



AIDS Híradó 10. évfolyam (1996)

Cikk:

1. szám

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

2. szám

- [1. A HIV egyre fokozódó genetikai variabilitása. A globális nyomon követés jelentősége a diagnosztika, a kutatás és a prevenció szempontjából](#)
- [2. A HIV-1 E szubtypusának többszörös behurcolása a nyugati féltekére](#)
- [3. Különböző HIV-1 genetikai szubtypusok kimutatása az USA-ban](#)
- [4. Új, nem B szubtypusú HIV-1 fertőzések Németországban](#)
- [5. A HIV-1 tropizmusa a Langerhans sejtekhez összefüggésben áll a HIV heteroszexuális átvitelével](#)
- [6. A fertőző betegségek és a rosszindulatú daganatok előfordulásának változásai a HIV-infekcióban meghalt személyek között az Egyesült Államokban 1987 és 1992 között](#)
- [7. A vér és vércszítmények transzfúziójával kapcsolatos AIDS esetek előfordulásának változásai Európában és az Egyesült Államokban 1985 és 1993 között](#)

3. szám

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

4. szám

- [1. Beszámoló a XI. Nemzetközi AIDS Konferenciáról - epidemiológiai szemszögből](#)
- [2. Beszámoló a XI. Nemzetközi AIDS Konferenciáról, 1996 július 7-12, Vancouver, Kanada](#)
- [3. A HIV fertőzés immunológiája a XI. Nemzetközi AIDS konferencián](#)
- [4. Beszámoló a XI. Nemzetközi AIDS Konferencia legfontosabb terápiás eredményeiről](#)
- [5. II. Nemzeti AIDS Konferencia \(meghívó\)](#)



olyan sok pénzbe (személyenként kb. évi 10 000 USD) kerül, hogy ez a fejlődő országok HIV-fertőzöttjei részére (tehát a napi 7500 újonnan fertőződő ember közül kb. 6500-7000 számára) elérhetetlen lesz. Ebből egyértelműen következik, hogy a primer prevenció mellett az egyedüli megoldás csak a vakcináció lehet. Abban tehát, hogy a HIV-vakcinációval kapcsolatos kutatásra szükség van, senki sem kételkedett. Sőt többen is hangsúlyozták, hogy az AIDS kutatásra költött összegeken belül növelni kell az oltóanyag-kutatásra fordított támogatás részarányát.

A HIV oltóanyag-kutatás fontosságát a konferencia programja is tükrözte. A négy plenáris ülés vitájának egyikét (minden ülésen egy ilyen vita-párbajt tartottak) annak a kérdésnek szentelték, hogy a HIV-vakcinák III. fázisú, hatékonysági vizsgálatát meg kell-e előznie a vakcinációval kapcsolatos további alapkutatás. A vita két résztvevője: a konferencia és az AIDS kutatás egyik új sztárja, Dr. John Moore (Aaron Diamond Research Center, New York), aki szerint igen, szükségesek az alapkutatások, és Dr. Edward K Mbidde (Uganda), aki szerint minden további kutatás nélkül azonnal el kell kezdeni a hatékonysági vizsgálatokat a fejlődő országokban, ahol erre az igény óriási, és rendelkezésre áll a megfelelő infrastruktúra is.

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

A HIV vakcinációra vonatkozó eredményeket tézisszerűen az alábbiakban foglalhatjuk össze:

