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

A 3. Ázsiai és Óceániai AIDS Konferenciáról

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

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

A konferencián 60 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 oltóanyag kísérletek, a prevenció, valamint a HIV-fertõzés jogi, erkölcsi és vallási vonatkozásai voltak. A plenáris üléseken, kerekasztal megbeszéléseken, 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 Thaiföldön 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-kelet Ázsiában négyszerére emelkedett a HIV-fertõzöttek száma.

Thaiföldön 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. Thaiföldön 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 között van, ami egy átlagos thai család éves bevételének a fele. Ha ehhez hozzátesszük a munkaerõ kiesés költségét is, a veszteség elérheti az évi 22 000 dollárt is.

Bizonyos tényezõket persze nem lehet pénzben kifejezni, például azt, hogy a kiskorú gyermekek szüleik halála esetén egyre nagyobb számban lesznek kénytelenek 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 thaiföldi férfiak 25-30%-ának volt már kapcsolata prostituálttal 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 csúcs 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, Thaifölddel 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 gyereklányokat csempésznek Thaiföldre, akiket évekkel késõbb már HIV-pozitívan visznek vissza Kínába).

Kambodzsában a helyzet kevéssé súlyos, hivatalosan 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 nyílt teret enged a HIV epidémiának. A legveszélyeztetettebb korosztályba tartozó fiatal kambodzsaiak gyakorlatilag semmit nem tudnak a betegségrõl 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-fertõzés és 131 AIDS beteg szerepel a nyilvántartásban.

Ausztráliában és Új-Zélandon az utóbbi években megtörni látszik a HIV-fertõzöttek számának emelkedése. A csendes-óceániai térség 8 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 hosszabb 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 fertõzöttségérõl; 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, börtönlakókat, drogosokat és homoszexuálisokat. Dél-Koreában és Indonéziában a szórakoztatóiparban dolgozók között végeznek idõnként kampány szûréseket.

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

Természetgyógyászati készítmények
Valószínûleg Kína közelsége miatt a megszokottnál több szó esett a különbözõ eredetû természetes gyógymódokról. Kínai tudósok beszámoltak az édesgyökér jótékony hatásáról, mely állítólag több, meg nem nevezett opportunista infekciót képes meggyógyítani. Tradicionális kínai a 806-os elnevezésû növényi kivonat, mely tanzániai AIDS betegeknél "drámai" javulást hozott létre. Hasonló szer a KUN-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 rendkívül szegény embereknek, hogy ne a sokszor csalók és kuruzslók által ajánlott természetgyógyászati készítményeket (havi 100 baht - ötszáz forint), hanem a jelentõsen drágább (havi 30.000 baht - százötven ezer forint) antivirális gyógyszereket használják.

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

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

Egy TNF-alfa és IL-6 termelõdést gátló és anti-HIV hatással rendelkezõ japán szer, a vesnarinone thaiföldi betegeknél emelte a CD4+ limfocita számot és javította a páciensek klinikai állapotát.

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

Nagyon sok elõadás, illetve poszter foglalkozott a Thaiföldön 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 szabadság ellentéte jelent számukra. A kiútkeresés során egyes problémákkal nincs idõ és energia foglalkozni (környezetszennyezés, egészségmegõrzés, prostitúció, kábítószer), így ezek szerves részévé válnak a társadalmi berendezkedésnek. Az eltelt tíz évben a szakemberek nem

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

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 progressziójának legjellemzõbb markere, a legújabb vizsgálatok szerint elsõsorban e sejtek apoptosis (programozott sejthalál) útján való gyorsabb pusztulásának tulajdonítható. Azonban ma sem ismerjük pontosan ennek a fokozott 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 fehérjéje hogyan befolyásolja a T-sejt receptorok anti-CD3 antitestekkel való stimulálását követõ apoptosist.(A CD3 fehérje aminosavláncai a T sejt receptor részét képezik) A Tat már igen alacsony, nanogrammos koncentrációban is jelentõsen megnövelte az anti-CD3 okozta apoptosist 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 apoptosist fokozó hatása mindkét frakcióban érvényesült. Mivel a HIV-fertõzöttekben a CD4+ sejtek száma csökken, a CD8+ sejteké azonban nem, a szerzõk a továbbiakban azt vizsgálták, hogy a Tat befolyásolja-e azokat az ugyancsak apoptosishoz vezetõ folyamatokat is, amelyek elsõsorban a CD4+ sejtekben mennek végbe. Ebbõl a célból perifériás vér mononuclearis sejtjein anti-CD4 ill. rekombináns HIV-1 gp120 segítségével kereszt-kötötték és így stimulálták a CD4 receptorokat. Egyes kísérletekben a T sejt receptorokhoz kötõdõ és a T sejteket erõsen aktiváló staphylococcus enterotoxin szuper-antigént is adtak a rendszerhez. Ilyen körülmények között az 1 m g/ml koncentrációban adott Tat fehérje elsõsorban a CD4+ sejtek apoptosissal történõ pusztulását fokozta.

A következõ kísérletben szerzõk azt vizsgálták, hogy milyen mechanizmus útján fejti ki a Tat apoptosist fokozó hatását. Bizonyították, hogy a Tat jelenlétében mind az anti-CD3, mind pedig az anti-CD4 által stimulált T sejtekben fokozódott a CD95, az apoptosisban esszenciális szerepet játszó receptor expressziója. Továbbá a Tat fehérje apoptosist 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 apoptosisát növelõ hatását.

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

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

Szerzõk adatai igazolják, hogy a Tat fehérje - a CD95 apoptosis receptor expressziójának növelése révén - jelentõs mértékben képes fokozni a T sejt, vagy CD4 receptoraikon keresztül stimulált CD4+ sejtek apo-ptosisát. A Tat hatása a HIV-vel nem fertõzött sejte-ken is érvényesül. E folyamat valószínûleg közremû-ködik a HIV-fertõzöttek CD95 receptort is hordozó CD4+ sejtjeinek fokozatos depletiójában. E folyamat részleteinek további tisztázása és a CD95 mediált apoptosis esetleges

gátlószereinek megtalálása újabb terápiás lehetõségeket kínál HIV-fertõzésben.

A HIV-betegség viro-immunopathogenesise: terápiás vonatkozások

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

Szerzõk az 1994 júliusában Párizsban "Celluláris Approaches to the Control of HIV Disease" címen tartott nemzetközi szimpozium anyagát ismertetik. Alapgondolatuk a következõ: az elmúlt évtizedben a HIV-terápia elsõsorban az antivirális gyógyszerek alkalmazásán alapult. E szerekkel szemben azonban rövid idõ alatt rezisztencia fejlõdik ki, ezért a velük végzett kezelés csak átmeneti javulást eredményez és a betegek életét csak kevéssel képes meghosszabítani. Másrészt egyre több olyan adat gyûlik össze, melyek szerint a HIV-fertõzött betegek aktivált immunsejtjei apoptisis révén pusztulnak el, és e jelenségnek nagy szerepe lehet a CD4+ sejtszám fokozatos csökkenésében.

Összefüggés az immunrendszer aktivációja és a betegség progressziója között
Angol és amerikai szerzõk adatai szerint pozitiv korreláció mutatható ki a HLA-DR és a CD25 CD4+ T sejt aktivációs markerek és a betegség súlyossága között, az extrém mértékû T sejt aktiváció pedig T sejt anergiával és apoptisissal jár együtt. A HIV azonban az anergiás T sejtekben is képes replikálódni. Az immunaktiváció káros hatását jól mutatja az a megfigyelés, amely szerint a pneumococcus vakcina beadása által okozott aktiváció a HIV vírus mennyiség átmeneti növekedését idézi elõ a HIV-fertõzöttekben.

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

A HIV betegség virális pathogenesise
Angol szerzõk, egér-modellt használava, arra a feltételezésre jutottak, hogy a retrovírusok képesek megváltoztatni egy, Fas-nak nevezett apoptosis antigén ill. ennek ligandjának expresszióját T sejteken. A fokozott expresszió drámaian megnövelheti e sejtek apoptisisát. A Fas antigén fokozott expressziója a HIV-fertõzöttek CD4+ és CD8+ sejtjein is kimutatható és az expresszió mértéke szoros összefüggést mutat a sejtek apoptosis által okozott pusztulásának mértékével az in vitro tenyésztés során.
Bár az in vitro észlelt T sejt apoptosis és a betegség progressziója közötti összefüggésre vonatkozóan ellentmondó adatokat közöltek a szimpoziumon, a Fas expresszió hatása in vivo is észlelhetõ volt: szoros negativ korreláció volt kimutatható a Fas expresszió mértéke és a CD4+ sejtszám között a HIV betegekben.

Az apoptosisért in vitro és in vivo valószínûleg több faktor is felelõs: fokozott apoptosist idézhet elõ maga a HIV, a gp120 és a CD4 receptorok kölcsönhatása, a CD4 receptoroknak a gp120 és a gp120 ellenanyagok által elõidézett keresztkötése, és a HIV egy un. szuperantigénje is. Francia szerzõk, Ameisen és Lu adatai szerint a HIV betegség elõrehaladott stádiumában észlelhetõ T sejt anergia két folyamat eredõje: a) a funkcióképes CD4+ T sejtek vírus okozta deletióját, és b) a HIV-fertõzött macrophagok IL-12 termelõképességének csökkenéséé, melynek következtében nem képzõdnek újra a TH1 sejtek a THO sejtekbõl. A THO sejtek accumulatiója valóban ki is mutatható a 200/ul-nél kisebb CD4+ sejtszámu betegek vérében.

Terápiás vonatkozások
A fenti adatok összegezve arra mutatnak, hogy mind a HIV cytopathogén hatása, mind pedig egyes immunpathológiai folyamatok szerepet játszanak a CD4+ sejtek destrukciójában. Ha a cytotoxikus T sejtek valóban közremûködnek az apoptosis indukálása révén a CD4+ sejtek destrukciójában, akkor az apoptosis gátlás terápiásan is hasznos lehet. Másrészt a sejtaktiváció csökkentésének kettõs haszna is lehet: csökkentheti mind a vírus-replikációt, mind a HIV-replikáció által elõidézett apoptosist.
A találkozón megvitatták az apoptosis-gátló és sejt-aktivációgátló szerek alkalmazhatóságát. Két ismert immunszuppressziv szerrõl, a cyclosporin A-ról és az FK506-ról is bizonyították, hogy gátolja az apoptosist. E mellett a new yorki J. Luban kimutatta azt is, hogy a cyclosporin A in vitro meggátolta egy sejtfehérje, a cyclophilin A beépülését a HIV virionokba a fertõzött sejtekben és így gátolta a vírus-replikációt is.

Klinikai adatokat is ismertettek a szimpoziumon. Igy francia szerzõk, 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 leírták, hogy meggátolják az érett T sejtek aktiváció ill. HIV által elõidézett apoptosisát. Ebbõl a megfigyelésbõl kiindulva kezdték el 44 tünetmentes HIV-fertõzöttben 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

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

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-fertõzés kezelésében csak mérsékelt sikereket értek el, az utóbbi idõben egyre nagyobb érdeklõdés irányul a génterápia felé. A kezdetben a veleszületett anyagcsere-betegségek korrigálására kidolgozott génterápia lehetséges alkalmazási területei ma már kiterjednek a daganatos és fertõzõ megbetegedésekre is. Az utóbbi betegségek esetében a génterápiával elérendõ 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 ideális HIV terápia eredményeképpen valamennyi olyan sejt elpusztulna, amelybe a HIV-RNS-rõl készült DNS-provírus beépült. Valószínûleg ezt a célt sohasem sikerül majd elérni, reálisabb célkitûzésnek látszik olyan genetikai eljárások alkalmazása, amelyekkel meg lehet akadályozni a vírus terjedését a szervezeten belül. Ennek elérése céljából a szervezetbõl kivett sejtekbe különbözõ 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 elvileg lehetséges egy olyan megoldás is, amelynek során a vektorokhoz kötött gént a vérbe juttatják be és a szervezeten belül megy végbe ennek beépülése a különbözõ sejtekbe.

Vektorként leggyakrabban különbözõ fertõzõ mikro-organizmusokat, ezek közül is elsõsorban a állati retro-vírusokat alkalmaznak. A legtöbb génterápiás kísérletben egy defektiv állati retrovírust, a murin leukaemia vírust használták. Újabban terjed az adenovírus és az adeno-asszociált vírus vektorok használata is. Végül olyan eljárásokat is kidolgoztak, amelyek fiziológiás membránfúzió útján (liposomák) vagy mechanikus úton (pneumatikus gén-puska) juttatják be a kívánt gént a sejtekbe.
A HIV-vel szembeni intracelluláris immunizáció céljára kétféle eljárást fejlesztettek ki, az egyik proteineket, a másik RNS-t alkalmaz a vírusgátlás céljára. (Táblázat)

A HIV-1 fertõzés génterápiájára alkalmazható eljárások

Fehérje-alapú
Transzdomináns negatív mutáns fehérjék
Gag
Env
tat
Rev
Intracelluláris egyláncú variábilis antitest fragmentumok
Anti-envelope
Anti-Rev
Öngyilkos konstrukciók
Diftéria toxin
Herpes simplex vírus thymidin kináz
Csapda mechanizmusok
Intracelluláris CD4
Vírus-specifikus inhibitorok
Vpr-toxin kimérák
RNS-alapú
Antisense
Molekuláris csalétkek
Polytranszaktivációs response element
Poly-Rev response element
Ribozimek
Kalapácsfej
Hajtû
A Protein-alapú anti-HIV génterápia
A vírus géntermékek domináló mutánsai
Az ilyen géntermékek által kódolt fehérjék interferálnak az eredeti fehérje funkcióival, mivel a mutáns fehérje és az eredeti proteinek kötõdésének eredményeképpen funkcióképtelen multimerek keletkeznek. Egy másik lehetõség az, hogy a mutáns gén által kódolt fehérje nem kötõdik ugyan a vírus proteinhez, de vetélkedik ezzel a csak korlátozott mennyiségben rendelkezésre álló kofaktorokért, vagy szubsztrátokért. Mind egyes strukturális (gag, env), mind pedig a regulátor géneknek (tat, rev) elkészítették a transzdomináns negatív variánsát.

Egyláncú antitestek és más módosított cellularis faktorok
Ilyen fragmentumokat az antitestek antigén-kötõ régiójából lehet elõállítani, és stabilan expresszáltatni lehet egyes sejtekben. A Rev-elleni egyláncú antitest megakadályozza a Rev regulátor fehérje bevándorlását a sejtmagba, és emiatt elmarad a HIV késõi génjeinek az expressziója. Az env-ellenes intracelluláris antitestek pedig az endoplasmás reticulumban ejtik csapdába az env fehérjéket, és ezáltal szignifikánsan csökkentik a sejtekbõl kikerülõ virionok infektivitását.
Indukálható toxikus fehérjék
Ennek az eljárásnak az a célja, hogy a fertõzött sejt meg azelõtt elpusztuljon, mielõtt jelentõs mennyiségû vírust termelne. A sejtbe toxikus fehérjéket, pl. a herpes simplex vírus thymidin kináz enzimjét vagy a diftéria toxint kódoló gén-szkvenciákat juttatnak. Ezek azonban csak akkor lépnek mûködésbe, ha a sejtben megindul a HIV tat fehérje szintézise. A toxin termelõdésének megindulása után a sejt gyors öngyilkossága következik be.

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

Az antisense RNS molekulák olyan oligonucleotidok, melyek felépítése a vírus egyes fehérjéit kódoló RNS vagy a DNS provírus egyes szekvenciáihoz viszonyítva komplementerek. Így képesek a HIV-1 RNS egyes részeihez kötõdni, ill. a provirus kettõs DNS láncához harmadik láncként fixálódni, és ezáltal gátolni a retrovírusok replikációját. Ilyen antisense molekulákat dolgoztak ki a tat, rev, gag gének, a tat és rev gének által kódolt fehérjék kötõhelyei (TAR, RRE), és az un. LTR (long terminal repeat) ellen. A technika alkalmazása azonban számos nehézségbe (a sejtbe juttatás problémái, escape mutánsok keletkezése) ütközik.

RNS csalétkek
Az eljárás alapja: genetikai úton a sejtben megnövelik az olyan RNS részeknek (pl. TAR, RRE) a mennyiségét, amelyhez a regulátor gének fehérjéi kötõdik a természetes fertõzés során, megakadályozva ily módon, hogy a tat, ill. rev gének termékei s természetes targetjeikhez kötõdve megindítsák az új vírusok replikációját a fertõzött sejtekben.
Az anti-HIV génterápiával kapcsolatos általános problémák
A fehérje-alapú génterápiás eljárások fõ nehézsége az immunválasz kifejlõdése, ill. az idegen fehérjék toxicitása. Újabban lehetõség nyílik az immunválasz kifejlõdésének gátlására.
Az RNS-alapú anti-HIV génterápia esetében immunválasz kialakulásától nem kell tartani, azonban fennáll annak a veszélye, hogy a ribozimek, ill. az antisense nucleotidok egyes normál sejtfunkciókat is megzavarnak.

