AIDS Hiradó 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. Elõzetes vizsgálat
5. A 3TC (lamivudine) I/II fázisú vizsgálata HIV-fertõzött, tünetmentes vagy enyhe AIDS-related complexben szenvedõ betegekben: a vírus-markerek tartós csökkenése
6. A HIV-fertõzéssel szembeni rezisztencia genetikusan meghatározott lehet
7. A HIV infekció visszafejlõdése 12 perinatálisan fertõzött gyermekben: klinikai, virológiai és immunológiai adatok

2. szám

1. A HIV egyre fokozódó genetikai variabilitása. A globális nyomon követés jelentõsége a diagnosztika, a kutatás és a prevenció szempontjából
2. A HIV-1 E szubtípusának többszörös behurcolása a nyugati féltekére
3. Különbözõ HIV-1 genetikai szubtípusok kimutatása az USA-ban
4. Új, nem B szubtípusú HIV-1 fertõzések Németországban
5. A HIV-1 tropizmusa a Langerhans sejtekhez összefüggésben áll a HIV heteroszexuális átvitelével
6. A fertõzõ betegségek és a rosszindulatú daganatok elõfordulásának változásai a HIV-infekcióban meghalt személyek között az Egyesült Államokban 1987 és 1992 között
7. A vér és vérkészítmények transzfúziójával kapcsolatos AIDS esetek elõfordulásának 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 tényezõ
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 fertõzött betegekben végzett elõzetes vizsgálat virológiai és immunológiai analízise
6. A primer HIV-fertõzés: 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 szemszögbõl
2. Beszámoló a XI. Nemzetközi AIDS Konferenciáról, 1996 július 7-12, Vancouver, Kanada
3. A HIV fertõzés immunológiája a XI. Nemzetközi AIDS konferencián
4. Beszámoló a XI. Nemzetközi AIDS Konferencia legfontosabb terápiás eredményeirõl
5. II. Nemzeti AIDS Konferencia (meghívó)

5. szám

1. Az ifjúság mint célcsoport és az ifjúság körében végzett AIDS ellenes tevékenység értékelése, mint "sikertörténet" a XI. Nemzetközi AIDS Konferencián 1996 júliusában Vancouverben
2. AIDS Világkonferencia a "One World. One Hope" jegyében. (Vancouver, 1996. július 7-12.)
3. Új irányelvek a foglalkozással kapcsolatos HIV expozícióval kapcsolatban
4. A génekben rejlik a HIV-fertõzés iránti rezisztencia
5. A szérumban mért HIV-1 RNS szintek és az AIDS kifejlõdéséig eltelt idõ közötti összefüggés a Multicentrikus Hemofilia Cohort Vizsgálatban
6. A vírus klirensz kinetikája a plazmában, a perifériás vér mononuclearis sejtjeiben és a nyirokcsomókban
7. HIV/AIDS Magyarország, 1996 szeptember 30.(táblázatok)

6. szám

1. A szexuális magatartás változásai és HIV infekciók csökkenése thaiföldi fiatal férfiak között
2. A HIV-1 fertõzés iránti rezisztencia a tartósan szeronegatív,a kenyai Nairobiban élõ prostituáltak között
3. A HIV infekció prevalenciája az Egyesült Államokban 1984 és 1992 között
4. Zidovudine-rezisztens HIV-1 prevalenciája gyorsan progrediáló HIV betegségben
5. HIV-1 átvitel emberi harapás által
6. A CD4+ sejtszám javulása alkohol-elvonás után HIV-pozitív alkoholista betegekben

A 3TC (lamivudine) I/II fázisú vizsgálata HIV-fertőzött, tünetmentes vagy enyhe AIDS-related complexben szenvedõ betegekben: a vírus-markerek tartós csökkenése

Cikk: Ingrand D. és mtsai. - AIDS 9, 1323, 1995

Több 2'3'-dideoxynucleotide analóg szert (zidovudine, ddI, ddC) is alkalmaznak a HIV-fertõzöttek kezelésére, az e szerekkel végzett terápia azonban a betegek jelentõs részében súlyos mellékhatásokat idéz elõ. Ezért szükség van olyan hatékony HIV-gátló szerekre, amelyek kevésbé toxikusak akár egymagukban, akár kombinációs kezelés formájában alkalmazva. A GlaxoWellcome 3TC-nek vagy lamivudine-nak nevezett készítménye, az új, szintetikus nucleoside analóg, amely kémiailag abban különbözik a 2'3'-dideoxycitidinõl, hogy a ribóz gyûrõ 3' pozíciójára egy kénatomot vitték be. A 3TC 5'-trifosztát származása a tiltott nucleoside analógban hasonlóan gátolja a HIV-1 reverz transzkriptáz enzimjét, megakadályozva a vírus RNS-elõ kettõs DNS-láncbe felépülését (lánc-terminátor). A 3TC hatékonyan gátolja a HIV-1 és HIV-2 replikációját, és a zidovudine-rezisztens törzsek ellen is hat. A 3TC könyszemen kevésbé toxikus különbözõ T sejt és haemopoieticus sejtvonalakban, mint a zidovudine vagy a ddC, így várhatóan terápiás indexe is magas. Ezért rövid idõ alatt megkezdõdött a szer klinikai kipróbálása. Az I. fázisú vizsgálat szerint a 3TC jól tolerálik fel a gyomor-bélcsatornából, és a betegek a szert jól tolerálták.

Szerzõk egy III fázisú vizsgálatot indítottak olyan HIV-betegekben, akik még tünetmentesek voltak, vagy az AIDS-related complex (ARC) enyhe formájában szenvedtek. Jelen cikkben a vizsgálat virológiai eredményeit mutatják be.

A vizsgálatban résztvevõ betegeket Franciaországban, az Egyesült Királyság és Hollandia 3 kórházában kezelték. Olyan 18 éves felõli HIV-betegeket választottak a vizsgálathoz, akiknek CD4+ sejtszáma 400/m l-nél magasabb CD4+ sejtszámú betegek közül csak azokat vették be a gyógyszer kipróbálásába, akiknek p24 antigén-szintje legalább 60 pg/ml volt. A betegeknél az egyéb antivirális szerekkel való kezelést az elõl laboratóriumi vizsgálatok elvégzése elõtt 21 nappal abbahagyták.

A 3TC-t hat különbözõ dózisban alkalmazták, 15-15 beteg kapott 0,5, 1, 2, 4, 8, illetve 12 mg/kg 3TC-t napi két adagra szétosztva. Egy korábbi szakaszban, 14 további betegnek napi 20 mg/kg dózisban adagoltak a szert.

A vírusmia mértékét izolálás segítõjével mérték, a betegek perifériás vér mononuclearis sejtjeinek (PBMC) különbözõ mennyiségét egy HIV-szeronegatív donor phytohaemagglutininnel stimulált PBMC-vel tenyésztették együtt, és mérték az ezekben a kokultúrákban termelõdõ vírus mennyiségét. A kapott értékeket medián szövetkultúra infektív dózis/106 PBMC értékekben fejezték ki. Meghatározták ezenkívül a HIV-fertõzött sejtek arányszámát is a betegek vérében és megmérték a szérum HIV-1 RNS szintjét is egy speciális, un. nested PCR eljárás alkalmazásával. A szérumban meghatározták a szabad és az immunkomplexben lévõ p24 antigén szintet is.

