pótoltam, és a vitavezető a végső értékelésében külön alátámasztá, hogy azok a tapasztalatok, amelyeket magyetem egy egész évszaig lefedésben szerzettünk, meghatározóak az iskolás-korú peer-education elfkitűzésének és értékelésének.

Egy külön előadást biztosítottak a "C" szekcióban az újjáépítés 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 iskolai foglalkozásokba beépített - félegy a szerzői és az ezzel kapcsolatos AIDS megelőzésről szóló - ismeretek igen népszerűek voltak a diákok körében és ismeretek az attitűdöknek hatására jelentősen változtak.

A továbbiakban a különböző, a témát érintő poszterek értékeléséből levonható tanulságokról kívánok beszámolni.
A négy nap alatt bemutatott számos poszter közül 90 volt olyan, amelyik serdülők, középiskolások körében végzett munkásságról számolt be, 18 általános iskolásokat célzott meg, 48 főiskolásokat és egyetemi hallgatókat. Ezek közül 54 olyan poszter volt amelynek szerzője nem csak azt mérte fel, hogy mit tud a célba vett populáció a betegségről vagy, hogy hogyan vizsnyul bozzá, hanem értékelték is e posztereken a különböző módszerek eredményességét, részben a tudás, részben az attitűd változás mérésével. 75 poszter számolt be a különböző kortárs-oktató programokról. E posztereik túlnyomó többsége a "D" traktuson, a társadalmi aktivitásuk 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 közül részben Észak-Amerikai (USA, Kanada), részben Afrikai és Dél-kelet Ázsiai szerzők szerepeltek, de bizonkés kell megjegyeznem, hogy régiónkat, a Közép és Kelet-Európai régiót egy ilyan poszter mellett a magyarországi adatokat bemutató poszter is képviselte.

24 poszter foglalkozott az iskolán kívül, utcagyerekek körében végzett AIDS prevencióval. E posztereik jelentős többsége az utcai munkások akciójáról számolt be. Igen érdekes volt Ekstrand M. és munkatársai posztere San Francisco-ból, amely kontrol csoport bevonásával mutatta be a "peer-education" magas effektivitását a szexuális viselkedésnél kapcsolatos ismeretek és gondolkodás változásában.

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

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

Összefoglalva: Bár az újjáépítő plenáris érdeklődésére nem bizonyult méltónak a XI. AIDS Világkongresszuson, mégis a bemutatott posztereik közül több mint 100 ezt a témát volaszrtotta, részben bemutatva a kérdéses korosztály ismeretest és attitűdjeit a betegségről és az érintettekkel, valamint az elkerülés lehetőségével kapcsolatban, de számos olyan poszter is bemutatásra került, amelyeken az akciók eredményességét értékelték.

A jövő az újjáépítő AIDS elleneses felkészítésében egyértelműen az oktatásé, a felvilágosítás és a XI. AIDS Világkongresszus anyagaiban előszőr értékelésre mélységében a kortárs-oktató AIDS prevencós munkát és azt eredményesnek és követendőnek tartja a jövőben is.

- 31 olvasás

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 terjnás standardjai folyamatosan és gyors ütemben változnak. Ezért az általános orvosoknak állandóan új információkat kell szerezniük, és ezeket alkalmazniuk is kell, amikor betegek kitűtt HIV-fertőzöttek is megjelennek. Ezért igen lényegesnek látszik annak az ismerete, 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 fekvő betegek letalitása. Szerzők lényegesnek érezték azt, hogy a HIV-fertőzöttekkel kapcsolatban különböző mértékben gyakorlatot szerzett háziorvosok betegeinek sorsát is összehasonlították.

A vizsgálatot Seattle-ben végezték, olyan társadalombiztosítással rendelkező betegek csoportjában, ahol a háziorvosok döntheztek el, hogy a betegek kezeléseiben milyen szakorvosokkal konzultáljanak, és e konzultációknak nem volt pénzügyi korlátja. A retrospektív jellegű vizsgálat során 429 olyan beteg adatait dolgozták fel, akiknél az AIDS diagnózisát 1984 január 1. és 1994 június 30. között állíthatták 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 fertőzheteg adatainak elemzését tartalmazza a cikk.

E 403 beteget összesen 125 háziorvos kezelte, akik belgyógyászok, családorvosok vagy általános orvosok voltak. A 125 orvost a HIV-betegek kezelésével kapcsolatos korábbi tapasztalatait alapján három csoportba osztották: a legkevésbé, a kevésszé, ill. a leginkább tapasztalt orvosok csoportjára. A csoportba sorolásnál két szempontot vettek figyelembe:
a) a rezidens képzés helyét (tapasztalatlabbnak véve azokat az orvosokat, akik rezidens idejüket 1984- óta olyan nagyvárosokban töltötték, ahol az AIDS incidencia 15/100.000 lakosnál nagyobb) és
b) az illető orvos által kezelhetően kezelt betegek számát: a legkevésbé tapasztalatok 1-, a kevésszé tapasztalatok 2-5, a leginkább tapasztalatokbak 5-nél több AIDS-es beteget kezelnek orvosi gyakorlatuk során.

Eredmények
A vizsgált betegek életkora az AIDS diagnózis felállítása idején 39 (23-67) év volt, 70%-nál az AIDS-t definiáló diagnózis a Pneumocystis cartini 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 és lépett elő a kevésszé tapasztalt kategóriába és 24 (29%) vált tapasztalttá az AIDS kezelésében.

Igen jelentős különbségek voltak észlelhetők a különböző tapasztalattal bíró orvosok betegeinek túlélése között. Míg a legkevésbé tapasztalt orvosok 99 betegének medián túlélési ideje 14 hónap, a legtapasztaltabb orvosok 165 betegén vissnot 26 hónap volt (p< 0,001), és ez a különbség megmaradt akkor is, ha az eredményeket korrigáltuk a betegség súlyossága és a diagnózis éve szerint. Még nagyobb volt a különbség akkor, ha csak azokat a betegeket vettük figyelembe, akiknél az AIDS diagnózist 1989 és 1994 között állíthatták fel. E csoportban a legtapasztaltabb orvosok betegeinek a túlélési aránya 4,7%-al volt magasabb, mint a legkevésbé tapasztalatlat szerzett orvosok betegeit.

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 prevenitv kezelést a Pneumocystis cartini pneumonia ellen (30, ill. 78%, p< 0,001), véget
ettek el legalább két CD4 sejtszám meghatározást (34, ill. 76% p< 0,001), ill. kezdtek el antiretrovirális kezelést (42, ill. 59%, p=0,06).

Megbeszélés
Szerzők eredményei elsőként 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 betegek túlélési esélyeit. Gyakorlatilag ki tudták zárni az évzlett 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 cartini 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 betegeik sorsának alakulását, és így nem volt alkalmuk a Pneumocystis prevenció idejében történő elkezdésére.

Szerzők adatai elemzése során kiemelik azt, hogy az általuk vizsgált orvosok olyan köznegen dolgozhattak, amely lehetővé tette a specialistákkal való gyakori konzultációt, és ezt pénzügyi akadályok sem korlátozták. Valószínű, hogy az elsődleges kezelést végző háziorvosok e konzultációk során igen sok ismeretet szerezhtek a specialistáktól.

Kitahata és mtsai cikket a NEJM ugyanabban a számban Paul A. Volberding, az egyik legismertebb AIDS klinikus kommentálja (334, 729, 1996). Hangsúlyozza a kapott eredmények fontosságát a jövőre vonatkozóan 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 teszi az, hogy egyre inkább elterjed, sőt alapkövetelménnyé válik az egyre komplexebb és agresszívebb terápia,

valamint a kezelés hosszabb 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 lesznek ezek) kell jól kiképezni, akik érdeklődnek az AIDS-es betegek kezelése és gondozása iránt.

- 54 olvasás

Beszámoló a XI. Nemzetközi AIDS Konferenciáról - epidemiológiai szemszögből

Cikk: Vass Ádám dr. (Országos Tisztifőorvosi Hivatal)

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

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

A delutáni üléseken, valamint a poszter vitákon a pandémia alakulása szempontjából kiemelten fontos járványügyi témák, mint például a HIV heterosexualis, perinatalis és nők közötti terjedése, az intravénás kábítószeresek közötti HIV járvány sajátossága, a homoszexuálisok közötti fertőzés megelőzésének lehetőségei és eredményei, a tuberkulózis és a HIV összefüggései, stb. folyamatosan szóra kerültek.

Ennek érdeklődési köréte a kerekasztalszi kerekasztal üléseket is, ahol például a tücsere program, a heterosexualis terjedés jelenlegi tapasztalatai, a járvány monitorozása témájú ülések jelentős hallgatóság mellett számtalan hozzászólásával zajlottak le.

A konferencia résztvevőinek járványügyi tájékozottságát előlegelhette az az 7éjtáis? 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 valamennyi 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 megkétszőződött. Még számokat 1990-ben még 10 millióra becsülték, 1996 közepén már 25,5 millióra 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 felnőttnek 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 júliusáig 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 fertőződik szexuális úton, kondom-használat nélküli közösülésével, míg a homoszexuális fertőződés részaránya 5-10%-os. Fertőzött vér transzfúziójával, vagy fertőzött vérkészítményekkel a fertőzések 3-5%-a történik, míg az intravénás kábítószeresek közöttt a fertőzések részaránya 5-10%, de ez a részarány folyamatosan növekszik és több területen a Földnek már dominánssá is vált.

Afrika és Közel-Kelet
1996 első felében végig 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 napi 7500 új fertőződésének 50%-a ugyancsak erre a területre koncentrálódik. A prognózis szerint várható, hogy a százaf végére a HIV fertőzöttek száma 30-40 millióra 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 nemcsak 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, mintán esetben a területen a transzfúziós vérek szűrését még nem sikerült teljes mértékben megvalósítani, sajnos változatlanul szerepet játszik a vírus átvételében a vérrel való terjedés is.

Járványügyi szempontból figyelemre méltó az a tény, amit a konferencián több előadás és poszter is demonstrált, hogy a Afrikának a Szaharától délre fekvő országaiban a 15-19 éves nők fertőződésüge 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
Napjainkig mintegy 4,7 millió ázsiai fertőződése történt meg (minden 1.000 felnőtt közül 5-en már fertőzöttek). A régió legtöbb fertőzöttje Indiában, Thailföldön, Mianmarban és Kambodzsában él. Az indiai fertőzöttek számát legalább 3 millióra becsülik. Ebben a régióban a jellemző a heteroszexuális terjedési mód, amelyet az intravénás kábítószeresek közöttben 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 biszexuálisok 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 dominóra 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 megszűlt 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 felsorolt 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 előzetörése áll.

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

- Egyes fejlett országokban a HIV fertőzés felgyorsulását észlelték 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 elleneszi nemzeti tevékenység fő irányának aktuális meghatározásához szükségtelenüen 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 hajlékfiatlanok körében.

- 36 olvasás

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 igazolnak 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 szerzők egy olyan esetet ismertetnek, amelyben igen valószínűnek látszik az emberi harapás útján történő HIV-átvitel. Egy 47 éves homoszexuális AIDS-es beteg harapta meg vőlegényét szeronegatív szomszédját. A beteg a HIV-fertőzése végstádiumában volt, 40/m-1-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 sem tudott arról, hogy a beteg HIV-fertőzött, bedugta ujját a beteg szájába, hogy megakadályozza a roham alatt a légutak elzáródását. Ennek során a beteg megharapta, és balkezén mutatóujján egy kisméretű, fognyomokat mutató sob keletkezett, mely azonban látharáson 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 megérkezett, és komfortálta 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, feleségre HIV-szeronegatív. Tagadta, hogy más szexuális partnere lett volna. Sohasem használt intravénás kábítószert, nem kapott vérátömlesztést, sem műtétes, 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-érfekcióinak megfelelő tünetek (fáradtság, enyhe rosz közérzet, 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 levett 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 esztált (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 kisméretű harapás is elég volt a vírus átviteléhez.

- 119 olvasás

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

http://aidsinfo.hu/sites/default/files/ah1005071.jpg
*módosult adatok

A bejelentett AIDS betegek megoszlása a megbetegedés éve és nemek szerint

ah1005072.jpg

http://aidsinfo.hu/sites/default/files/ah1005072.jpg
*Az AIDS diagnózis felállításának éve

- 38 olvasás

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

- 55 olvasás

Különböző HIV-1 genetikai szubtípusok kimutatása az USA-ban

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

Eddig az USA-ban egyetlen, nem a B szubtípusba tartozó HIV-1 törzset identifikáltak, amelyet egy olyan zairei 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-fertőzéseiről számol be, amelyeket A, D, illetve E szubtípusba tartozó HIV-1 törzsek idéztek elő.

Az USA Haditengerészet és Tengerészgyalogság tagjainál 1992 óta rendszeresen (többségükben évente) végeznek HIV szűrővizsgálatot. A HIV-szeropozitívnak közül számítógépes adategyeztetés, ill. személyes beszélgetések 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 egyének vérmintáit a Walter Reed Katonai Kutatóközpontba szállították, ahol vagy az inkább HIV törzsekből, vagy a perifériás vér mononuclearis 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 tartozóinak bizonyult. A nem B szubtípussal fertőződött 5 fiatal (21-35 éves) férfi közül 4 emlékezett vissza arra, hogy prostituáltakkal nemi kapcsolatot folytatott a külföldi kiküldetésben. 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 kétszer (1992-ben és 1994-ben) is Ugandában 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 közelem kritikus komponenseinek tekinthetők.

- 39 olvasás

Szikével ejtett sérülés és HIV infekció egy sebésznél

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

1994. januárjában egy sürgősségi műtét (analis tályog bemetszése) során egy jobbkezes sebész megvágta balkeze mutató ujját, amelyvel a bemetszést irányította. A beteg 29 éves HIV fertőzött biszexuális 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 időkötzben elvégzett járványtani vizsgálat szerint a HIV fertőzés esetleg egyéb rizikófaktorral (kábítószerezés, szexuális átvitel, transzfúzió) kizárhatók voltak. Egy évvel a baleset után a sebészt orális Kaposi sarcoma miatt hospitalizálni kellett, akkor CD4 sejtszáma 170/m l volt.

A sebészt és a betegtől vett vérek alkotó a célból, hogy meghatározzák az őket megfertőző HIV törzsek viszonyát. A perifériás vér mononuclearis sejtjeiből nyert DNS-nek 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 bárcsn 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 epidemiológyi dolgozónál bekövetkezett HIV-fertőzések közül sebésznél egyret sem észleltek. Szűke kázvetítésével is csak egy infekció következett be eddig, egy kórbonczcsok esetében, boncolás során. Szerzők helytelennek tartják azt a gyakorlatot, hogy a bemetszés alatt a szöveteket ujjal rögzítik. A fiatal sebészeket rá kell szoktatni az ún. minimális érintési technikák elsajátítására és speciális programokat kell résztkre indítani, amelyek célja a

perczután sérülések veszélyének csökkentése.

- 35 olvasás

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 vírusnal történt, vagy az, hogy az átvitt vírus vírusnemben. - 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-fertőzottekben legalább is egy részében, ahol a betegség gyorsan progrediál, az AZT-rezisztens mutánsokkal való fertőződés a felelős. E feltételezés megerősítése céljából végezték a spanyol szerzők vizsgálataikat.

17 gyors progresszió mutató madridi HIV-fertőzöttben azt vizsgálták, hogy az általuk hordozott HIV-törzsekben jelen van-e két, az AZT-rezisztencián a jellemző (215 és 70 codonjeveszz transzkriptáz (RT) mutáció. Gyors progresszorokban 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 mutatták ki AZT-rezisztencián a jellemző RT-mutációt, körülülk kettőben a 215 és 70 codon mutáció is, kettőben pedig csak a 70 codon mutáció volt észlelhető. A négy körül három homozszexuális 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 két évig kezelnek AZT-vel. A nőbeteg CD4+ sejtszáma drámai gyorsasággal csökkent, és megfertőződése után 2 éven 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 törzzsel 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 törzzskkel történik majd. E törzsek vírusnemben lehetnek, mint a nem-rezisztens törzsek és ezért a vallik 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 szelekció nyomás. Szerzők a cikkben leírtak miatt igen lényegesnek tartják annak a vizsgálatát, hogy az utóbbi évek során fertőzöttekben gyorsabban progrediál-e a HIV-fertőzés, mint ez az AZT-korszak előtti időszakban fertőzöttekben történt.

- 32 olvasás

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 levő, az NIH által irányított vizsgálatban az olyan egészségügyi dolgozóknak, akik HIV-expozíciónak voltak kitéve (kölönösen akkor, ha az expozíció parenterálisan 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 kombinálban adott nagy adag AZT-hez állói 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 parenterálisan, 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 vírusnal). Egy 1996 januárában a Morbidity and Mortality Weekly Reporthan (45, 468) közölt retrospektív vizsgálat szerint az expozíció után végzett kemoprofilaxis 79%-kal csökkenti a fertőződés kockázatát a foglalkozásnal kapcsolatos HIV-expozíció során.

- 35 olvasás

Új, nem B szubtípusú HIV-1 fertőzések Németországban

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

1993-ban szerzők mutatták ki az első E szubtípusú HIV-fertőzést egy német állampolgárban, aki ezt egy thailföldi állampolgártól aktorálta homoszexuális kapcsolat révén. Jelen vizsgálat olyan véletlenszerűen kiválasztott német személyekre terjedt ki, kik 1994 októbere és 1995 márciusa között fertőződtek meg a HIV-1-el. A vizsgálat első lépéseit szerzők 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 thailföldiekkel való szexuális kapcsolat útján aktorálták, 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 szerzők saját szerológiai módszerükkel 9 C szubtípusú HIV-1 infekciót találtak, a 9 fertőzött közül 3 Spanyolországban élő, spanyol szülőnél egyén volt.

- 39 olvasás

AIDS Hiradó 11. évfolyam (1997)

Cikk: **1. szám**

1. A perifériás vér CD8-pozitív T-sejtjeinek gyakori fertőződése HIV-vel
2. Az AIDS-szel asszociált Kaposi szarkómából származó humán herpesz-vírus tenyésztése
3. A betegség korai progressziója thymus rendellenességben szenvedő HIV fertőzött csecsemőkben
4. Egy kemokin-antagonista szer gátolja a HIV szaporodását
5. Kontrollált kezelés interferoktin-2 infúziókkal humán immundeficiencia vírussal fertőzött betegekben
6. A virológiai és immunológiai markerek viszonya a klinikai változásokhoz a mikrolitereenként 200 és 500 közötti CD4+ sejtszámú HIV fertőzött felnőttek nucleozid terápiája után
7. Egy szájnyálkahártya transzudatumot használó HIV-1 antitest- szűrési és verifikációs vizsgálati rendszer értékelése
8. HIV/AIDS Magyarország, 1996 december 31.

2. szám

1. HIV-infekció a CCR5 deléciós allelra homozygota egyénekben
2. A 32 mutációs allél véd a HIV-betegség gyors progressziójával szemben a HIV-fertőzött heterozygotákban
3. Először csökkent az AIDS halálozási ráta az USA-ban
4. Nemzetközi egyetértés kezd kialakulni az antiretrovirális terápia használatára vonatkozóan
5. A humán immundeficiencia vírussal szexuális kontaktus vagy intravénás kábítószerezés során érintkezésbe került személyek expozíció utáni kezelése
6. A humán immundeficiencia vírus és a hepatitis C vírus együttes átvitele tűszúrásos sérülés során
7. A körülmetélés és a HIV fertőzés iránti fogékonyság tanzániai férfiak között

3. szám

1. A szervezet HIV-vel fertőzött különböző sejttípusai fertőzöttségi arányának jellegzetes csökkenése a kombinációs kemoterápia ideje alatt
2. A vérplazmában mérhető vírus mennyiség és a betegség progressziója közötti viszony az 1-es típusú humán immundeficiencia vírussal fertőzött csecsemőkben
3. Csimpánzok immunizálásával előidézett hosszú ideig tartó védettsége nagy dózissal történő HIV-1 fertőzéssel szemben
4. Egy elvesztett lehetőség: a nemzeti tűcsere programok bevezetésének elmulasztására visszavezethető HIV fertőzések száma
5. Segítő kezet nyújt-e egy általánosan elterjedt vírus a HIV-nek?
6. Az AIDS betegek rizikócsoport szerinti megoszlása (Magyarország)
7. Kumulatív AIDS esetek - 1997. június 30 (Kontinensenként)

4. szám

1. Visszapillantás az AIDS Híradó első tíz évfolyamára
2. Segítő kezet nyújt-e egy általánosan elterjedt vírus a HIV-nek?
3. Az antiretrovirális kezelés hatása az endő HIV-1 tartalmára
4. Az intravénás kábítószer élvezők hosszabb ideig élnek a HIV fertőzés után, mint a homoszexuális férfiak: immunológiai vonatkozások
5. Abnormális hüvelyfűrés morfológiával és bakteriális vaginosisszal társult HIV-1 fertőzés
6. A kombinált antiretrovirális terápia pozitív hatásai a CD4+ T sejtek homeostasisára és funkciójára előrehaladott HIV betegségben
7. Az AIDS ben meghaltak rizikócsoport szerinti megoszlása

5. szám

1. Élő attenuált HIV vakcinák: mennyire biztonságos a biztonságos?
2. El vagyunk könyvretve a koreceptorok választékával
3. A vírusok hasznosítása gyógyszerekként: harcoljunk a HIV tüze ellen tűzzel
4. A hormonális fogamzásgátlás, az A vitamin deficiencia és HIV-1-nek a fertőzött méhszáj és a hüvelyt sejtekből való kijutásának egyéb rizikófaktorai
5. Az opportunista fertőzések megoszlása HIV-fertőzött egyénekben, az 1997-es irányelvek
6. Gyermekek egy AIDS által sújtott világban - néhány adat

6. szám

1. Az egész országra kiterjedő HIV esethejelentés az Egyesült Államokban. Egy meghatározó pillanat a járvány történetében
2. Trendek az AIDS incidenciában - Egyesült Államok, 1996
3. A HIV-1 és a HIBV együttes átvitele ékelődéses vereksedés során
4. A humán immundeficiencia vírus átvitele nyálával ajakharapás után
5. A HIV-szerokonverzió eset-kontroll vizsgálata egészségügyi dolgozóknál percután expozíció után
6. Egy él-negatív eredményeket adó HIV antitest mérési módszer: multicentrikus kollaboratív vizsgálat

- 32 olvasás

A betegség korai progressziója thymus rendellenességben szenvedő HIV fertőzött csecsemőkben

Cikk: **Kourtis A.P. és mtsai - New Engl. J. Med. 335, 1431, 1996**

A perinatalis HIV fertőzés progressziója bimodális lefolyást mutat. A csecsemők egy kisebb alcsoportjában igen gyorsan kifejlődik az AIDS, míg a többiben a progresszió sokkal lassabb. A progresszió leglényegesebb jellője, a CD4+ sejtek számának csökkenése elsősorban e sejtek gyors pusztulásának a következménye, de hozzájárulhat ehhez a CD4+ sejtek defektív képződése is a thymusban. Több állatkísérletes vizsgálat és a fertőzöttekben végzett patológiai megfigyelés szerint is a HIV fertőzés következtében a thymusban súlyos rendellenességek erednek.

A veleszületett immunhiány egy súlyos, thymus abnormalitással kísért formájában, a DiGeorge szindrómában mind a CD4+, mind a CD8+ T sejtek, mind pedig (szerzők legtöbb, még nem közölt vizsgálatai szerint) a CD5+ B sejtek száma alacsony. Mivel a HIV fertőzött csecsemők egy részében korábban szintén alacsony CD5+ B sejtszámot észleltek, szerzők érdemesnek látták annak a szistematikus vizsgálatát, hogy előfordul-e a DiGeorge szindrómához hasonló immunológiai rendellenesség a HIV fertőzött csecsemők között is, és ha igen, összefüg-e ez a betegség progressziójával.

59 olyan gyermeket vizsgáltak, akik perinatálisan fertőződtek meg HIV-vel. Kontrollcsoportként 168, HIV fertőzött anyától született, de végül nem-fertőzöttként gyermek szolgált. A HIV fertőzés diagnózisát az antitest titerek alakulása, HIV-PCR vizsgálat és p24 assay, valamint a klinikai tünetek alapján állították fel. Összehasonlítás céljából a vizsgálatot elvégeztük 5 DiGeorge szindrómában szenvedő csecsemőben is. A HIV fertőzött ill. kontroll gyermekek egy részét (40) születésük óta követték, a többi 19 csecsemőnél is megértették az első vizsgálat fölötti korult előtt. Minden csoportot rendszeresen vizsgáltak klinikai, immunológiai és virológiai módszerekkel.

Az 59 HIV fertőzöttnek bizonyult gyermek közül 19-ben fejlődött ki AIDS első életévük során. A többi 40 gyermek közül az AIDS csak az első életévük betöltése után alakult ki (17) vagy ez még az utolsó ellenőrző vizsgálatsorán sem volt diagnosztizálható (23). Az AIDS diagnózis felállításának median ideiknra az első csoportban 4,0, a másodikban 40,5 hónap volt.

A kontroll csoportban végzett mérések szerint a CD4+ és CD8+ sejtszám normál értékének alsó határa (5-ik percentilis) 1900/l, ill. 850/l volttak. Azoknál a gyermekeknél valószínűsíthettük a thymus rendellenességi fennállását, akiknek mindkét T sejt szubpopuláció értéke ennél alacsonyabb volt. 17 ilyen gyermeket találtak (thymus defektus csoport) és ezeket hasonlíthatták össze a többi 42 gyermekkel (thymus defektus nélküli csoport). A két csoport közötti jelentős volt a különbség a CD5+ B sejtek számában (medián: 126, ill. 1594, a kontroll csoportban 1075) is.

A két csoport CD4+ és CD8+ sejtszáma közötti különbség fennmaradt az után vizsgálat során is. A thymus defektus csoportban mért értékek igen alacsonyak voltak, és igen kevéssel különböztek a DiGeorge szindrómásokban mért értékektől. A thymus defektus nélküli csoportban mért CD4+ és CD8+ sejtszámok különböztek ugyan a kontroll csoportban kapott értékektől, de ez a különbség csekély volt a két HIV fertőzött csoport közötti különbességhez képest.

A vizsgálat legérdekesebb része az volt, amikor a thymus defektusos ill. e nélküli csoportban hasonlítták össze a HIV betegség lefolyását. Az első csoport 17 gyermeke közül az első életév során 14-ben fejlődött ki az AIDS, egy-egy további gyermekben 13, ill. 20 hónapos korban állították fel az AIDS diagnózist. Ezzel ellentétben a második csoport 42 gyermekek közül csak 5 lett AIDS-es első életéve betöltése előtt. A túlélési görbe-analízis szerint 12, ill. 24 hónapos korban az AIDS kifejlődésének kockázata a thymus defektusos csoportban 75, ill. 92%, a thymus defektus nélküli csoportban 14 és 34% volt. Annak a kockázata, hogy a gyermek AIDS-ben meghal egyéves, ill. kétéves korára az első csoportban 38 és 64%, a másodikban 0 és 3% volt, a különbség mindkét összehasonlítás esetében extrém módon szignifikáns (p0.0001). A Pneumocystis cartini pneumonia is sokkal gyakrabban volt észlelhető a Thymus rendellenességet mutató HIV fertőzöttekben (47%), mint a fertőzöttek másik csoportjában (14%), az első csoport betegeinek ez volt a fő haláloka. Gyakrabban fordult elő a hypogammaglobulinsmenia is az első csoportban (3/8), mint a másodikban (0/28). Un. Elisport módszerrel megállapíthatók, hogy az első csoporthoz vizsgált 8 beteg 8 sejtjei közül egy se, míg a második csoport vizsgált 21 betege közül 17 termelt in vitro HIV gp160 elleni antitesteket.

Megbeszélés
A HIV fertőzött felnőtteknek és a gyermekek nagy részében is a CD8+ lymphocyták száma az AIDS végstádiumáig magas. Ezzel ellentétben a thymus aplasia következtében kifejlődő veleszületett súlyos immundefiienciában, a DiGeorge szindrómában, szenvedő csecsemőkben mind a CD4+, mind a CD8+ T sejtek jelentős mértékben csökken, hiszen mindkét septiltpus képződéséhez funkciójához csecsemőmirigy szükséges. Szerzők legújabb adatai szerint ehhez társul a CD5+ B sejtek számának csökkenése is. Jelen vizsgálatukban szerzők elkülönítették a HIV fertőzött csecsemők egy olyan alcsoportját, akiknek megtalálhatók a fenti, a DiGeorge szindrómára jellemző lymphocyta szubpopulációk eltérések. Ez arra mutat, hogy e csecsemőkben a HIV fertőzés a thymus funkciók zavarát okozta és ezt a szervezetnek próbálta ledl, a kisebb reservoire gyorsabban merülj ki, és szükül gyorsabban következik be a CD4+ sejtek számának csökkenése és e miatt a HIV betegség progressziója is. Azt meg nem lehet pontosan megmondani, hogy a többi HIV fertőzött gyermekben miért nem következett be a thymus diszfunkció, valószínű azonban, hogy e mögött a különböző HIV törzsek thymus- kimerítő hatás közötti eltérések rejlenek.

Szerzők ebben a csoportban még nem tudták megmérni a plazmában jelen lévő vírusmennyiséget. Így nem tudják bizonyítani azt az indirekt bizonyítékok alapján valószínűnek látszó feltételezéseiket, hogy a thymus diszfunkciós gyermekek az in utero fertőzöttek közül kerülnek ki.

Az eredményekből fontos klinikai következtetéseink adódnak. Erdemesnek látszik a thymus rendellenességgel járó HIV betegség miatt korábbi felderítése, mert e gyermekeknél különösen fontos lehet az igen korai, még a 6 hónapos kor előtt elkezdett Pneumocystis cartini pneumonia prevenciója kezdés. E csoporthan a többi fertőzöttekhez viszonyítva agresszívebb antivirális kezelésre és esetleg thymus transzplantációra is szükség lehet.

- 28 olvasás

A perifériás vér CD8-pozitív T-sejtjeinek gyakori fertőződése HIV-vel

Cikk: **Livingstone W.J. és mtsai. - Lancet 348, 649, 1997**

A vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsuk a perifériás vér különböző immun-sejtjei HIV fertőzöttségének mértékét HIV betegeknek. Az egyes sejttípusokat standard eljárások segítségével izolváltuk, és ezekben PCR módszerrel mértük a HIV-DNS (provirus) mennyiségét.

A vizsgálatot 16 HIV fertőzött egyénben végeztük. Ellenőr elkülöníthettük a betegek vérából a monomacrofagos sejteket, majd ezt a szuszpenziót monoklonális ellenanyagokkal borított mágneses gyöngyökkel hasonlóra ill szubpopulációra (CD4+ T sejtek, CD8+ T sejtek, monocyták, B sejtek és dendritikus sejtek) osztattik. A szeparált sejtszubpopulációkból izolálták a DNS-t, és a limitált bázisú nested PCR eljárás útján megmértek a specifikus HIV-1 DNS provirus mennyiséget. Kétirányú primert (a V3 hoszt kódoló one-gén darab, ill. a gag gén egyes részei) alkalmaztak. FACS módszer segítségével megállapítottik a különböző szubpopulációk arányát a kimutult monomacrofagos sejt-szuszpenziókban, és így azt is ki tudták számítani, hogy a DNS-provirus mennyiség a betegek vérében hányan osztott meg az egyes szubpopulációk kitelt.

Eredmények
A monomacrofagos sejt-szuszpenziót ellenőr két részre osztottuk a birka vvs-elkel való rosette-képzés alapján. A rosette-képző szubpopulációból kiülönítettek el anti-CD4 ellenanyaggal fedett gyöngyök segítségével a CD4+ sejteket, majd a maradékból hasonló eljárás útján a CD8+ sejteket. A rosettát nem képző szubpopulációból először a monocytákat különítették el CD11b és CD14 specifikus monoklonalisokkal bevont mágneses gyöngyök segítségével. A maradék sejtekből izolálták CD14 és CD21 antitestekkel fedett gyöngyöket használva a B sejteket. Az szután még megmaradó sejtek többsége dendriticus sejt volt, amelyeket anti-CD4 és anti-HLA-DR ellenanyagokkal bevont gyöngyök segítségével izoláltak.

13 beteg esetében sikerült mind az öt sejt-szubpopuláció szeparálása. 8 betegnél a vizsgálat előtti időszakban mért CD4+ sejtszám átlaga 200/l-nél kevesebb (1. csoport), míg 5 beteg esetében (2. csoport) ennél magasabb volt. A kapott eredményeket a CD4+ sejtszám, ill. a HIV betegség progressziója jelentős mértékben befolyásolta. A szeparált CD4+ sejt szubpopulációban mind a 13 beteg esetében ki tudott mutatni a HIV-1-DNS-t, ennek mennyisége azonban lényegesen magasabb volt a betegek első csoportjában (20-4802 kópia/106 sejt), mint a másodikban (1-117 kópia/106 sejt). A második csoport betegei vérből szeparált CD8+ sejtszubpopulációban HIV-1-DNS nem (n=4) vagy csak minimális mennyiségben (n=1) volt kimutatható, míg az első csoport minden betegéből elkülönített CD8+ sejtek jól mérhető mennyiségben (2-400 kópia/106 sejt) tartalmazták HIV-1 provirust szekvenciákat. A monocyta szuszpenziókban csak négy esetben lehetett HIV-1-DNS-t detektálni, mind a négy pozitív szuszpenzió a HIV betegség előrehaladott stádiumában lévő, igen alacsony CD4+ sejtszámú betegtől származott. Minden egyes B sejt szuszpenzió negatív volt HIV-1-DNS-re. Ezzel ellentétben a szeparált dendriticus sejt szubpopulációk nagy gyakorisággal tartalmazták HIV-1 provirust, 10/13 beteg esetében sikerült ezt detektálni, 6-1099 kópia/106 sejt mennyiségben, itt azonban nem volt olyan nagy különbség a két betegcsoport között, mint a CD4+ vagy a CD8+ T sejtek esetében. Azt is kimutatták, hogy az összes monomacrofagos sejtpopulációkra számítva, a betegség progressziójával párhuzamosan arányilag kevesebb CD4+ sejt és több CD8+ sejt a HIV fertőzött.