1. A betegség természetes lefolyása (tartósan tünetmentes fertőzöttek, a HIV-infekciónak kitett, de nem fertőződött egyének), ill. egyes állatkísérletes eredmények (különösen az élő nef-deléciós SIV vakcina teljes protektív hatása) alátámasztják azt a felfogást, hogy a jövőben lehetséges lesz hatékony HIV vakcinát kidolgozni.
2. A jelenleg rendelkezésünkre álló kísérleti oltóanyagok nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket, további tömeges kipróbálásuk hiba lenne, igen fontos azonban az eddig elvégzett emberi vizsgálatok minél gondosabb analízise, különös tekintettel az ún. áttörései infekciókra (eddig 13 oltott egyénnél észlelték HIV infekció kifejlődését). A jövőben viszont arra kell törekedni, hogy minél több ígéretes vakcina kerüljön kipróbálásra, és a lehető leggyorsabban el lehessen dönteni azt, hogy az adott vakcinával érdemes-e tovább foglalkozni, vagy sem.
3. A jövő oltóanyagának elsősorban a nem-B (E esetleg E, D, C) szubtipusu HIV törzseken kell alapulniuk.
4. A fő kérdés továbbra is az, hogy sikerül-e megtalálni azt az in vitro immunológiai tesztet, amely alkalmas az oltottak védettségének meghatározására. Moore szerint, amíg ez nincs a kezünkben, addig a sötétben tapogatózunk, és féltő, hogy 10 év múlva sem lesz a kezünkben hatékony oltóanyag. Ha viszont ezt a tesztet (vagy tesztek) sikerül megtalálni (megfelelően végzett állatkísérletek ebben igen sokat segíthetnek) akkor nem zárható ki egy olyan rohamos fejlődés (több hatékony vakcina megjelenése párhuzamosan) sem, mint amelynek a közelmúltban a HIV terápia esetében voltunk tanúi. Így tehát (mint ezt Paul és Moore is hangsúlyozta) alapvető kérdés az AIDS immunológiai kutatások fejlesztése, a legjobb immunológusok „odacsábítása” erre a területre.
5. Alapvető kérdés az immunizálás módszereinek (oltóanyagok alkalmazási útja, adjuvánsok) fejlesztése, mert (mint ezt W.E. Paul elmondta) ma is 50 év előtt kidolgozott immunizálási eljárásokat használunk olyan modern oltóanyagokkal, melyek még 5 évvel ezelőtt is elképzelhetetlenek voltak.
6. A HIV oltóanyag-kutatás területén a cégek csak akkor képesek a fejlesztési munkát folytatni, ha állami garanciát kapnak arra, hogy termékeiket (természetesen megfelelő előzetes eredmények elérése esetében) az állam megvásárolja és ezek kipróbálásra kerülnek
7. Igen lényeges, hogy a vakcinációra fordított erőfeszítések koordinált formában történjenek. A vakcina kutatás központja (elsősorban anyagi okokból) feltétlenül az USA-ban kell, hogy legyen. John Moore szerint a NIH a legalkalmasabb erre a célra. Léteznek azonban más kezdeményezések is a világ AIDS oltóanyag kutatásának összehangolására. Ilyen (a



Rockefeller Alapítvány által indított) un. International AIDS Vaccine Initiative, melyről Margaret J. Johnston számolt be előadásában (Th.A.280)

8. A fent említett okokból igazi haladást az új oltóanyagok kidolgozása terén sem lehet beszámolni. bár Johnston előadása szerint több, mint 20 vakcina került már kipróbálásra I fázisú vizsgálat keretében, közülük csak igen kevés jutott el a vizsgálat II fázisába is. Barney S, Graham (Mo.A. 280) ugyanakkor arról számolt be, hogy a NIAID által koordinált AIDS Vaccine Clinical Trials Network eddig több, mint 1700 szeronegatív egyént vakcinált. 16 különböző vakcinát, 12 adjuvánst és különböző immunizációs sémákat próbáltak ki több, mint 30 vizsgálat keretében. II fázisú vizsgálat azonban Graham szerint is csak kevés zajlott le. A kevés kivétel egyike a canarypox vektorba épített oltóanyag (Clements et al, Mo.A.281, Corey et al., Mo.A.282). A madár vírusba különböző HIV fehérjéket építettek be, és vizsgálták a rekombináns gp120 oltóanyaggal való kombinált alkalmazás lehetőségét. A kapott eredmények (az immunválasz sokrétűsége és erőssége) ígéretesek. A további oltóanyag fejlesztés szempontjából nagyon érdekesek Finkelsztejn et al. (We.A.394) vizsgálatai is, akik szerint szoros korreláció áll fenn a HIV fertőzöttekben a vérben és a különböző testnedvekben mérhető antitestek titeré között. Beszámolót hallottunk az első HIV DNS-vakcinával emberekben végzett vizsgálatról is (MacGregor et al, We.B.293). Ezt HIV-szeropozitívokban végezték. Az oltóanyag ártalmatlannak bizonyult, csak enyhe mellékhatásokat idézett elő. Néhány oltott betegben emelkedett a CD4+ sejttség, a vérben mérhető vírusrészecske mennyiség lényegesen nem változott.

