A szérumban mért HIV-1 RNS szintek és az AIDS kifejlődéséig eltelt idõ közötti összefüggés a Multicentrikus Hemofilia Cohort Vizsgálatban

Cikk: O'Brien T.R. és mtsai - JAMA 276, 105, 1996

A HIV-1 mennyiségét a fertőzöttek vérplazmájában a HIV-1 RNS mérése utján határozzák meg, és ez a meny-nyiség szoros összefüggésben áll a HIV-1 szaporodásának mértékével a fertőzött egyénben. A HIV-1 RNS szint a fertőzés utáni akut szakban igen magas értéket ér el, amely a tünetmentes stádiumba való átmenetel után drámai mértékben, szinandrészére, szredrészére lecsökken. Egy adott egyénben ezután a tünetmentes stádium során ez a szint gyakorlatilag állandó marad, és az AIDS kifejlődésig ritkán só e kosztans érték tünneresz fölé. Ha azonban, a különböző fertőzött egyének a HIV-1 RNS konstans értékeit hasonlítjuk össze, akkor kiderítik szerszeres vagy még nagyobb különbséget is találhatunk. Igen lényeges annak a tisztázása, hogy van-e összefüggés a tünetmentes szak elején mért konstans HIV-1 RNS szint és a betegség további lefolyása között. Korábbi vizsgálatok (Resnard et al, JAMA 274, 554, 1995, Mellors et al, Ann. Intern. Med. 122, 573, 1995) arra mutattak, hogy a magas HIV-1 RNS szintre "beállt" egyénekben gyorsabban fejlődik ki az AIDS.

Szerzők most a HIV-fertőzötteknek egy olyan csoportjában igyekeztek e kérdésre választ találni, akiknél a szerokonverzió időpontja ismert, vagy legalábbis kielégítő pontossággal becsülhető volt. A Multicenter Hemophilia Cohort Studyt 1982-ben indították, de a csoport egyes tagjaitól már korábbról is rendelkezésre állt vizsgálati minta. A vizsgálatban 13 USA-beli és 4 európai hemofilia központ vett részt. Jelen analízist 165 HIV-fertőzött betegen végezték el. Közülük 131-ben ismert volt az utolsó szerznegatív és az első szerepozitív minta levétele közötti eltelt idő, így a szerokonverzió időpontja aránylag pontosan volt becsülhető. A többi betegnél statisztikai módszerrel határozták meg a szerokonverzió valószínű időpontját.

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

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

Eredmények
A betegek 89%-ának A hemophíliája volt, az analízisben szereplő betegek többségében (73,9%) a szero-konverzió 1982-83-ban, 9,7%-ukban 1979 és 1981 között, még 16,4%-ukban 1984-ben vagy ezután következett be. Ebben az időszatban 94 beteg (57%) 1-17 éves, 45 beteg (27,3%) 18-34 éves, 26 beteg (15,8%) pedig 35-66 éves volt. A szerokonverzió és a HIV-1 RNS-re vizsgált minta levétele közötti idő 12-36 hónap (medián: 27 hónap), a szerokonverziótól számított követési idő mediánja 114 hónap volt.

A 165 beteg HIV-1 RNS szintjének medián értéke 5871 kópia/ml volt. A betegek 2,4, ill. 9,1%-ának volt 200 kópia/ml-nél kevesebb, ill. 200-999 kópia/ml közötti HIV-1 RNS szintje. A betegek csaknem felében (49,7%) 1000-9999 kópia/ml, 33,3%-ukban 10 000-99 999 kópia/ml RNS értéket mértek. Extrém magas (100 000-999 999 kópia/ml) RNS értékek aránylag ritkán (4,8%) fordultak elő, és csak egy betegben mértek 1 millió kópia/ml fölötti HIV-1 RNS szintet. A három korosztály (1-17, 18-34, 35-66 évesek a szerokonverzió idején) között szignifikáns eltérést csak a legidősebb korcsoport esetében észleltek, akiknek HIV-1 RNS szintje átlagosan kétszeresse (p=0,02) volt a két fiatalabb korcsoporthan mértnek.

Igen lényeges információ, hogy 62 egyénben két, a szerokonverzió után 12-36 hónappal levett szérummintában is meg tudták mérni a HIV-1 szintet. A két mérés medián értéke 6967, illetve 6165 kópia/ml volt, a betegek túlnyomó többségében a két érték között nem mutatkozott tünzszerűnű nagyobb különbség és a többiben sem haladta meg a százszorost.

A HIV-1 RNS érték igen jól előre jelezte az AIDS kifejlődéséig eltelt időtartamot. Tíz évvel a szero-konverzió után AIDS a 100 000 vagy ennél nagyobb kópia/ml RNS szintű betegek 72%-ában (az AIDS kifejlődéséig eltelt idő medián értéke: 97 hónap), a 10 000-99 999 kópia/ml RNS szintű betegek 52%-ában (medián 120 hónap), az 1000-9999 kópia/ml RNS szintű betegek 23%-ában (medián érték: 155 hónap) és az 1000 kópia/ml-nél alacsonyabb RNS szintű betegek között egyetlen esetben sem fejlődött ki (p<0.001). A különbség akkor is megmaradt, ha csak az 1987 márciusa előtti időszakot vették figyelembe amikor az AZT kezelést és Pneumocystis carini pneumonia profilaxist még csak igen kevés betegnél alkalmazták. A betegek életkora a szerokonverzió idején, és a HIV-1 RNS szint egymástól függetlenül jelezték előre az AIDS kifejlődését.