Eredmények
Mivel a gyógyszerkipróbálást nem randomizált módon végezték, könyszen, bár legtöbbször statisztikailag nem szignifikáns különbségeket érzékelek az egyes dózisokkal kezelt betegek csoportjai között a demográfiai és laboratóriumi adatokban.

A betegek 24 héttig kapták a 3TC különbözõ dózisait. A HIV-1 RNS szintet az összes betegben a 4., 8. és 16. héten mérték. A szint jelentõsen csökkent a 3TC kezelés hatására és tartósan alacsony maradt az egész vizsgálati periódus során (a 12. héten még a betegek 68%-ában a kimutható érték 50%-ánál alacsonyabb értékeket mértek), bár a legtöbb dózis alkalmazásakor a legalacsonyabb HIV-1 RNS szinteket a 4. és a 8. héten észlelték. A magasabb dózisokkal kezelt betegekben az RNS-szint csökkenése kifejezetebb volt, bár statisztikailag szignifikáns dózis-válasz összefüggést nem tudtak kimutatni. Hasonló eredményeket kaptak a p24 antigén szintre vonatkoztan is.

A Franciaországban kezelt 38 beteg esetében a HIV-fertõzött sejtek HIV-1 szintjét a kezelés 4. és 24. hetében is meghatározták. A 4. hétre ennek az értékének a statisztikailag szignifikáns csökkenését észlelték, amely a nagyobb dózisokkal kezelt betegek esetében a 24. hétre is fennmaradt.

Megbeszélés
Szerzõk három különbözõ eljárással is igazolni tudtak, hogy a 3TC tartósan csökkenteni képes a HIV-1 mennyiségét a kezelt betegek vérében. Ez egyértjjet a beta2-mikroglobulin és a neopterin szintek csökkenésével is. A hatás mértéke kb. azonos volt a zidovu-dine-al kezelt betegekben észlelttel. Érdekes módon, bár mind in vitro, mind in vivo igen gyorsan kialakultak a 3TC-rezisztens vírus-variánsok, a szer kedvezõ, a vírusmennyiséget csökkentõ hatása legalább is részben, továbbra is

fennmaradt. Szükségesnek látszik ezért a 3TC kezelés hatásának; illetve a rezistencia kialakulása és a vírus patogenitása közötti összefüggéseknek a további vizsgálata.

A CD4+ sejtszám javulása alkohol-elvonás után HIV-pozitív alkoholista betegekben

Cikk: Pol, S és mtsai. - AIDS 10, 1293, 1996

A HIV-szeropozitív betegek egy jelentõs hányada alkoholista, különösen azokkal fordul ez elõ, akik leszokniak az intravénás kábítószerezésrõl, és a helyett alkoholisztikára térnek át. In vitro az alkohol növeli a HIV replikációt szövetkultúrában.

Szerzõk célja az volt, hogy megbizonyosak az alkoholistáknak az alkohol elvonás betelejtésénje a CD4+ sejtszámot. 19, az osztályokra (pázitott Necker Kórház hepatológiai osztálya) egymás után felvett alkoholistában végzetek el a vizsgálatot. Közülük 11 HIV-szeropozitív, 8 HIV-negatív volt. A két csoport nagi alkoholfogyasztásában (191 ' 81 g, ill. 167 ' 65 gy, ill. alkoholizálásának idõtartamában (8,4 ' 4, ill. 9.5 ' 4.6 év) jelentõs különbség nem volt. A HIV szeropozitív alkoholisták CD4+ sejtszáma 404 ' 228/m l, a szeronegatívoké 1404 ' 628/m l volt. A teljes alkohol megvonás a HIV-szeropozitív csoporthan 41%-kal növelte a CD4+ sejtszámot, a 11 beteg közül 9-ben jelentõs mértékû emelkedést következett be. Ezzel szemben a megvonás után a HIV-vel nem fertõzött alkoholistáknak sem az abszolút CD4+ sejtszáma, sem a CD4+ sejtek százalékaránya nem változott szignifikánsan.

Hasonló eredménnyel végzõdött egy, HCV fertõzött alkoholistákban végzett vizsgálat, amely szerint a mérsékelten ivókhez hasonlítva az alkoholistákban a HCV vírusmia mértéke könyegesen magasabb volt, amely az alkohol-elvonás után csökkent. Szerzõk is tisztában vannak azzal, hogy a HIV-vírusmia mérésére kitepjedõ vizsgálatra szükség lenne a HIV-fertõzöttekben is.

Eddigi eredmények alapján in indokoltnak tartják azonban a szerzõk azt, hogy minden HIV-fertõzöttnél fel kell mérni az alkohol fogyasztás mértékét, és az alkoholistáknak felhívlenrõl az elfogyasztott alkohol mennyiség csökkentését kell tanácsolni.

A HIV egyre fokozódó genetikai variabilitása. A globális nyomon követés jelentõsége a diagnosztika, a kutatás és a prevenció szempontjából.

Cikk: Hu D.J. és mtsai. - JAMA 275, 210, 1996

Szerzõk szerint a HIV a legfontosabb a XX. században újonnan jelentkezett fertõzõ kórokozó ágensek közül, amely 1981-ben történt felismerése óta világjárványt idézett elõ. A HIV fertõzés szétterjedése a világon folytatódik annak ellenére, hogy a kórokozót aránylag gyorsan azonosították, kidolgozták a diagnosztikai teszteket és az antiretroviralis kezelési módokat, és megismerték a HIV-infekció elkerülésének lehetõségeit.

A HIV egyik jellemzõ tulajdonsága nagy mutációs rátája és a vírus ebbõl következõ egyre fokozódó genetikai változékonysága. Ez néhány esetben már olyan törzsek megjelenését eredményezte, amelyekkel történt fertõzések a jelenleg használt antitest-szûrési módszerekkel nem voltak kimutathatók. Az ilyen gyorsan változó vírusok esetében elengedhetetlen az egész világra kiterjedõ surveillance rendszer kialakítása, amely magába foglalja a kutatást is.

A HIV gyors mutációja és nagymértékû genetikai változékonysága
A HIV virionok igen gyors termelõdése és eliminációja miatt a vírus genetikai változékonysága extrém módon nagy, és a fertõzöttek szervezetében nagymennyiségû vírus van jelen az infekció egész idõtartama alatt. Még egyetlen fertõzött egyén szervezetében is többé-kevésbé eltérõ HIV-variánsok egész serege (un. quasi-species) található. A változatosság elsõsorban a HIV env, a burokfehérjéket kódoló génjét érinti. A genetikai változások a legkönnyebben a gp120 un. C2V3 régiójában követhetõk. E régió szekvenálása segítségével a HIV-1 törzseket szubtípusokra lehet osztani. A HIV-1-et jelenleg két nagy csoportra, az M (major) és az O (outlier) típusokra osztják. Az M típuson belül eddig 8 szubtípust (géntípust, clade-t) írtak le, melyeket A-tól H-ig betûkkel jelölnek. A kilencedik, I-vel jelzett szubtípust a közelmúltban fedezték fel. Az O típuson belül ilyen felosztás eddig még nem született, de az izolált törzsek e csoporton belül is jelentõsen különböznek egymástól. A szubtípusok szerinti felosztás a közeljövõben várhatóan még igen sokat fog változni, a jelenlegi felosztás mindenképpen csak ideiglenesnek tekinthetõ.