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

Az immunológiai rekonstitúció lehetőségei

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

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

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

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

Más immunrekonstitúciós lehetőségekről is beszámoltak a konferencián. Így érdekes a dinitrochloro-benzene (DNCB) ismételt bőrön való alkalmazása útján elért rendkívül kifejezett in



Forrás: ...

... 1,4-1,8) volt a fertőzés prevalenciája. A vírusképzőanyag szintje fertőzött HIV-gazdákban a 13 éves vagy annál idősebb lakosok között ...

ah1006031.jpg

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

Mint látható, valószínűleg ritkább fertőzéses eseteket a HIV-gazdákban 1986 és 1992 között, a heteroszexuális férfiak között ...

- 25 olvasás

A HIV infekció visszafejlődése 12 perinatálisan fertőzött gyermekben: klinikai, virológiai és immunológiai adatok

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

... Az AIDS - hiányos fast track (gyorsított), a legújabbak új megfigyelések fontosságát megkérdőjelezték ...

- 29 olvasás

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

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

... A legújabb HIV mutánsok keletkezése ...

- 21 olvasás

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



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

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

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

A HIV betegség patogenezisének klinikai vonatkozásai:

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

Újabb antiretrovirális vegyületek és gyógyszerek a klinikai vizsgálatok tükrében.

1. Nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok.

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

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



2. Proteáz inhibitorok.

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

A SQV a legjobban vizsgált PI, bioavailabilitása alacsony (4%), a plazma fehérjékhez erősen kötődik (98%), alacsony toxicitással, relatív lassan kialakuló rezisztenciával. Két nagy klinikai vizsgálatot végeztek, az egyik az ACTG 229, a másik az európai SV14604 (ez utóbbi még folyik, és osztályunk is részese a vizsgálatnak). A SQV leghatékonyabbnak 3 x 600 mg-os adagban bizonyult ZDV és DDC kombinációban. A legalább 48 hetes vizsgálatban a CD4+ sejtszám átlag 33 sejt/ml-el emelkedett, a plazma vírusrészeg tartósan csökkent (0,74 - 0,23 log₁₀) előzetesen tartósan ZDV-vel előkezelt betegeken. Monoterápiában 3-6 x 1200 mg-os adagban vizsgálták, ez utóbbiban átlag 100 sejt/ml CD4+ emelkedést találtak, 24 héten át.

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

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

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

3. Non-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok.

A non-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI) a HIV replikáció gátlásának különleges csoportját képviselik, első fejlesztésükre még 1990 előtt került sor, azonban a kezdeti in vitro valamint klinikai vizsgálatok a hatékonyságukon túl a rezisztens mutánsok rendkívül gyorsan, napok alatt végbe menő kialakulását igazolták, ezért fejlesztésük és vizsgálatuk háttérbe szorult. A vegyületek különböző kémiai csoportokba tartoznak, közös jellemzőjük, hogy csak a HIV-1 ellen hatékonyak és közvetlenül, foszforiláció nélkül gátolják a reverz transzkriptáz enzimet, természetesen nem épülnek be keletkező DNS láncba. Aránylag atoxikus vegyületek, leggyakoribb mellékhatásuk a bőrkiütés, mely az esetek nagy részében átmeneti és nem akadályozza a további kezelést. Az azóta elvégzett vizsgálatok kimutatták, hogy még monoterápiában alkalmazva is a betegek egy bizonyos csoportjánál nem alakul ki rezisztencia, és