Az AIDS kifejlődéséhez hasonlóan, szoros összefüggéssel találtak a betegek HIV-1 RNS szintje és a betegek túlélése között is (p=0,03).

Összehasonlították a HIV-1 RNS szint és a CD4+ sejtszám prediktív értékét és egymáshoz való viszonyát is. A CD4+ sejtszámot a szerokonverzió után 37-60 hónappal mért értékek alapján analizálták és a sejtszám meghatározása, illetve az AIDS diagnózis felállítása közötti időt vették figyelembe a számításnál. Ennek a számítási módnak az alkalmazásával az 1000 kópia/ml-nél alacsonyabb HIV RNS szintű betegekhez hasonlítva, az AIDS kifejlődésének kockázata 3,7-szeres volt az 1000-9999 kópia/ml számú, és 6,4-szeres a 10 000 kópia/ml vagy ennél magasabb HIV-1 RNS szintű betegekben. Hasonló erősségű, bár kevésbé konzisztens volt a CD4+ sejtszám prediktív értéke is; a 7500/m l CD4+ sejtszámú csoporthoz hasonlítva az AIDS kifejlődésének kockázata a 200-499/m l CD4+ sejtszámú betegeknél 2,1-szeres, a 100-199/m l CD4+ sejtszámú betegekben 1,5-szörös és a 100/m l-nél kisebb CD4+ sejtszámú betegeknél 5,3-szoros volt.

134 betegnél lehetett megvizsgálni azt, hogy megfelelőnek-e a tartósan tünetmentes (long term non-progressor) kritériumnak. Ez is szignifikáns összefüggést mutatott a tünetmentes szak kezdetén mért HIV-1 RNS szinttel. 4/17 (23,5%) 1000 kópia/ml-nél alacsonyabb HIV-1 RNS szintű, de csak 8/117 (6,8%) 1000 kópia/ml-nél magasabb beteget lehetett tartósan tünetmentesnek nyilvánítani. A tartósan tünetmentesnek HIV-1 RNS szintjének medián értéke 2230 kópia/ml, míg a többi betegé 6679 kópia/ml (p=0,001) volt.

Megbeszélés
Szerzők szerint azért, mert a vizsgálandó mintákat előzetesen nem szelektálták, a jelen vizsgálatban kapott eredmények alkalmasak a szérum HIV-1 RNS szintek populáción belüli eloszlásának megítélésére a HIV-fertőzés krónikus, tünetmentes szakaszának az elején. A szintek jelentős mértékben, 10 000-szeresen szórtak, azonban a vizsgált populáció többségében (83%) nem találtak százszorosnál nagyobb különbségeket.

A HIV-1 RNS szint és a betegség lefolyása (AIDS kifejlődése, túlélés, tartósan tünetmentesek arányszáma) közötti korreláció folyamatos volt, nem találtak olyan HIV RNS határértékeket, amelyen alul vagy felül a korreláció már eltűnt volna. Erokből az eredményekből több fontos következtetést lehet levonni:

a) A HIV-1 RNS szint és a betegség lefolyása közötti szoros összefüggés egyértelművé teszi azt - a már számos epidemiológiai vizsgálat által alátámasz-tott - konklúziót, hogy a HIV okozza az AIDS-t.

b) Az eredmények megerősítik azokat a korábbi megfigyelé-seket (J. Alt 8/4 szám), melyek szerint a HIV-fertőzés során igen korán, feltehetően már a primer infekció időszakában lezajló események meghatározzák a HIV RNS szintet és a betegek hosszú távú prognózisát. Ugyan-akkor szerzők eredményei azt mutatják, hogy a HIV-betegség prognózisának előrejelzésére a tünetmentes szak elején elvégzett RNS mérések is alkalmasak.

c) Az, hogy nem találtak olyan küszöbértéket, amelyen alul a HIV-1 RNS-szint és a klinikai lefolyás közötti összefüggés már ne lett volna érzelhető, arra mutat, hogy érdemes az antivirotriviális terápiával a HIV RNS szintet a lehető legalacsonyabbra lecsorolnai.

Bár kétségtelen, hogy a HIV-1 RNS szintek igen jól jelezték előre az AIDS kifejlődését, az a tény, hogy nagy különbségeket láttak az azonos HIV-1 RNS szintű betegek között a HIV-betegség lefolyásában, arra mutat, hogy a prognózist más faktorok is befolyásolják. Jelen vizsgálat szerint ilyen faktor lehet a betegek életkora a fertőzés idején, de igen lényegesnek tartják szerzők a gazdaszervezet genetikai faktorai és a HIV-1 RNS szintek közötti összefüggés vizsgálatát is.

Végül, gyakorlati szempontból igen fontos a CD4+ sejtszám és a HIV-1 RNS mérés prediktív értékének viszonya. E vizsgálat is megerősítette a CD4+ meghatározás jól ismert prediktív értékét, de ugyanakkor azt is bizonyítottták a szerzők, hogy a CD4+ sejtszám figyelembe vétele esetén is előre jelezte a HIV-RNS szint az AIDS kifejlődését. Így valószínű az, hogy a HIV-1 RNS mérést és a CD4+ sejtszám meghatározást együttesen használják majd a jövőben a HIV-fertőzött betegek gondozásában.