Mivel a CD8+ sejtek gyakori HIV fertőzöttségét szerzők is meglepő megfigyelésnek találták, egy másik eljárás segítségével is szeparálták a CD8+T sejteket három beteg esetében. Ez az eljárás lehetővé teszi a sejt-szubpopulációk tisztaságának közvetlen meghatározását: a CD8+ sejtek frakciója csak 0,5 - 1,3%-ban tartalmazott CD4+ T sejteket. Mind a három beteg esetében ki tudták mutatni a CD8+ sejtek HIV-1 fertőzöttségét, 8,7-1400 kópia/106 sejt mennyiségben, a két eljárással kapott értékek jól megegyeztek egymással, és kizárható volt, hogy ez a CD4+ sejtekkel való minimális mértékű kontaminálódás eredménye lenne.

Megbeszélés
A vizsgálat két legfontosabb eredménye annak az igazolása, hogy a HIV-1 megfertőzi a CD8+ T sejteket az előbbiekadott HIV betegségben szenvedőkben és betegség korai és késői szakában egyaránt kimutatható a dendriticus sejtek HIV fertőzöttsége is. Korábbi adatok szerint (Schnittman et al., Science 245, 305, 1989; Pallidopoulos et al., J.Virol. 63, 4626, 1989) a CD8+ sejtek nem fertőződnek meg a vírussal in vivo. E korábbi és jelen megfigyelések közötti különbség fő oka valószínűleg az, hogy az 1989-es vizsgálatokban még sokkal kevésbé érzékeny PCR eljárásokat alkalmaztak, amelyekkel a kis mennyiségben jelen lévő vírus nem volt kimutatható.

Különböző magyarázatokat vetnek fel a szerzők a CD8+ sejtek HIV-1-el való fertőződésének mechanizmusára vonatkozóan. (Mivel a CD8+ sejtekben CD4 receptor nincs jelen, a CD4-gp120 kölcsönhatásnal kizőldő majd a CKR-5, ill. CXCR4 koreceptorok közreműködésével folytatódó fertőzési út kizárható).

- A fertőzött CD4+ sejtekkel együtt tenyészített CD8+ sejtek megfertőződnek a vírussal, így lehetséges, hogy a CD4+ és CD8+ sejtek közötti, fizitológiás immunfolyamatnak tekinthető kölcsönhatás során kerül a HIV-1 a CD8+ sejtekbe.
- A másik lehetőség az, hogy a thymusban a T sejtek egy olyan elő-alakja fertőződik meg a vírussal, amely még a CD4 és CD8 receptort együtt hordozza, majd e HIV fertőzött sejtekből differenciálódásának a HIV-1-et hordozó CD8+ T sejtek.
- Egy harmadik lehetőség az, hogy a CD8+ sejteket a HIV egy, a CD4-től független mechanizmus útján fertőzi meg. E folyamathan szerepet játszhatnak a CKR-5 koreceptorok is, melyek a legújabb adatok szerint jelen vannak a CD8+ sejteken is. - Ezek az eredmények valószínűvé teszik azt a lehetőséget, hogy a CD8+ sejtek számának a HIV betegség végső stádiumában észlelhető csökkenése a vírus közvetlen cytopathogén hatásának tulajdonítható.

A dendriticus sejtek HIV-fertőzöttségére vonatkozó korábbi irodalmi adatok ellentmondónak: egyes szerzők ki tudták mutatni, mások nem tudták detektálni a vírust a betegek vérében vagy a nyirokcsomóból szeparált dendriticus sejtekben. Jelen cikk szerzői a vizsgált betegek többségében (10/13) ki tudták mutatni a HIV-1 provirust a szeparált dendriticus sejtszubpopulációkban. Azt is igazolták, hogy az e sejtekben jelen lévő vírus V3 kacsának szekvenciája különbözik az ugyanennek a betegnek a CD4+ vagy CD8+ sejtjeiben megtalálható törzsek V3 szekvenciáitól, amely egyértelműen bizonyítja, hogy e sejtek in vivo valóban megfertőződtek a vírussal.

Szerzők eredményei arra mutatnak, hogy a HIV-1 sejttropizmusa sokkal szélesebb, mint ezt eddig gondoltuk. E megfigyelések igen lényegesek lehetnek a HIV betegség pathomechanizmusának megértése és az új terápiás stratégiák kidolgozása szempontjából.

- 74 olvasás

A virológiai és immunológiai markerek viszonya a klinikai változásokhoz a mikroliterenként 200 és 500 közötti CD4+ sejtszámú HIV fertőzött felnőttek nucleozid terápiája után

Cikk: **Katzenstein D.A. és mtsai. - New Engl. J. Med. 335, 1091, 1996**

Az utóbbi idők során egyre inkább a plazma HIV-1 RNS szint változásai alapján hatik meg a különböző antiretrovirális kezelések hatásosságát. Azonban még mindig aránylag kevés olyan vizsgálatot végeztek, amelyekben párhuzamosan tanulmányozták volna az egyes kezelési módszerek az RNS-szint változásokra és a betegség progressziójára gyakorolt hatását. A szerzők, ezért az un. AC-TG 175 vizsgálat keretében (amelynek célja a különböző nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor szerekkel végzett monoterápia és kombinált kezelés összehasonlítása volt) a vizsgálatba bevont betegek egy csoportjában megmérték a HIV RNS szérum-koncentrációt, a CD4+ sejtszámot a kezelés elkezdése előtt és a tartósra alatt. Azután ezt az összefüggéseket a virológiai és immunológiai változások, valamint a betegek túlélése és a HIV betegség progressziója között.

A vizsgálatot 366 betegben végezték el. A betegeket véletlenszerűen 4 csoportba osztották, az egyes csoportok betegei csak zidovudint, csak didanozint, zidovudint+zalcitabint kaptak. A négy csoporthan 8 heten keresztül után az eredeti érték 56%-ára, 22%-ára, 12%-ára, ill. 13%-ára csökkent le a HIV-1 RNS plazma szintje. Minél magasabb volt a kiinduló érték, annál kevésbé csökkentette le ezt a kezelés. Szoros összefüggést észlelnek a HIV-RNS szint nyolchetes terápia után mért változásai és a betegség progressziója (AIDS kifejlődése és/vagy AIDS okozta halálozás) között. Azokban a betegekben, akikben a különböző kezelések hatására az RNS szint a kiindulói értek kevesebb, mint egynegyedére csökkent le, a betegeknek csak 7%-ában következett be a progresszió, míg azokban a betegekben, akiknél ennél kevésbé hatott a kezelés az RNS szintre, 17%-ban következett be progresszió a kb. egyéves követési időszak során. Hasonló különbségeket észleltek a CD4+

sejtszámban is. Az eredmények tehát arra mutatnak, hogy a nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor szerekkel végzett kezelés után a plazma RNS szint változásai alapján előre jelezhető a betegség klinikai progressziójának gyorsasága is.

- 23 olvasás

Az AIDS-szel asszociált Kaposi szarkómából származó humán herpesz-vírus tenyésztése

Cikk: **Foreman K.E. és mtsai - New Engl. J. Med. 336, 163, 1997**

A Kaposi sarcoma a HIV fertőzöttekben leggyakrabban, kb. 20%-ban előforduló rosszindulatú daganat. A járványtani adatok arra mutatnak, hogy a Kaposi szarkómát szennaliis úton terjedő fertőző ágens okozza. Chang és mtsai. 1994-ben egy herpesz-vírus-szerű DNS szekvenciát mutattak ki az AIDS-szel asszociált Kaposi szarkómából vett szövetmintákban. Feltételezték, hogy a DNS egy új, eddig még nem ismert, a gamma-herpesz-vírusok közé tartozó herpesz-vírusnak felel meg, amelyet Kaposi szarkómához asszociálódott herpesz-vírusnak (KSHV) vagy HHV-8-nak (8-as típusú humán herpesz-vírus) nevezték el. E DNS szekvenciát, azóta kimutatták a Kaposi sarcoma mind a négy ismert formájában (klasszikus, AIDS-hez asszociált, afrikai endémiás, iatrogén) és egyes speciális lymphomákban is.

Mindez ideig nem sikerült a vírus kitenyésztése, így nem volt az előfordható, hogy a DNS-szekvencia egy replikációra képes vírust vagy egy szaporodni nem képes, defektív vírust kódol-e. Szerzők voltak az elsők, akik az AIDS-szel asszociálódott Kaposi sarcomás szövetből egy sorozatos passzázson is átvihető herpesz-vírust tenyésztettek ki, amely tartalmazza a KSHV-t kódoló, korábban leírt DNS-szekvenciát.

Ők Kaposi szarkómás betegb bőr-lasszóból készítettek tenyészetet, az ebből származó sz. spindle sejteket sorozatosan passzálták. Az első passzázsokból származó spindle sejt kultúrákat egy, 293-as jelzésű embert embrionálisa vese epithelialis sejtvonal sejtjeivel tenyésztették együtt. A 293-as sejtekben a tenyésztés során egy vírus vált kimutathatóvá, amelytek DNS szekvenciája a KSHV-al azonosnak bizonyult. A vírus citotoxikus volt a 293-as sejtvonal sejtjeire. A fertőzött sejtekben a KSHV PCR-reakcióval minden esetben kimutatható volt, a vírust nem tartalmazó sejtekben azonban nem. A citotoxikus hatás és PCR-jel legalább 20 sorozatos passzázs után is fennmaradt a 293-as sejtekben. A sejtszámot vírus kópia szám aránylag alacsony (1-10 kópia/sejt) volt. Különböző molekuláris biológiai és elektronmikroszkópiai eljárásokkal is bizonyítani sikerült a szerzőknek azt, hogy a vírus-replikáció a 293-as sejtekben valóban végbemegy. A fertőzött tenyészetek sejtjeinek csak 1%-a tartalmazott vírust az elektronmikroszkópos felvételek tanúsága szerint, ennek okát nem ismerik. Mivel a citotoxikus hatás a sejtek lényegesen nagyobb százalékára terjed ki, valószínűnek látszik, hogy ez a hatás indirekt.

Annak ellenére, hogy a szerzőknek sikerült a KSHV kitenyésztése a Kaposi szarkómás laesiókból, még ma sem lehet biztosan állítani azt, hogy a KSHV a Kaposi szarkóma kóroka-e. Azonban a vírus izolálása megkönnyíti majd a diagnosztikai módszerek kifejlesztését, a vírus és a tumor közötti viszony tanulmányozását, és a fertőzöttek szervezetének a KSHV infekcióra adott válaszának vizsgálatát is. A dolgozatot az újság annos számában tárgyaló szerkesztőségi cikk (Moscarski et al, NEJM 336, 214, 1997) szerint a tenyésztett KSHV-vel végzendő további vizsgálatokból három fontos kérdés megválaszolása várható:

- Milyen nagy a KSHV infekció prevalenciája a különböző népességcsoportokban?
- A KSHV részt vesz-e a daganat keletkezésében vagy csak másodlagosan tárul elhne? és
- Hol és mikor kezd a KSHV a szervezetben replikálódni és ez megelőzi-e a Kaposi szarkóma kifejlődését?

Végeredményben a szerzők által elvégzett munka folytatásaként remélhető, hogy a KSHV szerepe a Kaposi szarkóma előidézésében és pathomechanizmusában tisztázható lesz.

- 30 olvasás

Egy kemokin-antagonista szer gátolja a HIV szaporodását

Cikk: **Arenzano-Seisdelos F. és mtsai - Nature 383, 400, 1996**

A legújabb felfedezések, amelyek szerint a különböző kemokin-receptorok a HIV-1 CD4+ sejtekbe való bejutásának szükséges kofaktorai [1-20] ... jelentős mértékben megváltoztatták a HIV fertőzés mechanizmusával alkotott korábbi nézeteinket. A CC-kemokinok közé tartozó RANTES, MIP-1 és MIP-1 a CC-R5 receptorokkal való kötődésükben sőjan gátolják a macrophagok és lymphocyták fertőzését a macrophag-tropikus HIV izolátumokkal. A CXC kemokin SDF-1 predig - melyről legújabban igazolták, hogy a CXCR4 (korábbi nevei: fusin vagy LESTR) receptor természetes ligandja - a T sejt tropikus HIV izolátumokkal történő HIV infekciót képes meggátolni.

E megfigyelések szerint a kemokinek vagy azok származékai felhasználhatók lehetnek a HIV fertőzöttek kezelésében. A kemokinek terápiás alkalmazását azonban megnehezítheti az, hogy ezek az anyagok kemotaktikus hatásnak a leukocytákra, és aktiválják is azokat a sejteket. Ezért szerzők, egy francia-kanadai-svájci munkacsoport tagjai, a CC kemokin RANTES egy olyan változatát állították elő, amelynek sem kemotaktikus, sem leukocyta aktiváló hatása nincsen. A származékot szintetikus úton állították elő olymódon, hogy az N-terminális első nyolc aminosavat kihagyták. Az új RANTES-analógot ennek megfelelően RANTES(9-68)-nak nevezték el. Igazolták, hogy a RANTES(9-68), az eredeti kemokinhoz hasonlóan erősen gátolja a PHA-al aktivált perifériás vér mononuclearis sejtek fertőzését a macrophag-tropikus YU-2 HIV-1 törzzsel, de nem befolyásolja a T-sejt tropikus LAI izolátummal való fertőzésüket. A 90%-os gátláshoz nagyobb mennyiség (30-300 nM) kellett a RANTES származékból, mint a RANTES-ből (3-30 nM), ennek valószínűleg az az oka, hogy az előbbinek kisebb az affinitása a kemokin-receptorokhoz, mint az utóbbinak.

Különböző kísérleti feltételeknek, különböző donorok sejtjeit használva ezzelszle ugyan variabilitást a gátló hatásban, de egy alkalommal se tapasztaltak azt, hogy akár a RANTES, akár a RANTES(9-68) fokozta volna a macrophag-tropikus HIV törzsek replikációját az ember macrophag sejtkultúrájában.

Szerzők eredményei szerint tehát egy kemokin szerkezeti módosításával előállítható egy olyan származék, amely bár elvesztí kemotaktikus és leukocyta aktivált képességét, hatékonyan képes a kemokinreceptorokhoz kötődni, és így gátolni képes a HIV fertőzést is. E megfigyelés szerint a receptorokon keresztül történő jeltovábbítás és a sejt-aktiváció valószínűleg nem szükséges a HIV gátló hatáshoz, ehhez a receptorok blokkolása elégséges lehet. Mivel kemokin-agonista hatásuk nincs, a CC és

CXC kemokin-antagonisták valószínűleg nem gyulladás-keltők (a hatásuk korláturná terápiás felhasználhatóságukat). Jelen eredmények ígéretesek és ezek alapján érdemesnek látszik hasonló kemokin-származékok potenciális HIV gátlószerként való előállítása.

- 34 olvasás

Egy szájnyálkahártya transsudatumot használó HIV-1 antitest- szûrési és verifikációs vizsgálati rendszer értékelése

Cikk: **Gallo D. és mtsai - JAMA 277, 254, 1997**

Az elmúlt 10 év során számos kísérletünk jelezi meg arról, hogy a HIV-1 ellenes antitestek jelen vannak a fertőzöttek nyálában. Nyilvanvaló, hogy a spát-tesztnek, mint nem-invazív eljárásnak számos előnye van a szérummal végzett vizsgálattal szemben. A minták nyerése és kezelése biztonságosabb, könnyebb a vizsgálandók megnyerése is a mintavételhez. Különösen ajánlott ez az eljárás az intravénás kábítószerezőknek, akikből vénák alkalmazhatósága miatt igen nehéz vérmintát nyerni.

Korábban azonban több olyan szempont is felmerült, amelyek kétséget ébresztettek a nyálmintát használhatóságát illetően. A fő problémák részben abból adódtak, hogy felismerték: a nyálminták antitest koncentrációja erősen függ a mintavétel módszerétől. Sokszor azért is tűntek a nyáltesztből kapott eredmények meghíhatatlannak, mert a minták vizsgálatát a nélkül végezték, hogy az eredetileg szérumvizsgálatra kidolgozott eljárásokat adaptálták volna a nyálminták kisebb antitest koncentrációjához.

A legkorábbi vizsgálatokat olyan nyál vagy képet mintákkal végezték, amelyeket a vizsgálati alanyok közvetlenül a gyűjtőedénybe köptek. A teljes nyálmintát a parotis, a submandibularis mirigyek és a kisebb nyálmirigyek secretumának keverése, de tartalmaz mucint (amely nagy viscositása miatt megnehezítheti a minta pipettázását), baktériumokat (melyek protease enzimjei az IgG antitesteket lebonthatják), levált epithelialis sejteket és nyálkahártya transsudatumot is. A teljes nyál IgG tartalma arányfag kicsi, ez is a szájnyálkahártya transsudatumból származik. A szájnyálkahártya transsudatum (SZNYT) a vérplazma fehérjéinek az ínyen és a szájnyálkahártyán keresztül történő transsudatójának eredménye.

A nyálmintát hasonlóképpel kapcsolatos ferdi problémák kiküszöbölése céljából szerzők egy speciális eszközt alkalmaztak a SZNYT-k gyűjtésére. Az eszközt egy olyan osmotikus gradienst hoz létre, amely előnyeit az intestitialis folyadék transsudatóját a szájnyálkahártyán és az ínyen át. Korábbi vizsgálatok szerint az ezzel az eszközzel nyert SZNYT kb. 4-ezer több IgG-t tartalmaz, mint a teljes nyál. Az eljárás használhatóságát tovább javítja egy nem-toxikus stabilizáló konzerváló folyadék használata, amely megakadályozza a baktériumok elszaporodását a vizsgálati mintában, és erősíti az IgG degradációját is.

Vizsgálati egyének és módszerek

11 különböztetővizsgálati helyen (vérnadó állomások; STD klinikák, HIV-betegeket ellátó intézmények, hemofília klinszet, egyéb egészségügyi intézmények) 3570 egyénitől gyűjtöttek az általuk kifejlesztett eszközzel SZNYT mintákat. Körülüli 2380 alacsony HIV rizikójú egyénekitől, 698 pedig fokozott HIV fertőzési kockázatnak kitett (homo- és biszexuális férfiak, intravénás kábítószerezők, prostituáltak, hemofiliások, 1985 előtt vérátömlesztést kapottak, ill. ezek szexuális partnerei) személyekitől származott. 242 AIDS-es betegtől is vettek SZNYT mintát. 240 minta pedig olyan személyektől származott, akiknek betegsége (nem-HIV vírus fertőzések, autoimmun betegségek, polyclonalis vagy monoclonalis gammopathia), ill. állapota (korábban több gyermeket szült nők) az pozitív HIV-antitest teszthez eredményezhet. Valamennyi vizsgált egyén esetében az SZNYT minta mellett szérummintákból is megtörténet a HIV ellenanyag vizsgálat.

A SZNYT mintákat egy OraSure HIV-1 Oral Specimen Collection Device elnevezésű eszközzel gyűjtötték. Az eszközt egy műanyag pálcára rögzítettett pamutszálakból készült párnácskából áll, amelyet ellobálog a transsudatót előszegítő hypertonás oldodattal kezelnek. Az eszközt az alsó fogsor ínye és a pofa nyálkahártya közé helyezik, és itt tartják 2 percen keresztül. Ezután a párnácskát nem-toxikus konzerváló oldatot tartalmazó edénybe helyezik. A mintákat a gyártó által előírt feltételek szerint juttatták el a vizsgáló laboratóriumokba, ahol ezeket 4oC-on tárolták és a gyűjtés után 3 héten belül megvizsgálták.

A minta vizsgálata az Organon Teknika Oral Fluid Vírusszűrőkre HIV-1 Microelisa System segítségével történt. Ez kétszeresben annos a szérumvizsgálatra használt Vírusszűrőkre kittel, azonban az eljárást úgy módosították, hogy nem 1:75, hanem 1:2 arányban történik a SZNYT minta hígítása. A kapott eredmények verifikálása az Epitope Inc. által kifejlesztett speciális Western blot kit segítségével történt. A teszt érzékenységét különböztetőmódszerekkel fokozták. Speciális, az SZNYT-re erősen pozitív, gyengén pozitív és negatív kontrollokat is tartalmaz a kit. A minta hígítását a szérumhoz képest itt is jelentősen, csaknem hetedrészére csökkentették, és a mintával való inkubálás idését 1 órával 3 órára növelték meg. A végrehajtott módosítások eredményeképpen minimális mennyiségű SZNYT minta is elegendő volt a vizsgálathoz.

A vizsgálati protokoll szerint az első EIA teszthen nem-reaktív mintákat HIV antitest negatívnak tekintették. A reaktív mintákat ismételten megvizsgálták. Ha legalább 2/3 esetben reaktív volt a teszt, elvégezték a verifikációs vizsgálatot is a Western blottal. Ha ez utóbbi negatív volt, a mintát HIV-negatívnak minősítették, ha a Western blot pozitív eredményt adott, a SZNYT mintát HIV pozitívnak tekintették, bizonytalan WB eredmény esetén ismételt mintát kértek a vizsgált egyéntől.

Eredmények

672 HIV szeropozitív egyén esetében történt meg a SZNYT minta vizsgálata (e. 65 esetben pozitív, 7-ben bizonytalan volt az EIA teszt eredménye, negatív eredményt egy esetben kaptak, amelyet a WB vizsgálatban bizonytalannak találtak. Tehát a SZNYT EIA vizsgálat érzékenysége 99,9% (672/673) volt. Mivel a WB vizsgálat elvégzése után valamennyi EIA reaktív mintát vagy pozitívnak vagy bizonytalannak minősítettek, tehát egy minta sem volt verifikáltan ál-negatív, a vizsgálat pozitív prediktív értékét 100%-nak lehetett minősíteni.

2897 HIV szeronegatív egyénitől származott SZNYT mintái tesztelték. 2880 egyénnél az EIA non-reaktívnak bizonyult, még 17 minta (ezek közül 14 alacsony rizikójú, 3 magas rizikójú egyénitől származnak) ismételten reaktív volt az EIA teszthen. Ezek közül a Western blot 13-ban negatív eredményt adott. Így a 2897 HIV-vel nem fertőzött egyén közül 2893-at (99,9%) a SZNYT vizsgálat alapján is nem-fertőzöttnek lehetett minősíteni. A maradék 4 minta a WB vizsgálatban bizonytalan eredményt adott, így véleményünkben a vizsgálat negatív prediktív értéke 99,87% volt.

Amikor az ugyanazon egyénektől nyert szérum és SZNYT mintákban végzett WB vizsgálat eredményeit összehasonlították, azt találták, hogy a csíkok száma és erőssége általában megegyezik a kétféle minta esetében.

Megbeszélés

A kapott eredmények szerint az alkalmazott eszközzel nyert mintáknak a használt EIA és WB tesztekkel történő vizsgálata igen pontos eredményt ad, egyetlen (a betegség igen késői stádiumában lévő beteg) kivételével mind a 3570 vizsgált egyén esetében korrekt eredményt kaptak. A 3569 szemely közül 3558-ban már az első EIA teszt reaktivitása alapján megállapítható volt a helyes HIV-antitest státusz. A vizsgálat pozitív, ill. negatív prediktív értéke igen jó (100, ill. 99,97%) volt. A vizsgált populációban nagy gyakoriasággal fordulnak elő HIV fertőzöttek. Kiszámítható, hogy egy alacsony rizikójú populációban (pl. az USA összlakosságában, ahol a HIV-szeroprevalencia 0,4%) a vizsgálat negatív prediktív értéke meghaladná a 99,999%-ot (ésszerűb, mint 1 ál-negatív 100 000 lakosra számítva).

Korábban két vizsgálatban használták az itt alkalmazott SZNYT mintavételi eszközt, hasonlóan jó eredményesi. Ezek az eredmények lényegesen jobbak, mint a közvetlen vizsgálati eddigre kiépült vagy más mintavételi eszközzel kapott adatok. Ennek valószínűleg két oka van: a) a SZNYT mintákban az IgG koncentráció (7,2-100 mg/l) lényegesen magasabb, mint az a 0,5 mg/l IgG koncentráció, amely Mortimer és Parry (Clin.Diagn.Virol. 2,231,1994) mérései szerint a HIV-antitestek kimutatásához a nyálmintákban feltétlenül szükséges. A másik előnye jelen módszernek az, hogy a konzerváló folyadék megakadályozza az IgG lebomlását, amely az egy időben levett nyálmintákban gyorsan bekövetkezik.

A tanulmány megírása idején a mintavételi eszköz és a használt EIA és WB tesztek volt az egyetlen az FDA által a SZNYT-ok HIV-antitest tartalmának vizsgálatára jóváhagyott módszer. A korábban már leírt előnyei (non-invazitása miatt nem áll fenn az egészségügyi dolgozók véletlen sérüléséből eredő HIV fertőződésének veszélye, a vizsgálandó egyének könnyebben egyszerűbb bel a SZNYT, mint a vérmintá vételéhez, az iv. kábítószerezőknek is alkalmazható, akiktől a vérvétel komoly nehézségbe ütközik) a cikkben leírt eljárás könnyen elvégezhető, a mintavételi eljárást könnyű betanítani, nem igényel képzett személyzetet. Mivel a minták levétel után stabilak (legalább 3 hetet kihírnak még 37oC-on hőmérsékleten is) nem szükséges a vizsgálandó egyéneknek a mintavételi helyre utazniuk, amely különösen a fejlődő országokban igen fontos szempont. Ha mind ezeket az előnyöket figyelembe veszzük, akkor a SZNYT vizsgálati rendszer kölhsége nem magasabb, vagy még alacsonyabb is lehet, mint a vérvételen bezuhelésen alapuló rendszerek.

Szerzők hangsúlyozzák, hogy a HIV szerológiai vizsgálatok elvégzésének nemcsak epidemiológiai szempontból van jelentősége, de ezek igen lényegesek a vizsgált egyének szempontjából is. A negatív vizsgálati eredménye is arra készteltheti a vizsgált egyént, hogy szexuális magatartása megváltoztatásával a további fertőzési veszélyt csökkentse. Ha a vizsgált egyén fertőzöttsége bebizonyosodik, akkor a tanácsadás mellett lehetővé válik a kombinált terápia korai megindítása is, amely a legújabb vizsgálatok szerint eredményes lehet és csökkentheti a verticalis átvitelt is. Egy egyszerű, nem-invazív, a vérzsírum tesztekkel azonos érzékenységű és specificitású teszt használata a HIV szerológiai vizsgálatok további elterjedését segítheti elő.

- 45 olvasás

HIV/AIDS Magyarország, 1996 december 31.

Cikk: **(Epiinfo, 4/4, 1997.I.31.)**

Az AIDS betegek rizikócsoport szerinti megoszlása

ah1107081.jpg

http://aidsinfo.hu/sites/default/files/ah1107081.jpg

- 31 olvasás

Kontrollált kezelés interleukin-2 infúziókkal humán immundeficiencia vírussal fertőzött betegekben

Cikk: **Kovacs J.A. és mtsai - New Engl. J. Med. 335, 1350, 1996**

Jól ismert, hogy a CD4+ lymphocyták számának egy kritikus érték alá való csökkenése vezet a HIV fertőzött betegekben az opportunista fertőzések és tumorok kifejlődéséhez. A legutóbbi időben olyan kombinált antivirális kezelési módokat dolgoztak ki, amelyek a szervezetben lévő HIV virionok ösz-mennyiségét jelentősen csökkentik, és ezáltal az immunrendszer destrukciója megáll, sőt megindulhat ennek helyreállása is. Igen lényegesnek látszik azonban az, hogy az immunrendszer restitúcióját elősegítsék olyan módon, hogy az antiretrovirális kezelést kombináljuk az immunfunkciókat stimuláló gyógyszerekkel. Az egyik leghatásosabb ilyen szer az interleukin-2 (IL-2), amely a lymphocyták és szem a belől a CD4+ lymphocyták differenciálódását is szabályozza. Korábbi, nem kontrollált vizsgálatokban a szerzők azt találták, hogy az IL-2 kezelés erősen megnövelt a CD4+ sejtek számát, különösen olyan betegekben, akiknek kiinduló CD4+ sejtszáma 200/l-nél magasabb.

Jelen vizsgálatukat lényegesen több betegben és kontrollált, randomizált formábanvégezték. 60 olyan HIV beteget, akiknek CD4+ sejtszáma 200/l-nél magasabb volt, két csoportba osztottak. Az első csoport 31 betege az antiretrovirális kezelés mellett IL-2 terápiát is kapott, míg a kontroll csoport 29 betege csak antiretrovirális terápiában részesült. Az IL-2-t 10 hónapon keresztül kapták a betegek. Minden második hónapban ismételtek néhány az IL-2 infúziókat, tehát összesen 6 terápiás ciklust kaptak a kontrollált kezelés ideje alatt. A kiinduló IL-2 dózis 18 M IU volt, amelyet 5 nap alatt kaptak meg a betegek. Ha azt a klinikai vagy laboratóriumi toxicitási jelek szükségessé tették, az egy ciklus alatt beadott IL-2 mennyiséget jelentős mértékben, 3-6 M IU-ra csökkentették. A klinikai, virológiai (vírul load mérése a Chiron branched DNS assay-vel és p24 meghatározás) és immunológiai ellenőrző vizsgálatokat havonta végezték el. A 14. hónap letelte után minden beteg, tehát az eredeti kontroll csoport tagjai is IL-2 terápiában részesülhettek, ha ezt kérték.

A két csoport tagjai lényegében azonos antiretrovirális terápiás kezelésben részesültek, kétharmadukban került sor kombinált terápiára. A két csoport betegei 60, illl. 69 %-ában változtatták a az antiretrovirális kezelést a vizsgálat időtartama alatt.

Eredmények
Az IL-2 kezelésnek minden betegben volt legalább egy enyhébb vagy súlyosabb mellékhatása. A leggyakoribb mellékhatások a fáradtság, rossz közérzet és egyéb konstitucionális tünetek voltak (ezek összesen a terápiás ciklusok 44%-ában fejlődtek ki). A laboratóriumi rendellenességek közül a bilirubin szint más tünetekkel nem kísért növekedése fordult elő a leggyakrabban (8,3%). A toxikus tünetek gyakorisága csökkent akkor, amikor a kezelési periódus végén az IL-2 dózist csökkentették.

A 14 hónapos vizsgálati periódus alatt az IL-2 csoport egy, a kontroll csoport 2 betegében fejlődött ki az opportunista infekció, az IL-2 csoportba tartozó beteg esetén.

Az IL-2 kezelés a legjelentősebb hatást a betegek CD4+ lymphocyta számára gyakorolta. Az IL-2 csoport betegeinek CD4 sejtszáma nőtt, átlagosan 36,7 sejttel havonta, míg a kontroll csoporthan havi 4,8 sejtes csökkenést észleltek (p0.001). Hasonló különbséget találtak a két csoport között a CD4+ sejtek számalékarányában is, míg a CD8+ sejtek számalékaránya az IL-2 csoportban csökkent erősebben. Igen lényeges adat az, hogy a CD25-öt is expresszáló CD4+ sejtek számalékaránya és abszolút száma is nőtt az IL-2 csoportban, a HLA-DR+ expresszáló CD4+ sejtek számalékaránya viszont az IL-2-vel kezelésekben csökkent, míg a kontroll csoporthan kismértékben nőtt.

Az IL-2 terápia CD4+ sejtszám emelő hatása az egész vizsgálat időtartama alatt fennmaradt. Egy éves kezelés után a betegek 57%-ának a kiindulói értékénél több, mint 50%-kal magasabb volt a CD4+ sejtszáma, ez a kontroll csoport egy betegében sem volt észlelhető. A vizsgálat végén az IL-2 csoport betegei átlagos a CD4+ lymphocyta száma 414 96 sejtl-el magasabb, míg a kontroll csoport betegeiben 48 23 sejtl-el alacsonyabb volt, mint a kiindulói érték. A CD4+ sejtszám növekedés mértéke szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a kiindulói értékkel, tehát a kezelés annál jobban fokozta a CD4+ lymphocyták számát, minél korábbé progredált még a betegség.

A T sejtszubpulációk változásokkal ellentétben, sem a plasma viraemia fokában, sem a p24 antigén szintben nem volt különbség a két csoport között, és a kiofokú növekedés a vizsgálati periódus alatt egyforma mértékben következett be a két csoport betegeiben.

A 14. hónap után az IL-2 csoport 21 betege, illl. a kontroll csoport 24 beteg részesült további IL-2 kezelésben. A második, több mint másfél évig tartó megfigyelési periódus alatt 4 beteg esett AIDS-szel összefüggő szövődményekben (az IL-2 csoport egy betege cryptosporidiosisban, az eredeti kontroll-csoport 3 betege pedig progresszív multifocalis encephalopathiában, wasting szindrómában, ill. Pneumocystis cartinii pneumoniában). Ezen kívül az eredeti IL-2 csoport egy, az eredeti kontroll csoport két betegében fejlődött még ki az AIDS-diagnózis felállítását indikáló betegség.