ezen betegeknél az antiretrovirális hatás hosszú ideig megmarad. David Cooper foglalta össze az ezen csoportba tartozó vegyületekkel végzett klinikai vizsgálatok eredményeit. A klinikai vizsgálatokat olyan tünetes HIV fertőzött betegeken végezték, akik CD4 + sejt száma < 350/ml volt, és általában NRTI kezeltek voltak. A vizsgálatokba bevont vegyületek a nevirapine (NRV), Boehringer Ingelheim; a delavirdine (DLV), Pharmacia Upjohn; és loviride (LVD), Janssen voltak. Mark Wainberg (McGill AIDS Centre, Kanada) számolt be egy Ausztráliában, Hollandiában, Kanadában és Olaszországban folytatott ZDV/DDI/NRV klinikai vizsgálatról (2 x 200 mg), mely a plazma vírusmennyiség csökkenése mellett a NRV rezisztencia lassúbb kialakulását is igazolta. Ezen vizsgálatok tükrében igazolni látszott az a feltételezés, hogy a jelentősen csökkentett vírusreplikáció a rezisztens mutánsok kialakulását nagymértékben gátolja. William Freimuth (Pharmacia Upjohn, USA) vizsgálatai szerint a "standard of therapy", SOT mellé adott DLV (3 x 600 mg) tartósan és jelentősen csökkentette a HIV replikációt és mérsékelten emelkedett a CD4+ sejt szám, kevesebb HIV-hez társuló betegség jelentkezett, (ilyen európai - ausztráliai vizsgálatban vesz részt osztályunk is). Az LVD (alpha-APA derivátum) most került fázis III vizsgálatokba, Slomo Staszewki számolt be 3 x 200 mg-os dózisú kombinált eredményekről, melyek biztatóak.

4. Integráz inhibitorok

A vírusspecifikus kettős DNS lánc a HIV eredetű integráz enzim segítségével kerül a fertőzött sejt kromoszóma állományába. Az AR-177 (Zintevir) egy oligonukleozid derivát (17 db) in vitro hatékonyan gátolja az integrázt, hátránya, hogy csak parenterálisan adható, az eddigi klinikai vizsgálatok szignifikáns plazma vírusmennyiség csökkenést nem igazoltak.

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

5. Immunmodulátorok

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

Néhány kiemelés (nagyon szubjektív)

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

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

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

A vertikális transzmisszió csökkentésének első eszköze a ZDV kezelés volt, mely 60%-kal csökkentette a magzati fertőzést. A magzati fertőzések döntően a terhesség késői szakaszában és a



szülés alatt jönnek létre, ezért várhatóan egy hatékonyabb, kombinált és rövidebb idejű profilaxissal a transzmissziót akár 2%-ra (a jelenlegi egy tizedére) lehet csökkenteni.

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

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

Végül, de nem utolsó sorban, ezúton is szeretném megköszönni a Hoffmann La Roche cég nagyvonalú anyagi támogatását, mely lehetővé tette, hogy részt vehettem ezen a konferencián, az elsón, melynek egyértelműen optimista kicsengése volt az antiretrovirális kezelési lehetőségeinket illetően.

- 80 olvasás

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

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

A Nemzeti AIDS Bizottság és az Egységesített Tudományos Tanács támogatásával volt alkalom nyert venni a című esszé megírására. Köszönettel tartozom azoknak a személyeknek, akik információkat adtak az ifjúság körében végzett AIDS ellenes tevékenységről az elmúlt években, és akiket Magyarországon is végzett esszé témájában. Az ifjúság témájában a konferencia előtti előadásaimon is említettem, hogy az ifjúság körében végzett AIDS megelőzési munka alapvetően fontos, de csak akkor lesz hatékony, ha a szociális és egészségügyi feltételek lehetővé teszik. A konferencia előtti előadásaimon is említettem, hogy az ifjúság körében végzett AIDS megelőzési munka alapvetően fontos, de csak akkor lesz hatékony, ha a szociális és egészségügyi feltételek lehetővé teszik. A konferencia előtti előadásaimon is említettem, hogy az ifjúság körében végzett AIDS megelőzési munka alapvetően fontos, de csak akkor lesz hatékony, ha a szociális és egészségügyi feltételek lehetővé teszik.

- 31 olvasás

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

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



Csoport	7,7 millió
Éves új fertőzések	4,5 millió
Fertőzött	2,6 millió
Élők	1,9 millió
gyermekek	1,3 millió
Csoport	5,8 millió

Az adatokhoz kapcsolódó kommentár:
A fertőzés kezdése óta 1996 óta évente világszerte 27,9 millió fertőzött meg, leggyakrabban Afrikában a Szaharától délre fekvő országokban (több mint 19 millió), továbbá Dél- és Délkelet-Ázsiában (5 millió). A HIV-fertőzött leggyakrabban 26 millió kor között fertőzött (93%-a) a legelső újszülött országokban és a harmadik leggyakrabban. Átlagosan 10 év, hogy 1999 óta - 7 év alatt - a fertőzött fertőzött néma megfertőződött. Még ezeket 1998-ban meg 19 millió fertőzött, akik közül 7 millió a férfiak és a nők között 10 millió fertőzött volt. A HIV fertőzött 2000-ig 5-10 millió gyermek fertőzött valószínűleg és tovább 5-10 millió gyermek világra.