2. A vektorokkal kapcsolatos problémák
A leggyakrabban alkalmazott, defektív retrovírus (MLV) vektorok esetében nem zárható ki teljes biztonsággal fertõzõ MLV vírusok képzõdése, ill. az, hogy a vektorok a genom olyan részeibe épülnek be, ahol ennek hatására egyes fontos gazdasejt-gének expressziója és/vagy funkciója károsodik. A retrovírus vektorok használatát korlátozhatja aránylag gyenge hatékonyságuk is. Mivel ezek a vektorok csak az osztódó sejtekbe képesek beépülni, és a szervezetben a HIV fõ rezervoárjai a nem-proliferáló CD4+ lymphocyták és a monocyták/macrophagok, az MLV vektorok használata az anti-HIV génterápia céljára erõsen megkérdõjelezhetõ. Ezért felmerült a nem-proliferáló sejtekbe is bejutni képes defektív lentivírusok, sõt defektív HIV vektorként való felhasználása is. Az adenovírus-asszociált vírusok vektorként való alkalmazása mellett is az szól, hogy nyugvó sejteket is megfertõznek, és az, hogy genomonként csak néhány kópia vektor képes beépülni, ezért csökken a celluláris gének funkciója megzavarásának veszélye is. A jövõ valószínûleg a nem-fertõzõ vektoroké, legújabban a HIV génterápia területén is értek már el mikropartikulákkal való génátvitel segítségével pozitív eredményeket.

Egyéb potenciális nehézségek
Az eddig alkalmazott génterápiás protokollok az ex vivo megközelítésen ,tehát a genetikailag módosított saját sejtek visszajuttatásán alapul a szervezetbe. Ennél sokkal egyszerûbb 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 megfertõzni. Történtek már próbálkozások ebben az irányban is.
Az ex vivo megközelítés esetén kétségtelenül a csontvelõbõl, ill. a perifériás vérbõl származó CD34-pozitív õssejtek lennének az ideális targetsejtek, mivel ezeknek a sejteknek genetikai módosítás utáni visszajuttatása után olyan utódsejtek keltkeznének a szervezetben, melyek rezisztensek a HIV-fertõzésre. Ebben az irányban számos ígéretes kísérlet folyik.

Végül felmerülnek más, elméletileg lehetséges veszélyek is. Így nem lehet kizárni a kemoterápiához hasonlóan a génterápiára rezisztens escape-mutánsok keletkezését, ill. a csak részlegesen gátolt HIV-replikáció miatt a fertõzött sejtben accumulálódó HIV-fehérjék káros hatását sem.
Konklúziók
Az anti-HIV génterápia fokozatosan válik elméleti lehetõségbõl gyakorlati eszközzé, már több eljárás esetében indultak meg fázis I. vizsgálatok Valószínûleg a HIV-fertõzötten született újszülöttek esetében lehet majd a génterápiát a legnagyobb sikerrel alkalmazni, mivel náluk sokszor még a fertõzés disszeminálódása elõtt lehetne a terápiát megindítani, elsõsorban a köldökvérben nagyszámban elõforduló CD34-pozitív õssejtek ex vivo kezelése útján.

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

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 virusokhoz, átkerülhet a szerv- és szövetdonorokból a recipiensekbe, Franciaországban is rutinszerüen vizsgálják ezeket a donorokat e virusmarkerekre. Szerzõk célja az volt, hogy meghatározzák a HIV és más virusfertõzések gyakoriságát a 41 hónap alatt rutinszerüen elvégzett virus-szerológiai vizsgálatok feldolgozása útján. A vizsgálatot Párizs körzetében végezték, amely Franciaország HIV-vel erõsen fertõzött területei közé tartozik. A szerzõk az egyetlen olyan laboratórium menkatársai, amely a sürgõs vizsgálatokra szakosodott, e laboratórium végzi a párizsi régióban a szervadók 73%-ának vizsgálatát.

1462, szerv- vagy szövetdonorokból származó szérummintát vizsgáltak 1991. január 1. és 1993. május 31. között. A HIV tesztet két szûrõreakcióval (Biotest és Abbott gyorsteszt) végezték, a verifikációhoz Western blotot használtak. A mintákat megvizsgálták még HIV-1 p24 antigénre, HTLV I/II és anti-HCV ellenanyagra, HBsAg-re, anti-HBc-re és CMV ellenanyagok jelenlétére.

Eredmények
Az 1990 és 1993 között vizsgált 1462 szérumminta közül 27 (1,8%) bizonyult verifikáltan HIV-szeropozitivnak. HIV-1 p24 antigént 4 mintában találtak, mindegyikben jelen volt a HIV-antitest is. A 27 verifikáltan HIV-szeropozitiv minta közül 14 (52%) pozitivnak bizonyult más olyan virusmarkerekre (anti-HTLV I/II, HBsAg, anti-HCV) is, melyek a szervek átültetését a francia törvények szerint kizárják.

A potenciális szerv- és szövetdonorokban észlelt 1,8%-os HIV prevalencia igen magasnak tekinthetõ, különösen, ha a véradókban nyert adatokhoz hasonlítjuk ezeket: 1992-ben a párizsi régióban csak a véradók 0,028%-a bizonyúlt verifikáltan HIV-szeropozitivnak. Az is valószínünek látszik, hogy a HIV-fertõzöttek valódi száma a szerv- és szövetadók között még magasabb, mint amelyet a fenti adatok mutatnak, mert a vérvétel elõtt a potenciális donor vérében a beadott sok infuzió és transzfúzió következtében az ellenanyagok felhigulnak, és nem lehet kizárni az újonnan fertõzõdött, de még szeronegativ (ablak periódusban lévõ) szervadók létezését sem. A véradókkal szemben, akiket életmódjukról, az esetleges rizikófaktorok jelenlétéröl rendszeresen kikérdeznek, a potenciális szerv- és szövetadók esetében ez az eljárás legtöbbször nem vihetõ keresztül, mert a betegek öntudatlanok vagy klinikailag halottak.

A fenti megfontolások miatt, azt is figyelembe véve, hogy egy HIV-fertõzött szervadó több recipienst is megfertõzhet, a szerzõk fokozott óvatosságot ajánlanak a szerv- és szövetadók vizsgálatánál. Ezért indokoltnak tartják párhuzamosan két enzimimmuno-assayvel történõ HIV-ellenanyag vizsgálatot és javasol-ják a p24 antigén vizsgálat egyidejû elvégzését is. Õk jelen anyagukban nem találtak ugyan p24 pozitiv, de HIV-szeronegativ donort, de idéznek egy olyan - egy másik párizsi laboratóriumból származó - eredményt, amely szerint egy szervdonor esetében csak a p24 vizsgálat akadályozta meg a HIV-fertõzött szerv átültetését.

Végül javasolják a transzplantáltak rendszeres virus-szerológiai szûrõvizsgálatát, a transzplantáció veszélyeinek felbecslése, és az esetleg fertõzõdött recipiensek szexuális partnereinek megvédése céljából.

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

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

Szerzõ bevezetésként egy nemrégiben a New York Timesben megjelent, egy AIDS aktivista által írt cikket idéz. E cikk szerzõje, Michelangelo Signorile hangsúlyozza a HIV-fertõzött egyének felelõsségét arra vonatkozóan, hogy szexuális partnereiket fel kell világosítaniuk HIV-fertõzöttségükrõl. Kritizálja a jelenlegi AIDS prevenciós programokat, amelyet az új HIV-infekciók megakadályozásának felelõsségét egyoldalúan a még nem fertõzött HIV-szeronegativ partnerre hárítják.

A Lancet-közlemény szerzõje, Watters úgy véli, hogy igen sürgõsen újra kell gondolni az AIDS prevenció prioritásait és javítani kell a beavatkozások hatékonyságát. Példaként idéz egy , a közelmúltban 425, 17-22 éves San Franciscoban és környékén élõ homoszexuális és biszexuális férfi körében végzett felmérés eredményét. A vizsgáltak 9,4%-a HIV-szeropozitivnak 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 megelõzõ 6 hónap során. Ugyanakkor a HIV-szeropozitivnak bizonyult fiatal férfiak 70%-a nem tudott fertõzöttségérõl!

Különösen súlyos a helyzet az afrikai-amerikai és a hispán lakosok között, mivel az új HIV-fertõzések zöme mind a homoszexuális férfiak, mind pedig a nõk és gyermekek között elsõsorban e két etnikai csoport, közülük is leggyakrabban az afrikai-amerikaiak körében fordulnak elõ.

Igen lényeges lenne, hogy a HIV-fertõzöttek felvilágosítsák partnereiket fertõzöttségükrõl. Ez azonban az ellenséges társadalmi környezet, a kulturális és psychés akadályok és a félelemérzet miatt legtöbbször komoly nehézségekbe ütközik. Ezért nem igazán várható el, hogy a HIV-szeropozitiv személyek felfedjék fertõzöttségüket szexuális, vagy a velük közös fecskendõt és tût használó kábítószerezõ partnereik elõtt.

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 kötelessége a kockázatnak kitett egyének védelmére áll egymással szemben. Az érintettek azért is idegenkednek ezektõl a programoktól, mert nem biztosak abban, hogy az ígért titkosságot valóban betartják. E programok drágábbak és bevezetésük is nehezebb, mint a felvilágosításon alapuló prevenciós programoké.

Ugyanakkor az utóbbi idõben egyre több olyan vizsgálati eredmény látott napvilágot, amelyek bizonyítják: a szexuális és kábítószerezõ partnerek felkutatása hatékony módja a korábban nem diagnosztizált HIV-infekciók identifikálásának, és ezáltal a HIV szexuális és vertikális terjedése megelõzésének. A CDC becslése szerint 100 újonnan identifikált HIV-fertõzöttre számítva 20 új infekciót lehet elkerülni a titkosság szigorú betartásával végrehajtott partner-notifikációs programok, ill. az ezeket 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 célszerûnek látszik a partner-notifikációs programok kiterjesztése, elsõsorban azokban a közösségekben, ahol a HIV-fertõzés incidenciája a legmagasabb. E programok szervezésénél azonban figyelembe kell venni azokat a társadalmi hatásokat, amelyeket az ilyen programok kiválthatnak, és védeniük kell a résztvevõket a pszichés és fizikai ártalmaktól.

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 elõször 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 herpesvirusnak megfelelõ DNS szekvencia mutatható ki. A vírust provizórikusan KS-hoz asszociált herpesvirusnak (KSHV) nevezték el. Szerzõk azt vizsgálták, hogy a KSHV oka-e a KS-nak vagy csak (több más herpesvirushoz hasonlóan) széles körben elterjedt és csak un. " passenger " vírus ezekben a laesiókban. 189 HIV-fertõzött egyén és kontrollként 134 egészséges véradó, valamint 26 HIV-szeronegativ 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-fertõzöttek közül 70 volt AIDS-es a mintavétel idõpontjában. Közülük 24-nek volt KS-ja. A többi AIDS-esben és a nem-AIDS-es HIV-fertõzöttek egyikében sem találtak KS-át. A KS-oknak 52%-óban, míg a nem KS-oknak csak 8%-ában volt a KSHV a mononuclearis sejtekben kimutatható. A KSHV detektálás gyakorisága negatív korrelációt mutatott a CD4+ sejtszámmal, tehát az immunszuppresszió fokozódása elõsegítette a KSHV kimutathatóságát.

A legérdekesebb adat a cikkben az, hogy a KSHV jelen-léte a HIV-fertõzött, de a mintavétel ideién KS-ban nem szenvedõ betegekben elõre felezte a KS kifejlõdését: a 11 KSHV pozitív beteg közül 5-ben fejlõdött ki KS a 30 hónapos követési idõszak alatt, a 132 KSHV negatívból viszont csak 12-ben.

Ezek a megfigyelések alátámasztják a KSHV kórokozó sze-repét KS-ban. A KS gyorsabb progressziója az AIDS-szel asszociált esetekben a klasszikus KS-hoz viszonyítva való-színûleg a HIV-1 tat gén és az immunszuppresszió együttes hatásának tulajdonítható. A HIV+KSHV+ betegek köpetében, torokváladékában és székletében is megpróbálták a KSHV-t kimutatni, de ez csupán 1/27 köpet, 1/21 torokváladék esetében sikerült, a 18 székletminta közül pedig egyben sem. Ez a megfigyelés

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

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 virus-specifikus celluláris immunválaszt emberekben. A vakcinát rekombináns úton állították elõ, úgy, hogy a kanárihimlõ vírusba beépítették a HIV MN törzs gpl60 fehérjéjének a génjét. Mivel a madárvírus emberekben szaporodni nem képes, biztonságosnak tekinthetõ. A kanárihimlõ vektor ugyanakkor képessé teszi azokat a sejteket, amelyekbe bekerül, hogy HIV antigéneket expresszáljanak, amelyektõl várható, hogy a HIV-specifikus CTL-ek termelõdését stimulálják. Az I fázisú, a HIV-szeronegatív Önkéntesekben végzett klinikai kipróbálás szerint a vakcina biztonságos és immunogén. Az oltottak egy hónapos idõközzel két kanárihimlõ/HIV oltást kaptak, majd a 3. és 6. hónapban a HIV LAI, ill. MN törzseinek megfelelõ rekombináns gpl60 oltóanyaggal végezték a

booster immunizálást. A 17 vakcinált közül 7-ben (4l%) specifikus HIV-ellenes cytotoxikus T lymphocyta aktivitást mértek 2, 4, 7 és 12 hónappal az immunizálás után.

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 fertõzõdött meg a HIV-vel 1994-ben. Ezekkel együtt a HIV-fertõzöttek kumulativ száma 19,5 millióra emelkedett a világon, a fertõzöttek közül 1,5 millió a gyermek.

Még ma is Afrikának a Szaharától délre fekvõ részét sujtja a legerõsebben a HIV járvány, itt a felnõtt HIV-fertõzöttek becsült száma 11 millió. De az aránylag leggyorsabb emelkedést 1994-ben Dél- és Dél-Kelet Ázsiában észlelték, ahol a felnõtt HIV-fertõzöttek száma ebben az évben 2 millióról 3 millióra emelkedett.

Azoknak a fertõzötteknek a becsült száma, akikben a járvány kezdete óta AIDS fejlõdött ki, 1994 végére 4,5 millióra nõtt.

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

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-fertõzött egyén szexuális partnereinek veszélyeztetettségét csökkenteni lehet. Máig sincsenek pontos ismereteink azonban a kondom hatékonyságára vonatkozóan. Kevés ilyen vizsgálatot végeztek, ezek többsége is retrospektív jellegû volt.

Szerzõk 8 ország 10 intézetében ill. kórházában gondozott olyan heteroszexuális párokon végezték vizsgálataikat, 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 szeronegativ partnernél a HIV-fertõzés egyéb ismert rizikófaktorai fennálltak.

A vizsgálatot 1987 és 1992 között végezték, a kritériumoknak magfelel6 378 párból 74 nem jelent meg a félévenkénti ellenõrzõ 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, õket is beszámították az analízisbe. Így összesen 256 párnál kapott eredményeket dolgoztak fel, akiket átlagosan 20 hónapig követtek.

A 256 párt a kondom-használat szempontjából két csoportra lehetett osztani. 124 pár (48,4%) minden vaginalis és analis közösülés 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 hajlandó a szexuális szokásaikra vonatkozó kérdésekre válaszolni.

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

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) szerokonveziós valószínûségnek felel meg. 24 hónap idõtartamra számítva, e csoportban a szerokonverzió kumulatív elõfordulása 12,7% volt, Érdekes módon (ennek fõ oka valószínûleg a viszonylag alacsony szerokonverziós ráta volt), nem találtak különbséget a férfi és a nõi partnerek között a fertõzõdési arányban.