Az immunológiai javulás tartósnak bizonyult, az összesen 30 hónapos megfigyelési időszak végére is kb. kétszer magasabb volt az eredeti IL-2 csoport CD4+ sejtszáma a kiindulói értékénél, és a kontrollcsoport azon betegeiben, akik a második szakaszban IL-2 terápiában részesültek is bekövetkezett a CD4+ lymphocyták számának növekedése.

Megbeszélés
Szerzők jelen és korábbi eredményei szerint az IL-2 terápia hatására a CD4+ sejtek száma jelentős mértékben és tartósan növekszik az olyan HIV betegekben, akiknek CD4+ sejtszáma 200 fölött van a terápia kezdetén. Egy évvel a kezelés megkezdése után a CD4+ sejtszám a kiindulói érték kb. kétszeresre volt, és ha az IL-2-t tovább adagolták, a magas CD4+ sejtszám továbbra is fennmaradt. 5 betegben pedig a CD4+ sejtek száma 1000/l fölött maradt 18 hónappal azután is, hogy az IL-2 kezelést abbahagyták. Az eddigi adatok szerint egyetlen antiretrovirális szerrel vagy gyógyszer-kombinációval sem lehet ilyen erős és tartós CD4+ sejtszám növekedést elérni.

Igen lényeges kérdés, hogy az észlelt a CD4+ lymphocyta szám emelkedése az érett T sejtek fokozott mértékű termelődésének vagy egyszerűen a T sejtelnek a nyirokszervekből a perifériára történő áttendeződésének a következménye-e. Szerzők számos bizonyítékot írnak le, amelyek az első magyarázat mellett szólnak:

- A kezelésben megnőtt az IL-2 receptort (CD25) hordozó CD4+ T sejtek száma
- A lymphocyták proliferációs képessége is nő az IL-2 terápia hatására és a kezelésben nyirokszomó proliferáció is észlelhető.
- A csontvelő hiszperia eredmények szerint fokozódik a lymphocyták képződése.
- Egyes betegekben a CD4+ sejtek emelkedett száma még 2 évvel az IL-2 terápia abbahagyása után is fennállt.

Érdekes módon az IL-2 terápia hatása nem korlátozódott a CD4+ lymphocytákra, a kezelésben csökkent az aktivált (HLA-DR+, ill. CD38+) CD8+ sejtek száma. Az egyik legfontosabb eredménye az volt a vizsgálatnak, hogy az IL-2 kezelés hatására nem nőtt meg a plazmában jelenlévő HIV virionok mennyisége. Így tehát az időszakosan ismételt IL-2 kezeléssel anélkül érhető el a HIV betegség legfontosabb immunológiai rendellenességének, a CD4+ lymphocyta-szám csökkenésének a visszafordítása, hogy ez a HIV viraemia fokát megnövelné.

Az eddigi eredmények alapján nem lehet biztosan állítani azt, hogy az észlelt immunológiai javulás a betegek klinikai prognózisát is kedvezően befolyásolja majd. A legújabb megfigyelések azonban arra mutatnak, hogy az IL-2 terápia és a proteáz inhibitorok együttes alkalmazása az IL-2 terápia hatékonyságát tovább növelheti: minél erősebb volt a vírus-mennyiség csökkenése az antiretrovirális terápia hatására, annál jobban hatott az IL-2. Így tehát valószínű az, hogy a jövőben az antiretrovirális és IL-2 terápiát kombináltan alkalmazzák majd.

- 98 olvasás

AIDS Hiradó 9. évfolyam (1995)

Cikk:

1. szám

1. Új módszerek a HIV direkt kimutatására vérplazmában
2. Az 1-es típusú humán immundeficiencia vírus infekció dinamikája - A plazma virionok és a CD4+ lymphocyták gyors kicserélõdése HIV-1 fertõzésben
3. Beszámoló a 2. nemzetközi "HIV fertõzés gyógyszeres kezelése" c. konferenciáról, Glasgow, 1994. november 18-22
4. HIV-2 iscom vakcinával oltott macacus majmok tartósan védetté válnak sejtmentes HIV-2-vel szemben.
5. A Virogenetics cég kanárihimlõ/HIV vakcinája CTL-t (cytotoxicus T lymphocytákat) indukál
6. A humán immundeficiencia vírus átvitel longitudinális vizsgálata heteroszexuális partnereknél
7. Elõször készült CD egy Nemzetközi AIDS Konferenciáról (Yokohama, 1994)

2. szám

1. Egy attenuált majom immundeficiencia vírus védelmet nyújt macacus majmokban a vírus-fertõzött sejtekkel való infekcióval szemben
2. Különbözõ envelope szubtípusu HIV-1 törzsekkel való kettõs fertõzés emberben
3. Egy új, az O szubtípustól különbözõ HIV-1 variáns elleni atipusos szerológiai profil
4. Az AIDS-szé történõ progresszió elõrejelzése a szérum HIV-1 RNS és a CD4 sejtszám alapján
5. A fertõzések kumulativ száma megközelíti a 20 milliót
6. A HIV-betegség viro-immunopathogenesise: terápiás vonatkozások
7. A HIV-fertõzés és más, a transzplantációval átvihetõ vírus infekciók elõfordulási gyakorisága szerv- és szövetdonorokban Franciaországban
8. Nosocomialis HIV-átvitel és ennek primer prevenciója Romániában
9. A nonoxynol-9 HIV fertõzést megelõzõ képességének újraértékelése
10. ABC Könyvek AIDS

3. szám

1. Az AIDS-kutatás jelenlegi állása a IX. Nemzetközi Immunológiai Konferencia tükrében
2. Beszámoló az Európai Mikrobiológus Társaságok Szövetsége (FEMS) 1995. évi isztanbuli kongresszusáról
3. A 3. Ázsiai és Óceániai AIDS Konferenciáról
4. Az Ötödik Európai HIV Fertõzés Klinikai és Kezelési Vonatkozásai Konferenciáról
5. ABC Könyvek - AIDS (recenzió)
6. HIV/AIDS Magyarország, 1995. június 30 (táblázatok)

4. szám

1. A HIV-fertõzés génterápiái: ígéret a jövõre
2. A primer humán immundeficiencia vírus fertõzés zidovudine kezelésének kontrollált kipróbálása
3. HIV-átvitel egy dialízis központban
4. Az Egyesült Királyság teljes haemophilás populációjának mortalitása a HIV-infekció elõtt és után
5. Megnõhet-e az 1-es típusú humán immundeficiencia vírus replikáció a szeropozitiv betegek vérében influenza vakcináció után?
6. A Kaposi-sarcomával asszociált herpesvirusnak a HIV-fertõzött betegek perifériás vérében való kimutatása és a Kaposi-sarcoma kifejlõdése közötti kapcsolat
7. Hírek

5. szám

1. A macacus majmok SIV-fertõzésének megelõzése (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine-el
2. Passzív immunterápia AIDS-ben: Kettõsen vak randomizált vizsgálat az anti-humán immundeficiencia vírus ellenanyagban gazdag plazma és a szeronegativ plazma transzfúziója hatásának összehasonlítására
3. A HIV-1 Tat és gp120 szenzitizálja a T sejteket a CD95 által mediált apoptosis iránt
4. A szexuálisan átvihetõ betegségek (STD) hatékonyabb kezelésének befolyása a HIV-fertõzés elõfordulására Tanzániában: randomizált kontrollált vizsgálat
5. A HIV-teszt eredménye, a partner notifikáció és a személyes életvitel
6. Szerzett immunhiányos szindróma HIV-fertõzés nélkül: epidemiológia és klinikai kimenetel Olaszországban
7. Magyarországi HIV/AIDS statisztikák

- 77 olvasás

A 3. Ázsiai és Óceániai AIDS Konferenciáról

Cikk: Szlávik János dr. - Szent László Kórház, Immunológiai Osztály

Az első Ázsiai és Csendes-Óceániai AIDS Konferenciát 1990-ben Ausztráliában, a másodikat 1992-ben Indiában rendezték, majd ezt követően 1995. szeptember 18. és 21. között került sor a harmadik regionális konferencia megrendezésére. A találkozó színhelyéül Thailföld második legnagyobb városát, Chiang Mait választották, mely az utóbbi években az ország és egyben Ázsia legfertõzöttebb régiójává vált.

A konferenciára 69 országból több mint 2000 kutató, epidemiológus, gyakorló orvos, szociális munkás és az egészségügyi felvilágosításban is szerepet vállaló HIV-fertõzött vett részt. A fõbb témák az epidemiológia, a pandémia szociális és gazdasági hatásai, a gyógyszerkutatás és elõhangsy kiselõelõadás, a prevenció, valamint a HIV-fertõzés jogi, etikai és vallási vonatkozásai voltak. A plenáris üléseken, korreleáltat megbeszélésekben, satellita szimpóziumokon és a tudományos szekciókban 500 tanulmány lett elõadás vagy poszter formájában bemutatva.

Epidemiológia
A becslések szerint az ázsiai és óceániai térségben jelenleg mintegy 3 millió HIV-fertõzött él, közülük 800.000-1 millió fertõzött a 60 millió lakosú Thailföldön található. Amennyiben az elmúlt években észlelhetõ tendencia folytatódik, Ázsia 2000-re megelõzheti Európát, Amerikát, sõt még Afrikát is. A fertõzés rohamos terjedésére jellemzõ, hogy 1992 és 1994 között Dél-keleti Ázsiában négyszeresre emelkedett a HIV-fertõzöttek száma.

Thailföldön a járvány robbanásszerûen jelentkezett, amíg 1984-ben csak egy, 1994-ben már 17 000 AIDS esetet jelentettek. Eleinte az intravénás kábítószer élvezõk között észlelték a megbetegedések nagy részét, késõbb azonban a terjedés fõ útjává a heteroszexuális transzmisszió vált, amivel párhuzamosan riasztó mértékben kezdett emelkedni az országban a HIV-fertõzött nõk és gyermekek száma. Az AIDS okozta halálozás következtében jelentõs demográfiai változások is várhatók; hasonlóan egyes afrikai területekhez, csökkenni fog a munkaképes korosztály aránya, aminek gazdasági következményei is valószínûsíthetõk. Thailföldön az AIDS-es esetek száma az ezredfordulóra elérheti a 600 000-t. A betegség költségvonzatait tekintve egy páciens kezelési költsége évente 600-1000 amerikai dollár közötti van, ami egy átlagos thai családi éves bevételének a fele. Ha ehhez hozzáértesszük a munkaerõ kieselõ költségét is, a veszteség elérheti az évi 22 000 dollárt is.

Bizonyos tényezõket persze nem lehet pénzben kifejezni, például azt, hogy a kiskorú gyermekek szülõik halála esetén egyre nagyobb számban lesznek kényteleneek munkát vállalni. A jelenlegi állapotokra nézve jellemzõ, hogy egy, a konferencia színhelyéhez közeli város, Chian Rai prostituáltjainak 46%-a már HIV-pozitív; a fiatalok szexuális szokásait tekintve pedig semmi jót nem ígér a jövõre, hogy a 20-25 éves thailföldi férfiak 25-30%-ának volt már kapcsolata prostituáltival egy, vagy több alkalommal.

Óriási népességének köszönhetõen a HIV-infekció tekintetében a térség vezetõ állama India lehet, ahol 2000-re több, mint 4 millió fertõzöttet prognosztizálnak. Statisztikai és demográfiai számítások alapján a cstics 2005-ben következik be, majd ezt követõen az új fertõzések száma csökkenni kezd.

Kínában 1400 HIV-fertõzöttet és 50 AIDS beteget tartanak nyilván. Az esetek nagy része a legdélebbi Yunnan tartományból származik, amely Burmával, Thailfölddel és Laosszal határos. Egyesek szerint a közegészségügyi szolgálat szervezetlensége és a szûrések hiánya miatt ez a szám jelentõsen alulbecsült. A még nem kellõ ütemben demokratizálódó kínai vezetés hajlamos az egész HIV/AIDS kérdést egy kis etnikai kisebbség megbetegedésének tekinteni, de a konferencia kínai résztvevõi szerint az AIDS országszerte jelentõs problémákat fog okozni. A fertõzöttek nagy része intravénás kábítószer-élvezõ, de az "Aranyháromszög" közelsége miatt nõ a szexuális úton átvitt esetek száma is (fiatal kínai gyerekkényokat csempésznek Thailföldre, akiket évekkel késõbb már HIV-pozitívan visznek vissza Kínába).

Kambodzsában a helyzet kezessé vályos, hiratalasan 600 a HIV-fertõzöttek, és 13 az AIDS-esetek száma. Azonban az egymillió halálos áldozatot követelõ két évtizedes polgárháború miatt az ipari, mezõgazdasági és egészségügyi infrastruktúra teljesen elpusztult, ami nyilt teret enged a HIV epidémiának. A legrezsélyeztetettebb korosztályba tartozó fiatal kambodzsaiak gyakorlatilag semmit nem tudnak a betegségről és annak megelõzésérõl, de a rendkívül zárkózott vallási és kulturális világban gyakorlatilag lehetetlen is a biztonságos szexrõl beszélni.

Vietnamban a HIV fertõzések a kambodzsai határ térségében és a turisták által inkább látogatott déli országrészben szaporodnak. 2500 HIV-fertõzött és 131 AIDS beteg szerepel a nyilvántartásban.

Ausztráliában és Új-Zélandon az utóbbi években megtíztei látszik a HIV-fertõzöttek számának emelkedése. A csendes-óceániai térség fi országában még nem észlelték a vírust.

Indonéziában 280 a hivatalos HIV-fertõzött és 69 az AIDS beteg, de a növekvõ prostitúció, a nemi betegségek nagy száma, a populáció nagymértékû mozgása, a virágzó turizmus és a terjedõ kábítószer használat miatt 2000-re fél millió lehet a vírushordozók száma.

Dél-Koreában a fertõzések száma alacsony: 420 HIV-szeropozitív, 27 AIDS-es.

Hivatalos politika
India és Kína a világ más országaihoz hasonlóan bevezette, hogy az országban való huszonab tartózkodás esetén a beutazóknak (tanulóknak, munkavállalóknak) negatív HIV-teszttel kell rendelkezniük. Más országok törvényeket hoztak a HIV-negatívok védelmében. Ausztrália Új-Dél-Wales államában 5000 dollár pénzbírsággal sújtható az a HIV-fertõzött, aki nem tájékoztatja szexuális partnerét tudott fertõzöttségéről; Victoria államban 20.000 dollár a kiszabható pénzbírság felsõ határa. A katonai rezsimmel kormányzott országokban (Burma, Laosz) szigorúan és rendszeresen szûrik a high risk csoportokat, prostituáltakat, bórtönlakókat, drogosokat és homoszexuálisokat. Dél-Koreában és Indonéziában a szûréskutatógyárban dolgozók között végeznek elõnézést kampány szûrõvizsgálat.

Tuberculosis
A kínaiszûkös tuberculosis és a HIV-fertõzés kapcsolata a fejlõdõ országokban köztismert. óvatos becslések szerint is már 1990-ben 3 millió HIV-pozitív személy volt tbc-s világszerte. Nem csoda tehát, hogy Thailföld legfertõzöttebb városában, Chian Mai-ban az újonnan diagnosztizált tuberculosisos esetek aránya 37,9% volt. Az ország legnagyobb fertõzõ kórházában a HIV-szeropozitívnak kitõtt a Mycobacterium tuberculosis volt a leggyakoribb opportunista kórokozó (52%). Hosszú ideig fennmaradó láz (100%) és a krónikus súlyveszités (87%) volt a két leggyakoribb klinikai manifesztáció, kétheget 32%-ban, hasmenést 28%-ban, mesenginitet 12%-ban észlelték. A betegek 80%-ának a mellkasrõntgene kóros eltérést mutatott. A tuberculosis jól reagált a kombinált 9 hónapos kemoterápiára, és a 12 hónapig tartó izoniazid kemoprofilaxis is megfelelõ hatékonyságúnak mondható.

Természetgyógyászati kísérletmények
Valószínûleg Kína kitõnõsége miatt a megszokottnál több szó esett a különbözõ eredetû természetes gyógyszerekrõl. Kínai tudósok beszámoltak az édesgyökér jótékony hatásairól, mely állítólag több, meg nem nevezett opportunista infekciót képes meggyõgyítani. Tradicionális kínai a 806-os elsevezõdõ növényi kivonat, mely tanzániai AIDS betegeknél "drámai" javulást hozott létre. Hasonló szer a KLIN-1 nevû kínai oldat, mely igen népszerû Nyugat-Európában, német, angol és francia HIV-fertõzöttek számoltak be jótékony hatásáról, de a szerrel tudományos vizsgálat még nem történt.

Sajnos nagyon nehéz megmagyarázni a még mindig endõvõl szegény embereknek, hogy ne a nokszor csalók és kurucnlók által ajánlott természetgyógyászati kísérlõmenyeket (havi 100 halt - õtszáz forint), hanem a jelentõsen drágább (havi 30.000 halt - százötven ezer forint) antivirális gyógyszereket használják.

Nosocomialis fertõzések
Indiában egészségügyi dolgozóknál 4 esetben volt igazolható az egészségügyi beavatkozás során történt fertõzõdése, valamennyi esetben tûszúrásról volt szó. Thailföldön is több nozokomiális esetrõl tudtak, melyek elsõsorban laboratóriumokban és gyermekosztályokon fordultak elõ.

Klinikai elõadások
Thailföldi klinikusok 4,5 és 8 hónapos AIDS-es csecsemõk fatális adenovirus infekcióját írták le, melyet elektronmikroszkópos vizsgálatokkal igazoltak.

Egy TNF-alfa és IL-6 termelõdést gátló és anti-HIV hatásával rendelkezõ japán szer, a vesnarinone thailföldi betegeknél emelte a CD4+ limfociták számát és javította a páciensek klinikai állapotát.

Ellentmondásos eredményeket közöltek tünetmentes vírus fertõzöttek havonta két alkalommal történõ plazma-ferezisérõl, melyet csökkentették a vérben keringõ antitestek mennyiségét.

Nagyon sok elõadás, illetve poszter foglalkozott a Thailföldön gyakori Penicillium marneffei gombák okozta opportunista fertõzések ketokonazole, fluconazole, illetve amphotericin B kezelésével.

Összességében úgy tûnik, hogy Ázsia gazdaságilag, iparilag rohamosan fejlõdõ és modernizálódó országai nem tudnak megbirkózni azzal a kihívással, amit a vallási és kulturális zárkózottság, valamint az urbanizáció és szabadosig ellentétu jelent számukra. A kutátkeresés során egyre problémákkal tíncs idõ és energia foglalkozni (kórnyesetszennyezés, egészségmegõrzés, prostitúció, kábítószer), így ezek szervos részivé válnak a társadalmi berendezkedésnek. Az elteltt tíz évben a szakemberek nem

fordítottak kellõ figyelmet az AIDS terjedésére, és így valószínûleg az ezredfordulóra Ázsia a legfertõzöttebb kontinenssé válik.

- 42 olvasás

A HIV-1 Tat és gp120 szenzitizálja a T sejteket a CD95 által mediált apoptosis iránt

Cikk: Westerndorp M.O. és mtsai. - Nature, 375, 497, 1995.

A CD4+ sejtek számának fokozatos csökkenése, mely a HIV-fertõzés progresszziójának legjellemzõbb markere, a legújabb vizsgálatok szerint elsõsorban e sejtek apoptosis (programozott sejthalál) útján való gyorsuuln pusztulásának tulajdonítható. Azonban ma sem ismerjük pontosan ennek a folyamat apoptosisnak a molekuláris mechanizmusát. A korábbi vizsgálatok alapján valószínûnek látszik, hogy a HIV-1 két proteinje, a Tat és a gp120 is részt vesz ebben a folyamatban. A T sejt receptorok stimulálása is apoptosishoz vezet. A legújabb kísérleti eredmények alapján ebben esszenciális szerepet játszik a CD95-el jelzett, a T sejtek felszínén is megtalálható APO-1/Fas receptor.

Szerzõk azt vizsgálták, hogy a HIV-1 Tat fehérjénje hogyan befolyásolja a T-sejt receptorok anti-CD3 antitestekkel való stimuláláskor kiváltott apoptozist. (A CD3 fehérje aminosavláncai a T sejt receptor részét képezik) A Tat már igen alacsony, nanogrammos koncentrációban is jelentõsen megnövelte az anti-CD3 okozta apoptozist mind sejtvonalakon, mind pedig a perifériás vérbõl származó aktivált T sejtekben. Ha az aktivált T sejteket CD4+ és CD8+ frakciókra választották szét az anti-CD3 és a Tat hozzáadása elõtt, a Tat apoptozist fokozó hatása mindkét frakcióban érvényesült. Mivel a HIV-fertõzöttekben a CD4+ sejtek száma csökken, a CD8+ sejtek azonban nem, a szerzõk a továbbiakban azt vizsgálták, hogy a Tat befolyásolja-e azokat az ugyancsak apoptozishoz vezetõ folyamatokat is, amelyek elsõsorban a CD4+ sejtekben mennek végbe. Ehhõl a célból perifériás vér mononuclearis sejtjein anti-CD4 ill. rekombináns HIV-1 gp120 segítségével keresztkötõdések és így stimulálták a CD4 receptorokat. Egyes kísérletekben a T sejt receptorokhoz kötõdõ és a T sejteket erõsen aktiválló staphylococcus enterotoxin szuper-antigént is adtak a rendszerhez. Ilyen körülmények között az 1 m g/ml koncentrációban adott Tat fehérje elsõsorban a CD4+ sejtek apoptozisnal történõ pusztulását fokozta.

A következõ kísérletben szerzõk azt vizsgálták, hogy milyen mechanizmus útján fejti ki a Tat apoptozist fokozó hatását. Bizonyították, hogy a Tat jelenlétében mind az anti-CD3, mind pedig az anti-CD4 által stimulált T sejtekben fokozódott a CD95, az apoptozisban esszenciális szerepet játszó receptor expressziója. Továbbá a Tat fehérje apoptozist növelõ hatását jelentõsen gátolni lehetett anti-CD95 antitest segítségével. Ezek az eredmények arra mutatnak, hogy a Tat elsõsorban a CD95 expresszió fokozása útján fejti ki a stimulált T sejtek apoptozisát növelõ hatását.

Egy következõ kísérletben már az in vivo viszonyokat igyekszetek a szerzõk modellezni. A H9 jelzésû T sejtvonalat úgy fertõztek HIV-vel, hogy az aktívan vírust termelõ sejtek arányszáma 0,8-3,0% között legyen. Anti-CD3 hozzáadása után a sejtek 15% a apoptozis révén elpusztult, tehát az ilyen úton elpusztult sejtek mennyisége a produktívan fertõzöttekét 4-10-szeresen meghaladta. E kísérletben is jelentõs mértékben gátolni lehetett az apoptozist anti-CD95 és anti-Tat antitestek segítségével.

Végül arra a kérdésre keresték a szerzõk választ, hogy in vivo létrejöhet-e olyan Tat koncentráció, amely kísérleti rendszerükben fokozta a T sejtek stimulációja által okozott apoptozist. Igazolták, hogy a 33 virográll HIV-szeropozitív egyénbõl származó szérummintra körülõ 12-ben ugyanolyan Tat koncentráció volt jelen, mint amilyent a fertõzõtt H9 sejtek felülúszójában lehetett mérni. Ez az adat alátámasztja Emsoli és mtsai (Nature 371, 674, 1995) legújabb eredményét, mely szerint a HIV-szeropozitív egyének nem-fertõzõtt sejtjeinek egy részében is kimutatható a Tat fehérje. Különösen magas Tat és gp120 koncentráció várható a HIV-fertõzöttek nyirokszemõben, ahol a legnagyobb mennyiségben találhatók meg a produktívan fertõzött sejtek.

Szerzõk adatai igazolják, hogy a Tat fehérje - a CD95 apoptozis receptor expressziójának növelése révén - jelentõs mértékben képes fokozni a T sejt, vagy CD4 receptorokban keresztül stimulált CD4+ sejtek apo-ptozisát. A Tat hatása a HIV-vel nem fertõzött sejte-ken is érvényesül. E folyamat valószínûleg körzemõ-kédik a HIV-fertõzöttek CD95 receptort is hordozó CD4+ sejtjeinek fokozatos depletõzõjában. E folyamat részletesnek további tisztázása és a CD95 mediált apoptozis esetleges

gátlószereinek megtalálása újabb terápiás lehetõségeket kínál HIV-fertõzõeiben.

- 41 olvasás

A HIV-betegség viro-immunopathogenesise: terápiás vonatkozások

Cikk: Andrieu J.M. és Lu, W. - Immunology Today 16, 5, 1995.

Szerzők az 1994 júniusában Párizsban "Cellularis Approaches to the Control of HIV Disease" címen tartott nemzetközi szimpozium anyagát ismertetik. Alapgondolatuk a következő- az elmúlt évtizedben a HIV-terápia elsősorban az antivirális gyógyszerek alkalmazásán alapult. E szerekkel szemben azonban rövid idő alatt rezistencia fejlődik ki, ezért a velük végzett kezelés csak átmeneti javulást eredményez és a betegek életét csak kevésssel képes meghosszabbítani. Másrészt egyre több olyan adat gyűlik össze, melyek szerint a HIV-fertőzött betegek aktivált immunsejtjei apoptózis révén pusztulnak el, és a jelenségnek nagy szerepe lehet a CD4+ sejtszám fokozatos csökkenésében.

Összefoglaljás az immunrendszer aktivációja és a betegség progressziója között
Angol és amerikai szerzők adatai szerint pozitív korreláció mutatható ki a HLA-DR és a CD25 CD4+ T sejt aktivációs markerek és a betegség súlyossága között, az extrém mértékű T sejt aktiváció pedig T sejt anergiával és apoptózissal jár együtt. A HIV azonban az anergiás T sejtekben is képes replikálódni. Az immunaktivíció káros hatását jól mutatja az a megfigyelés, amely szerint a pneumococcus vakcina beadása által okozott aktiváció a HIV vírus mennyiség átmeneti növekedéséit idézi elő a HIV-fertőzöttekben.

A HIV-betegség immunpathogenesise.
A neves svájci immunológus, R.M.Zinkernagel foglalta össze a szimpozimson azokat az adatokat, melyek szerint a HIV-betegség progressziójában az autoimmun folyamatok, a CD4+ T sejtesnek, ill. a monocytáknak és macrophagoknak a HIV-specifikus cutotoxicus T sejtek által elölésére pusztulása kulcsszerepet játszik.

A HIV betegség virális pathogenesise
Angol szerzők, egér-modellt használva, arra a feltételezésre jutottak, hogy a retrovírusok képesek megváltoztatni egy, Fas-nak nevezett apoptosis antigén ill. ennek ligandjának expresszióját T sejtekben. A fokozott expresszió drámaian megnövelheti e sejtek apoptózisát. A Fas antigén fokozott expressziója a HIV-fertőzöttek CD4+ és CD8+ sejtjein is kimutatható és az expresszió mértéke szoros összefüggést mutat a sejtek apoptozis által okozott pusztulásának mértékével az in vitro tenyésztés során. Bár az in vitro észlelt T sejt apoptózis és a betegség progresszója közötti összefüggésre vonatkozóan ellentmondó adatokat közöltek a szimpozimson, a Fas expresszió hatása in vivo is észlelhető volt- szoros negatív korreláció volt kimutatható a Fas expresszió mértéke és a CD4+ sejtszám között a HIV betegekben.

Az apoptózisnak in vitro és in vivo valószínűleg több faktor is felelős: fokozott apoptozist idéztek elő maga a HIV, a gp120 és a CD4 receptorok kölcsönhatása, a CD4 receptoroknak a gp120 és a gp120 ellenanyagok által előidézett keresztkötése, és a HIV egy un. szuperantigénje is. Francia szerzők, Ameisen és Lu adatai szerint a HIV betegség előrehaladott stádiumában észlelhető T sejt anergia két folyamat eredménye: a) a funkcióképes CD4+ T sejtek virus okozta deletációja, és b) a HIV-fertőzött macrophagok IL-12 termelődésének csökkenése, melynek következtében nem képződnek újra a TH1 sejtek a TH0 sejtek accumulációja valóban ki is mutatható a 200/ul-nél kisebb CD4+ sejtszámu betegek vérében.

Terápiás vonatkozások
A fenti adatok összessze arra mutatnak, hogy mind a HIV vírusgatogen hatása, mind pedig egyes immunpathológiai folyamatok szerepet játszanak a CD4+ sejtek destrukciójában. Ha a cytotoxikus T sejtek valóban közreműködnek az apoptosis indukálása révén a CD4+ sejtek destrukciójában, akkor az apoptosis gátlás terápiásan is hasznos lehet. Másrészt a sejtaktivációt csökkentésének kettős hasznu is lehet: csökkentheti mind a vírus-replikációt, mind a HIV-replikáció által előidézett apoptozist. A táblázkonis megvitatták az apoptosis-gátló és sejt-aktivációgátló szerek alkalmazhatóságát. Két ismert immunszuppresszív szerről, a cyclosporin A-ről és az FK506-ról is bizonyították, hogy gátolja az apoptozist. E mellett a new york J. Luban kimutatta azt is, hogy a cyclosporin A in vitro meggátolta egy sejtfehérje, a cyclophilin A beépülését a HIV virionokba a fertőzött sejtekben és így gátolta a vírus-replikációt is.

Klinikai adatokat is ismertetnek a szimpozimson. Így francia szerzők, R.Levy és mtsai 27 tünetmentes HIV-beteget (CD4+ sejtszámuk 300-600/ul között volt) átlagosan 11 hónapig kezeltek 7.5 mg/kg cyclosporin A-val. A betegeket átlagosan 67 hónapig követték nyomon. A cyclosporin A kezelés alatt a betegek CD4+ sejtszáma stabil maradt, majd ennek abbahagyása után a szokásos mértékben (50 sejt/ul/év) csökkent.

A cyclosporin A-hoz hasonlóan a glycocorticoidokról is beírták, hogy meggátolják az érett T sejtek aktiváció ill. HIV által előidézett apoptozisát. Ebből a megfigyelésből kiindulva kezdtek el 44 tünetmentes HIV-fertőzöttben Andrieu és mtsai a glycocorticoid terápia alkalmazásának kipróbálását. A kezelés megkezdésekor a betegek CD4+ sejtszáma 200-799/ul volt. Hat hónapon keresztül napi 0.5 mg/kg, majd további 6 hónapon át napi 0.3 mg/kg prednisolonnal kezelték a betegeket. A kezelésnek

jelentős mellékhatása nem volt, a betegek CD4+ sejtszámában jelentős (medián érték 119 sejt/ul) növekedést, a betegség aktiválásának immunológiai és virológiai markereiben pedig stabilizálódást vagy javulást észleltek.

- 35 olvasás

A HIV-fertőzés génterápiái: ígéret a jövőre

Cikk: Pomerantz, R.J. és Trono, D. - AIDS, 9, 985, 1995

Mivel a jelenleg rendelkezésre álló gyógyszerekkel a HIV-fertőzés kezelésében csak mérsékelt sikereket értek el, az utóbbi időben egyre nagyobb érdeklődés irányul a génterápia felé. A kezdetben a vezetőzfletett anyagcsere-betegségek korrigálására kidolgozott génterápia lehetséges alkalmazási területei ma már kitetejednek a daganatos és fertőző megbetegedésekre is. Az utóbbi betegségek esetében a génterápiával elérendő cél az intracellularis immunizáció. Ennek lényege- egyes sejtek genetikai állományát abból a célból módosítják, hogy bennük nem vagy csak csökkent mértékben menjen végbe egy adott patogén ágens szaporodása

A HIV-betegség terápiájára alkalmas genetikai módszerek
Az idesálo HIV terápia eredményeképpen valamennyi olyan sejt elpusztulna, amelybe a HIV-RNS-ről készült DNS-provírus beépült. Valószínűleg ezt a célt sohasem sikerül majd elérni, reálisabb célkitűzésnek látszik olyan genetikai eljárások alkalmazása, amelyekkel meg lehet akadályozni a vírus terjedését a szervezeten belül. Ennek elérése céljából a szervezetből kivett sejtekbe különböző vektorok segítségével olyan génszekvenciát juttatnak, amely gátolja egy adott patogén ágens szaporodását, majd az így kezelt sejteket visszajuttatják a szervezetbe. Ezen az un. ex vivo eljáráson kívül ebvlegy lehetséges egy olyan megoldás is, amelynek során a vektorokhoz kötött gént a vérbe juttatják be és a szervezeten belül megy végbe ennek beépítése a különböző sejtekbe.

Vektorokat leggyakrabban különböző fertőző mikro-organizmusokat, ezek közül is elsősorban a állati retro-vírusokat alkalmaznak. A legtöbb génterápiás kísérletben egy defektív állati retrovírust, a murin leukosmia vírust használták. Újabban terjed az adenovírus és az adeno-asszociált vírus vektorok használata is. Végül olyan eljárásokat is kidolgoztak, amelyek fizikológiás membránfúziú útján (liposomák) vagy mechanikus úton (pneumatikus gén-puska) juttatják be a kívánt gént a sejtekbe.
A HIV-vel szembeni intracellularis immunizáció céljára kétféle eljárást fejlesztettek ki, az egyik proteineket, a másik RNS-t alkalmaz a vírusgátlás céljára. (Táblázat)

A HIV-1 fertőzés génterápiájára alkalmazható eljárások

Fehérje-alapú
Transzdominánsan negatív mutáns fehérjék
Gag
Env
tat
Rev
Intracellularis egyláncú variábilis antitest fragmentumok
Anti-envelope
Anti-Rev
Ősgyökös konstrukciók
Difteria toxin
Herpes simplex vírus thymidin kináz
Csapda mechanizmusok
Intracellularis CD4
Vírus-specifikus inhibitorok
Vpr-toxin kimérák
RNS-alapú
Antisense
Molekularis csalétkek
Polytranszaktivációs response element
Poly-Rev response element
Ribozimek
Kalapácsfej
Hajtű
A Protein-alapú anti-HIV génterápia
A vírus génterméseik domináló mutánsai
Az ilyen génterméseik által kódolt fehérjék interferálnak az eredeti fehérje funkcióival, mivel a mutáns fehérje és az eredeti proteinek kötődésének eredményeképpen funkciókiépítésen multimerek keletkeznek. Egy másik lehetőség az, hogy a mutáns gén által kódolt fehérje nem kötődik ugyan a vírus proteinhez, de vesiklkodik ezzel a csak korlátozott mennyiségben rendelkezésre álló kofaktorokért, vagy szubszitrátokért. Mind egyes strukturális (gag, env), mind pedig a regulátor géneknek (tat, rev) elkészítették a transzdominánsa negatív variánsát.