A fertőzéses esetek éves megnevezése: 14,9 millió férfi és 15,1 millió nő.
1995-ben a világ 2,7 millió fertőzött fertőzött (szaporítva 1400, akiknek 47%-a Afrikában a Szaharától délre fekvő országokban és 30%-uk Dél-, Délkelet-Ázsiában, 2-3%-uk pedig Latin-Amerikában, és harmadik országokban él.

Az Egészségügyi Világszervezetnek a pandémia kezdése óta 1996. június 20-ig 1303648 AIDS megfertőzött jelentették be, amely adat az általánosan elterjedt becslés, ami 1989-1991 között 1100-1300 között volt, az AIDS megfertőzött 2000-ig 5-10 millió gyermek fertőzött valószínűleg és tovább 5-10 millió gyermek világra.

Az AIDS megfertőzött 2000-ig 5-10 millió gyermek fertőzött valószínűleg és tovább 5-10 millió gyermek világra.

1996 júniusában a fertőzött AIDS fertőzött 77%-a, 4,1 millió meg. A gyermek AIDS fertőzött körülbelül 1,3 millió fertőzött valószínűleg.

A fertőzéses terjedés megújuló világszerte jellemző a heteroszexuális terjedés és dominanciája. 100 fertőzött körül 75-85 fertőzött szexuális úton, hanem használhat másféle károsítást, meg a heteroszexuális fertőzéses ritkasága 5-10%-os. Feltöltött vér transfúziójával, vagy fertőzött vérátömlesztéssel a fertőzött 3-5%-a fertőzött, meg az intravénás kábítószerrel készített fertőzéses ritkasága 5-10%, de az a ritkaságok folyamatosan növekednek és több területen a Földnek már dominanciája van.

AIDS és Kórosok
1996 óta világszerte végig a fertőzött esetek 13,3 millió HIV fertőzött és Afrikában a Szaharától délre fekvő országokban, amely csak 65% - a világ fertőzött összes fertőzött. A világ fertőzött meg 7500 új fertőzött 50%-a szexuális úton a fertőzéses károsítással. A prognózis szerint várható, hogy a mártal végig a HIV fertőzött csak 30-40 millió nő, akiknek 60%-a valószínűleg a szexuális károsítással fertőzött.

A világ fertőzött 10 millió nő HIV fertőzött körülbelül 8 millió nő Afrikában a Szaharától délre fekvő országokban, és legfeljebb 1 millió HIV fertőzött gyerek született össze a fertőzés.
Az utóbbi években már számos országban fertőzött HIV-1 vírus terjedését is, amelyek Afrikában a Szaharától délre fekvő országokból, így Mozambikból, Angolából származnak. Jelenleg egyelőre a leggyakrabban a HIV-1 fertőzött terjedése a Brazília-Guineában és Dél-Szomszédiban valószínűleg.

A HIV fertőzés megújuló Afrikában a Szaharától délre fekvő országokban egyértelműen a heteroszexuális úton a jellemző, de emellett, másrészt emellett a fertőzés a transfúziós vértől származhat meg nem szűrtől teljes mértékben megelőzhető, sajátos védekezésű csoportokhoz a vírus átterjedésére a vértől való terjedés is.

Járványügyi szempontból Egedenre mutat az a tény, amit a konferencián több előadó is posztal jeleztek, hogy a férfiak és a nők között a fertőzött terjedés a 15-19 éves női fertőzött megfertőzött és egyes országokban, például Ugandában az ilyen korosztályú nők már bizonyos nagyobb arányban fertőzött, mint a hasonló korú férfiak.

Dél- és Délkelet-Ázsiában
Nepálban évente 4,7 millió új fertőzéses fertőzött meg (minden 1000 között körül 5 nő fertőzött). A régió legutóbbi fertőzött terjedés, Thaiföldön, Mianmarban és Kambodzsában él. Az indiai fertőzött csak legfeljebb 7 millió fertőzött. Ebben a régióban a jellemző a heteroszexuális terjedés mód, amelyet az intravénás kábítószerrel készített fertőzéses követnek.