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

A szerokonverziós rátát néhány tényezõ lényegesen befolyásolta. Így szignifikánsan (p<0.02) magasabb volt ez a ráta olyan pároknál, akiknél a HIV-szeropozitiv partner a betegség elõrehaladott stádiumában volt. A nem állandó kondom-használók csoportjában a coitus interruptust minden alkalommal gyakorló párok között szignifikánsan (p<0.02) ritkábban (0%) fordult elõ 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 szerkesztõségi cikkében (A kondom és a HIV átvitel, NEJM 331, 391, 1994). Hangsúlyozza ennek az elsõ jól kivitelezett prospektív vizsgálatnak a fontosságát, mivel az eddigi retrospektív vizsgálatokból származó adatok értékelhetõsége sokszor bizonytalan volt. A vizsgálatból három fõ következtetés vonható le:

a) Azoknak a pároknak csaknem fele, akik tudták, hogy az egyik partner HIV-fert6zött, az ismételt tanácsadás ellenére is folytatta a nem-biztonságos szexuális életet.

b) Azok a párok is jelentõs kockázatnak vannak kitéve, akik használják ugyan a kondomot, de nem minden közösülés alkalmával.
c) Az adatok bizonyítják a kondom hatékonyságát, hiszen az állandóan kondomot használók között szerokonverzió nem fordult elõ.
Ugyanakkor Johnson azt is hangsúlyozza, hogy el kell, hogy gondolkoztasson minket az a tény, hogy még az európai vizsgálatban részt vevõ, állandó tanácsadásban részesülõ párok esetében is igen gyakori volt a kondom-használat nélküli nemi érintkezés. Lehetõséget kell arra teremteni, hogy az emberek választhassanak a védekezési módok között. A kondom mellett ezt a célt szolgálhatja az STD-k megfelelõ kezelése, a vaginalis microbicid szerek kifejlesztése, a vakcináció és a magatartás megváltoztatására irányuló felvilágosítás-nevelés is. Az utóbbi hatékonyságát azonban ugyano1yan szigorúan kell kontrollálni, mint a gyógyszeres kezelésekét.

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

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 természetû reverz transzkriptáz (RT) inhibitorok közé tartoznak. Az eddig használt nucleoside RT inhibitorok, pl. az AZT csak olyan sejtekben képesek vírusgátló hatásukat kifejteni, amelyek képesek e vegyületeket foszforilálás útján aktiválni. Ezzel ellentétben a nucleoside phophonate analógok elõzetes aktiválást nem igényelnek, ezért többféle fertõzött sejtben is képesek a retrovírusok szaporodását gátolni. E vegyületek egyike, az (R)-9-(2-phosphony-lmethoxypropyl)adenine (PMPA) in vitro kísérletekben a HIV-1 és a SIV hatékony gátlószerének bizonyult. Ezeknek az eredményeknek az alapján indították el szerzõk in vivo kísérleteiket, amelyekben azt vizsgálták, hogy a PMPA kezelés segítségével kivédhetõ-e a SIV-fertõzés macacus majmokban.

A kísérleteket 35, korábban más vizsgálatokhoz még nem használt hosszúfarkú macacus majomban (Macaca fascicularis) végezték. Minden állatot 103 infekciós dózis SIVmne-vel oltottak be. A PMPA-t naponta egyszer adták subcutan, 20 vagy 30 mg/testsúlykg dózisban 4 héten keresztül. Az állatokat 5 csoportba osztották, ebbõl 4-ben végeztek PMPA kezelést, míg az ötödik, kontroll-csoport 10 állata fiziológiás sóoldatot kapott naponta subcutan a fertõzés elõtti 48 órától kezdve. A kezelt majmok elsõ csoportját (n=5) 20 mg/kg PMPA-val kezelték a SIV inoculatió elõtti 48 órától kezdve. A 2.-4. csoport állatai 30 mg/kg dózisban kapták a szert, a 2. csoportban (n=10) 48 órával a vírusfertõzés elõtt, a 3. csoportban (n=5) 4 órával, a 4. csoportban (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 viraemiás lett, és a viraemia a teljes, több, mint egyéves (56 hetes) vizsgálati periódus során fennállt. Mind a sejtmentes, mind a sejtekhez asszociált SIV mennyisége magas volt ezekben az állatokban. A SIV-specifikus antitestek már a 3. héten kimutathatóvá váltak, és perzisztáltak az egész vizsgálati periódus folyamán. Az ágyéki nyirokcsomókból vett valamennyi biopsziás mintában igazolni lehetett a SIV jelenlétét, izolálás, PCR-reakció és immunhiszto-kémiai módszerek segítségével is. Az állatokban átmenetileg bõrkiütések, hasmenés és a 20-36. hét között nyirokcsomó megnagyobbodás volt észlelhetõ.

A kontroll-állatokkal ellentétben, a PMPA-val kezelt egyik állatcsoportban sem következett be SIV infekció a vírus-inoculatió után, még abban az 5 majomban sem, akiknél az inoculatió után csak 24 órával kezdték el a PMPA-kezelést. A vírus nem volt izolálható sem a plazmából, sem a fehérvérsejtekbõl, és SIV-DNS az egész vizsgálat során nem volt az állatok vér mononuclearis sejtjeiben detektálható. A nyirokcsomó biopsziás mintákban sem volt jelen a SIV. Egyetlen PMPA-kezelt állatban, egyetlen idõpontban sem tudtak SIV-specifikus antitesteket kimutatni. A PMPA kezelésnek nem volt sem klinikai, sem laboratóriumi módszerekkel igazolható mellékhatása. Valamennyi majom egészséges volt az egész vizsgálati periódus során. Az inoculatió utáni 40. héten két állatot vizsgálat céljából feláldoztak, az autopsziás mintákból sem lehetett a legérzékenyebb eljárásokkal sem kimutatni a SIV-et.

Megbeszélés
Az eredmények arra mutatnak, hogy a PMPA az állatok 100 %-ában meg tudta elõzni a SIV-infekció kifejlõdését, ha a vírus inoculatiója elõtt vagy az inoculatió után 24 órán belül megkezdték 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) elõkezelés 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 elõkezelt majomban volt preventív hatású, és egyetlen olyan állatban 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 észleltek mellékhatásokat bõrkiütések, ill. haemato-lógiai elváltozások formájában. Tehát a PMPA lényegesen hatékonyabb a SIV-infekció megelõzésére, és ugyanakkor kevésbé toxikus, mint a PMPE vagy az AZT. Szerzõk jelenleg azt vizsgálják, hogy melyik az a legkésõbbi idõpont a vírus-inoculatió után, amikor a PMPA még meg tudja védeni a majmokat a SIV-fertõzéstõl.

A HIV-expozíció után AZT-vel végzett profilaktikus kezelés széles körben elterjedt gyakorlat, noha számos közlemény számolt be ennek eredménytelensé-gérõl. Jelen vizsgálat arra mutat, hogy a PMPA lényegesen hatékonyabb szer lehet az egészségügyi dolgozók és más, a HIV-fertõzésnek véletlenül kitett személyek megfertõzõdésének megelõzésére, mint az AZT. Ezenkívül a PMPA ígéretes szernek látszik a már HIV-fertõzöttek antivirális kezelésében, helye lehet a kombinációs terápiás

protokollokban.

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 virucid szerek alkalmazása. Az ilyen szerekkel szembeni fõ követelmények: hatékonyan csökkentse a HIV-átvitel kockázatát, ne legyen kontraceptiv hatása, coitus után is alkalmazható legyen, és a különbözõ típusu szexuális életet élõ (egyedülálló, házas, prostituált) nõk egyaránt használhassák. Egy ilyen új szer kipróbálása azonban hosszú éveket vehet igénybe, ezért újra meg kell vizsgálni minden a nõk 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 elõsegítheti e betegségek felismerését. Az N9 in vitro gátló hatását a HIV ellen elõször 1985-ben bizonyították. Azonban 1988-ban a nairobi prostituáltak vizsgálata során olyan adatokat nyertek, melyek szerint az N9 alkalmazása nem csökkenti, sõt inkább növeli a HIV szexuális átvitelének kockázatát. Jelen cikk szerzõje szerint azonban a tanulmány értékelhetõségét kétségessé teheti az, hogy más módon alkalmazták az N9-et (szivacsba itatva) és a placebot (kúp formájában). További megfontolások is arra mutatnak, hogy a kapott eredmény artefaktumnak tekinthetõ:

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

   formájában alkalmazzák, nem marad el a kondométól.

Szerzõ ezért azt javasolja, hogy az N9-et, mint a HIV átvitel kockázatát csökkenteni képes stratégiák (eszközök) egyikét alkalmazni kell olyan nõk esetében, akik az alábbi feltételeknek megfelelnek:

A fogamzásgátlás a nõ részére elfogadható, sõt kívánatos.
A nõ átlagosan ritkábban közösül, mint egyszer naponta.
Az N9 az adott éghajlaton szobahõmérsékleten alkalmazható, és a szükséges közegészségügyi feltételek (víz) is rendelkezésre állanak.
Az N9 egyszerre alkalmazott mennyisége nem haladja meg a 250 mg-ot.
Az N9-et használó nõket fel kell arról világosítani, hogy hüvely-irritáció fellépése esetén forduljanak orvoshoz.

A világon élõ nõk jelentõs része megfelel ezeknek a feltételeknek, szerzõ szerint e nõknél az N9 a HIV átvitelét hatékonyan és biztonságosan csökkentheti, ezért a szert náluk fetétlenül alkalmazni kell.

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 egyértelmûen bizonyították, hogy a HIV-betegség késõi stádiumában adott zidovudine (Retrovir) lassítja a betegség progresszióját, és késelteti a halál bekövetkezését. A tünetmentes fertõzöttek zidovudine kezelésének hasznosságát azonban eddig nem sikerült bizonyítani, noha elvileg ez indokolt lenne a vírus igen gyors replikációja miatt (l. AH 9/1).
A HIV betegség legkorábbi szakasza, a primer fertõzés során a HIV replikációja igen gyors, és együtt jár a vírus disszeminációjával a lymphoid rendszeren belül. Ezt a stádiumot a betegek 50-80 %-ában acut retrovírus syndroma kiséri. Szerzõk azt vizsgálták, hogy a primer HIV fertõzés korai zidovudine kezelése kedvezõen befolyásolja-e a HIV-betegség további lefolyását. A vizsgálatot több intézményben együttesen 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 ítélték meg.

A vizsgálatba 77, 18 éves vagy ennél idõsebb beteget vontak be. Csak olyan betegeknél végezték el a kezelést, akiknél az acut retrovirus syndroma kifejlõdése észlelhetõ volt, és akik a megelõzõ 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 következõ vizitek során ezután igazolták a szerokonverzió bekövetkezését ELISA és Western blot vizsgálatok segítségével.

A 77 beteget 8 ország 27 egészségügyi intézményében kezelték. A betegeket véletlenszerûen 2 csoportba osztották, 39 kapott zidovudinet (250 mg naponta kétszer), 38 pedig placebót. Az acut retroviralis syndroma idõtartama a kezelt csoportban 27,0 ± 3,3 nap, a placebo csoportban 35,4 ± 5.5. nap volt. A vizsgálatot hathónapos idõtartamra tervezték, a zidovudine csoportból 34, a placebo csoportból 29 betegnél sikerült ezt valóban végrehajtani, a többi betegnél kérésükre (10 beteg), ill. aránylag ritkán (4 beteg) szövõdmények kifejlõdése miatt a kezelést félbe kellett szakítani. A kezelés befejezése után a betegeket eleinte kéthetente, majd háromhavonta, az utolsó két évben félévente ellenõrizték, 19 betegnél ebben az idõszakban zidovudine kezelést kellett végezni. A placebo csoport 10 betegében alacsony CD4+ sejtszámuk és/vagy p24 antigenaemia (5 beteg), opportunista fertõzések kifejlõdése (2 beteg) vagy erõs 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 elsõ 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 idõszakban a zidovudine csoportból 1 betegben, a placebo csoportból 7 betegben fejlõdtek ki opportunista fertõzések, az utóbbi 7-bõl 1 AIDS-es lett ennek a periódusnak a során. A zidovudine csoportban hajas leukoplakia fejlõdött ki a nyelven, a placebo csoport betegei közül pedig 4 esetben orális candidiasis, 2-ben herpes zooster, 1-ben pedig hajas leukoplakia jelentkezett. Az opportunista infekciók kifejlõdésének gyakoriságában a két csoport között erõsen szignifikáns (p = 0,009) volt a különbség.

A CD4 sejtek száma is eltérõen alakult a zidovudine-al, ill. a placebóval kezelt csoportokban. A vizsgálat kezdetén az elõbbi csoportban alacsonyabb volt a CD4+ sejtek száma, mint az utóbbiban. A kezelés elsõ hat hónapjában a zidovudine csoportban a CD4 sejtszám emelkedési tendenciát mutatott havi 8-98 sejt/ml-el nõtt 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 ütemû CD4+ sejtszám esés következett be.
17 betegben nyomon követték a p24 antigén és a HIV-1 RNS mennyiségét is a vérplazmában, a két paraméter alakulásában azonban nem észleltek szignifikáns különbséget a két csoport között. Zidovudine rezisztencia a kezelés elõtt 6 betegnél volt kimutatható, a kezelés során újabb rezisztens törzsek kialakulását nem észlelték.

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

Megbeszélés
A New Engl.J. Med.-nek az eredeti közleményt kisérõ szerkesztõségi cikke (David D. Ho: Itt az idõ, hogy korán és erõsen támadjuk a HIV-et, NEJM 333, 450, 1995) szerint több új tudományos felfedezés, és a terápiás lehetõségek bõvülése is indokolja a kezelés lehetõ legkorábbi megkezdését a HIV-fertõzöttekben.
a) Az utóbbi néhány év során kimutatták, hogy az újonnan fertõzöttek relatíve homogén HIV-1 populációt hordoznak. Ez az un. palacknyak effektussal magyarázható: a fertõzés során a fertõzött partner vírusainak csak egy szelektált része kerül át a másik partnerbe. Kevéssé valószínû, hogy ebben a homogén populációban nagy gyakorisággal forduljanak elõ a különbözõ gyógyszerekkel szemben eleve rezisztens variánsok.

b) A HIV igen gyorsan és állandóan replikálódik a szervezetben. Naponta átlagosan 2 milliárd HIV partikula keletkezik, egy típusosan lefolyó HIV-infekció 10 éve során közel 10 billió vírus termelõdik. Mivel a HIV reverz transzkriptáz enzimének mutációs rátája bázisonként 1:1000-1:10000, várható, hogy igen gyorsan jönnek létre a különbözõ vírus variánsok. Könnyen bizonyítható, hogy néhány év alatt a HIV 10 Kb hosszú genomjának minden pozíciójában bekövetkezik mutáció, sõt nem ritkák a kettõs mutációk sem. Mivel a monoterápia iránt 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 antiviralis szer kombinált alkalmazásával érhetõ csak el.

Újabb ismereteink szerint a primer fertõzés egyhónapos idõtartama alatt, kb. ugyanannyi vírus termelõdik, mint a tünetmentes periódus évei során összesen. Így várható az, hogy a szerokonverziós 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 végzõdik, semmivel sem hosszabbítja meg tovább a tünetmentes idõszakot vagy növeli meg a túlélést, mint az aránylag késõn kezdett zidovudine terápia. Ezt bizonyítják az un. Concorde vizsgálat eredményei és Volberding és mtsai a NEJM ugyanebben a számában közzétett (333, 401, 1995) legújabb adatai is. Ezzel szemben Kinloch-de Loes vizsgálata szerint a szerokonverziós idõszakban végzett zidovudine kezelés eredményesnek tûnik.

Az antiviralis kezelés szerokonverziós idõszakban végzett elvégzését indokolja az is, hogy a primer fertõzés során a plazmában mért magas HIV-1 RNS koncentráció elõre jelzi a HIV-betegség késõbbi gyorsabb progresszióját. Ha tehát e szakasz idején lecsökkentjük a szervezetben jelenlévõ vírus össz-mennyiségét, ez várhatóan javítja majd a betegség további klinikai lefolyását.
c) Bár a fenti elméleti megfontolások indokolttá teszik a legkorábbi agresszív kezelést, a legutóbbi ideig hiányoztak az ehhez szükséges eszközök. A jelenleg alkalmazott reverz transzkriptáz inhibitorok, a zidovudine, a ddC, ddI vagy a stavudine aránylag kevéssé hatékony vírusgátló szerek, amelyekkel a virusmennyiség a plazmában még egy-tized részére sem csökkenthetõ le. Újabban azonban olyan proteáz inhibitorokat is kifejlesztettek, amelyekkel a vírus koncentráció a plazmában egy-század részére is lecsökkenthetõ, és más hasonló hatékonyságú szerek is rendelkezésre állnak. David Ho szerint, ha Kinloch de-Loes és mtsai egy aránylag kevéssé hatékony szerrel is értékelhetõ eredményeket tudtak elérni, akkor igen jelentõs klinikai hatás várható a primer HIV betegség hatékony szerekkel vagy gyógyszer kombinációkkal végzett kezelésétõl. Analógiaként kínálkozik 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 lehetségessé válik a HIV-1-el fertõzött betegekben is.