Egyláncú antitestek és más módosított cellularis faktorok
Ilyen fragmentumokat az antitestek antigén-kötő régójából lehet előállítani, és stabilan expresszáltatni lehet egyes sejtekben. A Rev-ellenes egyláncú antitest megakadályozza a Rev regulátor fehérje bevándorlását a sejtmagba, és emiatt elmarad a HIV késői génjeinek az expresszója. Az env-ellenes intracellularis antitestek pedig az endoplasmás reticulumban ejtik csapdába az env fehérjéket, és ezáltal szignálkánsan csökkentik a sejtekből kikerülő vírusok infektivitását.
Indukálható toxikus fehérjék
Ezeek az eljárásnak az a célja, hogy a fertőzött sejt meg azokít elpusztuljon, miáltt jelentős mennyiségű vírust termelne. A sejthe toxikus fehérjéket, pl. a herpes simplex vírus thymidin kináz enzimjét vagy a difteria toxint kódoló gén-szkvenciákat juttatnak. Ezek azonban csak akkor lépnek működésbe, ha a sejtben megindul a HIV lat fehérje szintézése. A toxin termelődésének megindulása után a sejt gyors ütgyfllosnigo következik be.

B. RNS alapú génterápia
Ribozimek
A ribozimek speciális rövid RNS molekulák, melyek két doménből állnak. Az egyik domén egy specifikus RNS molekulát ismer fel, a másik domén pedig ennek hasítását katalizálja. Két különböző prototipus molekulából (kalapácsfej, hajtű) származó anti-HIV ribozimet fejlesztettek ki, melyek a vírus genom különböző részeit ismerik fel, és így különböző mértékben gátolják a vírus replikációt. A ribozimek azért lehetnek értékes eszközei az anti-HIV génterápiának, mert mind a sejtbe bekerülő vírusok RNS-át, mind pedig az újonnan átíródó vírus mRNS-t hasítani képesek.
Antisense RNS

Az antisense RNS molekulák olyan oligonucleotidok, melyek fölépítése a vírus egyes fehérjéit kódoló RNS vagy a DNS provírus egyes szekvenciáihoz vinonyítva komplementerek. Így képesek a HIV-1 RNS egyes részeihez kötődni, ill. a provírus kettős DNS láncához harmadik láncként fiuálódni, és ezáltal gátolni a retrovírusok replikációját. Ilyen antisense molekulákat dolgoztak ki a tat, rev, gag gének, a tat és rev gének által kódolt fehérjék kötőhelyei (TAR, RRE), és az un. LTR (long terminal repeat) ellen. A technika alkalmazása azonban számos nehézséghez (a sejthe juttatás problémái, escape mutánsok keletkezése) tilkozik.

RNS csalétkek
Az eljárás alapja, genetikai úton a sejtben megalévelik az olyan RNS részeknek (pl. TAR, RRE) a mennyiségét, amelyhez a regulátor gének fehérjéi kötődik a természetes fertőzés során, megakadályozva ily módon, hogy a tat, ill. rev gének termékei a természetes targetjükhez kötődve megindítsák az új vírusok replikációját a fertőzött sejtekben.
Az anti-HIV génterápiával kapcsolatos általános problémák
A fehérje-alapú génterápiás eljárások fő nehézsége az immunválasz kifejlődése, ill. az idegen fehérjék toxicitása. Újabban lehetőség nyílik az immunválasz kifejlődésének gátlására.
Az RNS-alapú anti-HIV génterápia esetében immunválasz kiaiakulásáról nem kell tartani, azonban fennáll annak a veszélye, hogy a ribozimek, ill. az antisense molecselőtik egyes normál sejtfunkcióikat is megnavarnak.

2. A vektorokkal kapcsolatos problémák
A leggyakrabban alkalmazott, defektív retrovírus (MLV) vektorok esetében nem zárható ki teljes biztonságnál fertőző MLV vírusok keletkezése, ill. az, hogy a vektorok a genom olyan részeibe épülnek be, ahol ennek hatására egyes fontos gazdasejt-gének expressziója elvnagy funkciója károsodik. A retrovírus vektorok használatát korlátozhatja arányfag gyenge hatékonyságuk is. Mivel csak a vektorok csak az osztódó sejtekbe képesek beépülni, és a szervezetben a HIV fő reservoárja a non-proliferáló CD4+ lymphocyták és a monocyták/macrophagok, az MLV vektorok használata az anti-HIV génterápia céljára erősen megkérdőjeleződik. Ezért felmerült a non-proliferáló sejtekbe is bejutni képes defektív lentivírusok, elt defektív HIV-vektorokat való felhasználása is. Az adenovírus-asszociált vírusok vektorokat való alkalmazása mellett is az szól, hogy nyugszi sejteket is megfertőznek, és az, hogy genomszékmet csak néhány kópia vektor képes beépíteni, ezért csökken a cellularis gének funkciója megzavarásának veszélye is. A jövő valószínűleg a non-fertőző vektorok, legiglabban a HIV génterápia területén is érték már el nikrosportkiutálkával való génátvitel segítségével pozitív eredményeket.

Egyéb potenciális nehézségek
Az eddig alkalmazott génterápiás protokollok az ex vivo megközelítésen ,hehát a genetikailag módosított saját sejtek visszajuttatásán alapul a szervezetbe. Ennél sokkal egyszerűbb megközelítésnek látszik az in vivo génterápia, amikor a vektor magába a betegbe juttatják be. Azonban ehhez az eljáráshoz olyan vektorok szükségesek, amelyek a szervezeten belül képesek egyes sejttípusokat megtalálni és szelektíve megfertőzni. Történtek már próbálkozások ebben az irányban is.
Az ex vivo megközelítés esetén kétségtelenül a csontvelőből, ill. a perifériás vérből származó CD34-pozitív őssejtek lennének az ideális targetsejtek, mivel ezeknek a sejteknek genetikai módosítás utáni visszajuttatása után olyan utódsejtek keltkeznének a szervezetben, melyek rezistensek a HIV-fertőzésre. Ebben az irányban számos ígéretes kísérlet folyik.

Végül felmerülnek más, elméletileg lehetséges veszélyek is. Így nem lehet kizárni a kemoterápiához hasonlóan a génterápiára rezistenes escape-mutánsok keletkezését, ill. a csak részlegesen gátlási HIV-replikáció miatt a fertőzött sejtben accumulálódó HIV-fehérjék káros hatását sem.
Konklúziók
Az anti-HIV génterápia fokozatosan válik elméleti lehetőségből gyakorlati eszközzé, már több eljárás esetében indultak meg fázis 1. vizsgálatok Valószínűleg a HIV-fertőzöttben szülelett ejutsütöttek esetében lehet majd a génterápiát a legnagyobb sikerrel alkalmazni, mivel nálunk sokszor még a fertőzés diszszeminálódása előtt lehetne a terápiát megindítani, ellebsorban a kóldúkvérben nagyszámban előfordudó CD34-pozitív őssejtek ex vivo kezelése útján.

Bár az effektív anti-HIV génterápia kidolgozásához még számos jelentős akadályt kell legyőzni, az eddigi gyors haladás reményt ad arra, hogy ez sikerülni fog. Biztosyos az is, hogy a gyógyszeres kemoterápia kombinálható lesz a génterápiás eljárásokkal.

- 44 olvasás

A HIV-fertőzés és más, a transzplantációval átvihető vírus infekciók előfordulási gyakorisága szerv- és szövetdonorokban Franciaországban

Cikk: Sellami, F. és mtsai - J. AIDS 7, 874, 1994.

Mivel a HIV, hasonlóan a hepatitis B és C vírusokhoz, átkerülhet a szerv- és szövetdonorokból a recipiensekbe, Franciaországban is rutinszerűen vizsgálják ezeket a donorokat e vírusmarkerekre. Szerzők célja az volt, hogy meghatározzák a HIV és más vírusfertőzések gyakoriságát a 41 hónap alatt rutinszerűen elvégzett vírus-szerológiai vizsgálatok feldolgozása útján. A vizsgálatot Párizs kórzetében végezték, amely Franciaország HIV-vel erősen fertőzött területei közé tartozik. A szerzők az egyetlen olyan laboratórium munkatársai, amely a storpile vizsgálatokra szakosodott, a laboratórium végzi a párizsi régióban a szervualók 73%-ának vizsgálatát.

1462, szerv- vagy szövetdonorokból származó szérumminták vizsgálatak 1991. január 1. és 1993. május 31. között. A HIV teszttet két szűrőrendszerrel (Biotest és Abbott gyorstesszt) végezték, a verifikációhoz Western blotot használtak. A mintákat megvizsgálták még HIV-1 p24 antigénre, HTLV UII és anti-HCV ellenanyagra, HBsAg-re, anti-HBc-re és CMV ellenanyagokra jelenlétére.

Eredmények
Az 1990 és 1993 között vizsgált 1462 szérumminta közül 27 (1,8%) bizonyult vertifikáltan HIV-szeropozitívnak. HIV-1 p24 antigént 4 mintában találtak, mindegyikben jelen volt a HIV-antitest is. A 27 verifikáltan HIV-szeropozitív minta közül 14 (52%) pozitívnak bizonyult más olyan vírusmarkerekre (anti-HTLV UII, HBsAg, anti-HCV) is, melyek a szervek átültetését a francia törvények szerint kizárják.

A potenciális szerv- és szövetdonorokban évdell 1,8%-os HIV prevalencia igen magasnak tekinthető, különösen, ha a vérzádékban nyert adatokhoz hasonlítjuk ezeket. 1992-ben a párizsi régióban csak a véradók 0,028%-a bizonyult vertifikáltan HIV-szeropozitívnak. Az is valószínűnek látszik, hogy a HIV-fertőzöttek valódi száma a szerv- és szövetadók közöttt még magasabb, mint amelyet a fentt adatok mutatnak, mert a vérvétel előtt a potenciális donor vérében a beadott sok infuzió és transzfúzió következtében az ellenanyagok felhígulnak, és nem lehet kizárni az újonnan fertőzöttet, de még szeronegatív (alilak pertidoban lévő) szervualók létezését sem. A vérzádékkal szemben, akiket életmódjukról, az esetleges rizikófaktorok jelenlétéről rendszeresen kikérdeznek, a potenciális szerv- és szövetadók esetében az az eljárás legtöbbször nem vihető keresztül, mert a betegek éntudatlanak vagy kitérkadaj halottak.

A fentt megfontolások miatt, azt is figyelembe véve, hogy egy HIV-fertőzött szervualó több recipienst is megfertőzhet, a szerzők fokozott óvatosságot ajánlanak a szerv- és szövetadók vizsgálatánál. Ezért indokoltnak tartják párhuzamosan két enzimimmuno-assayvel történő HIV-ellenanyag vizsgálatot és javasolják a p24 antigén vizsgálat egyidejű elvégzését is. Ők jelen anyagukban nem találtak ugyan p24 pozitív, de HIV-szeronegatív donort, de idéznek egy olyan - egy másik párizsi laboratóriumból származó - eredményt, amely szerint egy szervdonor esetében csak a p24 vizsgálat akadályozta meg a HIV-fertőzött szerv átültetését.

Más szerzőkhez hasonlóan szerzőink felhívják az olyan szervtranszplantáció, szervtranszfúziók veszélyeinek felhívásra, és az esetleg fertőzöttett recipiensek szérumok párhuzamosak megvizsgálása céljából.

- 40 olvasás

A HIV-teszt eredménye, a partner notifikáció és a személyes életvitel

Cikk: Watters J.K. - Lancet, 346, 326, 1995.

Szerző bevezetésként egy nemrégiben a New York Timesben megjelent, egy AIDS aktivista által írt cikket idéz. E cikk szerzője, Michelangelo Signorile hangsúlyozza a HIV-fertőzött egyének felelősségét arra vonatkozóan, hogy szexuális partnereiket fel kell világosítaniuk HIV-fertőzöttségükről. Kritizálja a jelenlegi AIDS prevenciós programokat, amelyet az új HIV-infekciók megakadályozásának felelősségét egyoldalúan a még nem fertőzött HIV-szeronegatív partnerre hárítják.

A Lancet-közleménye szerzője, Watters úgy véli, hogy igen sürgősen újra kell gondolni az AIDS prevenció prioritásait és javítani kell a beavatkozások hatékonyságát. Példaként idézi egy , a közelmúltban 425, 17-22 éves San Franciscóban és környékén élő homoszexuális és biszexuális férfi körében végzett felmérés eredményét. A vizsgálatok 9,4%-a HIV-szeropozitívnak bizonyult, és igen gyakori volt a kockázatos magatartás: a megkérdezettek 32,7%-a vett részt kondomhasználat nélküli anális közösülésben, és 11,8%-uk használt *iv.* kábítószert a felmérést megelőző 6 hónap során. Ugyanakkor a HIV-szeropozitívnak bizonyuló fiatal férfiak 70%-a nem tudott fertőzöttségéről!

Különösen súlyos a helyzet az afrikai-amerikai és a hispán lakosok között, mivel az új HIV-fertőzések zöme mind a homoszexuális férfiak, mind pedig a nők és gyermekek között elsősorban a két etnikai csoport, különösen a leggyakrabban az afrikai-amerikaiak körében fordulnak elő.

Igen lényeges lesne, hogy a HIV-fertőzöttek felvilágosítsák partnereiket fertőzöttségükről. Ez azonban az ellentétes társadalmi környezet, a kulturális és psychés akadályok és a félelemérzet miatt legtöbbször komoly nehézségekbe ütközik. Ezért nem igazán várható el, hogy a HIV-szeropozitív személyek felfedjék fertőzöttségüket szexuális, vagy a velük közös fecskendőt és tűt használó kábítószerező partnerek előtt.

A megoldás a kontaktus-kutatási és partner-notifikációs programok bevezetése lehet. Az ilyen programok azonban szenvedélyes vitákat váltottak ki, amelyek során két elv: az emberi jogok, ill. a közegészségügy kötelezettsége a kockázatnak kitett egyének védelmére áll egymással szemben. Az értelmiek azért is idegenkednek ezektől a programoktól, mert nem biztosak abban, hogy az igért titkosságot valóban betartják. E programok drágábbak és bevezetésük is nehezebb, mint a felvilágosításon alapuló prevenciós programok.

Ugyanakkor az utóbbi időben egyre több olyan vizsgálat eredménye látott napvilágot, amelyek bizonyítják, a szexuális és kábítószerező partnerek felkutatása hatékony módja a korábban nem diagnosztizált HIV-infekciók identifikálásának, és ezáltal a HIV szexuális és vertikális terjedése megelőzésének. A CDC becslése szerint 100 újonnan identifikált HIV-fertőzöttre számítva 20 új infekciót lehet elkerülni a titkosság szigorú betartásával végrehajtott partner-notifikációs programok, ill. az ezekot együtt végzett HIV-tesztelés és tanácsadás révén. A CDC szerint ily módon 1 USD befektetésével 20 USD takarítható meg a társadalom számára.

Watters szerint ezért célszerűnek látszik a partner-notifikációs programok kitetjesztése, elsősorban azokban a közösségekben, ahol a HIV-fertőzés incidenciája a legmagasabb. E programok szervezésénél azonban figyelembe kell venni azokat a társadalmi hatásokat, amelyeket az ilyen programok kiválthatnak, és védeniük kell a résztvevőket a pszichés és fizikai ártalmaktól.

- 36 olvasás

A Kaposi-sarcomával asszociált herpesvirusnak a HIV-fertőzött betegek perifériás vérében való kimutatása és a Kaposi-sarcoma kifejlődése közötti kapcsolat

Cikk: Whitby D és mtsai - Lancet, 346, 799, 1995

1994-ben közölték először Chang és mtsai (Science 266, 1865), hogy az AIDS-szel kapcsolatos és a "klasszikus " Kaposi-sarcomás (KS) betegek laesióiból vett biopsziás min-ták túlnyomó többségében egy új herpesvírusnak megfelelő DNS szekvencia mutatható ki. A vírust provizórikusan KS-hez asszociált herpesvírusnak (KSHV) nevezték el. Szerzők azt vizsgálták, hogy a KSHV oka-e a KS-nak vagy csak (több más herpesvírushoz hasonlóan) szélesebb körben elterjedt és csak un. " passenger " vírus esetben a laesiókban. 180 HIV-fertőzött egyén és kontrollként 134 egészséges véradó, valamint 26 HIV-szeronegatív carcinomás beteg perifériás vér mononuclearis sejtjeiben vizsgálták PCR módszer-rel a KSHV DNS jelenlétét. A kontrollok egyikében sem tudták a KSHV DNS-t kimutatni. A HIV-fertőzöttek közül 70 volt AIDS-es a mintavétel időpontjában. Közülük 24-nek volt KS-ja. A többi AIDS-esben és a nem-AIDS-es HIV-fertőzöttek egyikében sem találtak KS-át. A KS-oknak 52%-ában, míg a nem KS-oknak csak 8%-ában volt a KSHV a mononuclearis sejtekben kimutatható. A KSHV detektálás gyakoriságo negatív korrelációt mutatott a CD4+ sejtszámmal, tehát az immunszuppresszió fokozódása előnyeiben a KSHV kimutathatóságát.

A legérdekesebb adat a cikkben az, hogy a KSHV jelen-léte a HIV-fertőzött, de a mintavétel idején KS-ban nem szenvedő betegekben előre felszte a KS kifejlődését: a 11 KSHV pozitív beteg közül 5-ben fejlődött ki KS a 30 hónapos követési időszak alatt, a 132 KSHV negatívból viszont csak 12-ben.

Ezek a megfigyelések alátámasztják a KSHV körözső szo-repét KS-ban. A KS gyorsabb progresszió az AIDS-szel asszociált esetekben a klasszikus KS-hoz viszonyítva való-színűleg a HIV-1 tat gén és az immunszuppresszió együttes hatásának tulajdonítható. A HIV+KSHV+ betegek körében, torokváladékban és szájletében is megpróbálták a KSHV-t kimutatni, de ez csupán 1/27 körül, 1/21 torokváladék esetében sikerült, a 18 szájletminta közül pedig egyben sem. Ez a megfigyelés

magyarázza, hogy a KSHV terjedése miért korlátozott a lakosság körében.

- 39 olvasás

A Virogenetics cég kanárihimlõ/HIV vakcinája CTL-t (cytotoxicus T lymphocytákat) indukál

Cikk: AIDS Weekly - August 29, l994, p. l2.

A párizsi Pasteur intézet kutatója, Y. Riviere által a yokohamai X. Nemzetközi AIDS Konferencián ismertetett vizsgálatok szerint a Virogenetics és Pasteur Merieux Connaught cégek által kifejlesztett vakcina stimulálja a vírus-specifikus cellularis immunválaszt emberekben. A vakcinát rekombináns úton állították elő, úgy, hogy a kanárihimlő vírusba beépítették a HIV MN törzs gp160 fehérjéjének a génjét. Mivel a madárvírus emberekben szaporodni nem képes, biztonságosnak tekinthető. A kanárihimlő vektor ugyanakkor képessé teszi azokat a sejteket, amelyekbe bekerül, hogy HIV antigéneket expresszáljanak, amelyekből várható, hogy a HIV-specifikus CTL-ek termelődését stimulálják. Az I fázisú, a HIV-szeronegatív Önkéntesekben végzett klinikai kipróbálás szerint a vakcina biztonságos és immunogén. Az oltottak egy hónapos időközzel két kanárihimlő/HIV oltást kaptak, majd a 3. és 6. hónapban a HIV LAI, ill. MN törzseinek megfelelő rekombináns gp160 oltóanyaggal végezték a

booster immunizálást. A 17 vakcinát kitevő 7-ben (41%) specifikus HIV-ellenes cytotoxicus T lymphocyta aktivitást mértek 2, 4, 7 és 12 hónappal az immunizálás után.

- 35 olvasás

A fertőzések kumulativ száma megközelíti a 20 milliót

Cikk: Global AIDS News 1995, No.1, p.5.

A WHO Globális AIDS Programjának 1995 januárjában közzétett becslése szerint kb. 2,5 millió ember fertőződött meg a HIV-vel 1994-ben. Ezekkel együtt a HIV-fertőzöttek kumulatív száma 19,5 millióra emelkedett a világon, a fertőzöttek közül 1,5 millió a gyermek.
Még ma is Afrikának a Szaharától délre fekvő részét sujtja a legerősebben a HIV járvány, itt a felnőtt HIV-fertőzöttek becsült száma 11 millió. De az arányfag leggyorsabb emelkedést 1994-ben Dél- és Dél-Kelet Ázsiában észlelték, ahol a felnőtt HIV-fertőzöttek száma ebben az évben 2 millióról 3 millióra emelkedett.
Azoknak a fertőzötteknek a becsült száma, akikben a járvány kezdete óta AIDS fejlődött ki, 1994 végére 4,5 millióra nőtt.

Nagyon érdekesnek látszanak azok a longitudinan közzétett adatok, melyek jól illusztrálják a HIV-járvány földrajzi terjedését Dél-Kelet Ázsiában. A HIV-prevalencia a véradók körében a thailföldi Chiang Mai-ban 1988 és 1993 között 1%-ról 7%-ra emelkedett. Ugyanez a trend látszik ismétlődni a kambodzsai Phnom Penh-ben, 3-4 év késéssel (a prevalencia az 1991 évi 0%-ról 1994-re 3,5%-ra nőtt). Az is valószínűnek látszik, hogy néhány év multva hasonló emelkedésnek lehetünk tanúi Vietnamban is.

- 39 olvasás

A humán immundeficiencia vírus átvitel longitudinális vizsgálata heteroszexuális partnereknél

Cikk: de Vincenzi I. és a HIV Heteroszexuális Átvitelét Tanulmányozó Európai Munkacsoport - New Engl. J. Med. 331, 341, 1994.

A kondom-használat jelenleg az egyetlen olyan ismert módszer, amellyel a HIV-fertőzött egyén szexuális partnereinek veszélyeztetettségét csökkenteni lehet. Még sincsenek pontos ismeretünk azonban a kondom hatékonyságára vonatkozóan. Kevés ilyen vizsgálatot végeztek, azok többsége is retrospektív jellegű volt.

Szerzők 8 orszag 10 intézetében ill. kórházában gondozott olyan heteroszexuális párokon végzetek vizsgálatukat, akiknél az egyik partner HIV-szeropozitív, a másik szeronegatív volt. Csak olyan párokat vettek be a vizsgálatba, akik hosszabb ideje stabil szexuális kapcsolatban álltak egymással, de kihagytak minden olyan párt, ahol a szeronegatív partnerről a HIV-fertőzés egyéb ismert rizikofaktorai fennálltak.

A vizsgálatot 1987 és 1992 között végezték, a kettőtartomoknak megfelelő 378 párból 74 nem jelent meg a félévenkénti ellenőrző vizsgálatokon. A 304 pár közül, akikre végül a vizsgálat kiterjedt, 130-an megszakították a szexuális kapcsolatot a vizsgálati periódus alatt, a szeropozitív partner halála, AIDS-essé válása, vagy egyéb okok miatt. Mivel a 130 párból 82 legalább 3 hónapig folytatta a nemi életet a vizsgálat kezdete után, őket is beszámolottták az analízisbe. Így összesen 256 párnál kapott eredményeket dolgoztak fel, akiket átlagosan 20 hónapig követtek.

A 256 pár a kondom-használat szempontjából két csoportra lebetett osztani. 124 pár (48,4%) minden vaginalis és analis kötelezőlés során kondomot használt (állandó kondom-használók), 121 pár (47,3%) nem mindig (61), ill. igen ritkán vagy soha (60) nem használt kondomot (nem-állandó kondom-használók). 11 pár nem volt bajlandó a szexuális szokásaikra vonatkozó kérdésekre válaszolni.

A 124 állandó kondom-használó pár egyetlen HIV- szeronegatív tagjával sem következett be a szerokonverzió, noha összesen kb. 15 000 esetben közösülték a vizsgálati periódus során. A szerokonverzió bekövetkezése valószínűségének konfidencia intervalluma. 0- 1,5/személy-év (a vizsgált személyek száma szorozva a követési időszak években kifejezett időtartamával).

Ezzel ellentétben a 121 nem-állandó kondom-használó pár szeronegatív tagjai közül 12-nél szerokonverzió következett be, amely 4, 8/személy-év (95%-os konfidencia intervallum: 2,5-8,4) szerokonverzió valószínűségnek felel meg. 24 hónap időtartamra számítva, e csoporthan a szerokonverzió kumulatív előfordulása 12,7% volt, Értékes módon (ennek fő oka valószínűleg a vizonyfag alacsony szerokonverzió ráta volt), nem találtak különbséget a férfi és a női partnerek között a fertőződési arányban.

A kötelezőlemel állandóan kondomot használók egy kis csoportja, 39 pár kondom-nélküli orális szexet (fellatio) folytatott a vizsgálati periódus alatt. Az a tény, hogy szerokonverzió a párok esetében sem következett be, arra mutat, hogy az orális szex HIV- átviteli kockázata kisebb, mint a vaginalis vagy analis nemi érintkezésé.

A szerokonverzió ráta néhány tényezi lényegesen befolyásolta. Így szignifikánsan (p<0.02) magasabb volt ez a ráta olyan párokná, akiknél a HIV-szeropozitív partner a betegség előrehaladott stádiumában volt. A nem állandó kondom-használók csoportjában a coitus interruptust minden alkalommal gyakorló párok között szignifikánsan (p<0.02) ritkábban (0%) fordult elő a szerokonverzió, mint azokban, akik ezt a módszert igen ritkán vagy sohase alkalmazták (32,4%).

Megbeszélés
A vizsgálat tanulságait Anne M.Johnson elemzi a lap szerkesztőségi cikkében (A kondom és a HIV átvitel, NEJM 331, 391, 1994). Hangsúlyozza ennek az első jól kivitelezett prospektív vizsgálatnak a fontosságát, mivel az eddigi retrospektív vizsgálatokból származó adatok értékelhetősége sokszor bizonytalan volt. A vizsgálatból három fő következtetés vonható le:

a) Azoknak a pároknak csaknem fele, akik tudták, hogy az egyik partner HIV-fertőzött, az ismételt tanácsadás ellenére is folytatta a nem-biztonságos szexuális életet.

b) Azok a párok is jelentős kockázatnak vannak kitéve, akik használják ugyan a kondomot, de nem minden közösülésüket alkalmával.
c) Az adatok bizonyítják a kondom hatékonyságát, hiszen az állandóan kondomot használók között szerokonverzió nem fordult elő.
Ugyanakkor Johnson azt is hangsúlyozza, hogy el kell, hogy gondolkoztasson minket az a tény, hogy még az európai vizsgálatban részt vevő, állandó tanácsadásban részesülő párok esetében is igen gyakori volt a kondom-használat nélküli nemi érintkezés. Lehetőséget kell arra teremteni, hogy az emberek választhassanak a védekezési módok között. A kondom mellett ezt a célt szolgálhatja az STD-k megfelelő kezelése, a vaginalis microbicid szerek kifejlesztése, a vakcináció és a magatartás megváltoztatására irányuló felvilágosítás-nevelés is. Az utóbbi hatékonyságát azonban ugyanúgy pan szigorban kell kontrollálni, mint a gyógyszeres kezeléseket.

Összefoglalva, az európai munkacsoport tanulmánya alapján ma már biztosabban lehet állítani, hogy a kondom használata valóban életeket menthet meg, de ugyanakkor növelni kell azokat az erőfeszítéseket is, melyek célja új, hatékony stratégiák kidolgozása a HIV-átvitel megakadályozására.

- 48 olvasás

A macacus majmok SIV-fertőzésének megelőzése (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine-el

Cikk: Tsai C-C. és mtsai. - Science, 270, 1197, 1995.

Az aciklikus nucleoside phosphonate analógok a nucleoside természetű reverz transzkriptáz (RT) inhibitorok közé tartoznak. Az eddig használt nucleoside RT inhibitorok, pl. az AZT csak olyan sejtekben képesek vírusgátló hatásukat kifejteni, amelyek képesek a vegyületeket foszforilálási útjára aktiválni. Ezzel ellentétben a nucleoside phosphonate analógok előzetes aktiválást nem igényelnek, ezért többféle fertőzött sejtben is képesek a retrovírusok szaporodását gátolni. E vegyületek egyike, az (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine (PMPA) in vitro kísérletekben a HIV-1 és a SIV hatékony gátlószereinek bizonyult. Ezekenek az eredményeknek az alapján indítottak el szerzők in vivo kísérleteket, amelyekben azt vizsgálták, hogy a PMPA kezelés megtalegyőzi kivédhető-e a SIV-fertőzés macacus majmokban.

A kísérletesket 35, korábban más vizsgálatokhoz még nem használt hosszúfarkú macacus majomban (Macaca fascicularis) végezték. Minden állatot 103 infekciós dózis SIVmac-vel oltottak be. A PMPA-t naponta egyszer adták subcutan, 20 vagy 30 mg/testsúlykg dózisban 4 héten keresztül. Az állatokat 5 csoportba osztották, ebből 4-ben végezték PMPA kezelést, míg az ötödik, kontroll-csoport 10 állata fiziológiás sóoldatot kapott naponta subcutan a fertőzés előtti 48 órától kezdve. A kezelt majmok első csoportját (n=5) 20 mg/kg PMPA-val kezelték a SIV inoculatió előtti 48 órától kezdve. A 2.-4. csoport állatai 30 mg/kg dózisban kapták a szert, a 2. csoporthan (n=10) 48 órával a vírusfertőzés előtt, a 3. csoporthan (n=5) 4 órával, a 4. csoporthan (n=5) pedig 24 órával a SIV inoculatió után kezdték el a kezelést.

Eredmények
A kontroll-csoport mind a 10 állata a vírus beoltása után 3 héttel vírusemiás lett, és a vírusemia a teljes, tíbb, mint egyéves (56 hetes) vizsgálati periódus során fennállt. Mind a sejtmentes, mind a sejtekhez asszociált SIV mennyisége magas volt esokben az állatokban. A SIV-specifikus antitestek már a 3. héten kimutathatóvá váltak, és perzisztáltak az egész vizsgálati periódus folyamán. Az ügyeki nyirokcsomókból vett valamennyi biopszián mintákban ugszolni lehetett a SIV jelenlétét, izolálás, PCR-reakció és immunhisztokémiai módszerek segítségével is. Az állatokban átmenetileg bérkitítések, haemesete és a 20-36. hét között nyirokcsomó megnagyobbodás volt észlelhető.

A kontroll-állatokkal ellentétben, a PMPA-val kezelt egyik állatcsoporthan sem következett be SIV infekció a vírus-inoculatió után, még abban az 5 majomban sem, akiknél az inoculatió után csak 24 órával kezdtek el a PMPA-kezelést. A vírus nem volt izolálható sem a plazmából, sem a fehérvérsejtekből, és SIV-DNS az egész vizsgálat során nem volt az állatok vér mononuclearis sejtjeiben detektálható. A nyirokcsomó biopszián mintákban sem volt jelen a SIV. Egyetlen PMPA-kezelt állathan, egyetlen időponthan sem tudtak SIV-specifikus antitesteket kimutatni. A PMPA kezelésnek nem volt ezen kívül, sem laboratóriumi módszerekkel igazolható mellékhatása. Valamennyi majom egészséges volt az egész vizsgálati periódus során. Az inoculatió utáni 40. héten két állatot vizsgáltak céljából feláldoztak, az autopszián mintákból nem lehetett a leprarákenyelés eljárásokkal sem kimutatni a SIV-et.

Megbeszélés
Az eredmények arra mutatnak, hogy a PMPA az állatok 100 %-ában meg tudta előzni a SIV-infekció kifejlődését, ha a vírus inoculatiója előtt vagy az inoculatió után 24 órán belül megkezdtük a kezelést. Ezek az eredmények lényegesen jobbak, mint azok, amelyeket korábban ugyanezen a modellen más szerekkel kaptak. Például egy másik aciklikus nucleoside phosphonate analóg, a 9-(2-phosphonylmethoxyethyl) adenine (PMPE) előkezelés csak az állatok 83%-ában volt hatásos, és az inoculatió után 5 órával elkezdett PMPE terápia pedig csak 1/5 majomban védte ki a SIV-infekciót. Még rosszabb eredményeket kaptak az AZT-vel, mely 100 mg/testsúlykg dózisban is csak 1/18 előkezelt majomban volt preventíve hatású, és egyetlen olyan állathan sem védte ki a SIV infekciót, amelyeket csak 4 órával az inoculatió után kezdtek el AZT-vel kezelni. Mind a PMPE, mind az AZT-kezelés során észlelték mellékhatásokat bérkitítések, ill. haemato-lógiai elváltozások formájában. Tehát a PMPA lényegesen hatékonyabb a SIV-infekció megelőzésére, és ugyanakkor kevesbé toxikus, mint a PMPE vagy az AZT. Szerzők jelenleg azt vizsgálják, hogy melyik az a legkésőbbi időpont a vírus-inoculatió után, amikor a PMPA még meg tudja védeni a majmokat a SIV-fertőzésétől.

