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 késelteti 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. AH 9/1).
A HIV betegség legkorábbi szakasza, a primer fertőzés során a HIV replikációja igen gyors, és segítő jár a vírus diszeminációjával a lymphoid rendszeren belül. Ezt a stádiumot a betegek 50-80 %-ában acut retrovirus syndroma kíséri. Szerzők azt vizsgálták, hogy a primer HIV fertőzés korai zidovudine kezelése kedvezően befolyásolja-e a HIV-betegség további lefolyását. A vizsgálatot több intézményben egyétteson 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 idősebb beteget vontak be. Csak olyan betegeknél végeztek el a kezelést, akiknél az acut retrovirus syndroma kifejlődése észlelhető volt, és akik a megelőző 3 hónapon belül HIV-infekciónak voltak kitéve. Az acut retrovirus syndroma leggyakoribb tünetei a láz (96%), különések (67%), fejfájás (61%), rossz közérzet (61 %) és a letargia (61 %) voltak. A vizsgálatban való részvételnek kritériuma volt a p24 antigén kimutathatósága az acut stádium alatt ellenanyag negativitás vagy alacsony antitest titer és bizonytalan Western blot eredmény mellett. A következő vizitek során szintén igazolták a szerokonverzió bekövetkeztét ELISA és Western blot vizsgálatok segítségével.

A 77 beteget 8 centig 27 egészségügyi intézményében kezelték. A betegeket véletlenszerűen 2 csoportba osztották, 39 kapott zidovudinet (250 mg naponta kétszer), 38 pedig placebót. Az acut retrovirális syndroma időtartama a kezelt csoportban 27,0 ± 3,3 nap, a placebo csoportban 35,4 ± 5.5. nap volt. A vizsgálatot hathónapos időtartamra tervezték, a zidovudine csoportból 34, a placebo csoportból 29 betegnél sikerült ezt valóban végrehajtani, a többi betegnél kóreiükre (10 beteg), ill. aránylag ritkán (4 beteg) szövődmények kifejlődése miatt a kezelést félbe kellett szakítani. A kezelés befejezése után a betegeket elesinte kéthetente, majd háromhavonta, az utolsó két erben 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 félbatni vagy újrakezdeni a zidovudine terápiát a követési periódus alatt alacsony CD4+ sejtszám és/vagy p24 antigenaemia miatt (7 beteg), ill. a beteg kívánságára (2 beteg).

A tünetek első jelentkezése után a zidovudine csoportban átlagosan 23.9, a placebo csoportban pedig 26,6 nappal lezűlt el a kezelést. 43 betegnél lehetett meghatározni a tünetes periódus hosszát a terápia megkezdése után meghatározni, ez nem különbözött a zidovudine csoport (15,0 ± 4,1 nap) és a placebo csoport (15,8 ± 3,6 nap) között.
A követési időszakban a zidovudine csoportból 1 betegben, a placebo csoportból 7 betegben fejlődtek ki opportunista fertőzések, az utóbbi 7-ből 1 AIDS-es lett ennek a periódusnak a során. A zidovudine csoportban hajas leukoplakia fejlődött ki a nyelven, a placebo csoport betegei közül pedig 4 esetben oráis candidiasis, 2-ben herpes zooster, 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 ebben alakult a zidovudine-al, ill. a placebóval kezelt csoportokban. A vizsgálat kezdetén az előbbi csoportban alacsonyabb volt a CD4+ sejtek száma, mint az utóbbiban. A kezelés első hat hónapjában a zidovudine csoportban a CD4 sejtszám emelkedési tendenciát mutatott havi 8-98 sejt/ml-el több a kezelt betegek sejtszáma, míg a placebo csoportban 12 sejt/ml-es CD4+ sejtszám csökkenést regisztráltak havonta. A kezelés befejezése után mindkét csoportban kb. azonos ütemű CD4+ sejtszám 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 előtt 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 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 szelektált része kerül át a másik partnerbe. Kevéssé valószínű, hogy ebben a homogén populációban nagy gyakorisággal forduljanak elő a különböző gyógyszerekkel szemben eleve rezisztens variánsok.

b) A HIV igen gyorsan és állandóan replikálódik a szervezetben. Naponta átlagosan 2 milliárd HIV partikula keletkezik, egy tipusosan lebújó HIV-inficiált 10 éve során közel 10 billió vírus termelődik. Mivel a HIV reverz transzkriptáz enzimének mutációs rátája bizonyosként 1:1000-1:10000, várható, hogy igen gyorsan jönnek létre a különböző vírus variánsok. Kínnyen 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 során a vírus már egyetlen mutáció bekövetkezése után is rezisztenssé válhat, a hatásos kezelés csak olyan lehet, amely egyetlen vírus genom több helyén is mutációra kényszeríti a vírust. Ez többféle hatékony antivirális szer kombinált alkalmazásával érhető csak el.

Újabb ismereteink szerint a primer fertőzés egyhónapos időtartama alatt, kb. ugyanannyi vírus termelődik, mint a tünetmentes periódus évei során összesen. Így várható az, hogy a szerokonverzió 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 eredményről végződik, semmivel sem hosszabbítja meg tovább a tünetmentes időszakot vagy növeli meg a túlélést, mint az aránylag késón 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 szerokonverzió időszakban végzett zidovudine kezelés eredményesnek tűnik.

Az antivirális kezelés szerokonverzió időszakban végzett előnyeinél indokolja az is, hogy a primer fertőzés során a plazmában mért magas HIV-1 RNS koncentráció előre jelzi a HIV-betegség késóbbi gyorsabb progresszióját. Ha tehát e szakasz alatjs lecsökkentjük a szervezetben jelenlevő vírus (sec-mennyiséget, ez várhatóan javítja majd a betegség további klinikai lefolyását.
c) Bár a fenti elméleti megfontolások indokolttá teszik a legkorábbi agressziv kezelést, a legtöbbi 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 is lecsökkenthető, és más hasonló hatékonyságú szerek is rendelkezésre állnak. David Ho szerint, ha Kinloch de-Loes és mtsai egy aránylag kevéssé 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 - hangsúlyozta David Ho - akkor remélhetjük, hogy ez a megközelítés lehetségessé válik a HIV-1-el fertőzött betegekben is.