A következõ oldalon található ábrán a HIV-1 szubtípusok és a HIV-2 földrajzi eloszlása látható az eddig elemzett izolátumok osztályozása alapján. Mivel ez az osztályozás csak a vírus env és gag génjei egyes részeinek szerkezetén alapul, továbbá azért, mert nem zárható ki a törzsek közötti rekombináció és a különbözõ törzsekkel történõ együttes fertõzés sem, nagy valószínûséggel a térképen jelzett adatok is jelentõsen módosulnak majd a jövõben.

A HIV szubtípusok járványtana és eloszlása
A világon eddig izolált és karakterizált HIV vírustörzsek V3 szekvenciáinak adatait a Los Alamosi AIDS Adatbázisban gyûjtik össze. Ez 707 törzs adatait tartalmazta a cikk megírásának idején, ezek közül 338 (48%) B, 124 A, 73 D, 65 E, 41 F, 40 C, 8 G, 2 H, 3 pedig O szubtípusú volt; 13 törzset eddig nem sikerült egyik szubtípusba se besorolni. Mivel azonban az izolált törzsek reprezentatív volta az adott területre vonatkozóan megkérdõjelezhetõ, nagy szükség van olyan szisztematikus vizsgálatok megindítására, melyek során nagyszámú izolátum karakterizálása történik majd meg. Több ilyen vizsgálat is folyamatban van. A WHO 1990-ben indította meg azt a vizsgálatsorozatot, melynek célja a HIV genetikai és antigenitásbeli variációinak a HIV-vakcináció szempontjából történõ elemzése. Igen lényeges a HIV genetikai változásainak nyomon követése azért is, hogy idejében fel lehessen deríteni az O szubtípusba tartozó vagy az ettõl is eltérõ törzsek által okozott és a jelenleg használt tesztekkel nehezen kimutatható HIV-1 infekciókat.

Az USA-ban izolált HIV-1 törzsek túlnyomó többsége a B szubtípusba tartozik, azonban egyre több esetben észlelik a más szubtípusba tartozó törzsek behatolását Észak- és Dél-Amerikába. (l. a következõ 2 cikket). Igen lényegesek a Thaiföldön tett megfigyelések, ahol a molekuláris epidemiológiai vizsgálatok szerint két különbözõ járvány is zajlik párhuzamosan, az egyiket az E, a másikat a B szubtípus okozza. Ilyen molekuláris epidemiológiai analízis segítségével igazolták a különbözõ HIV-1 szubtípusok párhuzamos jelenlétét Kelet-Európában, Indiában, Brazíliában és Kínában.

Diagnosztika, a vírus kimutatása és a szûrõvizsgálati stratégiák
A jelenleg használt diagnosztikai tesztek elsõsorban a B szubtípusú, Észak-Amerikában és Európában izolált törzseken alapulnak. Ezért e tesztek érzékenységét az M csoportba tartozó nem B, ill. az O csoportú törzsek detektálására folyamatosan újra kell értékelni. Ez a követelmény vonatkozik a fejlõdõ országokban igen gyakran használt gyorstesztekre is. Fel kell készülni arra, hogy (mint ez a múltban a HIV-2 és az O szubtípus identifikálása után már megtörtént) a diagnosztikus és szûrõvizsgálati készleteket a jövõben módosítani kell a specificitás kiszélesítése érdekében. Egyenlõre még nem rutinfeladat, de igen fontos kutatási téma azoknak a módszereknek a kidolgozása, amelyek segítségével a különbözõ szubtípusokkal történõ fertõzés egyszerûen megkülönböztethetõ. Ilyen elõzetes szerológiai, szubtípus-specifikus, antigénként szintetikus peptideket használó enzim immunassayk már léteznek, és többször alkalmazásra is kerültek. A szubtípusok pontosabb meghatározása azonban csak a genetikai eljárások segítségével lehetséges. Ezt elsõsorban a PCR reakciót felhasználó módszerekkel végzik, amelyek azonban még drágák és idõigényesek. Feltétlenül szükséges ezért olyan hatékony eljárások kidolgozása, amelyek segítségével kiválaszthatók a további, genetikai módszerekkel végzett analízist igénylõ törzsek.

A genetikai változások nyomon követése, mint egyes kutatások kiindulópontja
A különbözõ szubtípusok összehasonlítása tisztázhatja a HIV genotípus és fenotípus variánsai, illetve a vírus infektivitása, patogenitása és a terápiára és vakcinációra adott válasza közötti összefüggéseket.

A vírus átvitele és infektivitása
A molekuláris epidemiológiai vizsgálatok felhasználhatók az adott közösségben domináló terjedési mód, illetve az egyes esetek közötti esetleges epidemiológiai kapcsolat tisztázására. Így igazolták pl. azt, hogy egy HIV-fertõzött fogorvos kezelés során megfertõzte hat betegét (l. AH 5/7 szám, 1991).

Az egyes típusok és szubtípusok fertõzõképessége erõsen különbözik egymástól. Így pl. jól ismert, hogy a HIV-2 infekció szexuális úton való átvitelének valószínûsége lényegesen alacsonyabb, mint a HIV-1-é. A HIV-1 szubtípusok közül a legújabb epidemiológiai és laboratóriumi vizsgálatok szerint az E (és a C) szubtípus fertõzõképessége a heteroszexuális aktus során szignifikánsan magasabb, mint a B szubtípusé (l. Soto-Ramirez és mtsai. cikkét az AH jelen számában). E téren is feltétlenül további szisztematikus vizsgálatokra van szükség.

Pathogenesis
Igen sok adat bizonyítja, hogy összefüggés áll fenn a HIV-1 törzsek fenotípusa (in vitro növekedési rátája, syncitiumképzõ aktivitása, egyes sejttípusok iránti affinitása), ill. a HIV-betegség progressziója között az e törzsekkel fertõzött egyénekben. E vizsgálatok túlnyomó többségét B szubtípusú törzsekkel végezték, az egyéb szubtípusokkal csak a közelmúltban kezdõdtek hasonló vizsgálatok. Ma még nincs adatunk arra vonatkozóan, hogy az egyes HIV-1 szubtípusokkal fertõzöttekben gyorsabb-e a betegség progressziója, mint a más szubtípusokkal történõ infekció esetén.

A vírusok rezisztenciája a terápia iránt
A különbözõ vírusgátló szerekkel történõ kezelés - mint ez jól ismert - az ezzel a szerrel szemben rezisztens törzsek kialakulásához vezet. Ezek a gyógyszerrezisztens törzsek egyik emberrõl a másikra átkerülhetnek, az így fertõzõdött egyének "elsõdlegesen" rezisztensek lesznek az adott szerrel szemben. Ezért a jövõben valószínûleg szükség lesz a drog-rezisztens HIV törzsek terjedésének nyomon követésére is, mint ez a gonorrhoea, tuberculosis és a malária esetében már most is folyamatban van.