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 felnõtt HIV-fertõzöttek becsült kumulatív száma a világon elérte a 18 milliót, és ez a szám az ezredfordulóra várhatóan 30-40 millióra nõ. Az új infekciók túlnyomó többsége a fejlõdõ országokban, heteroszexuális nemi érintkezés útján történik. A fertõzöttek legnagyobb része Afrikának a Szaharától délre esõ részén él. A HIV terjedésének meggátlására különbözõ prevenciós programokat indítottak el az utóbbi években, de ezek hatékonysága máig sem tisztázott egyértelmûen.

Az egyéb STD-k is nagy számban fordulnak elõ azokban az országokban, ahol a HIV-prevalencia magas, és több olyan adat is napvilágot látott, amelyek szerint ezek a betegségek elõsegíthetik a HIV átvitelét. Ezért a WHO olyan programok indítását javasolta, melyek célja a HIV-járvány terjedésének az egyéb STD-k hatékonyabb kezelése révén történõ csökkenése. Valószínû, hogy ez lehet a fejlõdõ országokban a költségekhez képest a leghatékonyabb beavatkozás, ezt a feltételezést azonban eddig nem bizonyították.

Ezekbõl a megfontolásokból kiindulva indították el a szerzõk vizsgálatukat, amelyet 1991 november és 1994 december között végeztek Észak-nyugat Tanzániának a Victoria tótól délre fekvõ Mwanza nevû régiójában. 12 falusi jellegû települést vontak be a vizsgálatba, melyeket párosával csoportosítottak, úgy, hogy az egyes település-párokban a HIV és az STD prevalencia kb. megegyezzen. Ezután véletlenszerûen a település-párok egyikében bevezették a hatékonyabb STD kezelést, míg a másikban erre csak a két évvel késõbb végzett kontroll-vizsgálat után került sor. Mind a 12 településen véletlenszerûen annyi háztartást jelöltek ki, hogy ezekbõl településenként legalább 1000 felnõtt (15-54 éves) kerüljön be a vizsgálatba. Ezután összehasonlították a települések két csoportjában a HIV prevalencia és incidencia alakulását egy kétéves vizsgálati periódus során.

Az STD-k hatékonyabb kezelésének a lényege a következõ volt:
1) A terület 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 ellenõrizték a központok mûködését, és
5) Egészségügyi felvilágosító szakemberek egy csapata kereste fel az érintett településeket, ahol informálták a lakosságot az STD-krõl, és felvilágosították õket arról, hogy módjukban áll e betegségeiket az egészségügyi központokban kezeltetni.

Eredmények
Az érintett településekrõl, 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 felnõtt vett részt a felmérésen. Ez a véletlenszerûen kiválasztott háztartások felnõtt tagjainak 85%-át képezi. A két település-csoportban a kezdeti HIV-prevalencia hasonló volt egymáshoz: az intervenciós településeken átlagosan 3,8% (1,8-6,8%), a kontroll településeken átlagosan 4,4% (1,6-8,6%), és hasonló volt a szifilisz elõfordulási gyakorisága (átlagosan 8,7 ill. 8,3%) is.

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

A kétéves idõszak végén elvégzett ellenõrzõ vizsgálaton az eredetileg vizsgáltak közül 8845 (71%) vett részt, 14%-uk véglegesen elköltözött a régióból, 6%-uk éppen távol volt a vizsgálat idején, 2%-uk meghalt, míg 8%-uk nem volt elérhetõ 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 ellenõrzõ vizsgálat során is 8825 esetben végezték el. A 276, már a kezdeti vizsgálatkor is szeropozitivnak bizonyult egyén leszámítása után 8549 kezdetben HIV-szeronegativ egyén (4149 az intervenciós és 4400 a kontroll-települések-rõl) esetében tudták a szerokonverzió bekövetkezését nyomon követni. A kétéves követési idõszak 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 szerokonverziós 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 valamennyi, a két csoport között fennálló kisebb különbséget figyelembe vették és ezekkel korrigálták 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 és korcsoport szerint analizálták az eredményeket, a kontroll településeken a legmagasabb HIV incidenciát a 15-24 éves nõk, ill. a 25-34 éves férfiak csoportjában találták. Az intervenciós településeken pedig éppen ezekben a csoportokban csökkent a legerõsebben a HIV incidencia. Mivel azonban a szerokonverziós ráta minden csoportban alacsony volt, a különbségek nem érték 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 lényeges különbséget a két település-csoport között a lakosság szexuális szokásainak (össz-partnerszám, ill. az alkalmi partnerek száma az elõzõ évben) alakulásában sem. A kondomhasználat gyakorisága igen alacsony, a férfiak esetében 2,4% a nõk esetében 2,3% volt.

Megbeszélés
Szerzõk szerint a világon ez az elsõ olyan közlemény, amely egy HIV-prevenciós beavatkozás hatékonyságának randomizált kontrollált vizsgálat segítségével történõ meghatározásáról számol be. Az eredmények alátámasztják azt a feltételezést, hogy az STD, mint biológiai kofaktor elõsegíti a HIV átvitelt. A kontroll településeken észlelt évi 0,9%-os HIV incidencia megfelel a környezõ régiókban nyert adatoknak, ez a tény növeli a vizsgálat validitását.

Szerzõk gondosan végigelemzik mindazokat a lehetséges hibaforrásokat, amelyek eredményeik hitelességét megkérdõjelezhetik.

a) A kétféle település-csoport kiinduló HIV és STD prevalencia adatai kb. megegyeztek egymással, a kisebb különbségeket a statisztikai analízisnél figyelembe vették.
b) Az ellenõrzõ vizsgálatban résztvevõk aránya mind a két település-csoportban igen magas (a meghaltak és elköltözöttek leszámítása után 83%), és kb. azonos volt.
c) A HIV szûrõvizsgálati laboratóriumban a tesztet vakon végezték, így az esetleges ál-pozitivitás, ill. ál-negativitás várhatóan egyenletesen oszlott el a kétfajta település-csoport között.
d) A legjelentõsebb hibaforrás az lehetett volna, ha a kontroll-települések lakói is felkeresték volna az intervenciós települések egészségügyi központjait STD-ik kezeltetése céljából. Ez azonban az egyes település-párok közötti relatíve nagy távolság és a közlekedési nehézségek miatt is igen valószínûtlen. Le is ellenõrizték 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 következõ kérdés az, hogy milyen módon csökkentette a szerzõk által végzett beavatkozás a HIV incidenciát az intervenciós településeken. Az egyik lehetõség az, hogy a hatékonyabb STD felvilágosítás hatására a lakosság szexuális szokásaiban következett be a HIV átvitelét megnehezítõ változás. Ezt a feltételezést azonban az adatok nem támasztják alá: az intervenciós közösségekben a követési idõszak során nem következett be a szexuális magatartás lényeges változása, és a kondomhasználat is igen alacsony volt és maradt.

Így a legvalószínûbb magyarázat az, hogy az STD kezelési program az STD-k átlagos idõtartamának lerövidítése, és ezáltal a HIV-átvitel valószínûségének csökkentése útján fejtette ki kedvezõ hatását. A legnagyobb változást éppen azokban a korcsoportokban (15-24 éves nõk, és 25-34 éves férfiak) észlelték, ahol a HIV incidencia a legmagasabb volt. Az alkalmazott beavatkozás nem tekinthetõ drasztikusnak, lényegében csak a maguktól is jelentkezõ tünetes betegek kezelésébõl állt, hatására mégis csaknem a felére esett vissza az új HIV fertõzések elõfordulási gyakorisága. Valószínû, hogy egy erõszakosabb és intenzívebb stratégiával még jobb eredményeket lehetne elérni.

Mivel a vizsgált régió tipikusnak tekinthetõ Afrika keleti és déli részére, és Kelet-Ázsiára (ahol ma a HIV incidencia a világon a legmagasabb) is jellemzõ az STD-k gyakori elõfordulása, valamint a kezelésükre szolgáló intézmények ritkasága és rossz felszereltsége, a szerzõk által kapott eredmények valószínûleg a fejlõdõ 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 érdeklõdés ismét megnövekedjen.

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 nyelvû 3. kiadás magyar fordítása. A könyv fejezetei eredetileg a BMJ-ban jelentek meg. A könyv célja a "fülszöveg" szerint az, hogy gyakorlati útmutatást nyújtson az alapellátásban és a klinikai gyakorlatban dolgozó orvosoknak, egészségügyi dolgozóknak a kórkép felismeréséhez, kezeléséhez és a betegek gondozásához.

Az ABC könyvek - AIDS a fenti célokat eléri, az olvasó átfogó képet kap a HIV-fertõzés legfontosabb epidemiológiai, diagnosztikai, klinikai vonatkozásairól, és a vírus terjedését gátolni képes prevenciós módszerekrõl is. Ezen belül talán szerencsésebb lett volna egy kissé részletesebben írni azokról a tünetekrõl, 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 késztethetik az orvost. Rövidebben lehetett volna írni viszont az AIDS klinikai manifesztációiról és ezek kezelésérõl, hiszen a betegek gondozása és terápiája hazánkban ma még egyetlen kórházi osztály igen jól képzett orvosainak és nõvéreinek feladata.

Didaktikai szempontból kiemelendõk a könyv igen jó minõségû fényképei és ábrái, valamint a tárgyalt bonyolult kérdések megértését megkönnyítõ, minden fejezetben megtalálható táblázatok.

Az ABC könyvek - AIDS részletes ismertetésére rátérve, a könyv 18 fejezetbõl áll, melyek közül az utolsó kettõ (HIV-antitest pozitív vagyok, AIDS-es vagyok) megrázó szubjektív vallomás. Ezek a fejezetek feltétlenül alkalmasnak látszanak az egészségnevelõk mindennapi munkájának elõsegítésére, mivel a szenvedõ ember élményeinek megismerése a leghatásosabb eszköz arra, hogy a közvélemény felfogását az AIDS-rõl és ennek áldozatairól megváltoztassa.

A könyv elsõ fejezete a HIV-fertõzés járványtanával foglalkozik, leírja az AIDS epidémia történetét, az AIDS definíció változásait, majd analizálja a legfontosabb járványügyi adatokat az 1992 végi állapot szerint.

A második fejezet a HIV-fertõzöttség 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 kérdéskörét, nem hallgatva el a HIV-fertõzés immunológiájának számos megoldatlan problémáját sem.

A negyedik fejezet a korai HIV-fertõzés természetes kórlefolyásáról és kezelésérõl szól, véleményem szerint a könyv átlagánál alacsonyabb színvonalon. A következõ négy fejezet rendkívül informatív, teljességre törekvõ ismertetést ad az AIDS különbözõ klinikai megnyilvánulásairól (Daganatok, Az AIDS és a tüdõ, Gastrointestinalis és májmanifesztációk, Neurológiai manifesztációk). A következõ, I.V.D. Weller által irt rész az opportunista infekciók kezelésével és a HIV-ellenes szerekkel foglalkozik.

Lényegében klinikai jellegûnek tekinthetõ a következõ, szintén rendkívül magas színvonalon megírt három fejezet, melyek a HIV-infekció sajátosságait ismertetik a fejlõdõ világban, az intravénás kábítószerezõk között, ill. a gyermekkorban. Igen fontos kérdéssel foglalkozik a következõ, a tanácsadásról szóló rész, amelyet David Miller klinikai pszichológus irt, valamennyi egészségnevelõ számára hasznos formában. Külön foglalkozik a tanácsadás fogalmának meghatározásával, felteszi és meg is válaszolja azokat a kérdéseket, hogy miért és mikor van szükség tanácsadásra, és összefoglalja azt, hogy a tanácsadásnak mely témákra kell kiterjednie általában, és a HIV-szeropozitivok esetében. Mivel minden tanácsadó szolgálat klienseinek jelentõs részét az un. ?aggódó egészséges?-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-fertõzöttek ápolásával kapcsolatos rövid, de minden lényeges problémára kitérõ rész után két fejezet tárgyalja a HIV fertõzés prevencióját. Az elsõ az egészségügyi intézményekben való terjedés megakadályozására szolgáló módszerekkel foglalkozik, míg a második tárgya az általános prevenciós stratégiák. Az elõbbi, egyébként jól megírt részbõl hiányolom az OKI által megjelentetett, a HIV-fertõzés elkerülését szolgáló óvórendszabályokról szóló kiadvány említését (hasonló kiegészítésekkel más helyen élt a könyv szerkesztõje). A megelõzés stratégiáit tárgyaló részt nem érzem nagyon sikerültnek. Minden érintett kérdéskomplexum (általános egészségnevelés, a szexuális transzmisszió megelõzése, az átvitel megelõzése az intravénás kábítószer élvezõk körében, a vertikális transzmisszió megelõzése, a véradók és a szervdonorok által történõ HIV-átvitel megakadályozása) lényegesen részletesebb, és a biztosan felmerülõ egyéni és társadalmi problémákra is jobban kiterjedõ tárgyalást igényelt volna. Különösen hiányolom az ifjúság körében végzett AIDS-prevenció optimális módszereinek ismertetését.

Összefoglalva: az ABC könyvek AIDS igen magas színvonalú és hézagpótló kiadvány, hiszen az elsõ és máig is utolsó AIDS-rõl szóló orvosi könyv 1987-ben jelent meg hazánkban. Ezért igen lényegesnek érzem, hogy a könyvet a NEVI ingyen eljuttatta az AIDS-szel foglalkozó orvosok és egyéb szakemberek jelentõs részéhez. A könyv fordítója és szakmai lektora jó munkát végzett, a szöveg gördülékenyen olvasható és - eltekintve néhány vitatható megoldástól, mint pl. az intravénáskábítószerélvezõ egy szóban, vagy a páciens szó erõltetése a beteg helyett - ill. az igen ritka félrefordítástól (pl. a 17.old. táblázatában szereplõ a bõr energiájának csökkenése valóban a bõrpróbák negatívvá válását jelenti) a könyv magyar szövege szakmailag is helytálló.

Végül egy javaslat, mely elsõsorban a kiadónak szól. Egy olyan gyorsan fejlõdõ területen, mint az AIDS-kutatás, egy két évvel ezelõtt megjelent könyv fordításának kiadása azzal a veszéllyel jár, hogy a legújabb ismeretek a könyvbõl kimaradnak. Ez a jelen könyv esetében is tetten érhetõ volt. Három példát szeretnék ezzel kapcsolatban említeni:
1) Ma már tudjuk, hogy az acut HIV-betegség lényegesen gyakrabban (a fertõzöttek 60-80%-ában) fordul elõ, és jelentõsége a HIV-betegség progressziójának elõrejelzésében sokkal nagyobb, mint ezt a könyv negyedik fejezetében olvashatjuk.
2) Azok a könyvben még lehetõségként 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. (l.elõzõ cikket).

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

ABC Könyvek AIDS

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

(Az alábbiaikban közöljük a frissen megjelent könyvrõl a kiadó által készített ismertetést, a könyvrõl elõreláthatóan következõ számunkban részletesebb recenziót jelentetünk meg. - a szerk.)

Az ABC Könyvek AIDS a British Medical Association igen népszerû ABC-könyvsorozatának elsõ magyarul megjelent kötete. A könyv átfogó képet nyújt az AIDS betegekkel és a HIV-vírussal fertõzöttekkel kapcsolatos problémákról, a tanácsadástól és morális 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 kórkép felismeréséhez, kezeléséhez és a betegek gondozásához.

Gazdag képanyaggal illusztrált fejezetek szólnak a kórkép virológiai és immunológiai hátterérõl, az általános tünetekrõl, valamint az érintett szervek és szervrendszerek (Pl. a tüdõ, az idegrendszer, a gastrointestinalis rendszert, a máj) megbetegedéseirõl.

Jól mûködõ szervezetek - gondozóhálózat, tanácsadó hálózat, segítõ csoportok - nélkül elképzelhetetlen hatékony megelõzés, illetve gondozás. E szervezetek felépítésérõl és mûködésérõl további fejezetek szólnak hangsúlyozva a megelõzés, ismeretterjesztés, tanácsadás, gondozás egységét.

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

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 ugyanabban a számában, egymást követõ oldalakon megjelent két közlemény szerzõi (az alabamai Birminghamban dolgozó George M. Shaw, ill. a new yorki Aaron Diamond Center munkatársa, David D. Ho által vezetett munkacsoportok tagjai) igen hasonló megközelítést alkalmazva, gyakorlatilag azonos következtetésre jutottak: a HIV-1 keletkezése és eliminációja, ill. a HIV-vel fertõzött sejtek pusztulása és az új sejtek fertõzõdése sokkal gyorsabban megy végbe, mint ezt korábban gondoltuk. A vizsgálatokban két olyan lehetõséget használtak ki, melyek korábban nem álltak rendelkezésre.