A HIV-szupresszió után AZT-vel végzett profilaktikus kezelés szóles körben elterjedt gyakorlat, noha számos kérdésünk számult be ennek eredményeiknek-jéttl. Jelen vizsgálat arra mutat, hogy a PMPA lényegesen hatékonyabb szer lehet az egészségügyi dolgozók és más, a HIV-fertőzésnek véletlenül kitett személyek megfertőződésének megelőzésére, mint az AZT. Ezenkívül a PMPA igérete szerint használ a már HIV-fertőzöttek antivirális kezelésében, helye lehet a kombinációs terápiás

protokollokban.

- 31 olvasás

A nonoxynol-9 HIV fertőzést megelőző képességének újraértékelése

Cikk: Wittkowski, K.M. - AIDS 9, 310, 1995

Az AIDS prevenció egyik hatékony módja lehet a hüvelyben ható vírusczi szerek alkalmazása. Az ilyen szerekkel szembeni fő követelmények: hatékonyan csökkentse a HIV-átvitel kockázatát, ne legyen kontraceptív hatása, coitus után is alkalmazható legyen, és a különböző típusú szexuális életet élő (egyedülálló, házas, prostituált) nők egyszerűt használhassák. Egy ilyen új szer kipróbálása azonban hosszú éveket vehet igénybe, ezért újra meg kell vizsgálni minden a nők által alkalmazható, és már korábban ismert szer hatékonyságát.

A nonoxynol-9-et (N9) világszerte évtizedek óta használják fogamzásgátlási célokra. A szer néha hüvely-irritációt okoz, ez azonban sokszor fel nem ismert STD következménye, így jelentkezése ellenőrizheti e betegségek felismerését. Az N9 in vitro gátló hatását a HIV ellen sőlecsár 1985-ben bizonyították. Azonban 1988-ban a nairobi prostituáltak vizsgálata során olyan adatokat nyertek, melyek szerint az N9 alkalmazása nem csökkenti, sőt inkább növeli a HIV szexuális átvitelének kockázatát. Jelen cikk szerzője szerint azonban a tanulmány értékelhetőségét bétszegesé teheti az, hogy más módon alkalmazták az N9-et (szivacsba itatva) és a placebot (kúp formájában). Továbbá megfontolásnak is arra mutatnak, hogy a kapott eredmény artefaktumnak tekinthető.

1. A placebo csoportban a nők gyakrabban használnak kondomot.
2. Az N9-el átitatott szivacsok alkalmazásához sokszor nem álltak rendelkezésre megfelelő körülmények (víz), és nem zárható ki, hogy a szivacsokat ismételten felhasználták.
3. A szivacsokból extrém mennyiségű (1000mg) N9 is felszabadulhatott, különösen az ezeket epéjez nap alkalmazó prostituáltak esetében. Egy újabb, 1994-es vizsgálat szerint az N9 valóban in vivo is hatásosan csökkentení képes a HIV-átvitel kockázatát. További matematikai modellek segítségével végzett számítások, és újabban in vivo vizsgálatok is arra mutatnak, hogy az N9 HIV-prevenciós hatékonysága, amennyiben egyszerűen használható módon, pl. kúp formájában alkalmaznák, nem marad el a kondométól.

Szerző ezért azt javasolja, hogy az N9-et, mint a HIV átvitel kockázatát csökkentení képes stratégiák (eszköztár) egyikét alkalmazni kell olyan nők esetében, akik az alábbi feltételeknek megfelelnek:

A fogamzásgátlás a nő részére elfogadható, elő kórsatos.
A nő átlagosan ritkábban közösül, mint egyszer naponta.
Az N9 az adott éghajlaton szobahőmérsékleten alkalmazható, és a szükséges közegészségügyi feltételek (víz) is rendelkezésre állanak.
Az N9 egynaeve alkalmazott mennyisége nem haladja meg a 250 mg-ot.
Az N9-el használó nőket fel kell arról világosítani, hogy hűvely-irritáció fellépése esetén forduljanak orvoshoz.

A világon élő nők jelentős része megfelel ezeknek a feltételeknek, szerző szerint e nőknél az N9 a HIV átvitelét hatékonyan és biztonságosan csökkentheti, ezért a szert nőknek feltétlenül alkalmazni kell.

- 49 olvasás

A primer humán immundeficiencia vírus fertőzés zidovudine kezelésének kontrollált kipróbálása

Cikk: Kinloch-de Loës S és mtsai. - New Engl. J. Med. 333, 408, 1995.

A placebóval kontrollált vizsgálatok egyértelműen bizonyították, hogy a HIV-betegség késői stádiumában adott zidovudine (Retrovir) javolja a betegség prognozisát, és késleltet a halál bekövetkezését. A tünetmentes fertőzöttek zidovudine kezelésének hasznosságát azonban eddig nem sikerült bizonyítani, noha előrelag ez indokolt lenne a vírus igen gyors replikációja miatt (I. Áll 9/1).
A HIV betegség legkorábbi szakasza, a primer fertőzés során a HIV replikációja igen gyors, és együtt jár a vírus disszeminációjával a lymphoid rendszerben belül. Ezt a stádiumot a betegek 50-80 %-ában acut retrovirus syndroma kíséri. Szerzők azt vizsgálták, hogy a primer HIV fertőzés korai zidovudine kezelése kedvezően befolyásolja-e a HIV-betegség további lefolyását. A vizsgálatot több intézményben végzett (multicentrikus), randomizált placebóval kontrollált formában hajtották végre. A korai zidovudine kezelés hatását a klinikai állapot, továbbá az immunológiai és a virológiai markerek alakulása alapján felltik meg.

A vizsgálatba 77, 18 éves vagy ennél idősebb beteget vontak be. Csak olyan betegekről végeztek el a kezelést, akiknél az acut retrovirus syndroma kifejlődése észlelhető volt, és akik a megelőző 3 hónapon belül HIV-infekciónak voltak kitéve. Az acut retrovirus syndroma leggyakoribb tünetei a láz (96%), kiütések (67%), fejfájás (61%), rossz közérzet (61%) és a letargia (61 %) voltak. A vizsgálatban való részvételnek kritériuma volt a p24 antigén kimutathatósága az acut stádium alatt ellenanyag negativitás vagy alacsony antitest titer és bizonytalan Western blot eredmény mellett. A következő vizitek során ezután igazolták a szerokonverzió bekövetkezését ELISA és Western blot vizsgálatok segítségével.

A 77 beteget 8 csoaig 27 egészségügyi intézményben kezelték. A betegeket véletlenszerűen 2 csoportba osztották, 39 kapott zidovudinet (250 mg naponta kétszer), 38 pedig placebót. Az acut retrovirális syndroma időtartama a kezelt csoportban 27,0 ± 3,3 nap, a placebo csoportban 35,4 ± 5.5. nap volt. A vizsgálatot hatóanapos időtartamra tervezték, a zidovudine csoportból 34, a placebo csoportból 29 betegnél sikerült ezt valóban végrehajtani, a többi betegnél kórelőzőkre (10 beteg), ill. artralgia ritkán (4 beteg) szövődmények kifejlődése miatt a kezelést fűtbe kellett szakítani. A kezelés befejezése után a betegeket elemzés kitűhetente, majd háromhavonta, az utolsó két évben félévente ellenőrizték, 19 betegnél ebben az időszakban zidovudine kezelést kellett végezni. A placebo csoport 10 betegében alacsony CD4+ sejtszámok és/vagy p24 antigenaemia (5 beteg), opportunista fertőzések kifejlődése (2 beteg) vagy erős fogyás (1 beteg) miatt, ill. a beteg kérésére (2 beteg kellett a zidovudine kezelést elkezdeni. A zidovudine csoportból 9 betegnél kellett folytatni vagy újrakezdeni a zidovudine terápiát a követési periódus alatt alacsony CD4+ sejtszám és/vagy p24 antigenaemia miatt (7 beteg), ill. a beteg kívánságára (2 beteg).

A tünetek első jelentkezése után a zidovudine csoportban átlagosan 23,9, a placebo csoportban pedig 26,6 nappal kezdték el a kezelést. 43 betegnél lehetett meghatározni a tünetes periódus hosszát a terápia megkezdése után meghatározni, ez nem különbözött a zidovudine csoport (15,0 ± 4,1 nap) és a placebo csoport (15,8 ± 3,6 nap) között.
A követési időszakban a zidovudine csoportból 1 betegben, a placebo csoportból 7 betegben fejlődtek ki opportunista fertőzések, az utóbbi 7-ből 1 AIDS-es lett ennek a periódusnak a során. A zidovudine csoportban hagas leukoplakia fejlődött ki a nyelven, a placebo csoport betegei közül pedig 4 esetben erős candidiasis, 2-ben herpes zoster, 1-ben pedig hagas leukoplakia jelentkezett. Az opportunista infekciók kifejlődésének gyakoriságában a két csoport között erősen szignifikáns (p = 0,009) volt a különbség.

A CD4 sejtek száma is eltérően alakult a zidovudine-el, ill. a placebóval kezelt csoportokban. A vizsgálat kezdetén az előbbi csoportban alacsonyabb volt a CD4+ sejtek száma, mint az utóbbiban. A kezelés első hat hónapjában a zidovudine csoportban a CD4 sejtszám emelkedési tendenciát mutatott havi 8-98 sejt/ml-el szőtt a kezelt betegek sejtszáma, míg a placebo csoportban 12 sejt/ml-es CD4+ sejtszám csökkenést regisztráltak havonta. A kezelés befejezése után mindkét csoportban kb. azonos ütemű CD4+ sejtszám emés következett be.
17 betegben nyomon követték a p24 antigén és a HIV-1 RNS mennyiségét is a véráramában, a két paraméter alakulásában azonban nem észlelték szignifikáns különbséget a két csoport között. Zidovudine rezisztencia a kezelés előtt 6 betegnél volt kimutatható, a kezelés során újabb rezisztens törzsek kialakulását nem észlelték.

A zidovudine kezelés mellékhatásai artralgia ritkán jelentkeztek, 2 betegben hányinger, 1-ben pedig neutropenia kifejlődése miatt kellett a kezelést félbeszakítani.

Megbeszélés
A New Engl.J. Med.-nek az eredeti közleményt kísérő szerkesztőségi cikke (David D. Ho 3lt az idő, hogy korán és erősen támadjuk a HIV-et, NEJM 333, 450, 1995) szerint több új tudományos felfedezés, és a terápiás lehetőségek bővülése is indokolja a kezelés lehető legkorábbi megkezdését a HIV-fertőzöttekben.
a) Az utóbbi néhány év során kimutatták, hogy az újonnan fertőzöttek relatíve homogén HIV-1 populációt hordoznak. Ez az un. palachnyák elfoltznaszl magyarázhatók a fertőzés során a fertőzött partner vírusainak csak egy szűkebb része kerül át a másik partnerbe. Kevesné valószínű, hogy ebben a homogén populációban nagy gyakoriasággal forduljanak elő a különböző gyógyszerekkel szemben eleve rezisztens variánsok.

b) A HIV igen gyorsan és állandóan reglikáldik a szervezetben. Naponta átlagosan 2 milliárd HIV partikula keletkezik, egy típusosan lebejő HIV-infekció 10 éve során kézel 10 billió vírus termelődik. Mivel a HIV reverz transzkriptáz enzimének mutációs rátája hácsosokéét 1:1000-1:10000, várható, hogy igen gyorsan jönnek létre a különböző vírus variánsok. Kínaiyen bizonyítható, hogy néhány év alatt a HIV 10 Kb hosszú genomjának minden poziciójában bekövetkezik mutáció, sőt nem ritkák a kettős mutációk sem. Mivel a monoterápia ezint a vírus már egyetlen mutáció bekövetkezése után is rezisztenssé válhat, a hatásos kezelés csak olyan lehet, amely egyetlen vírus genom több helyén is mutációra kényszeríti a vírust. Ez többféle hatékony antivirális szer kombinált alkalmazásával érhető csak el.

Újabb ismereteink szerint a primer fertőzés egyhónapos időtartama alatt, kb. ugyanannyi vírus termelődik, mint a tünetmentes periódus évei során összesen. Így várható az, hogy a szerokonverzióra periódusban végzett zidovudine kezelés hatása nagyobb lesz, mint azé a kezelésé, amelyet a tünetmentes periódusban végeznek. Ezzel magyarázható, hogy a tünetmentes periódusban végzett zidovudine kezelés általában negatív eredménnyel végződik, semmivel sem hosszabbítja meg tovább a tünetmentes időszakot vagy növeli meg a túlélést, mint az azt megelőző késői kezelett zidovudine terápia. Ezt bizonyítják az un. Concorde vizsgálat eredményei és Volberding és mtsai a NEJM ugyanebben a számban közzétett (333, 401, 1995) legújabb adatai is. Ezzel szemben Kinloch-de Loes vizsgálata szerint a szerokonverzióra időszakban végzett zidovudine kezelés eredményeznek tűnik.

Az antivirális kezelés szerokonverzióra időszakban végzett elvileg az az, hogy a primer fertőzés során a placmában miért magas HIV-1 RNS koncentráció előre jelzi a HIV-betegség késlibb gyorsabb progresszióját. Ha tehát e szakasz idején lecsökkentjük a szervezetben jelenlévő vírus ösz-mennyiséget, ez várhatóan javítja majd a betegség további klinikai lefolyását.
c) Bár a fenti elméleti megfontolások indokolttá teszik a legkorábbi agresszív kezelést, a legutóbbi idegy hiányoztak az ehhez szükséges eszközök. A jelenleg alkalmazott reverz transzkriptáz inhibitorok, a zidovudine, a ddC, ddI vagy a stavudine aránylag kevésné hatékony vírusgátló szerek, amelyekkel a vírusmennyiség a plazmában még egy-tized részére sem csökkenthető le. Újabban azonban olyan proteáz inhibitorokat is kifejlesztettek, amelyekkel a vírus koncentrációt a plazmában egy-ezázad részére is lecsökkenthető, és más hasonló hatékonyságú szerek is rendelkezésre állnak. David Ho szerint, ha Kinloch de-Loes és mtsai egy aránylag kevésné hatékony szerrel is értékelhető eredményeket tudtak elérni, akkor igen jelentős klinikai hatás várható a primer HIV betegség hatékony szerekkel vagy gyógyszer kombinációkkal végzett kezelésétől. Analógiaként kisálkatt a gyermekkori leukaemia és a tuberculosis példája, amelyekben a monoterápia csak átmeneti javulást hozott, és csak az agresszív kombinációs kemoterápia vezetett gyógyuláshoz. Ha optimisták vagyunk - hangsúlyozza David Ho - akkor remélhetjük, hogy ez a megközelítés bebizonyosul válik a HIV-1-el fertőzött betegekben is.

- 36 olvasás

A szexuálisan átvihető betegségek (STD) hatékonyabb kezelésének befolyása a HIV-fertõzés előfordulására Tanzániában: randomizált kontrollált vizsgálat

Cikk: Grosskurth H. és mtsai - Lancet 346, 530, 1995

1994 végére a felszőlt HIV-fertőzöttek becsült kumulatív száma a világon elérte a 18 millót, és ez a szám az ezredfordulóra várhatóan 30-40 millióra nő. Az új infekciók túlnyomó többsége a fejlődő országokban, heterozexuális nemi érintkezés útján történik. A fertőzöttek legnagyobb része Afrikának a Szaharától délre eső részén él. A HIV terjedésének meggátlására különböző prevenciós programokat indítottak el az utóbbi években, de ezek hatékonysága máig sem tisztázott egyértelműen.

Az egyik STD-k is nagy számban fordulnak elő azokban az országokban, ahol a HIV-prevalencia magas, és több olyan adat is rapvilágot látott, amelyek szerint ezek a betegségek elősegíthetik a HIV átvitelét. Ezért a WHO olyan programok indítását javasolta, melyek célja a HIV-járvány terjedésének az egyik STD-k hatékonyabb kezelése révén történő csökkenése. Valószínű, hogy ez lehet a fejlődő országokban a költségvetési képest a leghatékonyabb beavatkozás, ezt a feltételezést azonban eddig nem bizonyították.

Ezekből a megfontolásokból kiindulva indítottak el a szerzők vizsgálatukat, amelyet 1991 november és 1994 december között végeztek Ilcsak-nyugat Tanzániának a Victoria tótól délre fekvő Mwanza nevű régójában. 12 falusi jellegű települést vontak be a vizsgálatba, melyeket páósával csoportosítottak, úgy, hogy az egyes település-párokban a HIV és az STD prevalencia kb. megegyezzen. Ezután véletlenszerűen a település-párok egyikében bevezették a hatékonyabb STD kezelést, míg a másikban erre csak a két évvel később végzett kontroll-vizsgálat után került sor. Mind a 12 településen véletlenszerűen annyi háztartást jelöltek ki, hogy esetéhöl településenként legalább 1000 felnőtt (15-54 éves) kerüljön be a vizsgálatba. Ezután összehasonlították a településeik két csoportjában a HIV prevalencia és incidencia alakulását egy kétéves vizsgálati periódus során.

Az STD-k hatékonyabb kezelésének a lényege a következő volt:
1) A helyiek központjában STD referencia klinikát és laboratóriumot létesítettek,
2) Mind a 6 település egészségügyi központjának személyzete részére e klinikán elméleti és gyakorlati továbbképzést tartottak,
3) A központok részére rendszeresen biztosították az STD-k kezeléséhez szükséges gyógyszereket,
4) Rendszeresen ellenőrizték a központok működését, és
5) Egészségügyi felvilágosító szakemberek egy csapata kereste fel az érintett településeket, ahol informálták a lakosságot az STD-kről, és felvilágosították őket arról, hogy miképpen áll e betegségekket az egészségügyi központokban kezelteni.

Eredmények
Az érintett településekről, tehát a 6 olyanról, ahol bevezették az STD-k hatékonyabb kezelését célzó beavatkozást (a továbbiakban: intervenciós települések), ill. a 6 olyanból, ahol ez nem történt meg (a továbbiakban: kontroll-települések) összesen 12 537 felnőtt vett részt a felmérésen. Ez a véletlenszerűen kiválasztott háztartások felnőtt tagjainak 85%-át képezi. A két település-csoportban a kezelett HIV-prevalencia hasonló volt egymáshoz: az intervenciós településen átlagosan 3,8% (1,8-6,8%), a kontroll településeken átlagosan 4,4% (1,6-8,6%), és hasonló volt a szifilisz előfordulási gyakorisága (átlagosan 8,7 ill. 8,3%) is.

Az STD-k hatékonyabb diagnosztizálását és kezelését sikeresen bevezették mind a 6 településen, a kétéves idő alatt 11 632 STD esetet látták el, kb. 90%-ban volt a terápia sikeres.

A kétéves időszak végén elvégzett ellenőrző vizsgálaton az eredetileg vizsgáltak közül 8845 (71%) vett részt. 14%-uk véglegesen elkóltözött a régióból, 6%-uk éppen távol volt a vizsgálat idején, 2%-uk meghalt, még 8%-uk nem volt elérhető vagy visszautasította a részvételt. A két településcsoportban gyakorlatilag azonos (70%, ill. 71%) volt az utánvizsgálatban való részvételi arány.

A HIV-ellenanyag vizsgálatot mind a két alkalommal, tehát a kezdeti és az ellenőrző vizsgálat során is 8825 esetben végezték el. A 276, már a kezdeti vizsgálatkor is szereppozitívnak bizonyult egyén leszámítása után 8549 kezdetben HIV-szeronegatív egyén (4149 az intervenciós és 4400 a kontroll-települések-ről) esetében tudtak a szerokonverzió bekövetkezését nyomon követni. A kétéves követési időszak során az intervenciós csoportban 48 esetben (1,2%), a kontroll településeken pedig 82 esetben (1,9%) következett be szerokonverzió. Mind a 6 település-pár esetében az intervenciós közösségekben volt a szerokonverzióra arány az alacsonyabb (0,9-1,4%, 0,5-0,8%, 2,6-3,2%, 1,8-3,0%, 0,5-1,5%, 0,7-1,4%). Ha valamenyi, a két csoport között fennálló kisebb különbséget figyelembe vettük és ezekkel korrigáltuk az eredményeket, akkor az intervenciós közösségekben a HIV-szerokonverzió relatív kockázata a kontroll településekhez képest 0,58 (konfidencia intervallum: 0,42-0,79; p=0,007) volt.

Amikor nem de korcsoport szerint analizáltuk az eredményeket, a kontroll településeken a legmagasabb HIV incidenciát a 15-24 éves nők, ill. a 25-34 éves férfiak csoportjában találták. Az intervenciós településeken pedig éppen ezekben a csoportokban csökkent a legerősebben a HIV incidencia. Mivel azonban a szerokonverzió ráta minden csoportban alacsony volt, a különbségek nem értek el a statisztikai szignifikanciát.

Az STD prevalencia valamivel alacsonyabb volt ugyan az intervenciós településeken, a különbség a kontroll településekhez viszonyítva azonban nem volt statisztikailag szignifikáns. Nem találtak bizonyeos különbséget a két település-csoport között a lakosság szexuális szokásainak (ösz-partnerszám, ill. az alkalmi partnerek száma az előző évben) alakulásában sem. A kondomhasználat gyakorisága igen alacsony, a férfiak esetében 2,4% a nők esetében 2,3% volt.

Megbeszélés
Szerzők szerint a világon ez az első olyan kísérlemény, amely egy HIV-prevenciós beavatkozás hatékonyságának randomizált kontrollált vizsgálat segítségével történő meghatározásával számol be. Az eredmények alátámasztják azt a feltételezést, hogy az STD, mint biológiai kofaktor elősegíti a HIV átvitelt. A kontroll településeken észlelt évi 0,9%-os HIV incidencia megfelel a környező régiókban nyert adatoknak, ez a tény növeli a vizsgálat validitását.

Szerzők gondosan végigelemzik mindazokat a lehetséges hibaforrásokat, amelyek eredményeik hitelességét megkérdőjelezhetik.

a) A kétféle település-csoport kiinduló HIV és STD prevalencia adatai kb. megegyeztek egymással, a kisebb különbségeket a statisztikai analízisnél figyelembe vették.
b) Az ellenőrző vizsgálatban részt vevők aránya mind a két település-csoportban igen magas (a meghallt és elköltözöttek leszámítása után 83%), és kb. azonos volt.
c) A HIV szérotesztnél laboratóriumban a beutat vakon végeztük, így az esetleges él-pozitivitás, ill. él-negativitás várhatóan egyenletesen oszlott el a kétfajta település-csoport között.
d) A legjelentősebb hibaforrás az lehetett volna, ha a kontroll-településeik lakói is felkeresték volna az intervenciós településeket egészségügyi központjait STD-k kezelésének céljából. Ez azonban az egyes település-párok közötti relative nagy távolság és a közlekedési nehézségek miatt is igen valószínűtlen. Le is ellenőrizték ezt a hibaforrást: a két év alatt a kontroll településeknek csak 59 lakója kereste fel az intervenciós települések STD központjait, ez az összes kezelt STD eset 0,5%-a.

A következő kérdés az, hogy milyen módon csökkentette a szerzők által végzett beavatkozás a HIV incidenciát az intervenciós településeken. Az egyik lehetőség az, hogy a hatékonyabb STD felvilágosítás hatására a lakosság szexuális szokásaiban következett be a HIV átvitelét megnehezítő változás. Ezt a feltételezést azonban az adatok nem támasztják alá: az intervenciós közösségekben a következő időszak során nem következett be a szexuális magatartás lényegen változása, és a kondomhasználat is igen alacsony volt és maradt.

Így a legvalószínűbb magyarázat az, hogy az STD kezelési program az STD-k átlagos időtartamának lerövidítése, és ezáltal a HIV-átvitel valószínűségének csökkentése útján fejtette ki kedvező hatását. A legnagyobb változást éppen azokban a korcsoportokban (15-24 éves nők, és 25-34 éves férfiak) észleltük, ahol a HIV incidencia a legmagasabb volt. Az alkalmazott beavatkozás nem tekinthető drasztikusnak, lényegében csak a magukról is jelentősen tünetes betegek kezeléséből állt, hatásuka mégis csaknem a fekete ezett vissza az új HIV fertőzések előfordulási gyakorisága. Valószínű, hogy egy erőszakosabb és intenzívebb stratégiával még jobb eredményeket lehetne elérni.

Mivel a vizsgált régió túlságosnak tekinthető Afrika kolesi és déli részére, és Kelet-Ázsiára (ahol ma a HIV incidencia a világon a legmagasabb) is jellemző az STD-k gyakori előfordulása, valamint a kezelésükre szolgáló intézmények ritkasága és rossz felszereltsége, a szerzők által kapott eredmények valószínűleg a fejlődő országok többi részére is érvényesek. Mivel világszerte tapasztalható a HIV prevenciós programokat finanszírozó szervezetek "kifáradása", jelen vizsgálat adatai, mely szerint egy aránylag enyhe és nem túlzottan költséges beavatkozás segítségével a HIV incidenciát csaknem a felére lehet lecsökkenteni, segíthet abban, hogy e prevenciós program iránti érdeklődés ismét megnőveksedjen.

- 23 olvasás

ABC Könyvek - AIDS

Cikk: (szerk.: M.W. Adler; a magyar kiadás szerkesztője: Barczi Judit), 86 old. - Literatura Medica Kiadó, Budapest, 1995.

A könyv a British Medical Journal Publishing Group által 1993-ban kiadott angol nyelvű 3. kiadás magyar fordítása. A könyv fejezetei eredetileg a BMJ-ben jelentek meg. A könyv célja a "fülcsörgő" szerint az, hogy gyakorlati útmutatást nyújtson az alapellátásban és a klinikai gyakorlatban dolgozó orvosoknak, egészségügyi dolgozóknak a körbép felismerésükhez, kezelésükhez és a betegek gondozásához.

Az ABC könyvek - AIDS a fenti célokat célzt, az olvasó átfogó képet kap a HIV-fertőzés legfontosabb epidemiológiai, diagnosztikai, klinikai vonatkozásairól, és a vírus terjedését gátolni képes prevenciós módszerekről is. Ezen belül talán szerencsésnek lett volna egy kissé részletesebben írni azokról a tünetekről, melyek alapján a gyakorló orvosban a HIV infekció gyanúja már az enyhe tünetek szakaszában (PGL, ARC) fel kell hogy merüljön, és amelyek a HIV vizsgálat elvégeztetésére kényszerítheti az orvost. Rövidebben lehetett volna írni viszont az AIDS klinikai manifesztációiról és ezek kezeléséről, hiszen a betegek gondozása és terápiája hazánkban ma még egyetlen kórházi osztály igen jól képzett orvosainak és nővéreinek feladata.

Didaktikai szempontból kiemelendők a könyv igen jó minőségű fényképei és ábrái, valamint a tárgyalt bonyolult kérdések megértését megkönnyítő, minden fejezetben megtalálható táblázatok.

Az ABC könyvek - AIDS részletes ismertetésére térünk, a könyv 18 fejezetből áll, melyek közül az utolsó kettő (HIV-szövet pozitív vagyok, AIDS-es vagyok) megrázó szubjektív vallomás. Ezek a fejezetek feltétlenül alkalmasnak látszanak az egészségnevelők mindennapi munkájának előkészítésére, mivel a szenvedő ember élményeinek megismerése a leghatásosabb eszköz arra, hogy a közvélemény felfogását az AIDS-ről és ennek áldozatairól megváltoztassa.

A könyv első fejezete a HIV-fertőzés járványtanával foglalkozik, leírja az AIDS epidémia történetét, az AIDS definíció változásait, majd analizálja a leghatosabb járványtoggyi adatokat az 1992 végi állapot szerint.

A második fejezet a HIV-fertőzöttség igazolására használt laboratóriumi próbákat, a harmadik pedig az AIDS immunológiáját ismerteti. Külön ki szeretném emelni az utóbbi, Peter Beverley által írott részt, aki igen röviden, négy oldalban képes volt összefoglalni a HIV és az immunrendszer kapcsolatának bonyolult kérdésköréét, nem hallgatva el a HIV-fertőzés immunológiájának számos megoldatlan problémáját sem.

A negyedik fejezet a korai HIV-fertőzés természetes kórlefolyásáról és kezeléséről szól, véleményem szerint a könyv átlagénál alacsonyabb színvonalon. A következő négy fejezet rendkívül informatív, teljességre törekvő ismertetést ad az AIDS különböző klinikai megnyilvánulásairól (Daganatok, Az AIDS és a tüdő, Gastrointestinális és májmanifesztációk, Neurológiai manifesztációk). A következő, I.V.D. Weller által írt rész az opportunista infekciók kezelésével és a HIV-ellenes szerekkel foglalkozik.

Lényegében klinikai jellegének tekinthető a következő, szintén rendkívül magas színvonalon megírt három fejezet, melyek a HIV-infekció sajátosságait ismertetik a fejlődő világban, az intravénás kábítószerezők körében, ill. a gyermekkorban. Igen fontos kérdéssel foglalkozik a következő, a tanácsadóról szóló rész, amelyet David Miller klinikai pszichológus írt, valamennyi egészségnevelő számára hasznos formában. Külön foglalkozik a tanácsadás fogalmának meghatározásával, felhozi és meg is válaszolja azokat a kérdéseket, hogy miért és mikor van szükség tanácsadásra, és összefoglalja azt, hogy a tanácsadásnak mely témákra kell kiterjesztése átalakban, és a HIV-szerepszűrések esetében. Mivel minden tanácsadó szolgálat kötessenek jelentős részét az un. "nyugdíjé egészségesek"-ek teszik ki, ezért igen hasznosnak érzem a velük kapcsolatos alfejezetet és táblázatot. A fejezet a közigazgatási és törvényhozási szervekkel való kapcsolattartás, a pszichoszociális gondozás és a stressz-levezetés tárgyalásával zárul.

A HIV-fertőzöttek ápolásával kapcsolatos rövid, de minden lényeges problémára kitérő rész után két fejezet tárgyalja a HIV fertőzés prevencióját. Az első az egészségügyi intézményekben való bejutás megakadályozásának szolgáló módszerekkel foglalkozik, még a második tárgya az általános prevenciós stratégiák. Az előbbi, egyébként jól megírt részből hiányoltam az OKI által megjelentetett, a HIV-fertőzés elkerülését szolgáló évjeszdarabalybórzó szülő kiadvány említését (hasonló kiegészítésekkel más helyen ott a könyv szerkesztői). A megelőzés stratégiái tárgyaló részt nem érzem nagyon sikerültnek. Minden érintett kérdéskomplexum (általános egészségnevelés, a szexuális transzmisszió megelőzése, az átvétel megelőzése az intravénás kábítószer élvezők körében, a vertikális transzmisszió megelőzése, a véradók és a szervdonorok által történő HIV-átvitel megakadályozása) lényegesen részletesebb, és a biztosan felmerülő egyéni és társadalmi problémákra is jobban kiterjedő tárgyalást igényelt volna. Különösen hiányoltam az ifjúság körében végzett AIDS-prevenció optimális módszereinek ismertetését.

Összefoglalva: az ABC könyvek-AIDS igen magas színvonalú és hézagpótló kiadvány, hiszen az első és máig is utolsó AIDS-től szóló orvosi könyv 1987-ben jelent meg hazánkban. Ezért igen kívánatosnak érzem, hogy a könyvet a NEVI ingyen eljuttatta az AIDS-szel foglalkozó orvosok és egyéb szakemberek jelentős részéhez. A könyv fordítója és szakmai lektora jó munkát végzett, a szöveg gördülékenyen olvasható és - eltekintve néhány vitatható megoldástól, mint pl. az intravénáskábítószerelőnek egy szóban, vagy a páciens szó erőltetése a beteg helyett - ill. az igen ritka félrefordításától (pl. a 17.old. táblázatban szereplő a bőr energiájának csökkenése valóban a bőrgyógyák negatívvá válását jelenti) a könyv magyar szövege szakmailag is helytálló.

Végül egy javaslat, mely elsősorban a kiadónak szól. Egy olyan gyorsan fejlődő területen, mint az AIDS-kutatás, egy két évvel ezelőtt megjelent könyv fordításának kiadása azzal a veszéllyel jár, hogy a legújabb ismeretek a könyvből kimaradnak. Ez a jelen könyv esetében is tetten érhető volt. Három példát szeretnék ezzel kapcsolatban említeni:
1) Ma már tudjuk, hogy az azai HIV-betegség lényegesen gyakrabban (a fertőzöttek 60-80%-ában) fordul elő, és jelentősége a HIV-betegség progresszziójának előrejelzésében sokkal nagyobb, mint ezt a könyv megyedik fejezetében olvashatjuk.
2) Azok a könyvben még lehetőségként említett laboratóriumi próbák, amelyekkel a HIV mennyiség pontosan meghatározható a vérplazmában, ill. a vérsejtekben, ma már bevonultak az anti-HIV gyógyszerek kipróbálásánál alkalmazott rutin eljárások közé. (Lelkiő cikket).

3) A vakcina fejlesztésben is számos új ismeretet látott napvilágot, és sok olyan kudarc is beskövetkezett, melyekről a könyv 1993-ban még nem számolhatott be. Ezért azt javaslom, hogy az ABC könyv esetleges új kiadásánál vagy más témájú ABC könyvek fordításakor az adott terület egy szakértőjét kérjék fel egy bevezetés megírására, melyben összefoglalja az eredeti könyv megjelenése óta napvilágot látott új ismereteket. (Dr. Füst György)

- 77 olvasás

ABC Könyvek AIDS

Cikk: (Literatura Medica Kiadó, 1995, 92.o., 1994 Ft)

(Az alábbiakban közöljük a fitosen megjelent könyvről a kiadó által kézzitett ismertetést, a könyvről előreláthatóan következő számunkban részletesebb recenziót jelentetünk meg. - a szerk.)