Vakcinák
A legtöbb kísérleti vakcina B szubtípusú törzseken alapszik. Minthogy az oltóanyagok hatékonysága törzs és szubtípus specifikus, ezeknek a vakcináknak az alkalmazása azokban az országokban, ahol többféle, nem a B szubtípusba tartozó törzs van jelen, az oltások hatástalanságát okozhatja. A vakcinák alkalmazása és az eredmények értékelése csak akkor lehetséges, ha a vírusvariánsok kifejlõdésének nyomon követése és a variánsok elemzése is megtörténik.

Koordinált és költségkímélõ surveillance-hálózat kiépítése
Jelenleg a HIV szubtípusokra vonatkozó adatok elsõsorban nem a járvány nyomon-követés céljából végzett vizsgálatokból származnak. A fent felsorolt okokból igen lényegesnek látszik egy globális surveillance hálózat kiépítése a HIV molekuláris epidemiológiai nyomon követése céljából. A hálózat mûködésének alapja az lenne, hogy különbözõ rizikócsoportba tartozók populációiból izolálják és analizálják a reprezentatív HIV törzseket, és ennek segítségével meghatározzák, hogy az adott populációban mely szubtípusok dominálnak. Az ilyen hálózat kiépítése hatékony, de aránylag kevéssé költséges stratégiát igényel. E stratégia elemei szerzõk szerint a következõk kell, hogy legyenek:

1). A járványügyi nyomon követés céljára különbözõ eljárások használhatók elvileg:
a) a más célból izolált HIV törzsek és a velük kapcsolatos információk összegyûjtése és elemzése,
b) A véradók rutin szûrõvizsgálata során nyert minták és adatok analízise,
c) keresztmetszeti vizsgálatok STD klinikákon, kórházakban, stb. és
d) magas HIV kockázati csoportokban (prostituáltak, iv. kábítószer élvezõk) végzett prospektív vizsgálatok. A ráfordított költségekhez képest a leghatékonyabbnak az utolsó eljárás látszik. Ennek segítségével értékes adatok nyerhetõk azokban a populációkban, ahol a HIV már hosszabb ideje elõfordul, és így lehetõség volt az új genetikai variánsok kialakulására. Hatékony lehet ugyanez az eljárás azokban az országokban is, ahol a HIV járvány nemrég alakult ki és ezért egy idõben többféle HIV-1 szubtípus megjelenése is várható. A vizsgálatokat csak folyamatosan és hosszú ideig érdemes végezni, mert csak ez teremti meg a lehetõséget a különbözõ törzsek gyakoriságában történõ változások regisztrálására.

2). A másik fontos stratégiai elem olyan hatékony laboratóriumi eljárások kidolgozása, amelyek alkalmasak az átlagostól jelentõs mértékben eltérõ és így az általánosan használt tesztekkel nehezen kimutatható törzsek detektálására. E célokra olyan egyének szérummintáival érdemes vizsgálatokat végezni, akiknek tünetei hasonlóak a HIV-betegség szimptómáihoz, de a HIV-ellenanyag tesztekben negatív vagy bizonytalan eredményt adnak.

3). A szûrõvizsgálati kiteket folyamatosan tesztelni kell egy állandóan korszerûsített, az ismert M szubtípusoktól genetikailag vagy földrajzilag eltérõ törzsekkel fertõzött egyének szérumából összeállított, panellel szemben.

4). Igen lényeges az is, hogy az adatokat idõben jelentsék, összegyûjtsék és analizálják. Erre a célra a Los Alamosi AIDS Adatbázis vagy más hasonló adatbázisok a legalkalmasabbak. Az elemzett adatokat és az ezekbõl levonható következtetéseket folyamatosan el kell juttatni a szakértõkhöz a szokásos írásbeli és szóbeli csatornákon (kongresszusok, szakfolyóiratok) keresztül. Igen lényeges a lakosság idõben történõ és pontos informálása is. Ez elõsegítheti a politikusok figyelmének felhívását a HIV

változékonyságából eredõ veszélyekre. Csak akkor lehetséges a globális surveillance-hálózat megszervezéséhez szükséges anyagi források biztosítása, ha ehhez megvan a szilárd társadalmi és politikai támogatás.

A HIV fertõzés immunológiája a XI. Nemzetközi AIDS Konferencián

Cikk: Füst György dr. - (SOTE III. Belklinika)

A NAB támogatásával részt vettem a Vancouverben tartott XI Nemzetközi AIDS Konferencián. A konferencián - ellentétben a legutóbbi néhánnyal, amelyeket a fokozott várakozás utáni csalódás jellemzett - a megalapozott optimizmus uralkodott, elsősorban a terápiás lehetőségekben bekövetkezett forradalmi fejlődés és néhány új alapkutatási eredmény miatt.

Sajnos immunológiai szempontból nem lehettünk tanúi ilyen látványos haladásnak, bár jelen beszámoló (melynek tárgya az AIDS immunológiája a vancouveri konferencia tükrében) is tartalmaz majd sok érdekes és részben biztató eredményt. Három témakörre szeretném a jelentést koncentrálni: a HIV vakcináció és az immunológiai terápia kérdéseire, valamint az immungenetikai faktorok szerepére a HIV-betegség progressziójában.

A HIV-vakcináció jelene és jövője

Első pillantásra úgy tűnik, hogy a HIV terápia látványos fejlődése az oltóanyagok kidolgozásra tett erőfeszítéseket feleslegessé teszi. Minden, a vakcinációval foglalkozó előadó, és a megnyitó és összefoglaló üléseken felszólalók is hangsúlyozták, hogy ez teljesen téves felfogás. A HIV betegség kezelése (még abban az esetben is, ha minden ezzel kapcsolatos remény valóra válik) csak a fejlett országok fertőzöttjei részére jelenthet megoldást. A hatásos kombinált terápia ugyanis jelenleg 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 előzze 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 un. áttöréses 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 félő, hogy 10 év múlva sem lesz a kezünkben hatékony oltóanyag. Ha viszont ezt a tesztet (vagy teszteket) sikerül megtalálni (megfelelően végzett állatkísérletek ebben igen sokat segíthetnek) akkor nem zárható ki egy a 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 haladásról 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 Finkielsztein et al. (We.A.394) vizsgálatai is, akik szerint szoros korreláció áll fenn a HIV fertőzöttekben a vérben és a különböző testnedvekben mérhető antitestek titere 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+ sejtszám, a vérben mérhető vírusmennyiség 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 apoptosis 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 beteganyagon 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 sejtszám 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 sejtszámot csak az iv. terápia befolyásolta jelentősen (m l-enként 305-ről 520-ra nőtt a CD4 sejtszám 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 fejti 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 vivo antiviralis hatás (Stricker et al., Th.B.4182), és a leukocyták diali-zálható extractumából kivont IMREG-1 és IMREG-2 erőteljes immunstimuláló aktivitása (Gottlieb és mtsai, Tu.A.270). A leglényegesebb eredménynek kétségen kívül az látszik, melyek szerint immobilizált anti-CD28 segítségével tenyészetben a CD4 sejtek száma nagymér-tékben megnövelhető, és e sejtek a kezelés hatására rezisztenssé válnak a HIV-vel szemben (StLouis és mtsai, Tu.A.271). Szerzők szerint az így „előállított” HIV-re rezisztens sejtek a visszajuttathatók a szervezetbe az immunrendszer helyreállítása, ill. génterápia céljából.