Klinikai vizsgálatok folynak igen hatékony, de a rezisztencia kifejlõdése miatt hatékonyságukat igen gyorsan elvesztõ gyógyszerek kipróbálására.
Igen érzékeny és pontos eljárások állnak ma már rendelkezésre, melyekkel a vérplazmában jelenlevõ HIV virionok, ill. a HIV-vel fertõzött sejtek száma meghatározható (1. elõzõ cikket).
Wei és mtsai. egy olyan klinikai vizsgálat keretében végezték kísérleteiket, melynek célja három antivirális szer, egy nem-nukleosida természetû reverz-transzkriptáz inhibitor, a Nevirapine, és 2 proteáz gátlószer, az ABT-538, ill. az L-735,524 kipróbálása volt. A kezelt 22 beteg elõrehaladott HIV betegségben szenvedett, CD4+ sejtszámuk 18 és 251/ul között volt. Ho és mtsai, 20 olyan HIV fertõzöttben (CD+ sejtszám: 36-490/ul) végezték el a vizsgálatot, akiket a fenti szerek egyikével, az ABT-538-cal kezeltek. Mindkét kutatócsoport (különbözõ vírus RNS meghatározási eljárásokat használva) megmérte a betegek vérplazmájában a HIV-1 virionok számát a kezelés elõtt, majd folyamatosan, eleinte hetente, majd hosszabb intervallumokkal megismételték a mérést. A különbözõ eljárásokkal végzett mérések eredményei igen jó egyezést mutattak.

Eredmények
A betegek vérplazmájában a kezelés elõtt átlagosan 300000 virion/ul (Wei és mtsai.) ill. 15000-550000 virion /ul (Ho és mtsai.) vírusmennyiséget mértek. Mindhárom antivirális szer nagymértékben és igen gyorsan lecsökkentette a viraemia mértékét, a virionok száma a vérplazmában néhány héttel a kezelés megkezdése után érte el minimális értéket. Ez alatt az idõ alatt a betegek vérplazmájában a vírusmennyiség exponenciálisan csökkent. Ez lehetõvé tette a csökkenés, és ebbõl visszakövetkeztetve a vírus termelõdés idõbeli kinetikájának a meghatározását. Mindkét munkacsoport abból a feltételezésbõl indult ki, hogy a kezelés kezdeti idõszakában új sejtek nem fertõzõdnek a HIV-vel. Ilyen körülmények között a plazmában mérhetõ vírusmennyiség csökkenése két folyamat együttes hatásának az eredménye: a vírustermelõ sejtek számának a csökkenéséé ill. a HIV-1 eliminálásáé. Wei és mtsai. vizsgálatai szerint a két proteáz-gátló szerrel kezelt betegekben a terápia alkalmazásának kezdeti periódusában átlagosan nyolcvanad részére (maximális csökkenés 8000-szeres) a Nevirapinnal kezeltekben pedig átlagosan a kiinduló érték negyvened részére csökkent a HIV-l RNS mennyisége. Ho és mtsai. az ABT538 proteáz gátlószerrel kezeltekben átlagosan 66szoros csökkenést mértek. Matematikai számításokkal igazolták, hogy a kezelés megkezdése és a minimális viraemia elérése közötti idõszakban mind a szabad virionok, mind pedig a vírustermelõ sejtek eliminációja igen gyors: átlagosan kb. 2 nap szükséges mindkét munkacsoport számítása szerint ahhoz, hogy a plazmában jelenlévõ szabad virionok, ill. a szervezetben található HIV-vel fertõzött sejtek száma a felére csökkenjen. Wei és mtsai. nem találtak szignifikáns különbséget a háromféle szerrel kezelt betegek között a vírus-elimináció ütemében, és egyik kutatócsoport sem talált összefüggést a vírus-elimináció gyorsasága, ill. a betegekben a kezelés megkezdése elõtt mért CD4+ sejtszámok között. Wei és mtsai. többféle molekuláris biológiai módszerrel is igazolták, hogy a kezelt betegekben jelenlévõ vírustörzsekben igen gyorsan bekövetkeznek azok a mutációk, melyek rezisztenssé teszik e törzseket az adott szerrel szemben. Meghatározták azt is, hogy mennyi idõ szükséges ahhoz, hogy a rezisztenssé vált törzsek koncentrációja a vérplazmában elérje az eredetileg a szerre érzékeny törzsek kezelés elõtt mért koncentrációját. A fenti mérések alapján végzett számításaik szerint a

mutáns vírus-mennyiség megkétszerezõdéséhez (hasonlóan a vírus-elimináció rátájához) kb. 2 nap szükséges. Ezek az adatok egybehangzóan arra mutatnak, hogy a vírus-kicserélõdés (turrlover) sebessége a fertõzöttek szervezetében igen nagy, kb. 2 nap alatt a szervezetben lévõ összes HIV-mennyiség 50%-a kicserélõdik. Mivel maga a kezelés valószínûleg nem befolyásolja jelentõsen a vírus-eliminációt, feltehetõ, hogy a fertõzöttek szervezetében a kezelés elõtt is ugyanilyen sebességgel ment végbe a vírusok keletkezése és eliminációja. Lényegében hasonló megfontolás alkalmazható a vírustermelõ sejtekre is: mivel a fent leírt számítások szerint ezek fél-életideje is két nap, egyensúlyi állapot (hetekig-hónapokig stabil vagy csak kissé változó CD4+ sejtszám) csak akkor lehetséges, ha ugyanannyi új sejt keletkezik, mint amennyi elpusztul. Tehát a CD4+ sejteknek az a része, melyet a HIV képes megfertõzni, még az elõrehaladott HIV-betegségben szenvedõk szervezetében is igen nagy mennyiségben képzõdik. Ezt az elméleti megfontolást támasztják alá a betegekben elvégzett mérések is. Mindkét munkacsoport azt találta, hogy a kezelés megkezdése után a CD4+ sejtek száma a betegek vérében igen gyorsan emelkedni kezd, majd - a rezisztens vírusok megjelenésével párhuzamosan - gyors csökkenés következik be. Wei és mtsai. mérései szerint a kiindulási és a csúcs CD4+ sejtszám különbsége jelentõs: 4l-830 sejt/ul, átlagosan 268%. Hasonló eredményeket kapott a másik munkacsoport is. A CD4+ sejtszám növekedési dinamikájának matematikai elemzésével kiszámították, hogy a HIV- fertõzöttek szervezetében naponta átlagosan 2xl09 CD4+ sejt (Wei és mtsai.) ill. l,8-2,6xl09 CD4+ sejt (Ho és mtsai.) keletkezik és pusztul el. Ez a szervezetben lévõ Össz CD4+ sejtmennyiség 5%-ának felel meg. A fertõzöttek között azonban jelentõs különbségek vannak. Ho és mtsai. pl. az egyes betegekben 0,2xl09/naptól 5,4xl09/napig terjedõ értéket kaptak. Érdekes Ho és mtsainak az a megfigyelése is, hogy a CD4+ sejt-produkció rátája fordítottan arányos a kiinduló sejtszámmal, amibõl szerzõk arra következtetnek, hogy a CD4+ sejt depléció a HIV-fertõzésben elsõsorban a fokozott sejtpusztulás és nem a csökkent képzõdés következménye.

Megbeszélés
A két munkacsoport rendkívüli mértékben összehangzó eredményei számos érdekes következtetés levonását teszik lehetõvé, 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-l00 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 máig 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-fertõzöttek szervezetében mért gyors CD4+ sejt képzõdés és pusztulás nem hozható összefüggésbe a HIV-infekcióval. Az egyes fertõzöttek között az ebben a sejtkeletkezési és pusztulási rátában mért nagy, több mint 25-szörös egyéni különbségek azonban mégis valószínûvé teszik, hogy a gyors sejtpusztulás valamilyen módon összefüggésbe hozható a HIV-fertõzéssel. Elképzelhetõ, hogy a HIV idézi elõ közvetlen vagy közvetett módon a sejtek pusztulását és az is, hogy az immunrendszer. Ez utóbbi véleményt képviseli Simon Wain-Hobson, aki e témáról szerkesztõségi cikket írt a Nature-nek abban a számában, ahol a két dolgozat megjelent (Nature, 373, 102, 1995). Véleménye szerint a sejtpusztulás a szervezetben kifejlõdõ specifikus cytotoxikus T sejteknek köszönhetõ. E sejtek azonnal elpusztítják a fertõzött sejteket, ahogy ezek részükre a vírus-fehérjék expressziója következtében - felismerhetõkké válnak. Mivel a vírus-fehérjék expressziója még a vírus-produkció megindulás elõtt bekövetkezik, várható,

   hogy a HIV-fertõzött sejtek pusztulása gyakran már azelõtt megtörténik, mielõtt e sejtek elkezdik a HIV-et termelni. Így érthetõ az a látszólagos paradoxon, hogy Wei és mtsai. ill. Ho és mtsai. mérései szerint is naponta több 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".

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 Franciscóban, az Egyesült Államokban. A konferencián 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 között A.G. Dalgleish cikke (p. 356) a HIV/AIDS problémakörrel foglalkozik.

A. Fauci az immunpatogenezisrõl szólva bevezetõjében ismertette a nyirokcsomók centrum germinativumában lezajló immunológiai folyamatokat, amelyek a CD4+ sejtek aktivációjához, depléciójához és a vírusexpresszióhoz vezetnek. A folyamatos T- és B-sejt aktiváció eredményeként a CD4+ sejtek krónikus, perzisztens aktivációban vannak (ami vírustermelést is jelent), és ennek következtében anergiássá 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 expresszió, apoptosis útvonalat indítják be),

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

F. Miedema a T-sejt funkcióról, ezen belül is a HIV-ellenes CTL-válaszról tartott elõadást. Két csoportot vizsgált, az ún. tartósan tünetmenteseket (long term asymptoma-tic, LTA) és a gyorsan progrediálókét (rapid progressors, RP). Az elõbbi csoportba tartozó személyeket a következõ kritériumok alapján válogatta ki: több mint 8 éve bizonyí-tott anti-HIV pozitivitás, 500/m l-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-fertõzött 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) tett megfigyeléseirõl számolt be. Nagy lépéssel jutnánk közelebb a HIV pato-genezisének megértéséhez, ha sikerülne felfedni 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 fennmaradásához:

1. A vírus-specifikus immunválasz. A fertõzött majmokban nincs szignifikáns neutralizáló, citotoxikus, komplementaktiváló 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 oly hatékony, mint a HIV analóg 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 tízszer erõsebb, mint a HIV esetében mérhetõ. A virionok nem okozzák a sejtek apoptózisát.

4. Variabilitás. Jóllehet a SIV reverz transzkriptáz enzime 2-20-szor pontosabban dolgozik, mint HIV-é, a variabilitás mindkét esetben 0,1-15 % között 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 míg embereknél a T-sejteknek csak kb. a harmada CD8+, addig az afrikai zöldmajmokban négyszer annyi CD8+ T-sejt van, mint CD4+. (A CD4/CD8 arány emberekben 2.2, rhesus fajokban 0.8, csimpánzban 0.6, AGM-ben és mangabeyben 0.13).

7. Immunodeficiency-virus suppressing lymphokine. Ezt az afrikai zöldmajmokban újonnan leírt limfokint CD8+, CD11b-, HLA DR+ sejtek termelik és képes kapcsolódni CD4+ sejtekhez, ahol nem lítikus, 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, hõvel és pH-val szemben stabilis, hatása valószínûleg RNS szinten érvényesül. Feltehetõ, hogy elsõsorban ez a molekula a felelõs az afrikai zöldmajmok egészségének fenntartásáért.

D. Bolognesi az oltóanyag kutatást összegezve kiemelte, hogy a ma létezõ (fõleg burok alegységet tartalmazó) vakcinákkal csak azt tudtuk elérni, hogy laboratóriumi törzsek ellen hatékony, fõként neutralizáló ellenanyagok termelõdését kiváltó immunválaszt indítunk be. Mindennek okaként az állatmodell és in vitro assay hiányát, valamint azt a tényt hozta fel, hogy a különbözõ rendszerekben tett megfigyeléseket nem lehet egységesen emberre lefordítani. 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 akadályoznia a transzmissziót. 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 foglalta össze. A mai, elsõ generációsnak nevezett vakcinákkal sikerült elérni, hogy az immunizálásra 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). Munkacsoportjuknak sikerült elõállítania olyan (általuk második generációsnak nevezett) konstrukciót, amely több epitóp összekapcsolásával ill. szekvenciacserével erõsebb immunválasz beindítására képes.

Susan Zolla-Pazner elõadásában a neutralizáló antitestek (NAb) titerének, hatásának mérésérõl szólva egy buktatóra hívta fel a figyelmet. Ha PHA-val 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 dolgozták ki, melyben nem blasztokon, hanem nyugvó sejteken mérik a neutralizáló hatást. Az új assay birtokában lehet, hogy át kell értékelnünk az eddigi eredményeinket, hangsúlyozta.

A fenti 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.

Az AIDS-szé történő progresszió előrejelzése a szérum HIV-1 RNS és a CD4 sejtszám alapján

Cikk:

Jelenleg a CD4+ sejtszám az a fõ marker, amelyet a HIV-betegség AIDS-szé 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 prediktiv marker(ek) használatára is.

Szerzõk egy általuk kidolgozott HIV-1 vírus RNS mérési módszer prediktiv értékét tanulmányozták. Az eljárás azoknak a HIV-1 virionoknak a számát határozza meg a betegek vérében, melyek az intakt HIV-1 envelope-on belül tartalmaznak RNS-t. Az eljárással kapott eredmények szoros korrelációt mutatnak a plazmából végzett vírusizolálás eredményeivel. A módszer százszor-ezerszer érzékenyebb, mint az újonnan kifejleszett kereskedelmi tesztek.

104, kísérletesen 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 indirekt immunológiai markereket. Végül 85 beteg eredményeit tudták értékelni, akiket átlagosan 713 napig követtek. Ez alatt az idõ alatt a 85-bõl 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 szérumkoncentráció (p<0.001) szoros összefüggést mutatott az AIDS kifejlõdésével a kb. kétéves megfigyelési periódus alatt. Ezzel ellentétben e betegcsoportban nem észleltek korrelációt a HIV-betegség AIDS-szé 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) prediktiv 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 kiinduló 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 egyidejû mérésével meg lehet találni azokat a betegeket, akiknél magas az AIDS kifejlõdésének kockázata. E betegeknél indokolt a korai antiretrovirális terápia és az opportunista fertõzések profilaktikus kezelésének megkezdése. Természetesen ezek az eredmények további, nagyobb betegcsoportokon való megerõsítést igényelnek.

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 haemophilás (VIII. faktor deficiens) és B haemophilás (IX. faktor defieciens) beteget. 1977 és 1991 között a regiszterben 2448 súlyos haemophilás és 3820 középsúlyos és enyha haemophilás férfi szerepelt a regiszterben. Az 1993 január 1-i adatok szerint közülük 82%-a volt életben, 15% halt meg, és csupán 3% nem volt elérhetõ a követéses vizsgálat során.
Az 1979 és 1986 között a haemophilás betegek kezelésére használt vérkészítmények egy része HIV-vel volt fertõzve. Ilyen põotenciálisan fertõzõ készítménnyel 4043 beteget (2037 súlyos és 2006 középsúlyos-enyhe haemophilást) kezeltek. 1985 decembereréig a súlyos haemophilások 78%-ánál, 1993 januárig 90%-uknál, a középsúlyos-enyhe haemophilásoknak pedig 52%-ánál, ill. 74%-ánál végezték el a HIV-ellenanyag vizsgálatot. 1020 súlyos és 207 középsúlyos-enyhe beteg bizonyult HIV-szerpozitívnak. A szeropozitívok közül 441-nél rendelkezésre állt egy elõzõ szeronegatív eredmény is, így a szerokonverzió idõpontja is becsülhetõ volt. A két csoport esetében a szerokoverzió idõpontjának becsült medián értéke 1986 október, ill. 1986 december volt.

A sûlyos haemophilás betegek évi mortalitása 1977 és 1984 között állandó, 8 ezrelék volt, amely 1991-92-re fokozatosan 38 ezrelékre nõtt. Ha a HIV-fertõzötteket és a szeronegatívokat külön-külön értékelték, nyilvánvalóvá vált a két csoport mortalitása közötti jelentõs különbség. A szeropozitívok évi mortalitása fokozatosan 81 ezrelékre nõtt 1991-92-re, míg a szeronegatívoké továbbra is az 1977-84 közötti értéken, 8 ezreléken maradt. Hasonló különbséget észleltek a HIV-fertõzöttség szerint a középsúlyos-enyhe haemophilás betegek csoportjában is. A szeronegatívok évi mortalitása még 1991-92-ben is csak 4,1% volt, míg a szeropozitívok esetében fokozatos növekedést találtak. 1991-92-ben már évi 84,7% volt e betegek halálozási rátája.Abban a csoportban, ahol HIV-ellenanyag vizsgálat nem történt, az évi mortlitás kb. azonos volt a HIV szeronegatívok csoport jában talált mortlitással.