Latin-Amerika
A fertőzéses fertőzés a leggyakrabban fertőzött terjedés és Mexikó. A fertőzéses pandémia kezdése a legelső fertőzött a heteroszexuális és a heteroszexuális közötti fertőzés, meg a már számos világszerte a vírus terjedés módja és jellemző a heteroszexuális terjedés, valamint az intravénás kábítószerrel fertőzéses.

Középkelet-Kelet
A fertőzéses fertőzéses fertőzés 1%-a 250.000 el ebben a régióban, a vírus terjedés módja jellemző a heteroszexuális úton. A fertőzéses fertőzéses fertőzés 40%-a nő. A régió fertőzött meg 80%-a Thaiföldön és Délkelet-Ázsiában él.

Eszak-Kelet-Ázsiában
A fertőzéses fertőzéses fertőzés 1%-a 250.000 el ebben a régióban, a vírus terjedés módja jellemző a heteroszexuális úton. A fertőzéses fertőzéses fertőzés 40%-a nő. A régió fertőzött meg 80%-a Thaiföldön és Délkelet-Ázsiában él.

A fertőzéses fertőzéses fertőzés 1%-a 250.000 el ebben a régióban, a vírus terjedés módja jellemző a heteroszexuális úton. A fertőzéses fertőzéses fertőzés 40%-a nő. A régió fertőzött meg 80%-a Thaiföldön és Délkelet-Ázsiában él.

A fertőzéses fertőzéses fertőzés 1%-a 250.000 el ebben a régióban, a vírus terjedés módja jellemző a heteroszexuális úton. A fertőzéses fertőzéses fertőzés 40%-a nő. A régió fertőzött meg 80%-a Thaiföldön és Délkelet-Ázsiában él.

A fertőzéses fertőzéses fertőzés 1%-a 250.000 el ebben a régióban, a vírus terjedés módja jellemző a heteroszexuális úton. A fertőzéses fertőzéses fertőzés 40%-a nő. A régió fertőzött meg 80%-a Thaiföldön és Délkelet-Ázsiában él.

A fertőzéses fertőzéses fertőzés 1%-a 250.000 el ebben a régióban, a vírus terjedés módja jellemző a heteroszexuális úton. A fertőzéses fertőzéses fertőzés 40%-a nő. A régió fertőzött meg 80%-a Thaiföldön és Délkelet-Ázsiában él.

A fertőzéses fertőzéses fertőzés 1%-a 250.000 el ebben a régióban, a vírus terjedés módja jellemző a heteroszexuális úton. A fertőzéses fertőzéses fertőzés 40%-a nő. A régió fertőzött meg 80%-a Thaiföldön és Délkelet-Ázsiában él.

A fertőzéses fertőzéses fertőzés 1%-a 250.000 el ebben a régióban, a vírus terjedés módja jellemző a heteroszexuális úton. A fertőzéses fertőzéses fertőzés 40%-a nő. A régió fertőzött meg 80%-a Thaiföldön és Délkelet-Ázsiában él.

- 36 olvasás

HIV-1 átvitel emberi harapás által

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

A HIV-1 emberi harapás által történő átterjedését először igazolták 1996-ban. A fertőzéses fertőzéses fertőzés 1%-a 250.000 el ebben a régióban, a vírus terjedés módja jellemző a heteroszexuális úton. A fertőzéses fertőzéses fertőzés 40%-a nő. A régió fertőzött meg 80%-a Thaiföldön és Délkelet-Ázsiában él.

A fertőzéses fertőzéses fertőzés 1%-a 250.000 el ebben a régióban, a vírus terjedés módja jellemző a heteroszexuális úton. A fertőzéses fertőzéses fertőzés 40%-a nő. A régió fertőzött meg 80%-a Thaiföldön és Délkelet-Ázsiában él.