Végül még egy lehangoló eredményről kell beszámolnom ezen a téren. Hosszú idő óta él a remény, hogy a fertőzöttek vakcinációjával a HIV betegség lefolyása lassítható. Két nagy (csaknem 300, ill.

több, mint 600 betegen végzett) randomizált, placebóval kontrollált vizsgálat eredménye is most került bemutatásra (Tsoukas et al Tu.A.274, ill. Birx et al., Tu.A.275) A 2-4 évig két fajta gp160 vakcinával immunizált betegek kórlefolyása semmiben sem különbözött a placebóval oltott kontrollokétól.

Immungenetikai faktorok szerepe a HIV betegség progressziójában

A konferencián lehangzott több előadás, ill. bemutatott poszter is megerősítette azt a korábbi konklúziót, amely szerint egyes HLA alleleket hordozókban az átlagosnál gyorsabban, más allelek hordozóiban pedig az átlagosan lassabban progrediál a HIV betegség. Így Theodoru és mtsai (Tu.B.195) francia hosszú ideig nem progrediáló, ill. átlagosan progrediáló HIV betegekben végeztek HLA meghatározásokat. A két csoport között a HLA-A3 (21.8 , ill. 9.2%, p=0.0019), a HLA-B27 (11.0, ill. 3.1%, p=0.0036) és a HLA-DR1 (17.2, ill. 7.0%, p=0.0053) frekvenciában észleltek különbséget, ezek az allelek tehát védelmet jelenthetnek a betegség progressziója ellen, annál is inkább, mert a második csoportban ezeknek a géneknek a frekvenciája megegyezett az átlagos francia populációban találttal. A HLA-B27 hordozás protektív jelentőségére mutattak Ashton et al. (Tu.C.551) ausztráliai non-progresszorokban végzett, és Kroner et al. (Tu.C.2565) haemophiliás testvérpárokban végzett vizsgálatai, akik a HIV fertőzéssel szembeni rezisztencia és a HLA-B27 hordozás között találtak szignifikáns összefüggést.

A HIV gátlása interleukin 16-al

Cikk: Baier M. és mtsai. - Nature 378, 563, 1995.

A CD8+ sejtek olyan szolubilis faktort vagy faktorokat termelnek, amelyek gátolják a HIV és a SIV szaporodását a fertõzöttekbõl frissen izolált CD4+ sejtekben, és a különbözõ sejtvonalakon is. A CD8+ sejteknek ez a vírusgátló hatása valószínûleg a szervezet egyik legfontosabb védekezõ mechanizmusa a HIV-betegség progressziójával szemben. Ezt igazolja, hogy a tünetmentes stádiumban lévõ fertõzöttek CD8+ sejtjeinek antiviralis aktivitása magas, a tünetes fertõzöttek sejtjeié lényegesen alacsonyabb. A tartósan tünetmentesek CD8+ sejtjeinek esetében igen magas antiviralis aktivitást észleltek. Hasonló összefüggést találtak állatmodelleken is: az afrikai zöld majomban, amely természetesen fertõzõdik SIV-vel, sohasem fejlõdik ki az AIDS, és a szervezetükben jelenlévõ vírusmennyiség is alacsony. Ezekben az állatokban, igen erõs vírusgátló faktor aktivitás mutatható ki.

Máig sem ismert, hogy a CD8+ sejtek milyen mechanizmus útján gátolják a CD4+ sejtekben a vírus-replikációt, ismételt próbálkozások ellenére sem sikerült eddig a gátló faktort karakterizálni. Jelen cikk szerzõi megállapították, hogy az aktivált CD8+ sejtek egy olyan, IL-16-nak nevezett citokint termelnek, amely a CD4 receptoron keresztül a T sejtekhez képes kötõdni, és gátolja in vitro mind a HIV, mind a SIV vírusok replikációját.

Afrikai zöld majmok és emberek vér mononuclearis sejtjeit aktiváló szerek (ConA+IL-2) jelenlétében tenyésztették. A kulturából izolálták az RNS-t, majd cDNS-t szintetizáltak PCR reakció útján. Végül klónozás és protein-expressziós vektorba való beépítés segítségével elõállították az afrikai zöld majom, ill. az ember rekombináns IL-16 preparátumát. A preparátumok molekulatömege kb. 13500 volt, a majom és az emberi fehérjét kódoló gének között aránylag kevés szerkezeti különbséget találtak.

Mindkét fajta IL-16 preparátum erõsen csökkentette a HIV-1 replikációját a CD8+ sejtek eltávolítása után az emberi perifériás vér mononuclearis sejtjeiben, azonban a majom-preparátum már sokkal kisebb koncentrációban is hatékonynak bizonyult. A különbség valószínûleg a rekombináns készítmények eltérõ szerkezeti sajátosságainak tulajdonítható.

Ma még nem tudjuk, hogy az IL-16 hogyan fejti ki vírusgátló hatását. Biztosra vehetõ azonban, hogy nem a fertõzött sejtek elpusztítása révén, hiszen a preparátumoknak cytotoxikus hatása nem volt. A legvalószínûbb az, hogy az IL-16 a CD4 receptorokhoz kötõdve (egyes CD4-antitestekhez hasonlóan) a HIV transzkripcióját gátolja egy, ma még ismeretlen mechanizmus révén.

Természetesen ezek a kísérletek nem bizonyítják, hogy a CD8+ sejtek antiviralis hatása egyedül az IL-16-nak tulajdonítható (l. következõ cikket). Azonban már a jelen eredmények alapján felmerül az IL-16 terápiás alkalmazásának lehetõsége. Óvatosságra int, de ezt a lehetõséget reálisnak tartja A.S. Fauci is, aki a Naturenek Baier és mtsai cikkét kommentáló szerkesztõségi közleményét (378, 561, 1995) írta.

A HIV infekció prevalenciája az Egyesült Államokban 1984 és 1992 között

Cikk:

A eddig közölt becslések a HIV fertõzések egy országon belüli elõfordulásáról vagy retrospektív számításon alapultak, vagy speciális népességcsoportokban végzett HIV-prevalencia vizsgálatok eredményeibõl extrapolálták a következtetéseket. A retrospektív számítás során azt vizsgálják statisztikai módszerekkel, hogy az idõben visszafelé haladva hány HIV fertõzésnek kellett az adott országban az egyes évek során elõfordulnia ahhoz, hogy egy adott évben adott számú AIDS eset kerülhessen felismerésre. Az ezzel a módszerrel kapott eredmények kezdetben nem voltak eléggé megbízhatók. Pl. 1986-ban az USA Közegészségügyi Szolgálata által közzétett becslés szerint 1-1,5 millió lakos volt az Egyesült Államokban HIV fertõzött. Az 1990-ben közzétett becslés már kisebb prevalenciát (800 000- 1,2 millió) jelzett és a retrospektív számítás szerint 1986-ban a HIV fertõzöttek száma csak 750 000 volt.