Az ABC Könyvek AIDS a British Medical Association igen népszerű ABC-könyvsorozatának első magyarul megjelent kötete. A könyv átfogó képet nyújt az AIDS betegekről és a HIV-vírussal fertőzöttekkel kapcsolatos problémákról, a tanácsadástól és mercáin támogatástól az ápoláson keresztül az orvosi kezelésig.

A könyv célja, hogy gyakorlati útmutatást nyújtson az alapellátásban és a klinikai gyakorlatban dolgozó orvosoknak, egyészségügyi dolgozóknak, szociális gondozóknak a körbép felismerésihez, kezelésihez és a betegek gondozásához.

Gazdag lépésnyugszl illusztrált fejezetek szólnak a kórház virológiai és immunológiai hátterről, az általános tünetekről, valamint az érintett szervek és szervrendszerek (fő, a tüdő, az idegrendszer, a gastrointestinális rendszer, a máj) megbetegedéseiről.

Jól működő szervezetek - gondozóhálózat, tanácsadó hálózat, segítő-csoportok - nélkül elképzelhetetlen hatékony megelőzés, illetve gondozás. E szervezetek felépítéséről és működéséről további fejezetek szólnak hangsúlyozva a megelőzés, ismeretterjesztés, tanácsadás, gondozás egységét.

A kötet megrendelhető: Literatura Medica Kiadó, 1051 Bp, Frankel Leo út 11, Pf. 603 1539, fax: 135-9600

- 34 olvasás

Az 1-es típusú humán immundeficiencia vírus infekció dinamikája - A plazma virionok és a CD+ lymphocyták gyors kicserélődése HIV-1 fertőzésben

Cikk: Wei, X. és Mtsai. - Ho, D.D. és mtsai, Nature, 373, 371, ill. 123, 1995.

A folyóirat ugynanabban a számában, egymást követő oldalakon megjelent két közleménny szerzői (az alabamai Birmingham egy dolgozó George M. Shaw, ill. a new yorki Aaron Diamond Center munkatársa, David D. Ho által vezetett munkacsoportok tagjai) igen hasonló megközelítésű alkalmazva, gyakorlatilag azonos következtetésekre jutottak: a HIV-1 kelletkezése és eliminációja, ill. a HIV-vel fertőzött sejtek pusztulása és az új sejtek fertőződése sokkal gyorsabban megy végbe, mint ezt korábban gondolták. A vizsgálatokban két olyan lehetőséget használtak ki, melyek korábban nem álltak rendelkezésre.

Klinikai vizsgálatok folynak igen hatékony, de a rezistencia kifejlődése miatt hatékonyságukat igen gyorsan elvesztő gyógyszerek kipróbálására.
Igen érzékeny és pontos eljárások állnak ma már rendelkezésre, melyekkel a vérplazmában jelenlévő HIV virionok, ill. a HIV-vel fertőzött sejtek száma meghatározható (1. előző cikket).
Wei és mtsai. egy olyan klinikai vizsgálat keretében végezték kísérleteiket, melynek célja három antivirális szer, egy nem-szükséges természetű revers-transzkriptáz inhibitor, a Nevirapine, és 2 proteáz gátlószer, az AIT-538, ill. az L-735,524 kipróbálása volt. A kezelt 22 beteg előreláthatóleg HIV betegségben szenvedett, CD4+ sejtszámuk 18 és 253/ul között volt. Ho és mtsai, 20 olyan HIV fertőzöttben (CD+ sejtszám: 36-490/ul) végezték el a vizsgálatot, akiket a fenti szerek egyikével, az AIT-538-cal kezeltek. Mindkét kutatócsoport (különböző vírus RNS meghatározási eljárásokat használva) megmérte a betegek vérplazmájában a HIV-1 virionok számát a kezelés előtt, majd folyamatosan, eleinte heteente, majd hosszabb intervallumokkal megismételték a mérést. A különböző eljárásokkal végzett mérések eredményei igen jó egyezést mutattak.

Eredmények
A betegek vérplazmájában a kezelés előtt átlagosan 300000 virion/ul (Wei és mtsai.) ill. 15000-550000 virion /ul (Ho és mtsai.) virusmennyiséget mértek. Mindkáron antivirális szer nagymértékben és igen gyorsan lecsökkentette a vírusmia mértékét, a virionok száma a vérplazmában néhány héttel a kezelés megkezdése után érte el minimális értéket. Ez alatt az alló alatt a betegek vérplazmájában a vírusmennyiség exponenciálisan csökkent. Ez lehetővé tette a csökkenés, és ebből visszakövetkezésre a vírus termelődés időbeli kinetikájának a meghatározását. Mindkét munkacsoport abból a feltételezésből indult ki, hogy a kezelés kezdeti időszakában új sejtek nem fertőződnek a HIV-vel. Ilyen körülmények között a plazmában mérhető vírusmennyiség csökkenése két folyamat együttes hatásának az eredménye: a vírusterminő sejtek számának a csökkenésé ill. a HIV-1 eliminációé. Wei és mtsai. vizsgálatai szerint a két proteáz-gátló szerrel kezelt betegekben a terápia alkalmazásának kezdeti pertúrbációban átlagosan nyolcszorral részére (maximális csökkenés 8000-szerre) a Nevirapinnal kezelhetőben pedig átlagosan a kiindulti érték negyvenszel részére csökkent a HIV-1 RNS mennyisége. Ho és mtsai. az AIT-538 proteáz gátlószerrel kezelhetőben átlagosan félszerces csökkenést mértek. Matematikai számításokkal igazolták, hogy a kezelés megkezdése és a minimális vírusmia elérése közötti időszakban mind a szabad virionok, mind pedig a vírusterminő sejtek eliminációja igen gyors: átlagosan kb. 2 nap szükséges mindkét munkacsoport számítása szerint ahhoz, hogy a plazmában jelenlévő szabad virionok, ill. a szervezetben találhatók HIV-vel fertőzött sejtek száma a felére csökkenjen. Wei és mtsai. nem találtak szignifikáns különbséget a hárombféle szerrel kezelt betegek között a vírus-elimináció ütemében, és egyik kutatócsoport sem talált összefüggést a vírus-eliminció gyorsasága, ill. a betegekben a kezelés megkezdése előtt mért CD4+ sejtszámok között. Wei és mtsai. különféle molekuláris biológiai módszereket is igenyoltak, hogy a kezelt betegekben jelenlévő vírusfertőzésben igen gyorsan bekövetkeznek azok a mutációk, melyek rezistenssé teszik e tűrszeket az adott szerrel szemben. Meghatározták azt is, hogy mennyi idő szükséges ahhoz, hogy a rezistenssé vált törzsek koncentrációja a vérplazmában eléje az eredetileg a szerre érzékeny törzsek kezelés előtt mért koncentrációját. A fenti mérések alapján végezett számításnak szerint a kiváltt. Wei és mtsai. különféle molekuláris biológiai módszereket is igenyoltak, hogy a kezelt betegekben jelenlévő vírusfertőzésben igen gyorsan bekövetkezzenek azok a mutációk, melyek rezistenssé teszik e tűrszeket az adott szerrel szemben. Meghatározták azt is, hogy mennyi idő szükséges ahhoz, hogy a rezistenssé vált törzsek koncentrációja a vérplazmában eléje az eredetileg a szerre érzékeny törzsek kezelés előtt mért koncentrációját. A fenti mérések alapján végezett számításnak szerint a mutáns vírus-mennyiség megkétszerszerződéséhez (hasonlóan a vírus-eliminció ütemjéhez) kb. 2 nap szükséges. Ezek az adatok egybehangzóan arra mutatnak, hogy a vírus-kiszerélődés (turnfover) sebessége a fertőzöttek szervezetében igen nagy. Kb. 2 nap alatt a szervezetben levő összes HIV-mennyiség 50%-a kicserélődik. Mivel maga a kezelés valószínűleg nem bedolyásolja jelentősen a vírus-eliminációt, feltehető, hogy a fertőzöttek szervezetében a kezelés előtt is ugyanilyen sebességű mennyiségben keletkeznek és pusztulnak el a vírusok. Ez az eredmény azt jelzi, hogy a HIV-fertőzött szervezetben naponta átlagosan 2x809 CD4+ sejt (Wei és mtsai.) ill. 1,8-2,6x809 CD4+ sejt (Ho és mtsai.) keletkezik és pusztul el. Ez a szervezetben levő Ösez CD4+ sejtmennyiség 5%-ának felel meg. A fertőzöttek kézött azonban jelentős különbségek vannak. Ho és mtsai. pl. az egyes betegekben 0,2x09/napról 5,4x809/napig terjedő értéket kaptak. Érdekes Ho és mtsainak az a megfigyelése is, hogy a CD4+ sejt-produkció rátája fordítottan arányos a kiindult sejtszámmal, amiből szerzők arra következtetnek, hogy a CD4+ sejt depléció a HIV-fertőzésben elsősorban a fokozott sejtpusztulás és nem a csökkent képződés következménye.

Megbeszélés
A két munkacsoport rendkívüli mértékben összehangzó eredményei számos érdekes következtetés levonását teszik lehetővé, de felvetnek több, ma még megválaszolatlan új kérdést is.

1. Az a tény, hogy az elõrehaladott HIV-fertõzésben szenvedõ betegekben a HIV-l vírus-partikulák, ill.a HIV-fertõzött sejtek igen gyorsan, néhány nap alatt teljesen kicserélõdnek, új sejtek képzõdnek, fertõzõdnek, majd pusztulnak el, elsõsorban azért veszélyes a beteg szempontjából, mert a gyors, tömeges produkció során nagy az esély a mutációra, és így a különbözõ szerekkel szemben rezisztens mutánsok keletkezésére és kiszelektálódására is. A gyakorlat arra mutat, hogy ez a szelekció valóban igen nagy sebességgel megy végbe, legalábbis a vizsgált antivirális szerek esetében. Ismeretes, hogy a vérplazmában jelenlévõ

vírusok száma a fertõzés korai tünetmentes szakaszában sokkal kisebb, mint az elõrehaladottabb szakaszban. Ezért lehetséges, hogy a korai, esetleg azonnal a szerokonverzió után elkezdett kezelés hatékonyabb lehet, mint a késõbb megindított terápia. Ehhez azonban, mint ezt Wei és mtsai. is hangsúlyozzák, meg kell határozni a vírus keletkezésének és eliminációjának, ill. a fertõzõdött sejtek képzõdésének és pusztulásának kinetikáját a HIV fertõzés korai stádiumában szenvedõ betegekben is.

2. A másik kérdés az, hogy hol találhatók a szervezetben azok a CD4+ sejtek, melyeket a HIV megfertõz, és amelyek ilyen gyors ütemben pusztulnak. Wei és mtsai. vizsgálatai szerint e sejtek semmiképpen sem származhatnak a vérben keringõ, latensen fertõzõdött CD4+ lymphocyták aktivációjából, mivel az utóbbiak fél életideje igen hosszú, 50-100 nap. Tehát a gyorsan keletkezõ és pusztuló CD4+ sejtek valahol a perifériás nyirokszervekben, valószínûleg a nyirokcsomókban találhatók, pontos lokalizációjukra vonatkozóan azonban még nincs adat.

3. Végül a talán legérdekesebb, de még megválaszolatlan kérdés az, hogy miért pusztulnak el a HIV-vel fertõzõdött sejtek ilyen nagy sebességgel? Mivel még sem ismerünk pontos adatot arra nézve, hogy mennyi idõ szükséges az egészséges emberek szervezetében a CD4+ sejtek kicserélõdéséhez, teljes bizonyossággal az sem zárható ki, hogy a HIV-fertõzõttek szervezetében miért gyors CD4+ sejt képzõdés és pusztulás nem hozható összefüggésbe a HIV-infekcióval. Az egyes fertõzõttek között az ebben a sejtkeletkezési és pusztulási rátában miért nagy, többi mint 25-szörös egyéni különbségek azonban mégis valószínûvé teszik, hogy a gyors sejtpusztulás valamilyen módon összefüggésbe hozható a HIV-fertõzöttel. Elkõpzelhetõ, hogy a HIV inkább elõ közvetlen vagy közvetett módon a sejtek pusztulását és az is, hogy az immunrendszer. Ez utóbbi véleményt képviselõ Simon Wain-Hobson, aki a témáról szerkesztõségi cikket írt a Nature-ben ahhan a számában, ahol a kót dolgozat megjelent (Nature, 373, 102, 1995). Véleménye szerint a sejtpusztulás a szervezetben kifejlõdõ specifikus cytotoxikus T sejtekenek köszönhetõ. E sejtek azonnal elpusztítják a fertõzõtt sejteket, ahogy ezek részükre a vírus-fehérjék expressziója következtében - felismerhetõkké válnak. Mivel a vírus-fehérjék expressziója még a vírus-produkció megindulása elõtt bekövetkezik, várható, hogy a HIV-fertõzõtt sejtek pusztulása gyakran már azelõtt megtörténnek, mielõtt e sejtek elkezdik a HIV-et termelni. Így értheté az a látszólagos paradoxon, hogy Wei és mtsai. ill. Ho és mtsai. mérései szerint is naponta többi sejt képzõdik és fertõzõdik meg HIV-vel, mint ahány vírus-partikula keletkezik. Wain Hobson optimista módon fejezi be szerkesztõségi cikkét. Véleménye szerint az AIDS-kutatásban új korszak kezdõdik, "a dolgok végre kezdenek érdekessé válni".

- 36 olvasás

Az AIDS kutatás jelenlegi állása a IX. Nemzetközi Immunológiai Konferencia tükrében

Cikk: Dr. Prohászka Zoltán - (SOTE III. Belklinika)

1995. július 23. és 29. között rendezték a IX. Nemzetközi Immunológiai Konferenciát San Francisco-ban, az Egyesült Államokban. A konferenciát három workshop és három szimpózium keretében foglalkoztak a HIV/AIDS problémakörrel (szimpóziumok: Immunopathogenesis of AIDS, Viral patho-genesis of HIV infection, HIV therapy and vaccination; workshopok: Immunity to HIV, The immunopathogenesis of AIDS, Vaccination against HIV). A következõkben a teljesség igénye nélkül szeretnék az elhangzott elõadásokból néhány érdekes eredményt felvillantani, ugyanakkor megemlítem, hogy az Immunology Today 1995/7. száma (Vol. 16) congress perspective cikkeket tartalmaz, melyek közöttt A.G. Dalgleish cikke (p. 356) a HIV/AIDS problémakörrel foglalkozik.

A. Fauci az immunpatogenezisről szóóva bevezetõjében ismertette a nyirokcsomók centrum germinativumában lezajló immunológiai folyamatokat, amelyek a CD4+ sejtek aktivációjához, depléciójához és a vírusexpressziójhoz vezetnek. A folyamatos T- és B-sejt aktiváció eredményeként a CD4+ sejtek krónikus, perzisztens aktivációban vannak (ami vírusterméket is jelent), és ennek következtében anergiává válhatnak vagy apoptosis révén elpusztulhatnak. Ennek szabályozásában különbözõ folyamatok játszanak szerepet:

a citokin-mintázat (a Th1-Th2 egyensúly eltolódása, az IL-6, TNF-alfa termelés megnövekedése, melyek az aktiváció, vírus expressziót, apoptosis útvonalat indítják be),

a sejt-sejt kölcsönhatások (a CD8+ szuppresszor sejtek, amelyek fékezik az aktivációt),
a kilõd antigén hatások (pl. bizonyított, hogy aktív tuberkulózisban megnövekszik a szervezetben jelenlévõ HIV mennyisége, az ún. viral-load).
Szerepe van még az autokrin-parakrin hurp regulációnak és a gyors CD4+ sejt kicserélõdésnek is (l. AIDS Híradó 9/1 szám). Ez utóbbiról D. Ho szólt elõadásában. Eredményeiben megtudhattuk, hogy milyen hihetetlenül gyors a vírionok életciklusa és a CD4+ sejtek megújulása. Egy szabad HIV vírus in vivo félleletideje 5,8 óra, egy megfertõzött CD4+ sejtté 1,7 nap. Egy szabad vírusnak a fagékony sejt megfertõzéséhez és elpusztításához 2,8 napra van szüksége. Ha mindezeket az adatokat összevetjük, kiszámítható, hogy a tünetmentes szakasszban naponta 9,7x109 vírion keletkezik, ami egy 10 éves tünetmentes periódusnal számolva 3,6x1013 vírus partikula összesen. Mivel minden vírusreplikáció során számos mutáció következik be, ezek az adatok értheteõvé teszik azokat a megfigyeléseket, hogy a HIV variabilitásának döntõ szerepe van a patogenezisben.

F. Miedema a T-sejt funkcióról, ennek belül is a HIV-ellenes CTL-válaszról tartott elõadást. Két csoportot vizsgált, az ún. tartósan tünetmenteseket (long term asymptoma-tic, LTA) és a gyorsan progrediálókat (rapid progressors, RP). Az elõbbi csoportba tartozó személyeket a következõ kritériumok alapján választa ki: több mint 8 éve hiszonyí-tott anti-HIV pozitivitás, 500/ml-nél magasabb CD4+ szám, tünetmentesség, antivirális kemoterápiára még nem került sor. A két csoportban a HLA I osztály által korlátozott anti-gag CD8+ CTL-választ mérte és megállapította, hogy a LTA csoportot stabil immunfunkciók, erõs, perzisztens anti-gag CTL-válasz és a HIV-fertõzõtt sejtek relatív alacsony aránya jellemzi. Az RP csoportban azt találta, hogy a progresszióval párhuzamosan fokozatosan fejlõdik ki az immundeficiencia, növekszik a viral load és csökken az anti-gag CTL-válasz. Mindezek alapján azt a következtetést vonta le, hogy az erõs anti-gag CTL-válasz hozzájárul a tünetmentes periódus fenntartásához.

Reinhardt Kurth munkacsoportjának az afrikai zöldmajmokon (African green monkeys, AGM) végzõ kutatásai az AIDS-szérum-terápia szempontjából is számolt be. Nagy lépéssel jutunk közelebb a HIV pato-genezisének megértéséhez, ha sikerülne felfedezni az afrikai zöldmajmok titkát. Ezek a majmok természetes gazdái ugyanis a SIVAGM vírusnak, (amely közeli rokona a HIV-nek) de ez a fertõzés nem vezet sem betegséghez, sem az állatok elhullásához. Pontról-pontra végigvette az elõadó azokat a lehetõségeket, amelyek akár a gazdaszervezet (AGM), akár a vírus (SIVAGM) részérõl hozzájárulhatnak az állatok egészségének fenntartásához:

1. A vírus-specifikus immunválasz. A fertõzött majmokban nincs szignifikáns neutralizáló, citotoxikus, komplemenaktivációt vagy enhancing antitest képzés, viszont minden állatban kimutatható a vírus-specifikus ADCC reakció, NK és CTL sejtek jelenléte.
2. A SIV burkában megtalálható az immunszuppresszív domén, de ez in vitro nem-aly hatékony, mint a HIV azonlog doménja (HIVenv 583-599).
3. A sejt-tropizmus. A SIVAGM is képes megfertõzni monocitákat, de a sejtekben mérhetõ, a mikroorganizmusok sejten belüli pusztulásával arányos respiratory burst tûzszer erõsebb, mint a HIV esetében mérhetõ. A vírionok nem okozzák a sejtek apoptózisát.

4. Variabilitás. Jóllehet a SIV revers transkriptáz enzime 2-20-szor pontosabban dolgozik, mint HIV-é, a variabilitás mindkét esetben 0,1-15 % közötti mozog.
5. A SIVAGM esetében a viral-load alacsonyabb, mint tünetmentes HIV-pozitív személyekben.
6. A vírusszaporodás szuppressziója a fertõzött sejtekben. Az egyik döntõ különbség itt mutatkozik a két gazdaszervezet között, mert még emberenkel a T-sejteknek csak kb. a harmada CD8+, addig az afrikai zöldmajmokban négyszer annyi CD8+ T-sejt van, mint CD4+. (A CD4/CD8 arány embereknél 2.2, rhesus fajokban 0.8, csimpánzban 0.6, AGM-ben és mangabeyben 0.13).

7. Immunodeficiency-vírus suppressing lymphokine. Ezt az afrikai zöldmajmokban újonnan leírt limfokint CD8+, CD11b-, HLA DR- sejtek termelik és képes kapcsolódni CD4+ sejtekhez, ahol nem litikus, dózisfüggõ, HLA nem-korlátozott módon képes gátolni az immundeficiencia vírusok termelõdését. A limfokin széles reaktivitást mutat, és korrelál a klinikai státusszal. A molekula nem hasonlít más limfokinre, kicsi, hõtvel és pH-val szemben stabilis, hatása valószínûleg RNS szinten érvényesül. Felfedezõ, hogy elõszörhan ez a molekula a fehérlõs az afrikai zöldmajmok egészségének fenntartásáért.

D. Bolognesi az oltóanyag kutatást összegyve kiemelte, hogy a ma létezõ (fõleg burok alegységet tartalmazó) vakcinákkal csak azt tudtuk elérni, hogy laboratóriumi tûrzsek ellen hatékony, fõkõst neutralizáló ellenanyagok termelõdését kiváltó immunválaszt indítunk be. Mindennek okakétt az állatmodell és in vitro assay hiányát, valamint azt a tényt hozta fel, hogy a különbözõ rendszerekben tett megfigyelésekset nem lehet egyszégesen emberre leforrítani. Új koncepciót kell találnunk, hangsúlyozta, ha a vad vírusok ellen is hatékony oltóanyagot akarunk konstruálni. Ennek a vakcinának védenie kell a fertõzés ellen, kontrollálnia kell a betegség progresszióját és meg kell akadályozna a transzmisszíót. Elõadását azzal a gondolattal fejezte be, hogy feltehetõen 1997-re lesz olyan vakcina, amely hatásos CTL-választ is elõidéz, és 1999-re olyan, amely mindezek mellett nyálkahártya-immunitást is kivált.

J. Berzofsky a peptid ill. alegység vakcinák fejlõdését fogalta össze. A mai, elsõ generációnak nevezett vakcinákkal sikerült elérni, hogy az immunizáláora használt molekula csak azokat az immunválaszokat váltsa ki (neutralizáló antitestek, CTL-válasz és Th1 típusú citokin válasz), amelyek valóban optimálisak a védelem szempontjából, és ne az összest, amit egy HIV burokfehérje-konstrukció kiválthat (az elõbbiek mellett szuppresszor sejtek, autoantitestek, enhancing antitestek és Th2 citokin válasz). Munkacsoportjaának sikerült elõállítania olyan (állatok mintáik generációinak nevezett) konstrukciót, amely több epitóp összekapcsolásával ill. szekvenciacserével erõsebb immunválasz betartálására képes.

Susan Zolla-Pazner elõadásában a neutralizáló antitestek (NAb) titerének, hatásának mérésérõl szóóva egy buktatóra hívta fel a figyelmet. Ha PHA-vel stimulált sejtekkel mérjük a neutralizáló antitestek hatását, az az idõvel is változni fog. Ezt a sejtfelszín folyamatos változásával magyarázta, ami a vírus-sejt kapcsolatban is változást okozhat. A neutralizáló hatás ugyanis csak akkor érvényesülhet, ha a CD4-gp120 kapcsolat létrejön. A jelenség kiküszöbölésére az ún. nyugvó sejt (resting cell) assay-t dolgoztak ki, melyben nem blasztokon, hanem nyugvó sejteken mérik a neutralizáló hatást. Az új assay birtokában lehet, hogy át kell értékelniük az eddigi eredményeinket, hangsúlyozta.

A fentiek néhány kivonat igazán csak szemelvény a rengeteg elõadásból, de mint a világkonferenciákon megszokott (és most is így volt), a résztvevõk a párhuzamos programok miatt még egy szûk témakörben sem tudnak mindent áttekinteni.

- 43 olvasás

Az AIDS-szé történõ progresszió elõrejelzése a szérum HIV-1 RNS és a CD4 sejtszám alapján

Cikk:

Jelenleg a CD4+ sejtszám az a fõ marker, amelyet a HIV-betegség AIDS-zé való progressziójának elõrejelzésére alkalmaznak. A legtöbb betegnek 200/ul-nél alacsonyabb a CD4+ sejtszáma az AIDS diagnózis felállítása idején. Azonban az alacsony CD4+ sejtszámú betegeknek létezik egy olyan alcsoportja, akik hosszú ideig klinikailag tünetmentesek maradnak, ezért a CD4+ sejtszám meghatározás mellett szükség van más prediktív marker(ek) használatára is.

Szerzõk egy általuk kidolgozott HIV-1 vírus RNS mérési módszer prediktív értékét tanulmányozták. Az eljárás azoknak a HIV-1 vírusoknak a számát határozza meg a betegek vérében, melyek az intakt HIV-1 envelope-on belül tartalmaznak RNS-t. Az eljárásnal kapott eredmények szoros korrelációt mutatnak a plazmából végzett vírusizolálás eredményeivel. A módszer szárazon-szerszer érzékenyebb, mint az ugyanan kifejezõszett keresztedelmi teszttek.

104, kizárólatosan lamivudine-al (3TC) kezelt HIV-fertõzött betegben kezdték el a vizsgálatot 1992-ben. A betegek vérében meghatározták a CD4+ sejtszámot, a
HIV-1 RNS mennyiségét a szérumban, saját módszerüket használva, valamint egyéb individ immunológiai markereket. Végül 85 beteg eredményeit tudták értékelni, akiket átlagosan 713 napig követtek. Ez alatt az idõ alatt a 85-ból 16 betegben fejlõdött ki AIDS.

A kezelés kezdetekor a betegek átlagos CD4+ sejtszáma 236/ul volt, szérumukban átlagosan 890 HIV-1 RNS kópiát találtak ml-enként. Mind a CD4+ sejtszám (p<0.002), mind a HIV-1 RNS szérumkoncentrációi (p<0.001) szoros összefüggõst mutatott az AIDS kifejlõdésével a kb. kétéves megfigyelési periódus alatt. Ezzel ellentétben a betegcsoporthan nem észlelhetõ korrelációt a HIV-betegség AIDS-zé történõ progressziója és a szabad vagy immunkomplexbe rejtett p24 antigén, ill. a beta2-mikroglobulin szintek között. A CD4+ sejtszám és a HIV-1 RNS mennyiség együttes értékelése bizonyult a legerõsebb (p<0.0001) prediktív markernek, és a többi vizsgálattal való kombinált analízis se fokozta ezt tovább.

Hasonló eredményeket kaptak akkor is, amikor a betegekben kapott adatokat egyénileg értékelték. A kezelés megkezdésekor 16 olyan beteg közül, akikben két éven belül AIDS fejlõdött ki, 14-nek a CD4+sejtszáma 200/ul-nél kevesebb volt, szérumukban 500 kópia/ml HIV-1 RNS-nél magasabb értékeket találtak. Annak a 29 betegnek, akiknek kündulú CD4+ sejtszáma <200/ul, HIV-1 RNS koncentrációja pedig >500 kópia/ml volt, 48%-ában két éven belül AIDS alakult ki.

Ezek az adatok arra mutatnak, hogy a CD4+ sejtszám és a HIV-1 RNS mennyiség együttes mérésével meg lehet találni azokat a betegeket, akiknél magas az AIDS kifejlõdésének kockázata. E betegeknél indokolt a korai antivetrovirális terápia és az opportunista fertõzések profilaktikus kezelésének megkezdése. Természetesen ezek az eredmények további, nagyobb betegcsoportokon való megerõsítést igényelnek.

- 46 olvasás

Az Egyesült Királyság teljes haemophilás populációjának mortalitása a HIV-infekció előtt és után

Cikk: S.C. Darby és mtsai. - Nature 377, 79, 1995

Az Egyesült Királyság Nemzeti Haemophilia regisztere 1976 óta nyilvántart minden A haemophilia (VIII. faktor deficiensa) és B haemophilia (IX. faktor deficiensa) beteget. 1977 és 1991 között a regiszterben 2448 súlyos haemophilia és 3820 közepesúlyos és enyhe haemophiliás férfi szerepelt a regiszterben. Az 1993 január 1-é adatok szerint közülük 82%-a volt életben, 15% halt meg, és csupán 3% nem volt elérhető a követéses vizsgálat során.
Az 1979 és 1986 között a haemophiliás betegek kezelésére használt vérkészítmények egy része HIV-vel volt fertőzve. Ilyen pilotescelásban fertőzött készítménnyel 4042 beteget (2037 súlyos és 2006 közepesúlyos-enyhe haemophiliát) kezeltek. 1985 decemberetől a súlyos haemophiliásnak pedig 52%-ánál, ill. 74%-ánál végeztek el a HIV-ellenanyag vizsgálatot. 1020 súlyos és 207 közepesúlyos-enyhe beteg bizonyult HIV-szeropozitívnak. A szeropozitívnak kitűzött 441-nél rendelkezésre állt egy előző szeronegatív eredmény is, így a szerokonverzió időpontja is becsülhető volt. A két csoport esetében a szerokonverzió időpontjának becsült medián értéke 1986 október, ill. 1986 december volt.

A súlyos haemophiliás betegek évi mortalitása 1977 és 1984 között állandó, 8 eseték volt, amely 1991-92-re fokozatosan 28 esetére nőtt. Ha a HIV-fertőzöttséket és a szeronegatívokat külön-külön értékelték, nyilvánvalóvá vált a két csoport mortalitása közötti jelentős különbség. A szeropozitívek évi mortalitása fokozatosan 81 esetére nőtt 1991-92-re, míg a szeronegatívoké továbbra is az 1977-84 közötti értéken, 8 esetében maradt. Hasonló különbséget észleltek a HIV-fertőzöttség szerint a közepesúlyos-enyhe haemophiliás betegek csoportjában is. A szeronegatívok évi mortalitása négy 1991-92 ben is csak 4,1% volt, míg a szeropozitívoknak esetében fokozatos növekedést találtak. 1991-92-ben már évi 84,7% volt a betegek halálozási rátája.Abban a csoportban, ahol HIV-ellenanyag vizsgálat nem történt, az évi mortalitás kb. annyos volt a HIV szeronegatívok csoport jában talált mortalitásnak.

Nagyon lényeges megfigyelésnek látszik az, hogy bár a súlyos haemophiliások általában lényegesen több faktor-koncentrátumot kaptak, mint a közepesúlyos-enyhe betegséghen szenvedők, a HIV-fertőzöttek évi halálozása hasonlóan alacsult a két csoport ban. A HIV szeronegatívok kitűtt a halálozás a haemophiliás betegek esetében már korábban is ismert okokra (kapcsolyán belüli vérzés, hepatitis és következményes májbetegségek, májrák, stb) volt továbbra is visszavezethető, a többi halálok nem fordult elő gyakrabban e csoport ban, mint az összlakosság körében. Ezzel ellentétben a HIV-fertőzöttek kitűtt az 1985 és 1992 között bekövetkezett 403 esztus közül 235 esetben az AIDS-t regisztrálták halálokként, a többi 168esetben a más halálozás oka a HIV-betűzéssel asszociált betegség, pl. non-Hodgkin lymphoma (12), infekciók (11) vagy pneumonia (12) volt.

Megbeszélés
Ezek az eller olyan kitűtt adatok, amelyek egy olyan csoport mortalitására vonatkoznak, melyben csaknem minden potenciálisan HIV-fertőzött egyén fertőzöttségét ellenőrizték. Így egy nagy és teljes populációban lehetett bizonyítani, hogy azokna a betegeknek a halálozása, akik a kezelés következtében HIV-vel fertőzöttek, több, mint tízszeresére nőtt, míg azoké a betegeké, akik elkerülték a fertőzést, változatlan maradt. Kizárnálható, hogy a HIV-fertőzöttek csoport jában a 403 esttáll beteg közül 343 nem halt volna meg a vizsgált időszakban, ha elkerülte volna a HIV-fertőzést. A halálozás növekedése független volt a haemophilia súlyosságától, így tehát a kezelésre alkalmazott véralvadási faktor készítmények ösz-mennyiségtől is.

Ezek az adatok egyértelműen bizonyítják a HIV-I fertőzés jelentős hatását a mortalitásra. Nem véletlen tehát, hogy a Nature szerkesztőségi cikke (377, 1, 1995, Meggyőző adatok a HIV és az AIDS kapcsolatára vonatkozóan), ill. a Lancet R. Horton által írt kommentárja (346, 656, 1995, Beismeri-e vége P. Duesberg a vereségét?) azt hangsúlyozzák, hogy ezek az adatok egyértelműen igazolják a HIV kórokozó szerepét az AIDS-ben. Ideje lenne annak - írják e cikke -, hogy Peter Duesberg és követői,

akik hosszú évek óta hangoztatják az ezzel kapcsolatos nézeteiket, tévedéseiket végre nyilvánosan beismerjék.

- 29 olvasás

Az Ötödik Európai HIV Fertőzés Klinikai és Kezelési Vonatkozásai Konferenciáról

Cikk: Bánhegyi Dénes - Fővárosi Szent László Kórház, Immunológiai Osztály, Budapest

A két évente megrendezésre kerülő immár ötödik European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection-t 1995 szeptember 26. és 29. között tartották Koppenhágában.

A konferencia hivatalos megnyítója előtt és alatt több speciális szimpóriumot is rendeztek, egy-egy új kezelési eljárásról, ilyen volt pl. a Roche cég gancielovir, valamint saquinavir, a GlaxoWellcome: Sea of science, valamint a NeXstar cég liposzomális szimpóriuma.

A rendkívül jó szervezett konferencia, - mintegy 1500 résztvevővel - négy plenáris ülésből, 10 szimpóriumból (két téma párhuzamosan futott), 15 munkaértekezletből és 15 poszter bemutató ülésből állt.