Nagyon lényeges megfigyelésnek látszik az, hogy bár a súlyos haemophilások általában lényegesen több faktor-koncentrátumot kaptak, mint a középsúlyos-enyhe betegségben szenvedõk, a HIV-fertõzöttek évi halálozása hasonlóan alakult a két csoport ban. A HIV szeronegatívok között a halálozás a haemophilás betegek esetében már korábban is ismert okokra (koponyán belüli vérzés, hepatitis és következményes májbetegeségek, májrák, stb) volt továbbra is visszavezethetõ, a többi halálok nem fordult elõ gyakrabban e csoport ban, mint az összlakosság körében. Ezzel ellentétben a HIV-fertõzöttek között az 1985 és 1992 között bekövetkezett 403 exitus közül 235 esetben az AIDS-t regisztrálták halálokként, a többi 168közül is több halálozás oka a HIV-fertõzéssel asszociált betegség, pl. non-Hodgkin lymphoma (12), infekciók (11) vagy pneumonia (12) volt.

Megbeszélés
Ezek az elõs olyan közölt adatok, amelyek egy olyan csoport mortlitására vonatkoznak, melyben csaknem minden potenciálisan HIV-fertõzött egyén fertõzöttségét ellenõrizték. Így egy nagy és teljes populációban lehetett bizonyítani, hogy azokna a betegeknek a halálozása, akik a kezelés következtében HIV-vel fertõzõdtek, több, mint tízszeresére nõtt, míg azoké a betegeké, akik elkerülték a fertõzést, változatlan maradt. Kiszámítható, hogy a HIV-fertõzöttek csoport jában a 403 exitált beteg közül 343 nem halt volna meg a vizsgált idõszakban, ha elkerülte volna a HIV-fertõzést. A halálozás növekedése független volt a haemophilás súlyosságától, így tehát a kezelésre alkalmazott véralvadási faktor készítmények össz-menniségétõl is.

Ezek az adatok egyértelmûen bizonyítják a HIV-1 fertõzés jelentõs hatását a mortalitásra. Nem véletlen tehát, hogy a Nature szerkesztõségi cikke (377, 1, 1995, Meggyõzõ adatok a HIV és az AIDS kapcsolatára vonatkozóan), ill. a Lancet R. Horton által írt kommentárja (346, 656, 1995, Beismeri-e végre P. Duesberg a vereségét?) azt hangsúlyozzák, hogy ezek az adatok egyértelmûen igazolják a HIV kórokozó szerepét az AIDS-ben. Ideje lenne annak - irják e cikke -, hogy Peter Duesberg és követõi,

akik hosszû évek óta hangoztatják az ezzel kapcsolatos nézeteiket, tévedésüket végre nyilvánosan beismerjék.

Az Ötödik Európai HIV Fertőzés Klinikai és Kezelési Vonatkozásai Konferenciáról

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

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

A konferencia hivatalos megnyitója elõtt és alatt több speciális szimpóziumot is rendeztek, egy-egy új kezelési eljárásról, ilyen volt pl. a Roche cég ganciclovir, valamint saquinavir, a Glaxo/Wellcome: Sea of science, valamint a NeXstar cég liposzomális szimpóziumja.

A rendkívül jól szervezett konferencia, - mintegy 1500 résztvevõvel - négy plenáris ülésbõl, 10 szimpóziumból (két téma párhuzamosan futott), 15 munkaértekezletbõl és 15 poszter bemutató ülésbõl állt.

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

A konferencia anyagát 3 téma köré lehet csoportosítani. Az elsõ az opportunista betegségek megjelenése, diagnosztikája, megelõzése és kezelése. Ebben a témakörben a liposzomális gyógyszerek hatékonysága, farmakokinetikája, elsõsorban az amphotericin B különbözõ "csomagolás technikai" módszerei, valamint a CMV ellenes orális ganciclovir klinikai vizsgálatainak eredményei (S. Danner, Academic Medical Centre, Amsterdam, Hollandia) voltak a legjelentõsebbek. Külön hangsúlyt kapott a Mycobacterium fertõzések diagnosztikája, (J. M. Gatell, Hospital Clinic, Barcelona, Spanyolország), a multi-drug rezisztens TBC (MDR TB) helyi járványos megjelenései, (S. Carbonara, University of Bari, Bari, Olaszország), a respirációs izoláció szükségessége. A TB és MAC profilaxis helyérõl és hatékonyságáról szóló elõadások és poszterek fontos információkat közöltek.

Rendkívül izgalmasak voltak a korábban hipotézisként kezelt, a HIV-re vonatkozó dinamikai vizsgálatok eredményei. Mára már tankönyvi adat a vírus rendkívüli replikációs készsége, naponta 109-nél több vírus keletkezik a fertõzött szervezetben, melyek ciklusa 6-40 óra és a virion átlag féléletideje 2 nap, a mutációk gyakorisága (az RNS-DNS átírásnál 5-10 hiba keletkezik), a latensen fertõzött CD4 pozitív sejtek nagy száma, valamint az a tény, hogy az aktivan vírus termelõ CD4 sejtek féléletideje két nap, szemben a latensen fertõzött, vagy HIV-mentes CD4 sejtek 100 napra becsült féléletidejével. A CD4 sejtek mintegy 5-7 %-ának napi pusztulása és pótlása azt jelenti, hogy a HIV-fertõzést követõen a vírus és a szervezet immunrendszere között a harc sokkal dinamikusabb és élesebb mint azt elõzetesen gondoltuk. Ezen adatok matematikai modellezésérõl A. N. Phillips, (Royal Free Hospital, London, UK) számolt be. A vírus mennyisége elsõsorban a plazmában, ill. a keringõ mononuclearis sejtekben nagyobb, mint azt korábban becsülték. Ez elsõsorban az akut elsõdleges HIV fertõzésre (az elsõ 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 pathogenitású 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 (nevezetesen a ZDV/3TC) tartott elõadást.

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

A konferencián ismertették (D. Hammer, A. Yani) elõször az ACTG 175, és a Delta vizsgálatok eredményeit, melyek egybehangzóan igazolták, hogy a kombinációban alkalmazott nucleozid analóg reverz transzkriptáz gátlók (ZDV+DDC, ill. ZDV+DDI) hatékonyabbak a ZDV monoterápiánál és mind az AIDS indikátor betegségének megjelenését, mind a halál idõpontját képesek kitolni. J. A. Lange (Academic Medical Centre, Amsterdam, Hollandia), és J. Weller (London Medical School, London, UK) az antiretrovirális kezelés idõpontjának megválasztásáról, a döntésben segítõ markervizsgálatok megválasztásáról és értékelésérõl tartott vitaelõadást.

A klinikai vizsgálatok értékelésénél bizonyító erejû adatok váltak ismertté, hogy a betegség klinikai javulását, stagnálását vagy progresszióját a CD4+ sejtszám vizsgálata mellett a betegek szérumában mért HIV-RNS kópiák száma jelzi a legjobban. Ezen eredmények tükrében egyre sürgetõbb 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 egyes gyógyszerekkel szemben rezisztens HIV mutánsok kimutatásának lehetõségeit foglalják magukba. Ezek nélkül ma már nehéz értékelni az egyes antiretrovirális gyógyszer-kombinációk hatékonyságát.

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

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 lehetõséget nyújtsanak a HIV betegség kezelése jelenlegi stratégiáinak áttekintésére, a jelenleg folyó klinikai vizsgálatok eredményeinek megismerésére, valamint az eljövendõ klinikai kutatási elképzelések megvitatására. A konferencia egyben kiváló lehetõséget kínált a személyes, baráti megbeszélésekre. A konferencia külön elõnye volt, hogy csak egy plenáris szekcióban zajlott, 68, részben összefoglaló, részben elõadás, valamint 131 poszter formájában. Ez a "limitált" ismeret mennyiség lehetõvé tette, hogy a konferencia végig követhetõ volt, és nem kényszerültem a választás sokszor fájdalmas tényére. A konferencia anyaga lényegében két fõ téma köré csoportosult, az elsõ és nagyobb rész az antiretrovirális kezeléssel foglalkozott, a második az opportunista fertõzésekkel és daganatokkal. Az antiretrovirális kezelés rendkívül izgalmas kérdéseket tárgyalt, melyek közül csak néhányat emelnék ki. Mikor, mivel, meddig kezdjük a kezelést?

Monoterápia vagy kombinációs (multidrog) kezelés legyen-e a választás? Milyen klinikai, immunológiai, laboratóriumi vizsgálatok állnak 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, ateverdine, TIBO vegyületek, stb. külön hangsúlyt kaptak a proteáz inhibitorok (PL), mint a saquinavir. De természetesen újabb NRTI-krõl 3TC, d4T is beszámoltak. Külön hangsúlyt kapott az egyes vegyületek toxicitásának, és a "meddig érdemes antiretrovirális kezelést alkalmazni" kérdése. Ez annál is izgalmasabb, mivel az AIDS végstádiumában a betegek jelentõs mennyiségû gyógyszer szedésére kényszerülnek az opportunista fertõzések gyógyítására, illetve másodlagos megelõzésére. Ezzel kapcsolatban a gyógyszer interakciókkal kapcsolatos megfigyelések is új adatokat szolgáltattak. A károsodott immunrendszer helyreállítására, az immunmodulációra vonatkozó elõadások újabb színfoltot jelentettek, azonban a résztvevõk véleménye szerint csak a hosszabbtávú eredmények dönthetik el ennek az irányzatnak a létjogosultságát. Elsõsorban a svéd adatok reményt nyújtottak a korai terápiás vakcináció hasznosságára vonatkozóan, azonban kiterjedt alkalmazására még szintén várnunk kell. A preventív vakcinák területén lényeges továbblépés nem történt. Az opportunista betegségek kezelésére vonatkozóan néhány fertõzés kezelésénél, ismerve annak korlátait, lényegében "klasszikus" sémák alakultak ki. A részvevõk többsége egyetértett azzal, hogy ezen betegségek megelõzése, kezelése jelentõsen javítja a betegek túlélését és fõleg életminõségük javulását. Külön szekció foglalkozott az orális ganciclovir hatékonyságával. Az egyre fontosabb Mycobacterium avium complex fertõzés kezelése területén elsõsorban a DOX-SL készítménnyel elért eredmények voltak imponálóak. A konferenciára jellemzõ volt a résztvevõk rendkívüli aktivitása, melyet jól mutattak az egyes elõadásokat követõ parázs viták is. Néhány interaktív szekcióban azonban kiderült, hogy a résztvevõk többsége, beleértve az amerikai, ausztrál klinikusokat is, inkább konzervatív nézeteket vall. Hasznos megbeszéléseket sikerült folytatnom a már folyamatban lévõ klinikai vizsgálataink felgyorsítása, elindítása, valamint a további, még csak a tervezés stádiumában lévõ klinikai triálokban való részvételek tárgyában. Ezen vizsgálatok mindegyike európai központok bevonásával folyó fázis 3 vizsgálat.

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

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 szimpóziumát a "Vírus-betegségek diagnózisának újabb módszerei" címmel. A megvitatásra kerülõ elõadásokat 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 bioszenzor technológia felhasználása a vírusdiagnosztikában 6.Nukleinsav analízisen alapuló molekuláris epidemiológia

B. Vírusbetegségek diagnózisa "speciális beteganyag"-nál

1.Kongenitális és perinatális vírusinfekciók
2.Sérült immunrendszerû betegek vírusfertõzéseinek diagnózisa

C. Diagnosztikus kitek és reagensek értékelése

D. Különbözõ vírusbetegségek diagnózisa

1.Légúti fertõzést okozó vírusok
2.Hepatitisek
3.Retrovírus fertõzések
4.Hantaan vírusok
5.Vírusos gastroenteritis
6.Rabies

Az elsõsorban a retrovirusokkal, ill. a HIV-vel foglalkozó elõadások közül kiemelkedett a finn P.O.Leinikki és mtsai molekuláris epidemiológiai tárgyú elõadása.

A szerzõk kidolgoztak egy viszonylag egyszerû módszert a HIV-1 vírusok genetikai szubtípus meghatározására és ezzel a finn HIV fertõzöttekben cirkuláló vírustörzseket analizálták. A törzsek harmada nem tartozott a B szubtípusba, közülük 11 C szubtípusnak bizonyult. B szubtípusú törzseket elsõsorban homoszexuálisokból mutattak ki, külön alcsoportként azonosíthatóak az intravénás drogfogyasztókból izolált törzsek.

A Thaiföldröl importált fertõzésbõl származó törzsek a Thai A/E referenciatörzsekkel voltak azonosíthatóak. A szubtipus eloszlás jól korrelált a betegektõl származó háttérinformációkkal. A szubtipus besorolás hasznos molekuláris epidemiológiai szempontból, de a pathogenezis megértésében és a prevenciós stratégia kidolgozásában is segíthet.

Egymástól függetlenül két munkacsoport (Schüpbach, J., Svájc és Heneine, W., USA) is ismertetett szérumból vagy plazmából kiinduló érzékeny, kvantitatív reverz transzkriptáz enzim kimutatási módszert PERT (product enhanced reverse transcriptase), ill. AMP-RT néven. Remélhetõleg a közeljövõben sikerül a svájci módszert átvenni, ami mind a diagnózis felállításában, mind a kutatás különbözõ területein nagy lépést jelentene elõre.

Több teszt-összehasonlító elõadás is szerepelt a programban, pl.: a román A. Benzonana 470 válogatott szérumminta 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 specificitását.

Az olasz Sorin cég képviseletében V. Benanzio és munkatársai a cég újonnan kifejlesztett és régebbi HIV ellenanyag detektáló, indirekt EIA tesztjeit hasonlította össze három különbözõ gyártmányú kettõs antigén szendvics elven mûködõ harmadik generációs teszttel, több, a Boston Biomedica Inc.cég által forgalmazott szerokonverziós és érzékenységi panelen, hígítási sorokon, és random véradó donorok mintáin.

Indiai kollégák donor vérminták poolozásával jelentõsen csökkentették (66%) a HIV szûrés költségeit. (Újra és újra visszatérõ téma a donor vérminták poolozása mint költségkímélõ lehetõség, legutóbb McMahon,E.J. és munkatársai írtak errõl a Vox Sang.1995:,68 kötetében). Szintén indiai munkacsoport hasonlította össze párhuzamosan levett vér- és nyálminták HIV ellenanyag vizsgálati eredményeit, ennek alapján a nyálmintát és tesztet megbízható szûrõmódszernek tartják. Thyagarajan S.P. 1992-94 között 137 intravénás drogfogyasztó HBV, HCV és HIV ellenanyag szûrését végezte el. A fenti populáció 18,5%-a HBsAg, 3,6%-a HIV Ig és 57,0%-a HCV Ig pozitív volt.

Fontos elõadást tartott Süpbach J. (Svájc) a kereskedelmi forgalomban lévõ HIV tesztek országán belüli engedélyeztetésének szempontjairól. A vizsgálatokat a gyártó és a felhasználó szempontjait egyaránt figyelembe vevõ kritériumok alapján végzik, hogy az értékelést követõen tárgyilagos és elfogulatlan véleményt alakíthassanak ki. (Hasonló módon végezzük az OHVII HIV Immunológiai Diagnosztikai Laboratóriumában az újonnan forgalmazni kívánt HIV tesztek vizsgálatait).

Fenti szerzõ újszülöttkori HIV fertõzések érzékeny, megbizható és megfizethetõ (a PCR-rel összehasonlítva) diagnózisára ajánlja a hõ-közvetítette immunkomplex disszociációt követõ p24 antigén tesztet, rövidítve HD-Ag. Az immunkomplex képzõdés a HIV vírusfertõzésekben az antigén kimutathatóságát negatívan befolyásolja. Az immunkomplex szétválasztásának egyik módszere a hõdenaturáció. A denaturációt követõ neutralizáció után mérték három különbözõ teszten a szabad p24 antigént. Eredményeik szerint a vizsgált tesztek érzékenysége sorrendben a következõ volt: DuPont, Coulter, Abbott. Összesen 321 gyermek (0-127 hónapos, átlagéletkor 7,5 hónap) vérmintáját vizsgálták provírus DNS PCR módszerrel, fenti minták közül 105-öt 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 követõen negatív lett. 15 minta határeset volt (cut off érték közelében), közülük 12 a neutralizációt követõen 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 fertõzött gyermekek nyomonkövetésére is használható.

