A primer humán immundeficiencia vírus fertőzés zidovudine kezelésének kontrollált kipróbálása

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

A placebóval kontrollált vizsgálatok egyértelműen bizonyították, hogy a HIV-betegség késői stádiumában adott zidovudine (Retrovir) lassítja a betegség progresszióját, és kiesiteti a halál bekövetkezését. A tünetmentes fertőzöttek zidovudine kezelésének hasznosságát azonban eddig nem sikerült bizonyítani, noha elvileg ez indokolt lenne a vírus igen gyors replikációja miatt (l. Áttt 9/1).
A HIV betegség legkorábbi szakasza, a primer fertőzés során a HIV replikációja igen gyors, és együtt jár a vírus disszeminációjával a lymphoid rendszerre belül. Ezt a stádiumot a betegek 50-80 %-ában acut retrovírus syndroma kíséri. Szerzők azt vizsgálták, hogy a primer HIV fertőzés korai zidovudine kezelése kedvezően befolyásolja-e a HIV-betegség további lefolyását. A vizsgálatot több intézményben egyöttesen 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 annál idősebb beteget vontak be. Csak olyan betegeknek végeztek el a kezelést, akiknél az acut retrovírus syndroma kifejlődése észlelhető volt, és akik a megelőző 3 hónapon belül HIV-infekciónak voltak kitéve. Az acut retrovírus syndroma leggyakoribb tünetei a láz (96%), kiütések (67%), fejfájás (61%), rossz közérzet (61%) és a letargia (61%) voltak. A vizsgálatban való részvételének kritériuma volt a p24 antigén kimutathatósága az acut stádium alatt ellenanyag negativitás vagy alacsony antitest titer és bizonytalan Western blot eredmény mellett. A következő vizitek során szoros igazolták a szerokonverzió bekövetkezését ELISA és Western blot vizsgálatok segítségével.

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

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

A CD4 sejtek száma is eltérően alakult a zidovudine-el, ill. a placebóval kezelt csoportokban. A vizsgálat kezdetén az előbbi csoporthan alacsonyabb volt a CD4+ sejtek száma, mint az utóbbiban. A kezelés első hat hónapjában a zidovudine csoporthan a CD4 sejtszám emelkedési tendenciát mutatott havi 8-98 sejt/ml-el nőtt a kezelt betegek sejtszáma, míg a placebo csoporthan 12 sejt/ml-es CD4+ sejtszám csökkenést regisztráltak havonta. A kezelés befejezése után mindkét csoporthan kb. azonos tömegű 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 rezistencia a kezelés előtt 6 betegnél volt kimutatható, a kezelés során újabb rezistens törzsek kialakulását nem észleltek.

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

Megbeszélés
A New Engl.J. Med.-ek az eredeti közleményt kísérő szerkesztőségi cikke (David D. Ho: Itt az idő, hogy korán és erősen támadjuk a HIV-et, NEJM 333, 450, 1995) szerint több új tudományos felfedezés, és a terápiás lehetőségek bővülése is indokolja a kezelés lehető legkorábbi megkezdését a HIV-fertőzöttekben.
a) Az utóbbi néhány év során kimutatták, hogy az újonnan fertőzöttek relative homogén HIV-1 populációt hordoznak. Ez az un. palacknyak effektussal magyarázható: a fertőzés során a fertőzött partner vírusainak csak egy szűkebbik része kerül át a másik partnerbe. Kevéssé valószínű, hogy ebben a homogén populációban nagy gyakorisággal fordulhanak elő a különböző gyógyszerekkel szemben eleve rezistens variánsok.

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

Újabb ismereteink szerint a primer fertőzés egyhónapos időtartama alatt, kb. ugyanannyi vírus termelődik, mint a tünetmentes periódus évei során összesen. Így várható az, hogy a szerokonverzióra periódusban végzett zidovudine kezelés hatása nagyobb lesz, mint ami a kezelése, amelyet a tünetmentes periódusban végzünk. Ezzel magyarázható, hogy a tünetmentes periódusban végzett zidovudine kezelés általában negatív eredményű végződik, semmivel sem hosszabbítja meg tovább a tünetmentes időszakot vagy növeli meg a túlélést, mint az aránylag késén 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 időszakban végzett zidovudine kezelés eredményesnek tűnik.

Az antivirusfa kezelés szerokonverziós időszakban végzett előrejelzését indokolja az is, hogy a primer fertőzés során a plazmában mért magas HIV-1 RNS koncentráció előre jelzi a HIV-betegség késelbbi gyorsabb progresszióját. Ha tehát e szakasz időjén lecsökkentjük a szerovszerben jelenlévő vírus-teno-mennyiséget, ez várhatóan javítja majd a betegség tovább klinikai lefolyását.
c) Bár a fenti elméleti megfontolásoknak indokolttá teszik a legkorábbi agressziv kezelést, a legutóbbi idők hányortak az ehhez szükséges eszközök. A jelenleg alkalmazott reverz transzkriptáz inhibitorok, a zidovudine, a ddC, ddI vagy a staszdine aránylag kevésné hatékony vírusgátló szerek, amelyekkel a vírusmennyiség a plazmában még egy-tized részére sem csökkenthető le. Újabban azonban olyan proteáz inhibitorokat is kifejlesztettek, amelyekkel a vírusmennyiség a plazmában egy-ezized részére is lecsökkenthető, és más hasonló hatékonyságú szerek is rendelkezésre állnak. David Ho szerint, ha Kinloch de-Loes és mtsai egy aránylag kevésné hatékony szerrel is értékelhető eredményeket tudtak elérni, akkor igen jelentős klinikai hatás várható a primer HIV betegség hatékony szerekkel vagy gyógyszer kombinációkkal végzett kezelésétől. Analógiaként kínálkozik a gyermekkori leukaemia és a tuberculosis példája, amelyekben a monoterápia csak átmeneti javulást hozott, és csak az agressziv kombinációs kemoterápia vezetett gyógyuláshoz. Ha optimisták vagyunk - hangsúlyozza David Ho - akkor remélhetjük, hogy ez a megközelítés lehetőségessé válik a HIV-1-el fertőzött betegekben is.