Ez utóbbiakban a kiállított 700 poszter közül mintegy 150-170 került megvitatásra, 5 párhuzamos szekcióban témakörönti felosztásban.

A konferencia anyagát 3 téma köré lehet csoportosítani. Az első az opportunista betegségek megjelenése, diagnosztikája, megelőzése és kezelése. Ebben a témakörben a liposzomális gyógyszerek hatékonysága, farmakokinetikája, előforduláson az amphotericin B különböző "csomagolás technikai" módszerei, valamint a CMV ellenes orális gancielovir klinikai vizsgálatainak eredményei (S. Danner, Academic Medical Centre, Amsterdam, Hollandia) voltak a legjelentősebbek. Külön hangsúlyt kapott a Mycobacterium fertőzések diagnosztikája, (J. M. Gatell, Hospital Clinic, Barcelona, Spanyolország), a multi-drug rezistens TBC (MDR TB) helyi járványos megjelenései, (S. Carbonara, University of Bari, Bari, Olaszország), a rezisztencia izoláció szükségessége. A TB és MAC profilaxis helyiről és hatékonyságáról szóló előadások és posztorok fontos információkat közöltek.

Rendkívül izgalmasak voltak a korábban bipotézisként ismert, a HIV-os vonalkorú dinamikai vizsgálatok eredményei. Mára már tankönyvi adat a vírus rendkívüli replikációs bőszsége, naponta 109-nél több vírus keletkezik a fertőzött szervezetben, melynek ciklusa 6-40 órа és a vírion átlag félletideje 2 nap, a mutációk gyakorisága (az RNS-DNS átírásnál 5-10 hiba keletkezik), a latensen fertőzött CD4 pozitív sejtek nagy száma, valamint az a tény, hogy az aktívan vírus termelő CD4 sejtek félletideje két nap, szemben a latensen fertőzött, vagy HIV-mentes CD4 sejtek 100 napra becsült félletidejével. A CD4 sejtek mintegy 5-7 %-ának napi pusztulása és pótlása azt jelenti, hogy a HIV-fertőzést követően a vírus és a szervezet immunrendszere között a harc sokkal dinamikusabb és elesnek mint azt ellőzőleses gondoltuk. Ezen adatok matematikai modellezésével(A. N. Phillips, (Royal Free Hospital, London, UK) számolt be. A vírus mennyisége előfordban a plazmában, ill. a keringő mononuclearis sejtekben nagyobb, mint azt korábban becsülték. Ez előfordban az akut eldőlleges HIV fertőzésre (az első 3-12 hónapra) (T. Katzenstein Hvidovre Hospital, Koppenhága, Dánia és B. Hirschel University Hospital, Genf, Svájc), valamint az AIDS stádiumra (R. Schooley University Colorado, Denver, USA) vonatkozik.

Kialakult a HIV fitneszség fogalma (J. Goudsmit Academic Medical Centre, Amsterdam, Hollandia), mely egyrészt a nagyszámú HIV mutáns következtében kialakuló gyógyszer-rezisztenciát, valamint fokozott pathogenitási HIV mutánsok létrejöttét és elszaporodását jelenti, a betegség gyorsuló progresszióját vonva maga után. B. A. Larder (Wellcome Research Laboratories, Beckenham, UK) a gyógyszer-rezisztens HIV mutánsok kialakulásának folyamatáról, valamint egyes "szerencsés" kombinációk mechanizmusáról (szerencsésen a ZDV/ZTC) tartott előadást.

Korábbi in vitro vizsgálatok igazolták, hogy a jelenleg rendelkezésre álló vegyületek a HIV replikációt csak részben és időlegesen képesek gátolni, ezek kombinációi azonban a HIV replikációt csaknem teljesen és tartósan gátolni képesek. Ezen in vitro adatok helyességét igazolják az antiretrovirális vegyületekkel és kombinációival végzett klinikai vizsgálatok.

A konferencián ismertették (D. Hammer, A. Yazi) előadást az ACTG 175, és a Delta vizsgálatok eredményeit, melyek egybehangzóan igazolták, hogy a kombinációban alkalmazott nucleosid analóg reverz transkriptáz gátlók (ZDV+DDC, ill. ZDV+DDI) hatékonyabbak a ZDV monoterápiánál és mind az AIDS indikátor betegségének megjelenését, mind a halál időpontját képesek kitolni. J. A. Lange (Academic Medical Centre, Amsterdam, Hollandia), és J. Weller (London Medical School, London, UK) az antiretrovirális kezelés időpontjának megválasztásáról, a döntésben segítő markervizsgálatok megválasztásáról és értékeléséről tartott vitaelőadást.

A klinikai vizsgálatok értékelésénél bizonyít erejű adatok voltak ismertté, hogy a betegség klinikai jeruláról, stagnálásáról vagy progressziójáról a CD4+ sejtszám vizsgálata mellett a betegek szérumában mért HIV-RNS kópiák száma jelzi a legjobban. Ezen eredmények tükrében egyre sürgetőbb az az igény, hogy végre itthon is meghonosodjanak ezen már rutinban alkalmazott metodikák, melyek a vírusmennyiség mérésére szolgáló módszerek mellett a vírus pathogenitását vizsgáló eljárások és az egyre gyógyszerekkel szembeni rezisztens HIV mutánsok kimutatásának lehetőségét foglalják magukba. Ezek nélkül ma nincs értékelni az egyre antiretrovirális gyógyszer-kombinációk hatékonyságát.

Ezúton is szeretném köszönni a Hoffmann La Roche Hungary Kft.-nek, hogy anyagi támogatása lehetővé tette a konferencián való részvételemet.

- 33 olvasás

Beszámoló a 2. nemzetközi "HIV fertőzés gyógyszeres kezelése" c. konferenciáról, Glasgow, 1994. november 18-22.

Cikk: Dr. Bánhegyi Dénes - Szt. László Kórház

Második alkalommal került megrendezésre az a konferencia, melyre a világ minden tájáról hívtak meg a klinikai vizsgálatokban érdekelt kutatókat, hogy lehetőséget nyújtsanak a HIV-betegség kezelése jelenlegi stratégiáinak áttekintésére, a jelenleg folyó klinikai vizsgálatok eredményeinek megismerésére, valamint az eljövendő klinikai kutatási elképzelések megvitatására. A konferencia egyben kívánt lehetőséget kínált a személyes, baráti megbeszélésekre. A konferencia külön előnye volt, hogy csak egy plenáris szekcióban zajlott, 68, részben összefoglaló, részben előadás, valamint 131 poszter formájában. Ez a "limitált" ismeret mennyiség lehetővé tette, hogy a konferencia végig követhető volt, és nem kényszerűlem a választás sokszor fájdalmas tényére. A konferencia anyaga lényegében két fő téma köré csoportosult, az első és nagyobb rész az antiretrovirális kezeléssel foglalkozott, a második az opportunista fertőzésekkel és daganatokkal. Az antiretrovirális kezelés rendkívül izgalmas kérdéseket tárgyalt, melyek közül csak néhányat emelnék ki. Miket, mivel, meddig kezdjük a kezelést?

Monoterápia vagy kombinációs (multiterop) kezelés legyen-e a választás? Milyen klinikai, immunológiai, laboratóriumi vizsgálatok álltak rendelkezésre a hatékonyság mérésére, az egyes markereknek mi az értéke, mennyire megbízhatók? Ez külön hangsúlyt kapott az egyes virológiai markerek értékelésénél, úgymint, plazma HIV-RNS mennyiség, HIV burden DNS mennyiség, HIV cytopatogenitás, HIV cytotropizmus, és a gyógyszer rezisztens HIV-mutánsok mérése. A már korábban is ismert nukleozid (N) és non-nukleozid (NN) reverz transzkriptáz inhibitorok (RT) mellett, mint a ZDV, a DDI, a DDC illetve a nevirapine, atevavirine, TIBO vegyületek, stb. külön hangsúlyt kaptak a proteáz inhibitorok (PI.), mint a saquinavir. De természetesen újabb NRTI-ről 3TC, d4T is beszámoltak. Külön hangsúlyt kapott az egyes vegyületek toxicitásának, és a "meddig érdemes antiretrovirális kezelést alkalmazni" kérdése. Ez annál is inguimasabb, mivel az AIDS végstádiumában a betegek jelentős mennyiségű gyógyszer szedésére kényszerülnek az opportunista fertőzések gyógyítására, illetve másodlagos megelőlésére. Ezzel kapcsolatban a gyógyszer interakciókkal kapcsolatos megfigyelések is új adatokkal szolgáltatnak. A károsodott immunrendszer helyreállítására, az immunmodulációra vonatkozó előadások újabb szintézisei jelentősnek, azonban a résztvevők véleménye szerint csak a bizonyítható eredmények dönthetik el ennek az irányzatnak a létjogosultságát. Elsősorban a vérből adatok reményt nyújtottak a korai terápiás vakcinációt hasznosságára vonatkozóan, azonban kétszeri alkalmazására még szintén várnunk kell. A preventív vakcinák bevezetése lényegen továbblépés nem történt. Az opportunista betegségek kezelésére vonatkozóan néhány fertőzés kezeléséről, ismerve annak korlátait, lényegében "klasszikus" elmék alakultak ki. A résztvevők többsége egyetértett azzal, hogy ezen betegségek megelőzése, kezelése jelentősen javítja a betegek túlélését és főleg életminőségük javulását. Külön szokott foglalkozni az orális gancielovir hatékonyságával. Az egyre fontosabb Mycobacterium avium complex fertőzés kezelése terülelén elsősorban a DOS-SL készítményről eléri eredményeik voltak impozánsak. A konferenciára jellemző volt a résztvevők rendkívüli aktivitása, melyet jól mutatnak az egyes előadásokat követő parázsa viták is. Néhány interaktív szekcióban azonban kiderült, hogy a résztvevők többsége, beleértve az amerikai, ausztráli klinikusokat is, inkább konzervatív nézeteket vall. Hasznos megbeszéléseket sikerült folytatnom a már folyamatban lévő klinikai vizsgálatunk felgyorsítása, előmozdítása, valamint a további, még csak a tervezés stádiumában lévő klinikai trialokban való részvételek tárgyában. Ezen vizsgálatok mindegyike európai központok bevonásával folyó fázis 3 vizsgálat.

Végezetül ezúton is szeretném megköszönni a szervezőinknek a meghívást, és külön köszönöm a Hoffmann-La Roche Budapest-nek az anyagi támogatását, mely lehetővé tette a kongresszuson való részvételemet..

- 26 olvasás

Beszámoló az Európai Mikrobiológus Társaságok

Szövetsége (FEMS) 1995. évi isztanbuli kongresszusáról

Cikk: Dr. Tarján Vera -(OHVII, HIV Immunológiai Laboratórium)

Az FEMS 1995 júliusában, Isztambulban tartotta soros szimpóriumát a "Vírus-betegségek diagnózisának újabb módszerei" címmel. A megvitatásra kerülő előadásokat és posztereket az alábbi témakörökbe sorolták:

A. A vírus-betegségek diagnózisa

1.Vírus antigén kimutatás
2.Ellenanyag kimutatás
3.Amplifikációs módszerek
4."In situ" és "post mortem" diagnózis
5.Szintetikus peptidek és biszenzor technológia felhasználása a vírusdiagnosztikában 6.Nukleinsav analízisen alapuló molekuláris epidemiológia

B. Vírusbetegségek diagnózisa "speciális beteganyag"-nál

1.Kongenitális és perinatális vírusinfekciók
2.Sérült immunrendszerű betegek vírusfertőzéseinek diagnózisa

C. Diagnosztikus kitek és reagensek értékelése

D. Különböző vírusbetegségek diagnózisa

1.Légúti fertőzést okozó vírusok
2.Hepatitisek
3.Retrovírus fertőzések
4.Herpesz vírusok
5.Vírusos gastroenteritis
6.Rabies

Az előadorban a retrovírusokkal, ill. a HIV-vel foglalkozó előadások közül kiemelkedett a finn P.O.Leinikki és mtsai molekuláris epidemiológiai tárgyú előadása.

A szerzők kidolgoztak egy vizonylag egyszerű módszert a HIV-1 vírusok genetikai szubtípusa meghatározására és ezzel a finn HIV fertőzöttekben circuláló vírustörzseket analizálták. A törzsek harmada nem tartozott a B szubtípusba, közülük 11 C szubtípusnak bizonyult. B szubtípusú törzseket elsősorban homoszexuálisokból mutattak ki, külön alcsoportként azonosíthatóak az intravénás drughasználókból izolált törzsek.

A Thailöbről importált fertőzöttekből származó törzsek a Thai A/E referenciatörzsekkel voltak azonosíthatóak. A szubtípus eloszlás jól korrelált a betegekről származó háttérinformációkkal. A szubtípus beszorulás hasznos molekuláris epidemiológiai szempontból, de a pathogenezis megértésében és a prevenciós stratégia kidolgozásában is segíthet.

Egymástól függetlenül két munkacsoport (Schüpbach, J., Svöjc és Heneine, W., USA) is ismertetett szóruminőlt vagy pharmákól kitudult érzékeny, kvantitatív reverz transcriptáz enzim kimutatási módszert PERT (product enhanced reverse transcriptase), ill. AMP-RT néven. Remélhetőleg a közeljövőben sikerül a svájci módszert átvenni, ami mind a diagnózis felállításában, mind a kezelés különböző területein nagy lépést jelentene előre.

Több teszt-összehasonlító előadás is szerepelt a programban, pl.: a romám A. Benzonana 470 válogatott szóruminőta vizsgálati eredményeinek birtokában hasonlította össze az Abbott IMx HIV 1/2, a Biomerieux VIDAS HIV 1+2 és az Organon Teknika HIV Uniform II. tesztek érzékenységét és specifitását.

Az olasz Sorin cég képviselőtében V. Benanzio és munkatársai a cég újonnan kifejlesztett és régebbi HIV ellenanyag detektáló, indirekt EIA tesztjeit hasonlította össze három különböző gyártmányú hettős antigén szendvics elven működő harmadik generációs teszttel, több, a Boston Biomedica Inc.cég által forgalmazott szerokonverziós és érzékenységi panelen, hígítási soroksn, és random véletlő donorok mintáin.

Indiai kutégek donor vérminták pozitonszínű jelenthesen csökkentették (66%) a HIV erőrés kőltségeit. (Újra és újra vizsnálott téma a donor vérminták pozitonszínű mint kőltségkímélő lehetőség, legutóbb McMahon,E.J. és munkatársai írtak erről a Vox Sang.1995;,68 kötetében). Szintén indiai munkacsoport hasonlította össze párhuzamosan levett vér- és nyálmintát HIV ellenanyag vizsgálati eredményeit, ennek alapján a nyálmintát és tesztet meghitthető szóróméduszennek tartják. Thyagarajan S.P. 1992-94 közötti 137 intravénás drughasználó HIV, HCV és HIV ellenanyag szérumát vizsgálta el. A fenti populáció 18,5%-a HBsAg, 3,6%-a HIV Ig és 57,0%-a HCV Ig pozitív volt.

Fontos előadást tartott Süpbach J. (Svájc) a kereskedelmi forgalomban lévő HIV tesztek oroszágon belüli engedélyvizsgálatának szempontjairól. A vizsgálatokat a gyártó és a felhasználó szempontjait egyszárt figyelembe vevő kritériumok alapján végzik, hogy az értékelést követően tárgyilagos és előfogulatlan véleményét alakíthassanak ki. (Hasonló módon végezték az OHVII HIV Immunológiai Diagnosztikai Laboratóriumában az újonnan forgalmazni kívánt HIV tesztek vizsgálatait).

Fenti szerző újszülöttkori HIV fertőzések érzékeny, meghitható és megfizethető (a PCR-rel összehasonlítva) diagnózisára ajánlja a hő-közvetítette immunkomplex disszociációt követő p24 antigén tesztet, rövidítve HD-Ag. Az immunkomplex lebontása a HIV vírusfertőzésekben az antigén kimutathatóságát negatívan befolyásolja. Az immunkomplex szétválasztásának egyik módszere a hőlemasztarció. A denaturációt követő neutralizáció után mértek három különböző teszten a szabad p24 antigént. Eredmények szerint a vizsgált tesztek érzékenysége sorrendben a következő volt: DuPont, Coulter, Abbott. Összesen 321 gyermek (0-127 hónapos, átlagéletkor 7,5 hónap) vérmintáját vizsgálták proviruz DNS PCR módszerrel, fenti mintán kívül 105-ön RNS PCR-rel is.

Mind a 68 provirus DNS-pozitív és mind a 26 RNS-pozitív minta HD-Ag tesztje is pozitív volt. A 252 provirus DNS PCR-negatív minta közül 236 negatív volt HD-Ag-re is, egyik pozitív minta a neutralizációt követően negatív lett. 15 minta határeset volt (cut off érték körésében), közülük 12 a neutralizációt követően negatív eredményt adott, 3 pozitív minta további vizsgálata illetve a páciensek nyomonkövetése folyamatban van. A fenti eredmények szerint a HD-Ag kimutatás érzékenysége megegyezett a DNS és RNS PCR módszerekével, ugyanakkor a HD-Ag kvantitatív, viszonylag olcsó és a fertőzött gyermekek nyomonkövetésére is használható.

A hazai szineket Gyurik Ágnes, Segesdi Judit, Minárovits János, Földes István, Jelenik Zsuzsanna, OKI Mikrobiológiai Kutató Csoport, Szent László Kórház."HIV fertőzöttség bizonyítása 6 hónapos csecsemő esetében, különböző módszerek felhasználásával." és Tarján Veronika, Újhelyi Eszter, Kellner Róbert, Gyurik Ágnes, Mihály Ilona, Flist György, OHVII, OKI, Bajai Vértranszfúziós Állomás, Szent László Kórház."HIV verifikáció nehézségei EBV fertőzött betegnél." című munkáji képviselték.

- 37 olvasás

Egy attenuált majom immundeficiencia vírus védelmet nyújt macacus majmokban a vírus-fertõzött sejtekkel való infekcióval szemben

Cikk: Almond N. és mtsai - Lancet, 345, 1342, 1995.

A macacus majmok simian immundeficiencia vírusnal (SIV) való fertőzése az emberi HIV-infekció modelljének tekinthető. Ebben a modellben (egyetlen oltóanyag kivételével) eddig nem sikerült alegnyegi vagy rekombináns vakcina alkalmazásával az állatokat védettté tenni majomsejtekben fenntartott SIV-vel való felülfertőzéssel szemben.

Daniel és mtsai 1992-ben közölt (Science 258, 1938) kísérletei szerint azonban egy - molekuláris biológiai módszerekkel és klonozással előállított, a nef gén jelentős részére kitterjedő deletiot mutató - attenuált SIV törzzsel, a SIVmac239-el való infekció megakadályozta a homológ, nem klonozott vad vírusnal való felülfertőzést. Az Almond és mtsai. közleményét diszkutáló szerkesztőségi cikk (Beale, J.: Lancet 345, 1318, 1995) arról is beszámol, hogy a SIVmac239-el fertőzött 6 rhesus majom még 2,25 évvel (két egyes állatok több, mint 5 évvel) az infekció után is egészségesek maradt. Ezzel ellentétben a 12 nem attenuált vírusnal oltott állat közül 11 elpusztult SIV-fertőzésben. Az attenuált SIV törzs még 2 és negyed évvel az állatok fertőzése után is védett a homológ, ill. egy ezzel rokon SIV törzzsel való fertőzéssel szemben, az ebben a kísérletsorozatban fertőzött mind a 4 kontroll állat vizsont 36 héten belül elpusztult.

Almond és mtsai. hasonló megközelítést választottak és hasonló eredményeket is kaptak. Ők cynomolgus macacus majmokban végeztek kísérleteket, két molekuláris biológiai módszerekkel előállított SIV klont, a J5 ill. C8 j. törzseket használva. Mindkét törzs krónikus infekciót hoz létre a cynomolgus majmokban, de az általuk előállított fertőzés lefolyása igen különböző. A C8 attenuált SIV törzskönt viselkedik: már két héttel az infekció után is 10-100-szor alacsonyabb a SIV fertőzött sejtek száma a J5-fertőzött majmokban visszanyerhe. 8-12 héttel az infekció után a C8 törzs már csak alkalmanként reizálható, és az átlagos antitest titer is 10-szer alacsonyabb a C8-fertőzött majmokban a J5-fertőzöttl állatokban visszanyerhe. A C8 és a J5 vírusok 7, a nef génben, ill. a SIV LTR-jén elhelyezkedő különbségeet mutatnak.

A szerzők két kísérletsorozatot végeztek. Az előlben 4 macacus majmot 10 000 TCID50 (50%-os szövetkultúra infektív dózis), emberi sejtekben fenntartott C8 törzzsel oltottak. Az infekció mind a 4 állatban megeredt, alkalmanként a vírust is izolálni lehetett, és PCR-el ismételten igazolni tudták a vírus-infekció fennállását. A SIV core és env antigénjeivel szemben alacsony, 1:1000 titerben mérték ELISA-val kimutatható, és 1:100 titerben neutralizáló ellenanyagot. A C8 infekció után 39 héttel az immunizált majmokat és 4 kontroll állatot 10 medián infektív dózis J5 vírussal fertőzték felül. Az előzőhoz macacus perifériás vér mononuclearis sejtekben termelt sejtmentes J5 vírust használtak. Mind a 4 kontroll állatban a J5 vírus visszaszolálható volt a fertőzés után, és az erre a törzsre jellemző nef szekvencia is kimutatható volt a PCR technika segítségével. Ezzel ellentétben a C8-al krónikusan fertőzött majmokból a J5 törzzsel szemben visszanőálási, sem PCR-el kimutatni nem sikerült. A SIV env antigénjeivel szemben sem volt anamnesztikus antitest válasz kimutatható, még a J5-el oltott kontroll állatokban a fertőzés után 8 héttel legalább 10-szeres antitest titer növekedés következett be.

A második kísérletsorozatban a négy, C8-al előfertőzött megfertőzött és 4 kontroll cynomolgus majmot használtak. A C8 infekció után 49 héttel az állatokat SIV-fertőzött sejtekkel oltották, melyeket egy JR2 j. SIV törzzsel fertőzött majom lépsejtjeiből állítottak elő. E kísérletben is minden kontroll állat megfertőződött. Két héttel az infekció után a perifériás vér mononuclearis sejtjeinek 0,5-1 %-ában lehetett a SIV-et kimutatni. Ezzel ellentétben, a krónikusan C8-al fertőzött állatokban a JR2 törzs nem volt kimutatható az anamnesztikus antitest választ sem érzékelték. Ez a kísérletsorozat az első bizonyíték arra nézve, hogy a vírusfertőzött sejtekkel való SIV-fertőzés ellen is védettié lehet majmokat tenni.

Megbeszélés
Daniel és mtsai. 1992-es és Almond és mtsai. jelen cikkben leírt eredményei is azt mutatják, hogy élő attenuált SIV-vel hatékony védőhatást lehet elérni a nem-klonozott "vad" SIV vírussal szemben. Szerzők azonban úgy vélik, hogy egy élő attenuált HIV vakcina alkalmazása emberben igen komoly biztonsági problémákat vetne fel. A nef gén pontos funkciója in vivo máig sem ismert, ennek hiányában pedig nehéz megítélni az attenuált vakcina stabilitását, és kizárni a "visszavadulás" esélyét. (A szerkesztőségi cikk egy olyan kísérletről eredményt ismertet, amely szerint a C8 in vivo válthaza reverzálódhat J5-é és beteganőget okóthet sík.)

Ezt figyelembe véve, emberben sokkal valószínűbbnak tűnik a szerzők által javasolt másik megközelítés alkalmazása. E szerint tisztázni kell azt, hogy az élő attenuált vakcina modellen milyen mechanizmusok biztosítják azt, hogy az állatok védettté válnak a sejtmentes vírusnal, sőt a vírus-fertőzött sejtekkel való felülfertőzéssel szemben is. Nem valószínű, hogy ez a védőhatás ellenanyagoknak volna tulajdonítható, hiszen a C8 törzzsel krónikusan fertőzött állatokban mind az ELISA-val mérhető, mind a neutralizáló antitestek titere tízszer alacsonyabb volt, mint azok a titerek, melyeket olyan rekombináns vakcinával oltott állatokban mértek, melyek nem biztosítottak védettisek. Továbbá a perizitoneum fertőzött, magas neutralizáló antitest titerű macacusok véréből izolált antitestek passzív átvitelével nem lehetett a SIV fertőzést megakadályozni. Valószínűnek látszik az is, hogy az élő attenuált vakcina védőhatása nem az env fehérjékhez, hanem a vírus más proteinjeivel szemberi immunválasznak tulajdonítható, mivel az élő attenuált SIV-vel fertőzött majmok védettisek bizonyultak olyan kimera vírusokkal szemben is, amelyekben a SIV env, tat és rev génjeit a HIV-1 hasonló génjeivel helyettesítették. Almond és mtsai. valószínűnek tartják, hogy a cellularis immunitás felelős a védőhatásért, noha erre közvetlen bizonyítékot saját kísérletekikben nem nyertek.

A végső, az emberi vakcinációra vonatkozó konklúzió, melyet szerzők kísérleteikből levonnak, az, hogy elvileg lehetséges hatékony AIDS vakcina kidolgozása. Azonban biztonsági megfontolások miatt igen való-színűlen, hogy élő, attenuált HIV-vakcina emberben valaha is alkalmazásra kerülhet. Ha azonban megismerjük, és levésébé kockázatos módszerrel reprodukálni tudjuk azokat a mechanizmusokat, amelyek a védőhatásért felelősek, ez nagymértékben elősegítheti a hatékony AIDS-vakcinák

kifejlesztését.

- 46 olvasás

Egy új, az O szubtípustól különböző HIV-1 variáns elleni atipusos szerológiai profil

Cikk: Cohen, J.H.M. és mtsai - Lancet, 345, 857, 1995.

A HIV-1-nek idáig 8 szubtípusát ismerték meg, ezek egyike a többi szubtípustól erősen különbözik O (outlier) szubtípus. A cikk francia szerzők egy tünetmentes HIV-fertőzött zaire-i nő szérumában atipusos szerológiai eredményeket kaptak. Bár a szérum pozitív eredményt adott számos HIV-1 ELISA tesztben és a HIV-1 Western blót-tal is, nem reagált egy olyan, env-peptid antigénnel alkalmazó tesztben (PEPTILAV), melyet a HIV-1 és a HIV-2 fertőzés megkülönböztetésére fejlesztettek ki.

A fenti eredmények alapján felmerült a HIV-1 O szubtípusával való infekció gyanúja. Ezért a beteg szérumát megtizsgálták olyan HIV-1 gp120 V3-kacs peptidekkel szemben is, melyek a különböző, közülük az O szubtípusu törzsekének felelnek meg. Egyik peptiddel szemben sem észleltek pozitív reakciót, egyetlen afrikai eredetű, MAL-al jelzett törzs kivételével.

Ezután PCR reakció segítségével összehasonlították a betegben jelenlévő, MAD-nak jelölt törzs gp120 kacsának ill. a gp41 immundominánsa régiójának aminosav szekvenciáját más ismert HIV törzsekével. A MAD törzs gp120 felbejtője V3 kacsának szerkezete jelentősen különbözött a HIV-re általánosan jellemző (konszenzus) aminosav szekvenciától. Bár ez a különbség nem volt olyan nagy mértékű, mint az O szubtípus esetében, de megállapítható volt, hogy a MAD törzs gp120 V3 kacsának szerkezete egyetlen eddig vizsgált HIV-1 törzzsével sem azonos. A HIV-1 esetében csak néhány aminosav esetében észlelték változást a konszenzus szekvenciákhoz képest, azonban már 4 aminosavban bekövetkező változás elég volt ahhoz, hogy a MAD törzzsel fertőzött beteg széruma a többi törzs gp41 peptiljével ne reagáljon.

A HIV szerológiai szűrővizsgálatokra használt tesztek továbbfejlesztésekor arra törekszelnek, hogy az álpozitív reakciók gyakoriságát csökkentsék, megtartva ugyanakkor a korábbi tesztek érzékenységét. Ezzek a célnak az elérésére a HIV-1 env fehérjéinek néhány olyan peptiljét alkalmazták általában, melyek valamennyi vizsgált HIV-1 törzsben előfordulnak (konszenzus peptidek). Az O szubtípus felfedezése azonban kétségessé tette ezt a megközelítést, mivel az O szubtípusu törzsekkel fertőzöttek szérumai a peptid tesztek egy részében álnegatív eredményt adtak. Hasonló álnegatív reakciók fordulhak most elő a MAD törzs esetében, noha a törzs gp120 és gp41 régiói csak kismértékben különbözik a konszenzus szekvenciáktól.

A szerzők konklúziója: az eddig már karakterizált HIV-1 törzsek néhány peptidje kevesebbnek antigénekint való alkalmazása a szűrővizsgálati tesztekben előígtelen lehet a még nem karakterizált variánsokkal szemberi álnegatív eredmények elkerülésére. Megfelelőbb megoldásnak kínálkozik a több epitopot tartalmazó rekombináns fehérjék vagy a még többféle peptidet tartalmazó keverékek alkalmazása.

- 38 olvasás

Elõször készült CD egy Nemzetközi AIDS Konferenciáról (Yokohama, 1994)

Cikk: AIDS Weekly - September 12, 1994, p.2.

A Japánban tartott X. Nemzetközi AIDS Konferenciáról a C.W. Henderson Kiadó egy olyan CD lemezt készített, mely tartalmazza a konferencia több, mint 3300 összefoglalóját, valamint a legtöbb résztvevõ teljes címét, telefon és fax-számát A fõbb témakörök : az AIDS gyógyszeres kezelése kapcsán elért eredmények, a tuberculosis, a vírek biztonságossága, a kórház hygiene és a kórházi fertõzések csökkentésére irányuló rendszabályok, a pésterápia, az epidemiológia, a gyógyszerrezisztencia, a vakcina-kérdés, az AIDS-szel kapcsolatos malignus tumorok, a kormányzati szerepe, egyetemi kutatás, stb.

Különösen hasznosnak teszi a lemezt az, hogy a yokohamai konferencia összefoglalót tartalmazó könyv nem tartalmaz tárgymutatót, viszont a CD lemezen részletes index található, mely alapján a keresett témát tárgyaló absztraktok könnyen kikereshetõk. A CD ára 295 UDS dollár.

A CD lemezek kétféle olyan változata is készült, amely számítógépre installálható, az egyik DOS, a másik pedig Windows alatt futtatható.

- 36 olvasás

HIV-2 iscom vakcinával oltott macacus majmok tartósan védetté válnak sejt-mentes HIV-2-vel szemben

Cikk: Putkonen P. és mtsai - J.AIDS l994, 7,. 55l.

Az eddig végzett HIV-vakcina kísérletek problematikus eredményei (1. AH 8/3 és 8/4) egyértelmûen szükségessé teszik új típusú oltóanyagok kifejlesztését. Az erre irányuló vizsgálatok során változtatják a vakcina antigén-összetételét és új adjuvánsokat próbálnak ki. Az állatkísérletes vizsgálatok eredményei (lasd kritikával kezelve ezeket) lényegesek lehetnek a HIV-oltóanyagok új generációjának megfelelésében. Szerzõk HIV-2 vakcinával immunizáltak cynomolgus majmokat (HIV-l-ezek az állatok nem fertõzhetõk). A vakcinában kétféle antigént alkalmaztak:

a) tisztított, detergenssel kezelt teljes HIV-2 SBL-6669 vírusokat és
b) a HIV-2 SBL-6669 törzse gp125 v3 régiójának egyes olyan részeit reprezentáló peptideket, melyek korábbi vizsgálatok szerint magas titerû neutralizáló antitesteket és erõs ADCC aktivitást indukáltak.
Minõkét fajta antigént az. iscom (immunstimuláló komplex) formájában használták. A deszintegrált teljes vírust Quil-A-val keverték össze és a keverékbõl alakultak ki az immunstimuláló complexek. A peptideket hémai úton conjugálták az iscomokhoz. Négy cynomolgus majmot immunizáltak elõször teljes vírus iscom oltóanyaggal, összesen 5 alkalommal 36 hónap alatt. A III. és a 20. hónapban mind a 4 állat v3 peptidekkel conjugált iscom-mal lett immunizálva. Az utolsó oltást követõen a 4 oltott állatot és kontrollként 4 nem immunizált állatot cynomolgus majmokban fenntartott, 10 majom infekciós dózis (MID50) HIV-2 SBL-6669-el fertõzték meg. Mind a 4 kontroll állat megfertõzõdött, a 4 oltott majomból azonban 3 védettnek bizonyult. Ismételten sem lehetett betõltõk vírust izolálni, PCR-el HIV-2 DNS-t kimutatni, és vertikkel, ill. nyirokcsomó sejtjeikkel nem lehetett a HIV-2 infekciót más cynomolgus majmokra átvinni. A három állat közül egyben a dominánsi HIV-2 antigén-determináns ellen anamnesztikus antitest választ lehetett észlelni, ami arra mutat, hogy ebben az állatban átmeneti vírusreplikáció ment végbe. Az elsõ próba után (2, 15 és 18 hónappal ismételten elvégeztétk a felülfertõzést, ez a három állat azonban továbbra is ellenállóinak bizonyult a HIV-2 infekció iránt. Az eredmények arra mutatnak, hogy a szerzõk által alkalmazott vakcinával tartós védettség érhetõ el, a sejt-mentes HIV-2-vel szemben cynomolgus majmokban. Ezek a megfigyelések esetleg felhasználhatók

lehetnek az emberi HIV-l oltóanyagok tervezésénél is.

- 29 olvasás

HIV-AIDS Magyarország, 1995. június 30.