- 119 olvasás

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

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

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





<http://aidsinfo.hu/sites/default/files/ah1005071.jpg>

A bejelentett AIDS betegek megoszlása a megbetegedés éve és nemek szerint

[ah1005072.jpg](#)

<http://aidsinfo.hu/sites/default/files/ah1005072.jpg>

- 38 olvasás

II. Nemzeti AIDS Konferencia (meghívó)

Cikk:

A Nemzeti AIDS Bizottság megrendezi a II. Nemzeti AIDS Konferenciát. A konferencia interdiszciplináris a HIV/AIDS epidemiológiai, virológiai, klinikai, és ápolási, pszichoszociális, megelőzési és társadalmi vetületeit foglalja magába, melyek előadásokon, valamint poszter szekciók keretében kerülnek ismertetésre ill. megvitatásra.

Három témakörben szervezünk kerekasztal megbeszélést: "A szexipar és prostitúció szerepe a HIV/AIDS járványban", "Újabb eredmények a HIV/AIDS kutatásban" " A drogfogyasztás és HIV fertőzés kockázata"

A konferencia helyszíne: MEDOSZ SZÁLLODA

Budapest VI. Jókai tér 9.

A konferencia időpontja: 1996. december 5-6. (csütörtök, péntek)

Várjuk mindazok jelentkezését, akik a konferencia iránt érdeklődnek, előadást ill. posztert kívánnak bemutatni.

A jelentkezéseket ill. előadás/poszter kivonatokat kérjük a II. Nemzeti AIDS Konferencia Szervező Bizottsága címére elküldeni:

Dr. Gálné Szendi Katalin, Nemzeti Egészségvédelmi Intézet, 1062, Bp. Andrassy út. 82.

Fax: 131-6112

Az előzetes jelentkezés határideje: 1996. október. 3.

Kérjük jelezze, hogy kíván-e előadást tartani, ill. posztert bemutatni.

A jelentkezők címére részletes jelentkezési lapot előadás/poszter kivonatmintát, valamint a részletes költségeket megküldjük.

A konferencia részvételi díja, amely az étkezéseket is magában foglalja: 4000 Ft

Szállás: egyágyas szobában: 1800 Ft, kétágyas szobában: 1500 Ft/nap

A szervezők szándékai szerint a konferencia résztvevői számára korlátozott számban ingyenes részvételt és szállást biztosítunk. Amennyiben ezt igénybe kívánja venni, ezen szándékát is jelezze.

Budapest. 1996. szeptember 18.

Dr. Bánhegyi Dénes sk.

a Szervező Bizottság nevében

- 55 olvasás

Különböző HIV-1 genetikai szubtypusok kimutatása az



Új, nem B szubtípusú HIV-1 fertőzések Németországban

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

1992-ben azonosították az új, nem B szubtípusú HIV-1 fertőzést egy német állampolgárban, aki az egy évvel ezelőtti állampolgársági átírásánál hosszabb ideig Németországban tartózkodott. Jelen vizsgálat olyan véletlenszerűen kiválasztott német személyekre terjedt ki, kik 1994 októberéig és 1995 márciusa között tartózkodtak meg a HIV-1-el. A vizsgálat első lépését az általuk kifejlesztett V2-septid-ELISA-val végezték, amely bebiztosítja a HIV-1 genotípusok gyors szerológiai meghatározását. A pozitív eredményű személyek vérszérumát azonosították azonosított vagy PCP-el fertőzött HIV-1 V2-septid-ELISA-val. A 9 vizsgált személy közül a szerológiai típusok 5 esetben B, 3-ban E, 1-ben pedig C genotípusra jeleztek rá, a szerológiai eredményeket a genetikai szekvenálás is megerősítette. Az E szubtípusú vírusokat a német egyetemi kórházakban való cselezés kapcsán újabb csoportok is azonosították, 2 esetben hosszabb ideig tartózkodás után Németországba érkeztek. A C szubtípusú vírusokat valószínűleg betelepítés útján tartották.

A vizsgálat eredménye, tehát az, hogy az újonnan beérkezők közül véletlenszerűen kiválasztott egyének jelentős részében nem B HIV-1 szubtípusok detektálhatók, arra mutat, hogy a HIV-1-járvány Németországban változhat. Egy hasonló, Spanyolországban végzett vizsgálat során azonosították azonosított HIV-1 szubtípusú fertőzést, a 9 fertőzött közül 3 Spanyolországban él, amelyet először még nem vizsgáltak.

- 39 olvasás