1990 óta több népességcsoportban végzett HIV-prevalencia meghatározásról is újabb adatok láttak napvilágot, és fejlõdtek a retrospektív számítás módszerei is. Ezeket az adatokat vették figyelembe szerzõk a jelen cikkben közölt elemzés során. Ez az elsõ olyan vizsgálat amely több forrásból, több korábbi becslésbõl vett adatokat is számításba vesz.

Módszerek
Háromféle forrásból nyert adatokat analizálták a szerzõk, amelyeket még más vizsgálatokból vett adatokkal is korrigálták:

a) Retrospektív számítás. E számításnál az 1994 decemberéig bejelentett AIDS eseteket vették alapul. Ha a bejelentésnél várható késést is figyelembe vették, akkor a számításuk 291 000 1994 végéig diagnosztizált AIDS eseten alapult, akik közül 1993 elõtt 200 000 beteg halt meg. A retrospektív számítás eredményét alapvetõen befolyásolja az, hogy hány év átlagos inkubációs (a fertõzõdéstõl az AIDS diagnózis felállításáig eltelt idõszak) idõt vettek figyelembe. Szerzõk e számításnál 2 modell szerint is dolgoztak, amelyek egybehangzó eredményeket adtak. A számításba azt is bekalkulálták, hogy a fiatalabb életkorban fertõzötteknél hosszabb az inkubációs idõ, mint azoknál, akik idõsebb korban kapták meg a HIV infekciót.

b) 1993-ban az USA 44 államában megvizsgáltak a HIV-fertõzöttségre vonatkozóan anonim módon minden szülõnõt. Az e vizsgálat során kapott eredmények alapján elõször az USA valamennyi 15-44 éves nõjében becsülték meg a HIV prevalenciát, természetesen korrigálva az eredményeket az AIDS-el asszociált opportunista fertõzésekben szenvedõ nõk arányszámával. Ezután a becslést kiterjesztették az USA valamennyi 13 éves vagy ennél idõsebb nõlakosára a 15-44 éves, ill. 12 évesnél idõsebb nõkben elõfordult AIDS esetek arányszáma alapján. Végül (szerzõk szerint is ez a számítás leggyengébb pontja) az 1994-ben a 12 évesnél idõsebb férfi és nõlakosok között elõfordult AIDS esetek arányát véve alapul, becslést készítettek a HIV prevalenciára vonatkozóan a férfiak között is.

c) 1988 és 1994 között az USA egyes statisztikailag reprezentatívnak számítható háztartásaiban felmérést végeztek, amely az Egyesült Államok állampolgárai általános egészségi állapotát és táplálkozási szokásait volt hivatva felmérni. Ennek keretében 11 203, 18-59 éves résztvevõ esetében HIV-ellenanyag vizsgálatot is végeztek. 59 esetben igazolták a HIV-fertõzöttséget. Ebbõl az arányból (ismét az AIDS eseteknek az egyes korcsoportokon belüli eloszlását alapul véve) becsülték a HIV prevalenciát az USA l3 éves és ennél idõsebb lakosaiban. A kiválasztott háztartásokban élõknek csak 64-72%-a vállalta a vizsgálatban való részvételt. Valószínû, hogy a HIV-prevalencia lényegesen alacsonyabb volt a résztvevõk, mint a részvételt magtagadók között. Ezt egy véletlenszerûen kiválasztott mintán végzett vizsgálat meg is erõsítette.

Eredmények
A retrospektív számítás módszerével, ill. a szülõnõknél nyert adatokból becsült prevalencia értékek jó megegyezést mutattak. Mindkét eljárással számítva, 1992-ben a HIV-prevalencia (azaz a HIV-fertõzött és még élõ személyek száma) 650 000 és 900 000 között volt, közülük 525 000 és 750 000, ill. 550 000 és 700 000 között volt a HIV fertõzött férfiak és mindkét számítási módszer szerint 120 000 és 160 000 között a HIV-fertõzött nõk száma. A harmadik, a háztartásokban végzett vizsgálaton alapuló felmérés ennél jobban szóró becsléseket szolgáltatott: a fertõzöttek összes számára vonatkozóan ezzel az eljárással 400 000 és 900 000 közötti értékeket, a férfiaknál 300 000 és 725 000 közötti, a nõknél pedig 60 000 és 250 000 közötti HIV prevalenciát kaptak. Ha azonban a módszer lehetséges hibáival korrigálták az eredményeket, akkor ezzel is az elsõ két számítási eljáráshoz hasonló eredményekhez jutottak.

A HIV prevalencia nemcsak a nemtõl, de az etnikumba tartozástól is erõsen függött. Az 1000 lakosra jutó HIV prevalencia a fehérek között 1,7-2,5 (férfiak: 3,3-4,9, nõk: 0,3-0,4), a feketék között 10,6-14,2 (férfiak: 16,8-22,5, nõk: 5,3-6,9), míg a latin-amerikai eredetûek között 5,6-8,2 (férfiak: 9,0-13,0, nõk: 2,2-3,3) volt. A vártnak megfelelõen a lakóhely is erõsen befolyásolta a HIV prevalenciát. A legmagasabb 1000 lakosra számított fertõzöttségi arányt Puerto Rico-ban (9,5-11,2), majd az Észak-

keleti államokban (4,7-6,6) kaptak, míg a Közép-nyugati államokban ennél lényegesen alacsonyabb (1,4-1,8) volt a becsült prevalencia. A rizikócsoportok szerinti becsült HIV-prevalenciát a 13 éves vagy ennél idõsebb lakosok között mutatja a következõ táblázat.

[ah1006031.jpg](https://aidsinfo.hu/sites/default/files/ah1006031.jpg)

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

Mint látható, valamennyi rizikócsoportban növekedett a HIV-prevalencia 1986 és 1992 között, a homoszexuális férfiak között volt azonban a legkisebb ennek az emelkedésnek az aránya. A prevalencia az adatok szerint a leggyorsabban a heteroszexuális úton fertõzöttek között növekedett, ez a becslés azonban valószínûleg túlzott a rizikócsoportba tartozás nem ritka téves megállapítása miatt.

A prevalencia változásait a férfiak és a nõk között a cikk táblázata alapján készült ábra mutatja.

A HIV infekció visszafejlődése 12 perinatálisan fertõzött

gyermekben: klinikai, virológiai és immunológiai adatok

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

Az AIDS c. folyóirat fast track (gyorsközlõ), a legfontosabb új megfigyeléseknek fenntartott szekciójában megjelent dolgozat arról számol be, hogy 12, HIV-szeropozitiv anyától született és bizonyíthatóan megfertõzõdött gyermekben a HIV-infekció visszafejlõdött. Korábban is jelentek meg egy-egy ilyen esetrõl közlemények (az elsõt éppen szerzõk írták le 1986-ban), de ez az elsõ olyan cikk, amely nagyobb számú eset elemzésérõl számol be.

Szerzõk 1989 és 1993 között 188 HIV-szeropozitiv anyától született csecsemõnél végeztek követéses vizsgálatot. 12 olyan csecsemõt találtak, akiknél gyanítani lehetett, hogy fertõzötten születtek, de a HIV-infekció náluk visszafejlõdött. A tartósan fertõzötten maradt csecsemõk arányszáma 19,7% volt, amely általában megfelel a hasonló vizsgálatoknál talált aránynak.