Cikk: (Epiinfo, 2/28, 1995.VII.21.)

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

ah0903061.jpg

http://aidsinfo.hu/sites/default/files/ah0903061.jpg

Bejelentett AIDS betegek megoszlása a megbetegedés éve és nemek szerint

ah0903062.jpg

http://aidsinfo.hu/sites/default/files/ah0903062.jpg

- 36 olvasás

HIV-átvitel egy dialízis központban

Cikk: Velandia, M. és mtsai - Lancet, 345, 1417, 1995

1995 augusztusában 3, ugyanabban a kolumbiai dialízis központban kezelt beteget HIV-szeropozitívnak találtak. Ennek alapján szerzők járványtani vizsgálatokat kezdtek. Retrospektív megvizsgálták HIV-ellenanyagok jelenlétére minden 1988 óta levett és fagyasztva tárolt szérummintát. Minden dializált betegtől 3 havonta történtek ilyen minta vétele HBsAg vizsgálat céljából, de rutin anti-HIV teszteket nem végeztek. 1988 januárja és 1993 decembere között 86 betegtől levett 216 szérummintát vizsgáltak HIV antitest jelenlétére. 1992 januárjáig egyetlen pozitív szérummintát sem találtak. 1992-93-ban viszont 13 betegnél egyértelmű Western blot vizsgálattal is igazolt HIV-szeropozitivitást tudtak igazolni. Három betegnél bizonytalan volt a vizsgálat eredménye, a többi beteg valamennyi széruma szeronegativnak bizonyult. A 13 szeropozitív beteg közül 10-nél szerokonverzió a vizsgálati időszak, tehát, 1992 január és 1993 december között következett be, közülük is 9-nél 1992 május és október között. HIV-szeropozitivitás csak a kritikus hemodializáson levőknél (13/23, 57%) volt észlelhető, a peritoneális dialízisnel, vagy csak rövid ideji dialízisnel kezelt 12 beteg közül egynél sem.

Szignifikáns összefüggést találtak a szerokonverziók bekövetkezése, és annak az új betegnek a dialízis központban való kezelésének kezdete között, akit elsőként találtak szeropozitívnak. Azt is igazolták, hogy a központban súlyosan megsértették a sterilizálási előírásokat: a különböző betegek vénájába került tűket mosás után ugyanabba a konténerbe helyezték. A dezinfikálást bennzálkonium klorid ,16%-os oldatával végezték, bár a szert tartalmazó edény címkéjén 1%-os oldat használata volt előírva. Az oldatot csak hetenként egyszer cserélték.

Bár a benzálkonium klorídnak már a 0,05%-os oldatával kimutatták, hogy a HIV-et inaktiválja, ugyanannak az oldatnak egy betég való használata a kritikus érték alá csökkenthette a szer hatékonyságát. Így lehetővé vált a HIV átkerülése az egyik beteg kezelőeszköz használt tűről a másik beteg dializisnél használt tűt külön kezelték, nem fertőtlenített meg HIV-vel, míg egy másik HBsAg pozitív beteg, akinek az esetében a dializisnél használt tűt külön kezelték, nem fertőtlenített meg HIV-vel, míg egy másik HBsAg pozitív beteg, akinek a tűjét együtt kezelték a többi betegével, igen. Négy szerokonvertált betegből izolált törzs DNS szekvenálásával azt is bizonyították, hogy a betegek törzsei hasonlók voltak egymáshoz, de különböztek az ugyanabban a városban más HIV-fertőzöttektől izolált törzsektől.

Más országokból, pl. Argentinából is jelentettek már HIV-átvitelt hemodialízis központból, az USA-ban azonban ez eddig nem fordult elő. Ugyanakkor a HIV-szeropozitív betegeket is kezelő dialízis központok száma fokozatosan emelkedik: 1985-ben az USA-ban a központok 11%-a (134/1254), 1991-ben már 29%-ak (601/2046) kezelt HIV-fertőzött beteget. Ez a tény, a cikkben közölt és korábbi hasonló adatokkal együtt felhívja a figyelmet a fertőzés átvitelének megakadályozására szolgáló

óvórendszabályok szigorú betartásának fontosságára

- 39 olvasás

Különböző envelope szubtípusu HIV-1 törzsekkel való kettős fertőzés emberben

Cikk: Artenstein A.W. és mtsai. - J.Infect.Dis.171, 805, 1995. (AIDS Weekly, May 8, 1995, p.2)

A washingtoni Walter Reed Katonai Kutatóintézet munkatársai előfordult bizonyították, hogy emberben lehetséges két különböző szubtípusu HIV-1 törzssel való egyittes infekció. Ez a megfigyelés arra mutat, hogy az egyik szubtípusu törzssel szemben kifejlődő antivirális immunitás nem nyújt teljes védőhatást egy másik szubtípusu törzssel szemben.

Szerzők vizsgálataikat Thailáldán végezték, ahol a HIV-1 járványért elsősorban két env szubtípus, a B és az E felelős. Thailáldi HIV-1 szeropozitívnek vérmintáit vizsgálták PCR és szerológiai tipizálás segítségével. Két olyan egyéni találtak, akik egyedejűleg B és E env szubtípusu törzset is hordoztak. A kettős fertőzés tényét szubtípus specifikus próbákkal való kodénia-hibridizációval ill. a gp120 egy fragmentuma nukleotid szekvencia analizisével is megerősítettek. Továbbá az egyik kettősen fertőzött egyén vérből mindkét szubtípusu törzset sikerült egyedijűleg izolálnuk.

Természetesen az eddig ismert kis esetszám nem teszi lehetővé, hogy a kettős fertőzésnek a HIV-1 infekció lefolyására gyakorolt hatását megítéljék, ehhez további, nagyobb számu fertőzöttön végzett vizsgálatok szükségesek. A kettős fertőzés lehetőségének bizonyítása azonban igen lényeges a HIV-1 oltóanyag fejlesztése szempontjából, annál is inkább, mert a felismert új HIV-1 szubtípusok száma folyamatosan nő. Az az egyik szubtípusnal való fertőzés nem véd egy másik szubtípusu HIV-1 törzssel

való infekcióval szemben, akkor feltételezíi polivalens vakcinára lesz szükség a globális AIDS járvány elleni küzdelemben - írják a cikk szerzői.

- 39 olvasás

Magyarországi HIV/AIDS statisztikák

Cikk:
Bejelentett AIDS esetek MAGYARORSZÁGON 1995. december 31-ig
(Országos Közegészségügyi Intézet)

ah0905071.jpg

http://aidsinfo.hu/sites/default/files/ah0905071.jpg

DETEKTÁLT HIV-SZEROPOZITÍV SZEMÉLYEK MAGYAR- ORSZÁGON 1995. DECEMBER 31-IG
(Országos Közegészségügyi Intézet)

ah0905072.jpg

http://aidsinfo.hu/sites/default/files/ah0905072.jpg

*ANGLIA: 2, ANGOLA: 2, ARGENTINA: 1, AUSZTRIA: 2, BELARUSZ: 1, BRAZILIA: 1, DÉL-AFRIKAI KÖZT.: 1, ETIÓPIA: 5, GÁNA: 2, HORVÁTORSZ.: 1, JUGOSZLÁVIA: 3, KAMBODZSA: 1, KAMERUN: 1, KUBA: 1, LENGYELORSZÁG: 1, LIBANON: 2, LIBIA: 2, MEXIKO: 1, MOZAMBIK: 1, NAMIBIA: 4,

NIGÉRIA: 1, NSZK: 6, OLASZORSZ.: 1, ROMÁNIA: 33, RUANDA, 1, SPANYOLORSZ.: 1, SVÁJC: 2, SVÉDO.: 1, SWAZIFÖLD: 1, SZLOVÁKIA: 1, SZOMÁLIA: 1, TANZÁNIA: 3, USA: 10, ZAMBIA: 5, ZIMBABVE: 1, ISMERETLEN: 1

- 58 olvasás

Megnőhet-e az 1-es típusú humán immundeficiencia vírus replikáció a szeropozitiv betegek vérében influenza vakcináció után?

Cikk: O'Brien W.A. és mtsai - Blood, 86, 1082, 1995

A HIV fertőzés átlagosan 10 évig tartó tünetmentes idő-szakában is aktív vírus szaporodás folyik a fertőzöttek szervezetében. A vérplazmában és a CD4+ sejtekben mérhető magas HIV-1-RNS szint előrejelzi a betegség gyors progresszióját. Nem tudjuk azonban ma sem pontosan, hogy a szervezetben lévő HIV-1 mennyiségét milyen tényezők szabá-lyozzák.

Az egyik olyan folyamat, amely a vírusmennyiség növekedéséhez vezethet, az immunrendszer aktivációja. Ezzel kap-csolatban számos in vitro kísérletet végeztek, a betegekben végzett vizsgálatok száma azonban igen kevés. Az immunrend-szer aktivációdása és HIV replikáció közötti kapcsolat tanul-mányozása céljából ezért szerztik influenza vakcináció után határozták meg a HIV-mennyiség változását HIV-fertőzöttek vérében. Mivel a HIV-betegekben nagyobb az elhízási és sú-lyos influenza infekció kockázata, indokolt tehát az éves influenza vakcináció elvegése.

A 34 HIV-szeropozitiv beteg, akikben a vizsgálatot vé-gezték, nem szerepelett olyan betegségben, amelynek alapján az AIDS diagnózis felállítható lett volna. Többségük CD4+ sejtszáma 200/l és 5001 közöttt volt. A betegek maguk hatá-rozták meg, részesülnjenek-e (n=20) vagy sem (n=14) influenza
védőoltásban. A két csoport CD4+ sejtszáma nem különbözött szignifikánsan egymástól.

A vakcinálástól és a nem-vakcinált kontrollcsoport az oltás előtt két alkalommal, a vakcináció napján, ill. a vé-dőoltást követő első és második héten, majd a 4.-6. héten vett vettek és kvantitatív PCR módszerrel meghatározták a mononuclearis sejtekben a HIV-1 RNS és a HIV-1 DNS mennyisé-gét. Az epécsi vizsgálati időszakban egyik beteg esetében sem észleltek olyan infekciókat, amelyek az immunrendszer akti-vációjára vezethettek volna.

A HIV-1 DNS mennyiségében (egyetlen beteg kivételével) nem észlelnek változást a vakcinációt követő időszakban az oltás előtti periódushoz viszonyítva. A mononuclearis sejtek HIV-1 RNS tartalmában azonban jelentős változások következ-tek be. HIV-1 RNS+ minden beteg esetében ki tudtak mutatni legalább egy mintában. A 20 influenza vakcinával oltott be-teg mononuclearis sejtjeinek HIV-1 RNS tartalmaszignifikánsan ($p < 0,002$), 11,6 ± 5-szörösére (medián ér-ték: 2,7) nőtt, a betegek felében
több, mint négyszeres emelkedés következett be. Az emelkedés a legtöbb beteg ese-tében átmeneti volt, a maximális értékek általában a vakcináció utáni első-második héten észlelték, és a HIV-1 RNS szint visszatért a kiinduló értékre az utolsó vizsgálat időszakában. Ezzel ellentétben a nem-vakcinált kontrollokban az észlelt 2,4 ± 1,6-szoros (medián: 1) emelkedés nem volt szignifikáns ($p=0.24$), és a 14 beteg közül csak 2-ben re-gisztrálták a négyszeresnél nagyobb HIV-1 RNS koncentráció
növekedést. A PCR módszer mellett kvantitatív vírus izolá-lási módszerrel is mérték a vírus koncentrációt a betegek mononuclearis sejtjeiben, a két eljárással kapott eredmények hasonlóak voltak.

Végül tanulmányuntak az influenza vakcináció, ill. a HIV-1 RNS szint változások és a HIV-betegség további lefo-lyása (AIDS kifejlődésének gyakorisága, CD4+ sejtszám csökkenése) közötti összefüggéseket, egyértelmű következtetések levonását azonban a kapott adatok nem tették lehetővé.

Megbeszélés

Szerzők eredményei arra mutatnak, hogy a HIV-1 expresszió megnő a vér mononuclearis sejtjeiben influenza vakcináció után. Az emelkedés azonban csak átmeneti, általá-ban nem követi tartós vírus replikáció növekedés. Az in vitro eredmények mellett (a HIV-expresszió jelentős mértékű megnövekedése citokinek hatására kréinkusan HIV-fertőzött sejtekben) néhány korábbi in vivo megfigyelés is alátá-maszt-ja az immunaktiváció és a HIV-1 expresszió közötti kap-cselatot. hogy pl. HIV-fertőzött csimpánzokban a különböző vakcinák, sőt az adjuváns hatására is átmeneti emelkedést észleltek a fertőzött mononuclearis sejtek számában. Ujabb vizsgálatok szerint a recurrens herpes simplex vírus fertő-nés is nagymértékben megnöveli a HIV-expresszió a fertőzött-tekben. A cikkben közölt adatokból nem lehet egyértelmű kö-vetkeztetést levonni arra vonatkozóan, hogy az influenza el-tás gyorsítaná a betegség lefolyását. Az átmeneti vírus in-dukció jelentőségét más tesztekkel (különösen a HIV-1

RNS plazmában való méréseivel), és hosszú távú klinikai megfigye-lések segítségével kell tovább vizsgálni. Szerzők óvatosság-ból azt ajánlják, hogy az oltások után antiretrovirális ke-zelést kell alkalmazni a HIV-fertőzöttekben azért, hogy a potenciális vírusmennyiség növekedést kivédjék. Mivel nem lehet kizárni, hogy a HIV replikáció influenzafertőzés ha-tására is megnő, gondosan mérlegelni kell, hogy az influenza oltás vagy az infekció lehet-e ártalmasabb a HIV-betegség lefolyására.

- 23 olvasás

Nosocomialis HIV-átvitel és ennek primer prevenciója Romániában

Cikk: Apetrei C. és mtsai. - Lancet, 344, 1028, 1994.

A korábbi adatok arra mutatnak, hogy a romániai gyerekek tömeges HIV-fertőzése nosocomialis átvitelének tulajdonítható. Ezek az adatok azonban keresztmetszeti vizsgálatokból származnak. Ezért a szerzők egy olyan vizsgálatsorozatot indítottak 1992-ben, melynek célja a HIV prevalencia és incidencia meghatározása volt az árvák és elhagyott gyermekek nevelőotthonaiban. 2673 ilyen, fazi kórnyéki otthonban lakó 0-15 éves gyermeket vizsgáltak. Kiszűrtük 100 (3,74%) bizonyult szeropozitívnak. A pozitívitás korlátozódása azonban igen egyenetlen volt; még a 962-5-4 éves gyermek közül 97 (10,1%) bizonyult szeropozitívnak, addig a 860 5-9 éves gyermek közül 2 (0,23%), a 851 vizsgált 10-15 éves gyermek közül pedig csak 1 (0,12%). A 23 otthon közül csak 6-ban fordultak elő HIV-esetek. 48 olyan anyát tudtak megvizsgálni, akiknek gyermeke HIV-fertőzöttnek bizonyult, valamennyit szerológiailag vizsgálták.

A gyermekek közötti nagy szeropozitivitási arány és ellentétben áll a fazi régióban élő felnőttekben talált igen alacsony HIV-prevalenciával. 5000 kockázati csoportba tartozó (transzfúziós recipiensek, STD betegek, hemodializáltak, the-sek) felnőtt személy és 70 000 véradó közöttt összesen 3 egyénben találtak vertifáklt HIV fertőzést, ami 0,004%-os HIV prevalenciának felel meg a felnőttek körében.

A magas prevalencia mellett valószínűleg a HIV incidencia is magas volt a vizsgált nevelőotthonokban lakó gyermekek közöttt, hiszen a 100 szeropozitívból 44 1990 után születtett.

Az átvitel módjára és egyváltal ennek megelőzésére a legérdekesebb adatok a követéses vizsgálatokból származtak. Az első vizsgálatot követően fölévente HIV-szerológiai vizsgálatot végeztek annál a 353 gyermeknél, akik az első vizsgálat során szeronegativnak bizonyultak, és annál a 243 gyermeknél, akiket az első vizsgálat után vettek fel abba a 6 nevelőotthonba, ahol szeropozitivitás előfordult. A 6 otthon közül 5-ben szigorú rendszabályokat vezettek be a nosocomialis átvitel megelőzésére: ha lehetséges volt, a gyógyszereket nem injekcióban, hanem szájon át adagolták, a mégis szükségessé váló injekciók kezelésekor egyszer használatos tűvel és fecskendővel végezték, és egyszer használatos kesztyűket és szondákat alkalmazták. A sterilizálást hőmsi és mikrohullámú módszerekkel ellenőrizték. A hatodik árvaházban ezeket az óvintézkedéseket nem vezették be. Ipon jelentős különbségeket észleltek a HIV-incidenciában az egyes otthonok között. Abban az 5 otthonban, ahol bevezettek az óvintézkedéseket, új HIV-fertőzés nem fordult elő, noha a HIV-fertőzött és a szeronegatív gyermekeket nem izolálták egymástól. Ezzel ellentétben, a hatodik, a biztonsági rendszabályokat mellőző otthonban, ahol összesen 60 gyermeket gondoztak, 19 új infekciót észleltek az 1991 és 1992-ben született gyermekek közöttt. A 19 gyermek közöttt 6-ot már az eredeti vizsgálat során is ellenőrztek, akkor szeronegatívnak voltak, a szerokonverzió a követési időszak során következett be, a
többi 13 gyermek pedig az első vizsgálat elvégesse után érkezett az otthonba.

Ezek az adatok egyértelműen megerősítik, hogy Romániában a gyermekek közöttt észlelt HIV járvány elsősorban a nosocomialis terjedésének tulajdonítható. Az adatok ugyanakkor azt is bizonyítják, hogy megfelelő rendszabályok alkalmazásával a HIV terjedése hatékonyan megelőzhető még akkor is, ha a HIV-fertőzött és nem fertőzött gyermekek együtt élnek.

- 41 olvasás

Szerzett immunhiányos szindróma HIV-fertőzés nélkül: epidemiológia és klinikai kimenetel Olaszországban

Cikk: Rezza G. és mtsai - Brit.Med.L. 311, 785, 1995.

1989-ben számoltak be először olyan szerzett immunhiányos szindrómában szenvedő betegekről, akiknek a CD4+ sejtek depletitja nem járt együtt HIV-fertőzéssel. Szerzők célja a betegség olaszországi prevalenci-ájának és kimenetelének tisztázása volt.

Levelet küldtek minden olyan orvos, elsősorban klinikai immunológusok és infektológusok részére, akiknél gyakran jelentkeznek immunhiányos betegek. (Az AIDS-esek legnagyobb részét is ezek az orvosok jelentik be). Ebben arra kérték őket, hogy egy standardizált kérdőív segítségével jelentsék minden olyan esetüket, amelynek az alábbi kritériumoknak megfelelnek: a) egy vagy több, súlyos immunszuppresszióra utaló meghatepedés, b) 300/m l-nél alacsonyabb abszolút CD4+ sejtszám, ill. 20%-nál kevesebb CD4+ számú-leukocity, c) az immunszuppresszió ismert oka nem áll fenn és d) legalább egy ELISA és egy kiegészítő teszttben kapott negatív HIV-szerológiai eredmény.

1993 januárja és 1994 januára közötti összesen 13 esetet jelentettek be egész Olaszországból. Ezek közül hetőt azonnal kizártak a vizsgálatból, mert nem felelnek meg a fenti kritériumoknak, egyet pedig azért, mert a betegnél rövid idő alatt szarcoidosis fejlődött ki. Így összesen 10 esetet (7 férfi, 3 nő) analizáltak, a betegek életkora 38 és 59 év közöttt volt.
A szerzett immunhiány diagnózist leggyakrabban opportunista fertőzések alapján állíttatták fel, 3 betegben 1, 7-ben több indikátor betegséget is találtak. 4 betegben diagnosztizáltak oesophagus vagy oralis candidiasist, 2-2-ben pedig herpes simplex vagy disszeminált cytomegalovírus infekciót.

Egyik beteg sem volt intravénás kábítószerező, amely pedig a HIV-fertőzés leggyakoribb oka Olaszországban. Egyedi ritkaságfaktorokról is csak egy beteg számolt be, egy másik pedig Etiópiából érkezett Olaszországba. Nyolc betegnek volt rendszeres szexuális partnere, közülük négyet vizsgáltak meg, és mind a 4 HIV-szeronegatívnak bizonyult. Egyik beteg szérumában sem lehetett HIV-antitestet, vagy HIV-1 p24 antigént kimutatni. 5 esetben vírustenyésztés, ill. PCR reakció segítségével is megerősítették a HIV jelenlétét igazolni, azonban az eredmény minden esetben negatív volt.

A 6-66 hónapos követési idő (medián érték: 31,5 hónap) alatt négy beteg halt meg (Az arányfag hosszú követési idő azzal magyarázható, hogy a 10 eset közül 5-öt még a szisztematikus vizsgálat megindítása előtti bejelentették). A halálok: opportunista infekciók: (2 beteg), ill. lymphoma és stroke. A túlélési idő medián értéke 50 hónap volt. A 6 túlélő közül csak 1-ben észlelték a CD4+ sejtszám további jelentős mértékű csökkenését.

Az eredmények azt igazolják, hogy a HIV-fertőzésre visszra nem vezethető szerzett immunhiányos szindróma Olaszországban igen ritka. Mivel az esetek sporadikusan fordultak elő, nagy valószínűséggel nem ugyanaz a fertőző ágens okozta elő-esetet a megbetegedéseket. A betegek további élték, mint a HIV-fertőzéssel asszociált AIDS-esek, akiknek túlélési ideje átlagosan 15 hónap Olaszországban. Szerzők szerint további vizsgálatok szükségesek a HIV-infekcióra visszra nem vezethető szerzett

immunhiányos szindróma klinikai jellemzőinek tisztázására.

- 45 olvasás

Új módszerek a HIV direkt kimutatására vérplazmában

Cikk: Dr. Ujhelyi Eszter (OHVII, Budapest)

A HIV fertőzés igazolása még ma is elsősorban a specifikus ellenanyagok kimutatásán alapul. Ez azzal magyarázható, hogy a szerokonverzió után, a betegség epizódtartama során ezek az antitestek jelen vannak, míg szabad vírus antigén csak a szerokonverzió előtt igen rövid ideig, néhány napig, és a betegség előrehaladott stádiumában mutatható ki. Az AIDS kutatás eredményei és az anti-HIV terápia igényei azonban nyilvánvalóvá tették, hogy szükség van a HIV vírus közvetlen kimutatására és mennyiségének meghatározására is a betegek vérében. Ennek indokai a következők lehetnek:

a) Az új antivirális szerek kipróbálását rendkívüli mértékben meggyorsíthatja az, ha a szerek hatékonyságát nem csak a klinikai paraméterek (a CD4+ sejtszám alakulása, az AIDS kifejlődése, az AIDS okozta halálozás) alapján ítélnek meg, mivel ebben az esetben hosszú években kell az eredményre várni. Ha a szer hatékony, akkor az várható tőle, hogy gyorsan és jelentős mértékben csökkenti a HIV szervezetben lévő deoz-mennyiségét, amelyet jól tükröz a vérplazmában lévő HIV partikulák, ill. a HIV-RNS mennyisége. Ugyanakkor a kezelésre használt szer iránti rezisztencia kifejlődését a HIV mennyiségének emelkedése kíséri a szervezetben (l. a következő cikket).

b) A legtöbb vizsgálatok szerint, a HIV deoz-mennyiség emelkedése a szervezetben a HIV betegség progresszójával a legerősebben korreláló laboratóriumi marker, ezért a plazmában jelenlévő HIV mennyiség meghatározására felhasználható prediktív eljárásként is.

c) A HIV direkt mérésével a betegben, és állatkísérletes modellekben igen lényeges, a betegség mechanizmusára vonatkozó ismeretek nyerhetők.
d) Elméleti szempontból, és egyes esetekben, a gyakorlatban is fontos lehet a vírus vagy a vírus antigének közvetlen kimutatása a HIV fertőzés igazolására a szerokonverzió előtti időszakban.
e) Az anyai eredetű antitestek jelenléte miatt az ellenanyag kimutatásán alapuló diagnosztika nem alkalmas annak az előfordulására, hogy egy HIV fertőzött anya újszülöttje fertőzöttnek született-e vagy sem. Ilyenkor is a vírus vagy a vírus-antigén direkt kimutatása a leghasználhatóbb eljárás.

A HIV-sek a vérplazmában való mérésére többféle eljárás is lehetséges:
A legspecifikusabb eljárás természetesen a vírus izolálása, azonban tömeges alkalmazhatóságának határt szab relative alacsony szenzitivitása, munkaigényessége és költségessége.
A HIV-antigének közül elsősorban a p24 core antigén vírusvirdhő való kimutatása terjedt el, mivel a p24 megjelenése a betegség késői stádiumában régóta ismert prognosztikai, az AIDS kifejlődését előrejelző marker. A HIV-betegség tünetes stádiumában, ill. a HIV pozitív anyák újszülöttjeiben azonban a p24 antigén nincs jelen szabad formában, hanem ellenanyaghoz kötve, immunkomplex formájában kering. Ezért több cég is kidolgozott olyan eljárásokat, melyek a p24 antigént - alacsony pH-n történő kezelés segítségével - az immunkomplexből felszabadítják, és mérhetővé teszik. Ezek a módszerek általában azon az elven alapulnak, hogy a szekreciós az antitesteket elroncsolja, a p24 antigén azonban teljesen vagy részben intakt marad. Az ilyen eljárásokat, pl. a Coulter cég kitűzé eredményesen alkalmazzák a HIV fertőzöttség igazolására HIV pozitív anyák újszülöttjeiben, azonban e módszerek nem eléggé érzékenyek az antivirális terápia monitorozására.

A vérplazma HIV tartalmának meghatározására a jövőben nagy valószínűséggel elsősorban a HIV-RNS mérésén fognak alkalmazni. E célra a kísérletes és klinikai vizsgálatokban is már hosszú évek óta használják az un. PCR (polymerase chain reaction) módszert. Ennek lényege az, hogy megfelelő eljárás segítségével a HIV-RNS meghatározott, un. primerek által kijelölt szakaszait megsokszorozzák (egy molekulából kb. 1 millió másolatot készítenek), és az amplifikált termeket mérik.
A PCR eljárásnak azonban több hátránya van. a) speciális, gyors bőmérőrendszerfejlesztéseket lehetővé tevő készítőket igényel, b) nehezen tehető kvantitatívvá, c) minimális szennyezés is álpozitív eredményeket okozhat. Ezt follemerve, a különböző cégek a legutóbbi időben olyan eljárásokat dolgoztak ki, melyek a PCR technika hátránypait kiküszöbölik, és ugyanakkor elérik, sőt meg is haladják ezek érzékenységét. Két ilyen eljárást szeretnék a továbbiakban ismertetni, melyek valószínűleg már a közeljövőben nagy jelentőségűek lesznek a klinikai gyakorlatban:

1. A HIV-1 RNS humán plazmában történő kimutatására szolgáló egyik eljárást az amerikai CHIRON cég dolgozta ki. A módszer az un. ?branched DNA signal amplification assay?-n alapul és a kit Quantiplex TM HIV-RNA assay néven kerül forgalomba.
A branched (elágazatott) DNA (bDNA) amplifikációs eljárás révfeg különbözik a PCR reakciótól. Az utóbbi módszer azon alapul, hogy a vírus genom nukleinsavait enzimatikus reakció segítségével sokszorozzuk meg, hasonlóan ahhoz, ahogy az a sejten belül, a vírus-replikáció során történik. Ezzel ellentétben a bDNA assay az un. jel-amplifikációs problémák kitű tartozik. A reakció folyamán a vírus nukleinsavakat, pl. a HIV-RNS molekulákat nem sokszorozzuk meg, hanem a vizsgálandó anyagban (pl. a vérplazmában) természetesen jelenlévő koncentrációban szilárd fázisokhoz kötik. Az amplifikációt ezután úgy érik el, hogy egy RNS molekulához hozzá specifikusan kötődő elágazatott DNS struktúrán keresztül nagyszámú, több, mint 1000 jel-molekulát, pl. alkalikus foszfatázt kötnek. Végül az enzimmel jelzett DNS struktúrákat egy szubszírt hozzáadása után az igen érzékeny chemil lumineszcenciás reakció segítségével mutatják ki, és mérik ilyen módon a vizsgált mintában jelenlévő specifikus RNS mennyiségét.

A cég eddig a HIV-RNS-en kívül a HCV-RNS és a HBV-DNS kimutatására hozott forgalomba a bDNA assay-n alapuló kitéket. A módszer előnyei: minimálisnak válik a contaminatio által okozott álpozitív reakciók veszélye, az eljárás olcsóbb, mint a PCR, és az eredmények kvantitatívak. A bDNA assay segítségével már 1000 vírus partikula jelenléte is kimutatható a vizsgált plazmamintában.
A Quantiplex TM assay-val végzett vizsgálat menete a következő:
a) a plazma centrifugálása 23500 g-n, háthető asztali centrifugában,
b) az üledékben lévő vírus lizálása, az RNS-t bontó enzimek elroncsolása, és az RNS felszabadítása. Az így kezelt mintát centrifugálás után azonnal 96 lyukat tartalmazó mikrotitrálói lemezek a HIV-RNS-t specifikusan kötő un. capture reagensekkel fedett mélyedésekbe kell pipettázni. 53 oC-on történő, éjszakán át tartó inkubálás során a vírus-RNS a lizátumból a lemezekhez kötődik,

c) mosás után a megsokszorozőket (amplifier) szolgáló elágazatott DNS molekulákat pipettázzuk a mélyedésekbe, melyek specifikusan kapcsolódnak a lemezhez kötött vírus RNS-hez,
d) újabb mosás után beépítettázzuk az alkalikus foszfatázzal jelzett reagenst, melyek az elágazódó DNS ?hokor?-hoz kapcsolódik,
e) végül a chemilumineszcenciás szubszírtát (dioszetán) adagolása fény felvillanást eredményez, amely luminométeren leolvasható.A fénykibocsátás a vizsgált mintában jelenlévő vírus-RNS mennyiségével egyenesen arányos.

2. Az ORGANON TEKNIKA cég 1994-es nagy metodikai áttörése volt a NASBA (nucleic acid sequence-based amplification) módszeren alapuló HIV-RNS mérési kit bevezetése.

A NASBA rendszer, hasonlóan a Chiron Quantiplex tesztjéhez, a HIV-1 RNS-t plazmából mutatja ki. Két változatát bocsátják forgalomba. Az egyik, a HIV-1 NASBTM kvalitatív módszer, a HIV-RNS igen kis mennyiségét (10-100 HIV-1 RNS molekulát) képes detektálni, de kvantitatív meghatározásra nem alkalmas. A másik variáns, a NASBA HIV-1 RNA QT szintén igen érzékeny, mintánként 600 HIV-1 RNS képát lehet kimutatni alkalmazásával, és igen pontos kvantitatív meghatározást teszi lehetővé szűkes dózistartományban.

A két variánsban alkalmazott kezdeti lépések azonosak. Ezeknek lényege, az alapul szolgáló NASBA módszernek megfelelően, a következő: különböző enzimek és a HIV-1 RNS egy adott szakaszának két végéhez kapcsolódni képes primerek keverékét adják a vizsgálati mintához. Ezután a mintában jelenlévő HIV-RNS-nek a primerek által kiválasztott szakaszához DNS hibridizálódik, melynek lánca az RNS-sel komplementer. Ezután az eredeti RNS-t enzimatikusan elroncsolják, majd a DNS-ről kb. 100 RNS másolat készül egy másik enzim segítségével. Ekkor az egész folyamat előlről kezdődik. Ily módon 4-5 ciklus után 1 RNS molekulából 1 milliárd képia készül.

A módszer 3 fő előnye: a) Nem érzékeny a DNS kontaminációra, ezért igen specifikus, b) a PCR reakcióval szemben, amely minden ciklus során hőmérséklet változtatásokat igényel, a NASBA reakció végig azonos hőmérsékleten, 42 oC-on játszódik le, c) Lényegesen kevesebb ciklussal ér el azonos mértékű amplifikációt, mint a PCR, és így csökken a ciklusok számával egyenesen arányos hibák képiák száma.

A két HIV-1 NASBA próba még egy speciális ?trükköt? alkalmaz: a vizsgálati mintában található ?vad típusú? RNS-sel együtt megsokszorozva (ko-amplifikál) háromféle, a vad típustól csak néhány nucleotidban különböző, kalibrátorként szolgáló RNS molekulát is, és ezek arányából következtet vissza a HIV-1 RNS eredeti mennyiségére a vizsgált mintában.

A kvalitatív teszt az un. ELGA (enzyme linked gel assay) segítségével mutatja ki az amplifikált minta- és kalibrátor-RNS termékeket. A detektálás torma-peroxidáz próbával való hibridizáláson alapul, a leolvasás szabad szemmel történik.

A kvantitatív teszthez az amplifikált vad típusú és kalibrátor RNS reagenseket egy rendkívül érzékeny eljárás, az un. electro-chemilumineszcencia segítségével mutatjuk ki. A mérés speciális automata készüléken történik.

A gyártó cég szerint a kvantitatív eljárás alkalmas a betegség progresszziójának monitorozására és előrejelzésére, valamint a gyógyszer- és vakcinakipróbálások céljára. Mindkét eljárás rövid idő, 5 óra alatt végrehajtható.

A cikk elején részletesen ismertetett felhasználási lehetőségek érthetővé teszik a cégek érdeklődését a HIV-1 RNS mérési eljárások iránt. Ezért már a közeljövőben várható ugyanerre a célra szolgáló másféle diagnosztikai készletek forgalomba hozatala.

- 255 olvasás