A hazai színeket Gyuris Ágnes, Segesdi Judit, Minárovits János, Földes István, Jelenik Zsuzsanna, OKI Mikrobiológiai Kutató Csoport, Szent László Kórház:"HIV fertõzöttség bizonyítása 6 hónapos csecsemõ esetében, különbözõ módszerek felhasználásával." és Tarján Veronika, Újhelyi Eszter, Kellner Róbert, Gyuris Ágnes, Mihály Ilona, Füst György, OHVII, OKI, Bajai Vértranszfúziós Állomás, Szent László Kórház:" HIV verifikáció nehézségei EBV fertõzött betegnél." címû munkái képviselték.

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 vírussal (SIV) való fertõzése az emberi HIV-infekció modelljének tekinthetõ. Ebben a modellben (egyetlen oltóanyag kivételével) eddig nem sikerült alegység vagy rekombináns vakcina alkalmazásával az állatokat védetté tenni majomsejtekben fenntartott SIV-vel való felülfertõzéssel szemben.

Daniel és mtsai 1992-ben közölt (Science 258, 1938) kísérletei szerint azonban egy - molekuláris biológiai módszerekkel és klonozással elõállított, a nef gén jelentés részére kiterjedõ deletiot mutató - attenuált SIV törzzsel, a SIVmac239-el való infekció megakadályozta a homológ, nem klonozott vad vírussal való felülfertõzést. Az Almond és mtsai. közleményét diszkutáló szerkesztõségi cikk (Beale, J.: Lancet 345, 1318, 1995) arról is beszámol, hogy a SIVmac239-el fertõzött 6 rhesus majom még 2,25 évvel (sõt egyes állatok több, mint 5 évvel) az infekció után is egészségesek maradt. Ezzel ellentétben a 12 nem attenuált virussal oltott állat közül 11 elpusztult SIV-fertõzésben. Az attenuált SIV törzs még 2 és negyed évvel az állatok fertõzése után is védett a homológ, ill. egy ezzel rokon SIV törzzsel való fertõzéssel szemben, az ebben a kísérletsorozatban fertõzött mind a 4 kontroll állat viszont 36 héten belül elpusztult.

Almond és mtsai. hasonló megközelitést választottak és hasonló eredményeket is kaptak. Õk cynomolgus macacus majmokban végezték kísérleteiket, két molekuláris biológiai módszerekkel elõállított SIV klont, a J5 ill. C8 j. törzseket használva. Mindkét törzs krónikus infekciót hoz létre a cynomolgus majmokban, de az általuk elõidézett fertõzés lefolyása igen különbözõ. A C8 attenuált SIV törzsként viselkedik: már két héttel az infekció után is 10-100-szor alacsonyabb a SIV fertõzött sejtek száma a J5-fertõzött majmokhoz viszonyítva. 8-12 héttel az infekció után a C8 törzs már csak alkalmanként reizolálható, és az átlagos antitest titer is 10-szer alacsonyabb a C8-fertõzött majmokban a J5-fertõzö9tt állatokhoz viszonyítva. A C8 törzzsel fertõzött állatok egyikében sem fejlõdtek ki AIDS-szerû tünetek 2 évvel az infekció után. A C8 és a J5 vírusok 7, a nef génben, ill. a SIV LTR-jén elhelyezkedõ különbséget mutatnak.

A szerzõk két kísérletsorozatot végeztek. Az elsõben 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 mértek 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 fertõztek felül. Az oltáshoz macacus perifériás vér mononuclearis sejtekben termelt sejtmentes J5 vírust használtak. Mind a 4 kontroll állatban a J5 vírus visszaizolálható volt a fertõzés után, és az erre a törzsre jellemzõ nef szekvencia is kimutatható volt a PCR technika segítségével. Ezzel ellentétben a C8-al krónikusan fertõzött majmokból a J5 törzset sem visszaizolálni, sem PCR-el kimutatni nem sikerült. A SIV env antigénnel szemben sem volt anamnesztikus antitest válasz kimutatható, míg a J5-el oltott kontroll állatokban a fertõzés után 8 héttel legalább 10-szeres antitest titer növekedés következett be.

A második kísérletsorozatban is négy, C8-al elõzetesen megfertõzött és 4 kontroll cynomolgus majmot használtak. A C8 infekció után 49 héttel az állatokat SIV-fertõzött sejtekkel oltottak, melyeket egy J82 j. SIV törzzsel fertõzött majom lépsejtjeibõl állítottak elõ. E kísérletben is minden kontroll állat megfertõzõdött. 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 fertõzött állatokban a J82 törzs nem volt kimutatható és anamnesztikus antitest választ sem észleltek. Ez a kísérletsorozat az elsõ bizonyíték arra nézve, hogy a vírusfertõzött sejtekkel való SIV-fertõzés ellen is védetté lehet majmokat tenni.

Megbeszélés
Daniel és mtsai. 1992-es és Almond és mtsai. jelen cikkben leírt eredményei is azt mutatják, hogy élõ attenuált SIV-vel hatékony védõhatást lehet elérni a nem-klonozott "vad" SIV vírussal szemben. Szerzõk azonban úgy vélik, hogy egy élõ attenuált HIV vakcína 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 vakcína stabilitását, és kizárni a "visszavadulás" esélyét. (A szerkesztõségi cikk egy olyan kísérleti eredményt ismertet, amely szerint a C8 in vivo valóban revertálódhat J5-é és betegséget idézhet elõ.)

Ezt figyelembe véve, emberben sokkal reálisabbank tünik a szerzõk által javasolt másik megközelítés alkalmazása. E szerint tisztázni kell azt, hogy az élõ attenuált vakcina modellen milyen mechanizmusok biztosítják azt, hogy az állatok védetté válnak a sejtmentes vírussal, sõt a vírus-fertõzött sejtekkel való felülfertõzéssel szemben is. Nem valószínü, hogy ez a védõhatás ellenanyagoknak volna tulajdonítható, hiszen a C8 törzzsel krónikusan fertõzött állatokban mind az ELISA-val mérhetõ, mind a neutralizáló antitestek titere tizszer alacsonyabb volt, mint azok a titerek, melyeket olyan rekombinás vakcinával oltott állatokban mértek, melyek nem bizonyultak védettnek. Továbbá a perzisztensen fertõzött, magas neutralizáló antitest titerü macacusok vérébõl izolált antitestek passziv átvitelével nem lehetett a SIV fertõzést megakadályozni. Valószínünek látszik az is, hogy az élõ attenuált vakcína védõhatása nem az env fehérjékkel, hanem a vírus más proteinjeivel szembeni immunválasznak tulajdonítható, mivel az élõ attenuált SIV-vel fertõzött majmok védettnek bizonyultak olyan kimera vírusokkal szemben is, amelyekben a SIV env, tat és rev génjeit a HIV-1 hasonló génjeivel helyettesítették. Almond és mtsai. valószínünek tartják, hogy a celluláris immunitás felelõs a védõhatásért, noha erre közvetlen bizonyítékot saját kísérleteikben nem nyertek.

A végsõ, az emberi vakcinációra vonatkozó konklúzió, melyet szerzõk kísérleteikból levonnak, az, hogy elvileg lehetséges hatékony AIDS vakcina kidolgozása. Azonban biztonsági megfontolások miatt igen való-színûtlen, hogy élõ, attenuált HIV-vakcina emberben valaha is alkalmazásra kerülhet. Ha azonban megismerjük, és kevésbé kockázatos módszerrel reprodukálni tudjuk azokat a mechanizmusokat, amelyek a védõhatásért felelõsek, ez nagymértékban elõsegítheti a hatékony AIDS-vakcínák

kifejlesztését.

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 erõsen különbözõ O (outlier) szubtipus. A cikk francia szerzõi egy tünetmentes HIV-fertõzött zaire-i nõ szérumában atipusos szerológiai eredményeket kaptak. Bár a szérum pozitiv eredményt adott számos HIV-1 ELISA tesztben és a HIV-1 Western blot-tal is, nem reagált egy olyan, env-peptid antigéneket alkalmazó tesztben (PEPTILAV), melyet a HIV-1 és a HIV-2 fertõzés megkülönböztetésére fejlesztettek ki.

A fenti eredmények alapján felmerült a HIV-1 O szubtipussal való infekció gyanuja. Ezért a beteg szérumát megvizsgálták olyan HIV-1 gp120 V3-kacs peptidekkel szemben is, melyek a különbözõ, köztük az O szubtipusu törzseknek felelnek meg. Egyik peptiddel szemben sem észleltek pozitiv reakciót, egyetlen afrikai eredetü, MAL-al jelzett törzs kivételével.

Ezután PCR reakció segítségével összehasonlították a betegben jelenlévõ, MAD-nak jelölt törzs gp120 kacsának ill. a gp41 immundomináns régiójának aminosav szekvenciáját más ismert HIV törzsekével. A MAD törzs gp120 fehérjéje V3 kacsának szerkezete jelentõsen különbözött a HIV-re általánosan jellemzõ (konszenzus) aminosav szekvenciától. Bár ez a különbség nem volt olyan nagy mértékü, mint az O szubtipus esetében, de megállapítható volt, hogy a MAD törzs gp120 V3 kacsának szerkezete egyetlen eddig vizsgált HIV-1 törzsével sem azonos. A HIV-1 esetében csak néhány aminosav esetében észleltek változást a konszenzus szekvenciákhoz képest, azonban már 4 aminosavban bekövetkezõ változás elég volt ahhoz, hogy a MAD törzzsel fertõzött beteg széruma a többi törzs gp41 peptidjével ne reagáljon.

A HIV szerológiai szûrõvizsgálatokra használt tesztek továbbfejlesztésekor arra törekedtek, hogy az ál-pozitiv reakciók gyakoriságát csökkentsék, megtartva ugyanakkor a korábbi tesztek érzékenységét. Ennek a célnak az elérésére a HIV-1 env fehérjéinek néhány olyan peptidjét alkalmazták általában, melyek valamennyi vizsgált HIV-1 törzsben elõfordulnak (konszenzus peptidek). Az O szubtipus felfedezése azonban kétségessé tette ezt a megközelítést, mivel az O szubtípusu törzsekkel fertõzöttek szérumai a peptid tesztek egy részében ál-negativ eredményt adtak. Hasonló ál-negativ reakciók fordultak most elõ a MAD törzs esetében, noha e törzs gp120 és gp41 régiói csak kismértékben különböztek a konszenzus szekvenciáktól.

A szerzõk konkluziója: az eddig már karakterizált HIV-1 törzsek néhány peptidje keverékének antigénként való alkalmazása a szûrõvizsgálati tesztekben elégtelen lehet a még nem karakterizált variánsokkal szembeni ál-negativ eredmények elkerülésére. Megfelelõbb megoldásnak kinálkozik a több epitopot tartalmazó rekombináns fehérjék vagy a még többféle peptidet tartalmazó keverékek alkalmazása.

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 vérek biztonságossága, a kórház hygiene és a kórházi fertõzések csökkentésére irányuló rendszabályok, a génterápia, az epidemiológia, a gyógyszerrezisztencia, a vakcina-kérdés, az AIDS-szel kapcsolatos malignus tumorok, a kormányzati szerepe, egyetemi kutatás, stb.

Különösen hasznossá teszi a lemezt az, hogy a yokohamai konferencia összefoglalóit 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.

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 (l. AH 8/3 és 8/4) egyértelműen 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 (kellő kritikával kezelve azokat) lényegesek lehetnek a HIV-oltóanyagok új generációjának megítélésében. Szerzők HIV-2 vakcinával immunizáltak cynomolgus majmokat (HIV-l-el ezek az állatok nem fertőztethők). A vakcinában kétféle antigétet alkalmaztak:

a) tisztított, detergenssel kezelt teljes HIV-2 SBL-6669 virionokat és
b) a HIV-2 SBL-6669 törzse gp125 v3 régiójának egyes olyan részeit reprezentáló peptideket, melyek korábbi vizsgálatok szerint magas titerű neutralizáló antitesteket és erős ADCC aktivitást indukáltak.
Minden fajta antigént un. iscom (immunstimuláló komplex) formájában használtak. A deszintegrált teljes vírust Quil-A-val keverték össze és a keverékből alakultak ki az immunstimuláló complexek. A peptideket kémiai úton conjugálták az iscomokhoz. Négy cynomolgus majmot immunizáltak először teljes vírus iscom oltóanyaggal, összesen 5 alkalommal 16 hónap alatt. A III. és a 20. hónapban mind a 4 állat v3 peptiddel conjugált iscom-mal lett immunizálva. Az utolsó oltást követően a 4 oltott állatot és kontrollként 4 nem immunizált állatot cynomolgus sejtekben fenntartott, 10 majom infekciós dózis (MID50) HIV-2 SBL-6669-el fertőzték meg. Mind a 4 kontroll állat megfertőződött, a 4 oltott majomból azonban 3 védettnek bizonyult. Ismételten sem lehetett bebélítik vírust izolálni, PCR-el HIV-2 DNS-t kimutatni, és vérükkel, ill. nyirokcsomó sejtjeikkel nem lehetett a HIV-2 infekciót más cynomolgus majmokra átvinni. A három állat közül egyben a domináló HIV-2 antigén-determináns ellen anamnesztikus antitest választ lehetett észlelni, ami arra mutat, hogy ebben az állatban átmeneti vírusreplikáció ment végbe. Az első próba után 12, 15 és 18 hónappal ismételten ebrégzetek a feltöltődésüet, ez a három állat azonban továbbra is ellenállónak bizonyult a HIV-2 infekció iránt. Az eredmények arra mutatnak, hogy a szerzők által alkalmazott vakcinával tartós védettség érhető el, a sejt-mediált HIV-2-vel szemben cynomolgus majmokban. Ennek a megfigyelésnek szerleg felhasználhatók

lehetnek az emberi HIV-l oltóanyagok tervezésénél is.

HIV-AIDS Magyarország, 1995. június 30.

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

A nyilvántartott HIV-fertőzött 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

HIV-átvitel egy dialízis központban

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

1995 augusztusában 3, ugyanabban a kelumbiai dialízis központban kezelt beteget HIV-szeropozitívnak találtak. Ennek alapján szerológiai járványtani vizsgálatokat kezdtek. Retrospektív megvizsgálták HIV-ellenanyagok jelenlétére minden 1988 óta levett és fagyasztva tárolt szérummintát. Minden dializált betegből 3 havonta történik ilyen minta vétele HBsAg vizsgálat céljából, de rutin anti-HIV teszteket nem végeztek. 1988 januárja és 1993 decembere között 86 betegből levett 216 szérummintát vizsgáltak HIV antitest jelenlétére. 1992 januárjáig egyetlen pozitív szérummintát sem találtak. 1992-93-ban vizsgált 13 betegnél egyértelmű, Western blot vizsgálattal is igazolt HIV-szeropozitivitást tudtak igazolni. Három betegnél bizonytalan volt a vizsgálat eredménye, a többi beteg valamennyi széruma szeronegatívnak bizonyult. A 13 szeropozitív beteg közül 10-nél szerokonverziót 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 krónikus hemodializáltak levékenél (13/23, 57%) volt észlelhető, a peritoneális dialízisnél, vagy csak rövid ideji dialízisnél 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 először találtak szeropozitívnak. Azt is igazolták, hogy a központban súlyosan megsértették a sterilizálási előírásokat: a különböző betegek vénájába bevitt tűket mosás után ugyanabba a konténerbe helyezték. A dezinfekciálást benzalkonium klorid ,16%-os oldatával végezték, bár a szert tartalmazó edény cimkéjén 1%-os oldat használata volt előírva. Az oldatot csak betegenként egyszer cserélték.

Bár a benzalkonium klorídnak már a 0,05%-os oldatáról kimutatták, hogy a HIV-et inaktiválja, ugyanannak az oldatnak egy betegy való használata a kritikus érték alá csökkenthette a szer hatékonyságát. Így lehetővé vált a HIV átkerülése az egyik beteg kezeléséhez használt tűről a másik beteg dilizisénél használtra. E mellett a magyarázat mellett szól az is, hogy az a HBsAg pozitív beteg, akinek az esetében a dializisnél használt tűt külön kezelték, nem fertőződött 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 hasonlóak voltak egymáshoz, de különböztek az ugyanabban a városban más HIV-fertőzöttektől izolált törzsektől.