Minden újszülöttet az élet elsõ hetében, majd az 1., 3., 6., 9., 12. és 18. hónapjában vizsgáltak. A klinikai vizsgálat mellett, minden alkalommal virológiai meghatározás (a HIV kimutatása a perifériás vér mononuclearis sejtjeiben PCR és ko-kultura segítségével) is történt. A HIV-ellenanyag vizsgálatot több-féle ELISA-teszttel és Western-blottal végezték párhuzamosan, és mérték a szérumban a HIV-1 p24 szintet is. A neutralizáló antitestek titerét az anyákban és az újszülöttekben kétféle target-sejtet (MT-2, monocytákból származó macrophagok) használva is meghatározták, és mérték az ADCC-t közvetítõ antitestek titerét is.

Eredmények
A 12 olyan csecsemõ közül, akiknél feltételezték a HIV-infekció visszafejlõdését, 6-ból izolálták a vírust a beteg és szeronegativ donor sejtjeinek együtt tenyésztése segítségével. 4 újszülött esetében, az elsõ héten, két másiknál pedig a 42., illetve a 123. napon történt a sikeres vírusizolálás. Az izolált törzsek in vitro lassabban és sokkal kisebb mennyiségben replikálódtak, mint azok a HIV-1 törzsek, amelyeket a tartósan fertõzötten maradt újszülöttektõl izoláltak. A két újszülött csoport anyáitól izolált törzsek között azonban ilyen különbséget nem észleltek.

PCR reakció segítségével mind a 12 csecsemõnél igazolni lehetett a HIV-fertõzés bekövetkezését. Minden csecsemõnél legalább két, de néhánynál több alkalommal is kaptak pozitív PCR-eredményt. 10 esetben a hatodik, 2 esetben pedig a 10-12. hónapban volt a PCR utoljára pozitív, a 12. hónap után a minden csecsemõnél többször is elvégzett PCR vizsgálat mindig negatív eredményt adott. Ugyanakkor a nem-fertõzöttnek bizonyult 139 csecsemõnél elvégzett 785 PCR teszt közül csak 12 pozitív eredményt kaptak, és ezek sem voltak ismételhetõek.

Az anyai ELISA és p24 antitestek eltûnési rátája nem különbözött szignifikánsan azokban a gyermekekben, akikben a HIV-infekció revertálódott, illetve azokban, akik meg sem fertõzõdtek. A HIV-infekció visszafejlõdése és a különbözõ HIV-antitestek titere között nem találtak összefüggést.

A 12 csecsemõ közül 8-ban fejlõdtek ki a HIV-infekcióval összefüggésbe hozható klinikai tünetek (hepatosplenomegalia és/vagy lymphadenopathia). Ezek általában az elsõ hónapban kezdõdtek, és legalább két hónapig tartottak, 2 gyermeknél azonban néhány évvel a szeronegatívvá válás után fejlõdtek ki ilyen tünetek. Orális candidiasis egy csecsemõnél volt észlelhetõ. 5 olyan csecsemõnél - akikbõl a vírust is ki lehetett tenyészteni - a pozitív PCR eredmény mellett, zidovudine kezelést kezdtek.

Megbeszélés
A kapott eredmények arra mutatnak, hogy a 12 csecsemõben valóban bekövetkezett a HIV-fertõzés anyától való átvitele, azonban késõbb az visszafejlõdött. Ennek egyik oka valószínûleg az, hogy ezekbe az újszülöttekbe vagy az átlagosnál kisebb mennyiségben került át a HIV-1, vagy olyan törzsek átvitele következett be, amelyeknek a virulenciája kisebb volt azokénál a törzsekénél, amelyek a tartósan fertõzötten maradt újszülöttekbe kerültek át. A reverzióban szerepet játszhattak a cytotoxikus T sejtek, de a humorális immunválasz valószínûleg nem, hiszen az antitest titerek nem mutattak jellegzetes változásokat a revertáló csecsemõknél.

Mivel az infekció visszafejlõdése a születés után rövid idõvel fertõzöttnek bizonyult újszülöttek 24%-ában bekövetkezett a szerzõk által vizsgált populációban, ez a jelenség úgy látszik, nem olyan szokatlan, mint eddig gondolták. A HIV-infekció visszafejlõdése felnõttek esetében is bekövetkezhet (l. elõzõ cikket). Mivel azonban a 12 közül 2 gyermekben 3, ill. 5 éves korban olyan klinikai tünetek fejlõdtek ki (recurrens hepatosplenomegalia, lymphadonopathia és hypergammaglobulinaemia), amelyek a

HIV reaktiváció következményei is lehetnek, nem zárható ki, hogy a revertált gyermekek egy részében a vírus rejtve maradhat egyes szervekben, és a perifériában nem mutatható ki. Szerzõk ezért javasolják, hogy azokat a gyermekeket, akik perinatalisan HIV-vel fertõzõdtek, de akikben az infekció visszafejlõdött, immunológiai és virológiai módszerekkel rendszeresen vizsgálni kell.

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

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

A legtöbb HIV antivirális kezelési eljárás kudarcáért, legalábbis részben, a reverz transzkriptáz (RT) és a proteáz enzimeket gátló szerekkel szemben rezisztens mutánsok kialakulása a felelõs. A rezisztencia gyors kifejlõdésének két tényezõ az oka: az RT enzim alacsony másolási pontossága és a hosszú távú antiviralis terápia szelekciós hatása a HIV-fertõzöttekben. Ezért minden olyan vegyület, amely megnöveli a HIV RT másolási pontosságát és ezáltal csökkenti a vírus genetikai diverzifikálódását, hatékony gyógyszere lehet a HIV-betegségnek.

A (-)2'3'-dideoxy-3'-thiacytidine-el (3TC) végzett monoterápia során is gyorsan kifejlõdnek a szer iránt rezisztens mutánsok. Ennek oka a RT 184. sz. aminosavában fellépõ methioninvalin (M184V) szubsztitúció. A kialakuló mutáns a 3TC-vel szemben az eredeti törzsnél 1000-szer kevésbé érzékeny, és kisebb fokban (3-20-szor) csökken az érzékenysége a ddI-vel és a ddC-vel szemben is. A klinikai vizsgálatok során csaknem minden olyan betegben kialakult a 3TC-vel szembeni rezisztencia, akiket több mint 12 héten át e szerrel kezeltek. Ennek ellenére a 3TC kezelés meglepõen jó klinikai eredménnyel járt. A kezelt betegekben a kezelés végére a szervezetben lévõ vírusmennyiség a kiinduló értéknél alacsonyabb maradt, noha a betegekbõl izolált törzseknek gyakorlatilag 100%-ában ki lehetett mutatni a M184V szubsztitúció kialakulását (l. AH 10/1 szám).