Más országokból, pl. Argentinából is jelentették már HIV-átvitelt hemodializis központból, az USA-ban azonban ez eddig nem fordult elő. Ugyanakkor a HIV-szeropozitív betegeket is kezelő dializis 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

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 eddiglett bizonyították, hogy emberben lehetséges két különböző szubtípusu HIV-1 törzssel való együtes infekció. Ez a megfigyelés arra mutat, hogy az egyik szubtípusu törzssel szemben kifejlődő antivírális immunitás nem nyújt teljes védettséget egy másik szubtípusu törzssel szemben.

Szerzők vizsgálataikat Thailföldön végezték, ahol a HIV-1 járványok elsősorban két erv szubtípusu, a B és az E felelős. Thailföldi HIV-1 szeropozitívek vérmintáit vizsgálták PCR és szerológiai tipizálás segítségével. Két olyan egyéget találtak, akik egyszedejűleg B és E env szubtípusu törzsset is hordoztak. A kettős fertőzés tényét szubtípus specifikus próbákkal való kalónia-hibridizációval ill. a gp120 egy fragmentuma nukleotid szekvencia analízisével is megerősítették. Továbbá az egyik kettősben fertőzött egyén vérből mindkét szubtípusu törzset sikerült egyidejűleg izolálniuk.

Természetesen az eddig ösztelt 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 szubtípussal való fertőzés nem véd egy másik szubtípusu HIV-1 törzssel

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

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

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 aktivalódása és HIV replikáció közötti kapcsolat tanul-mányozása céljából ezért szeretik influenza vakcináció után határozták meg a HIV-mennyiség változásait HIV-fertőzöttek vérében. Mivel a HIV-betegekben nagyobb az elhízödö és sö-lyos influenza infekció kockázata, indiskát nálok az éves influenza vakcináció elvegése.

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

A vakcinálhatóti és a nem-vakcinált kontrollokttól az oltás előtt két alkalommal, a vakcinació nagján, ill. a vé-dőoltást követö első és második héten, majd a 4.-6. héten vért vettek és kvantitatív PCR módszerrel meghatározták a mononuclearis sejtekben a HIV-1 RNS és a HIV-1 DNS mennyisé-gét. Az egész 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 észleltek változást a vakcinació utáni időszakban az el-tás előtti periódushoz viszonyítva. A mononuclearis sejtek HIV-1 RNS tartalmában azonban jelentős változások következ-tek be. HIV-1 RNS-t minden beteg esetében ki tudtak mutatni legalább egy mintában. A 20 influenza vakcinával oltott be-teg mononuclearis sejtjeinek HIV-1 RNS tartalmacsoportkénisan (p < 0,002); 11,6 ± 5-szörösére (medián és tér-tér: 2,7) alitt, a betegek fölöbben több, mint négyszeres emelkedés következett be. Az emelkedés a legtöbb beteg ese-tében átmeneti volt, a maximális értéket általában a vakcinació 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 mértük a vírus koncentrációt a betegek mononuclearis sejtjeiben, a két eljárással kapott eredmények hasonlóak voltak.

Végül tanulmányoztuk az influenza vakcinació, ill. a HIV-1 RNS szint változások és a HIV-betegség tovább 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 vakcinació után. Az emelkedés azonban csak átmeneti, általá-ban nem követi tartós vírus replikáció növekedése. Az in vitro eredmények mellett (a HIV-expresszió jelentős mértékű megnövekedése citokinek hatására krónikusan HIV-fertőzött sejtekben) néhány korábbi in vivo megfigyelés is alátá-masztja az immunaktivació 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. Újabb 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 oltás 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 antivetrovirális 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 értalmasabb a HIV-betegség lefolyására.

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 átvételnek 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, lazi kórnyéki otthonban laló 0-15 éves gyermeket vizsgáltak. Kiderültük 100 (3,74%) bizonyult szeropozitívnak. A pozitivitás korelációban azonban igen egyneselen volt: míg a 962 0-4 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 szeronegatívnak találtak.

A gyermekek közötti nagy szeropozitivitási arány és ellentétben áll a lazi régióban elő felállítekben talált igen alacsony HIV-prevalenciával. 5000 kockázati csoportba tartozó (transzfúziós recipiensek, STD betegek, hemodializáltak, tbc-sek) felnőtt személy és 70 000 véradó közötti 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 laló gyermekek között, hiszen a 100 szeropozitívból 44 1990 után születtett.

Az átvitel módjára és egyúttal 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 szeronegatívnak 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 szükségesen váló injekciók kezeléseket egyszer használatos tűvel és fecskendővel végezték, és egyszer használatos kesztyeket és szondákat alkalmaztak. A sterilizálást hőmisi és mikrohullámú módszerekkel ellenőrizték. A hatodik árvaházban ezeket az óvórendszabályokat nem vezették be. Igen jelentős különbségeket észleltek a HIV-incidenciában az egyes otthonok között. Abban az 5 otthonban, ahol bevezették az óvórendszabályokat, új HIV-fertőzés nem fordult elő, noha a HIV-fertőzöttt 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 között. A 19 gyermek közül 6-ot már az eredeti vizsgálat során is ellesdeztek, akkor szeronegatívnak vollak, a szerokonverzió a követési időszak során következett be, a többi 13 gyermek pedig az első vizsgálat elvégzése után érkezett az otthonba.

Ezek az adatok egyértelműen megerősítik, hogy Romániában a gyermekek közötti 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.

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 elõször olyan szerzett immunhiányos szindrómában szenvedõ betegekrõl, akiknek a CD4+ sejtek depletiója nem járt együtt HIV-fertõzéssel. Szerzõk célja e betegség olaszországi prevalenci-ájának és kimenetelének tisztázása volt.

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

1993 januárja és 1994 júniusa között összesen 13 esetet jelentettek be egész Olaszországból. Ezek közül kettõt azonnal kizártak a vizsgálatból, mert nem feleltek meg a fenti kritériumoknak, egyet pedig azért, mert a betegnél rövid idõ alatt sarcoidosis fejlõdött ki. Így összesen 10 esetet (7 férfi, 3 nõ) analizáltak, a betegek életkora 38 és 59 év között volt.
A szerzett immunhiány diagnózist leggyakrabban opportunista fertõzések alapján állították 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 cytomegalovirus infekciót.

Egyik beteg sem volt intravénás kábítószerezõ, amely pedig a HIV-fertõzés leggyakoribb oka Olaszországban. Egyéb rizikófaktorokról 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-szeronegativnak bizonyult. Egyik beteg szérumában sem lehetett HIV-antitestet, vagy HIV-1 p24 antigént kimutatni. 5 esetben virustenyésztés, ill. PCR reakció segítségével is megpróbálták a HIV jelenlétét igazolni, azonban az eredmény minden esetben negatív volt.

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

Az eredmények azt igazolják, hogy a HIV-fertõzésre vissza nem vezethetõ szerzett immunhiányos szindróma Olaszországban igen ritka. Mivel az esetek sporadikusan fordultak elõ, nagy valószínûséggel nem ugyanaz a fertõzõ ágens idézte elõ ezeket a megbetegedéseket. A betegek tovább éltek, mint a HIV-fertõzéssel asszociált AIDS-esek, akiknek túlélési ideje átlagosan 15 hónap Olaszországban. Szerzõk szerint további vizsgálatok szükségesek a HIV-infekcióra vissza nem vezethetõ szerzett

immunhiányos szindróma klinikai jellemzõinek tisztázására.

Új módszerek a HIV direkt kimutatására vérplazmában

Cikk: Dr. Ujhelyi Eszter (OHVII, Budapest)

A HIV fertõzés igazolása még ma is elsõsorban a specifikus ellenanyagok kimutatásán alapul. Ez azzal magyarázható, hogy a szerokonverzió után, a betegség egész idõtartama során ezek az antitestek jelen vannak, míg szabad vírus antigén csak a szerokonverzió elõtt igen rövid ideig, néhány napig, és a betegség elõrehaladott 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 következõk lehetnek:

a) Az új antivirális szerek kipróbálását rendkívüli mértékben meggyorsíthatja az, ha e szerek hatékonyságát nem csak a klinikai paraméterek (a CD4+ sejtszám alakulása, az AIDS kifejlõdése, az AIDS okozta halálozás) alapján ítélnék meg, mivel ebben az esetben hosszú évekig kell az eredményre várni. Ha a szer hatékony, akkor az várható tõle, hogy gyorsan és jelentõs mértékben csökkenti a HIV szervezetben lévõ össz-mennyiségét, amelyet jól tükröz a vérplazmában lévõ HIV partikulák, ill. a HIV-RNS mennyisége. Ugyanakkor a kezelésre használt szer iránti rezisztencia kifejlõdését a HIV mennyiségének ismételt növekedése kíséri a szervezetben (l. a következõ cikket).

b) A legújabb vizsgálatok szerint, a HIV össz-mennyiség emelkedése a szervezetben a HIV betegség progressziójával a legerõsebben korrelláló laboratóriumi marker, ezért a plazmában jelenlévõ HIV mennyiség meghatározására felhasználható prediktív eljárásként is.

c) A HIV direkt mérésével a betegben, és állatkísérletes modelleken igen lényeges, a betegség mechanizmusára vonatkozó ismeretek nyerhetõk.
d) Elméleti szempontból, és egyes esetekben, a gyakorlatban is fontos lehet a vírus vagy a vírus antigének közvetlen kimutatása a HIV fertõzés igazolására a szerokonverzió elõtti idõszakban.
e) Az anyai eredetû antitestek jelenléte miatt az ellenanyag kimutatásán alapuló diagnosztika nem alkalmas annak az eldöntésére, hogy egy HIV fertõzött anya újszülöttje fertõzötten született-e vagy sem. Ilyenkor is a vírus vagy a vírus-antigén direkt kimutatása a leghasználhatóbb eljárás.

A HIV-nek a vérplazmában való mérésére többféle eljárás is lehetséges:
A legspecifikusabb eljárás természetesen a vírus izolálása, azonban tömeges alkalmazhatóságának határt szab relatíve alacsony szenzitivitása, munkaigényessége és költségessége.
A HIV-antigének közül elsõsorban a p24 core antigén vérsavóból való kimutatása terjedt el, mivel a p24 megjelenése a betegség késõi stádiumában régóta ismert prognosztikai, az AIDS kifejlõdését elõrejelzõ 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 történõ kezelés segítségével - az immunkomplexbõl felszabadítják, és mérhetõvé teszik. Ezek a módszerek általában azon az elven alapulnak, hogy a savkezelés az antitesteket elroncsolja, a p24 antigén azonban teljesen vagy részben intakt marad. Az ilyen eljárásokat, pl. a Coulter cég kitjét eredményesen alkalmazzák a HIV fertõzöttség igazolására HIV pozitív anyák újszülöttjeiben, azonban e módszerek nem eléggé érzékenyek az antiviráis terápia monitorozására.

A vérplazma HIV tartalmának meghatározására a jövõben nagy valószínûséggel elsõsorban a HIV-RNS mérését fogják 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 megfelelõ eljárás segítségével a HIV-RNS meghatározott, un. primerek által kijelölt szakaszát megsokszorozzák (egy molekulából kb. 1 millió másolatot készítenek), és az amplifikált terméket mérik.
A PCR eljárásnak azonban több hátránya van: a) speciális, gyors hõmérsékletváltoztatásokat lehetõvé tevõ készüléket igényel, b) nehezen tehetõ kvantitatívvá, c) minimális szennyezés is ál-pozitív eredményeket okozhat. Ezt felismerve, a különbözõ cégek a legutóbbi idõben olyan eljárásokat dolgoztak ki, melyek a PCR technika hátrányait kiküszöbölik, és ugyanakkor elérik, sõt meg is haladják ennek érzékenységét. Két ilyen eljárást szeretnék a továbbiakban ismertetni, melyek valószínûleg már a közeljövõben nagy jelentõségûek lesznek a klinikai gyakorlatban:

1. A HIV-1 RNS humán plazmában történõ 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 (elágaztatott) DNA (bDNA) amplifikációs eljárás elvileg különbözik a PCR reakciótól. Az utóbbi módszer azon alapul, hogy a vírus genom nukleinsavait enzimatikus reakció segítségével sokszorozzuk meg, hasonlóan ahhoz, ahogy ez a sejten belül, a vírus-replikáció során történik. Ezzel ellentétben a bDNA assay az un. jel-amplifikációs problémák közé tartozik. A reakció folyamán a vírus nukleinsavakat, pl. a HIV-RNS molekulákat nem sokszorozzák meg, hanem a vizsgálandó anyagban (pl. a vérplazmában) természetesen jelenlévõ koncentrációban szilárd fázisokhoz kötik. Az amplifikációt ezután úgy érik el, hogy egy RNS molekulához hozzá specifikusan kötõdõ elágaztatott DNS struktúrán keresztül nagyszámú, több, mint 1000 jel-molekulát, pl. alkalikus foszfatázt kötnek. Végül az enzimmel jelzett DNS struktúrákat egy szubsztrát hozzáadása után az igen érzékeny chemil lumineszcenciás reakció segítségével mutatják ki, és mérik ilyen módon a vizsgált mintában jelenlévõ 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 kiteket. A módszer elõnyei: minimálissá válik a contaminatio által okozott ál-pozitív 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 következõ:
a) a plazma centrifugálása 23500 g-n, hûthetõ asztali centrifugában,
b) az üledékben lévõ vírus lizálása, az RNS-t bontó enzimek elroncsolása, és az RNS felszabadítása. Az így kezelt mintát centrifugálás után azonnal 96 lyukat tartalmazó mikrotitráló lemezek a HIV-RNS-t specifikusan kötõ un. capture reagensekkel fedett mélyedéseibe kell pipettázni. 53 oC-on történõ, éjszakán át tartó inkubálás során a vírus-RNS a lizátumból a lemezekhez kötõdik,

c) mosás után a megsokszorozóként (amplifier) szolgáló elágaztatott DNS molekulákat pipettázzuk a mélyedésekbe, melyek specifikusan kapcsolódnak a lemezhez kötött vírus RNS-hez,
d) újabb mosás után bepipettázzuk az alkalikus foszfatázzal jelzett reagenst, melyek az elágazódó DNS ?bokor?-hoz kapcsolódik,
e) végül a chemilumineszcenciális szubsztrát (dioxetan) adagolása fény felvillanást eredményez, amely luminométeren leolvasható.A fénykibocsátás a vizsgált mintában jelenlévõ vírus-RNS mennyiségével egyenesen arányos.

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

A NASBA rendszer, hasonlóan a Chiron Quantiplex tesztjéhez, a HIV-1 RNS-t plazmából mutatja ki. Két változatát hozták 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 kópiát lehet kimutatni alkalmazásával, és igen pontos kvantitatív meghatározást tesz lehetõvé széles dózistartományban.

A két variánsban alkalmazott kezdeti lépések azonosak. Ezeknek lényege, az alapul szolgáló NASBA módszernek megfelelõen, a következõ: különbözõ enzimek és a HIV-1 RNS egy adott szakaszának két végéhez kapcsolódni képes primerek keverékét adják a vizsgálati mintához. Ezután a mintában jelenlévõ 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-rõl kb. 100 RNS másolat készül egy másik enzim segítségével. Ekkor az egész folyamat elölrõl kezdõdik. Ily módon 4-5 ciklus után 1 RNS molekuláról 1 milliárd kópia készül.

A módszer 3 fõ elõnye: a) Nem érzékeny a DNS kontaminációra, ezért igen specifikus, b) a PCR reakcióval szemben, amely minden ciklus során hõmérséklet váltztatásokat igényel, a NASBA reakció végig azonos hõmérsékleten, 42 oC-on játószódik le, c) Léyegesen kevesebb ciklussal ér el azonos mértékû amplifikációt, mint a PCR, és így csökken a ciklusok számával egyenesen arányos hibás kópiák száma.

A két HIV-1 NASBA próba még egy speciális ?trükköt? alkalmaz: a vizsgálati mintában található ?vad típusú? RNS-sel együtt megsokszoroz (ko-amplifikál) háromféle, a vad típustól csak néhány nucleotidban különbözõ, 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 amlifikált minta- és kalibrátor-RNS termékeket. A dektálás torma-peroxidáz próbával való hibridizáláson alapul, a leolvasás szabad szemmel történik.

A kvantitatív tesztben 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 progressziójának monitorozására és elõrejelzésére, valamint a gyógyszer- és vakcinakipróbálások céljára. Mindkét eljárás rövid idõ, 5 óra alatt végrehajtható.

A cikk elején részletesen ismertetett felhasználási lehetõségek érthetõvé teszik a cégek érdeklõdését a HIV-1 RNS mérési eljárások iránt. Ezért már a közeljövõben várható ugyanerre a célra szolgáló másféle diagnosztikai készletek forgalomba hozatala.