Ennek az ellentmondásnak egyik magyarázata az lehet, hogy az M184V szubsztitúciót hordozó törzsekkel szemben a fertõzöttek immunrendszere hosszabb ideig õrzi meg a vírusgátló képességét. Ennek vizsgálata céljából szerzõk meghatározták a neutralizációs titerek medián értékének változásait 48 héten keresztül kilenc 3TC-vel kezelt beteg vérében és ezt összehasonlították a neutralizációs titerek alakulásával 9 olyan betegben, aki AZT kezelésben részesült. Az elsõ csoportban 40, a másodikban 5,6 hét alatt csökkent le a felére a neutralizációs titerek medián értéke, tehát a 3TC-vel kezeltekben ez hétszer lassabban következett be, mint az AZT-vel kezeltekben. Ez az eredmény arra mutatott, hogy az M184V szubsztitúció hatására megnövekszik az RT másolási hûsége, és ezért csökkent a különbözõ HIV burokfehérje variánsok kialakulásának sebessége. E variánsokról ismeretes, hogy antigén szerkezetbeli változásokhoz vezethetnek és ezért könnyen "kibújhatnak" az antiviralis antitestek és a cytotoxikus T sejtek protektiv hatása alól.

A további kísérletekben in vitro követték nyomon a gyógyszerek által elõidézett HIV variáns-szelekciót. Többféle HIV-törzs, így a rekombináns vad típusú HxB2, a laboratóriumi HIV-1IIIB prototípus törzs, és különbözõ, eredetileg gyógyszerérzékeny klinikai izolátumok is képesek replikálódni a fokozatosan növekvõ AZT koncentráció jelenlétében, az AZT iránt rezisztens variánsok kialakulása miatt. Ezzel ellentétben az M184V szubsztitúciót hordozó HIV rekombináns törzseket és az e szubsztitúciót hordozó klinikai izolátumokat is tartósan gátolta az AZT.

A 3TC által szelektált mutáns nemcsak az AZT-vel, hanem az egyéb antiretroviralis szerekkel szemben is sokkal kevésbé vált rezisztenssé in vitro. Az AZT, d4T, Nevirapin, Delavirdin és Saquinavir küszöbdózisai jelenlétében tenyésztett HIV törzsek 2-3 hét (4-6 passzázs) után "túlnõtték" ezt a koncentrációt és szaporodni kezdtek. Ezzel ellentétben az M184V RT mutáción átment törzsek még a vizsgált gyógyszerek jelenlétében történõ tenyésztés 36. hetében sem kezdtek szaporodni, tehát valamennyi vizsgált szerrel szemben érzékenyek maradtak.

Szerzõk bonyolult molekuláris biológiai és biokémiai módszerekkel közvetlenül is bizonyították, hogy az M184V mutációt hordozó HIV-1 törzsek RT enzimje sokkal kevesebb "hibát vét" az RNS nyelvrõl a DNS nyelvre való fordítás, másolás során, mint azok a törzsek, amelyeknek RT enzimjében ez a szubsztitúció nem következett be. A hibás átírások száma átlagosan 3,2-szer ritkábbá válik, és bizonyos típusú hibák elõfordulása még erõsebben csökkent.

Elképzelhetõ, hogy a kapott eredményeket közvetlenül is fel lehet majd használni a HIV betegség terápiájában. Szerzõk szerint a legcélszerûbb stratégiának az látszik, hogy a betegeket elõször 3TC-vel kezelik egészen addig, míg e szer hatására ki nem szelektálódik az M184V szubsztituált RT enzim, és a szervezetben lévõ HIV törzsek többsége e mutációt hordozza. Amikor ez bebizonyítottan megtörténik, akkor érdemesnek látszik elindítani egy másik szerrel, legcélszerûbben egy proteáz-gátlóval

történõ kezelést. Mivel in vitro az M184V szubsztitúciót hordozó törzsekben nem, vagy csak igen lassan alakul ki rezisztencia, remélhetõ, hogy ugyanez lesz a helyzet in vivo is, tehát a 3TC elõkezeléssel a második antiviralis szer terápiás hatékonyságát jelentõsen meg lehet hosszabbítani.

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

Cikk: Feng Y. és mtsai - Science 272, 872, 1996.

A HIV-1 primer receptora, a CD4 csak akkor teszi lehetõvé a vírus bejutását, ha emberi sejteken van jelen. A CD4-et expresszáló emberi és nem-emberi sejtekkel végzett összehasonlító vizsgálatok szerint ennek az az oka, hogy a nem-humán sejtekrõl hiányzik egy specifikus, a vírus és a sejt-membrán fúzióját lehetõvé tevõ kofaktor. Ugyanez a kofaktor szükséges a CD4-et hordozó sejtek és a HIV-1 burokfehérjéket expresszáló sejtek fúziójához is. Az eddig elvégzett funkcionális vizsgálatok szerint e kofaktor sokféle humán sejten is jelen van, bár találtak olyan humán sejttípusokat is, amelyek ezt valószínûleg nem hordozzák. A korábbi intenzív kutatómunka ellenére sem sikerült mindmáig ezt a kofaktort identifikálni.

Szerzõk egy általuk korábban kidolgozott kísérleti modellt alkalmaztak a kofaktor azonosítását célzó kísérleteikben. A modell lényege a következõ: kétféle sejtet kevernek össze egymással és mérik ezek fúzióját. A fúzió bekövetkezését az egyik sejtbe beépített "jelzõ" génnek a másik sejt egy terméke által történõ aktivációjakor keletkezõ b -galactosidase megjelenése mutatja. Mindkét reagáltatott sejt a NIH3TC jelzésû egér sejtvonalból származott. Az egyik sejtbe háromféle gént, ill. génkeveréket juttattak be: a "jelzõ" gént aktiváló enzimet kódoló gént, a humán CD4 génjét, és a humán eredetû HeLa sejtekbõl származó cDNS keveréket. (A típusú sejt). A másik sejtet (B típusú sejt) olyan vaccinia vírussal fertõzték, amelyhez elõzetesen géntechnológiai úton hozzákötötték a "jelzõ" (E. coliból származó lacZ) gént, továbbá a HIV-1 env génjét. Az A típusú sejt CD4-et, ill. az emberi cDNS génkönyvtár által kódolt fehérjéket expresszálta, a B típusú sejt pedig a HIV-1 env fehérjéit. A cDNS-bõl származó fehérjék nélkül a CD4-et, ill. a HIV env fehérjéket hordozó sejtek nem fuzionáltak. Ha viszont az A típusú sejtek humán, a cDNS keverék által kódolt fehérjéket is expresszáltak, akkor effektív fúzió következett be a kétféle sejt között. Az összeolvadást mikroszkopikus úton, ill. a már említett "jelzõ" gén segítségével detektálták: ha a fúzió bekövetkezett, akkor az A típusú sejt által termelt fehérje akadálytalanul bejuthatott a B típusú sejtbe, és ott aktiválta a "jelzõ" lacZ gént, és ennek eredményeképpen a sejt b -galacto-sidaset kezdett termelni. Az enzim termelõdését vagy egy kromogén szubsztrát hasításakor keletkezõ színreakció segítségével, vagy in situ festéssel mérték.

A szerzõk igen egyszerû, de hatékony stratégiát alkalmaztak a kofaktor keresése során. Az A sejteket elõször a teljes emberi cDNS könyvtárt reprezentáló plazmidokkal fertõzték, majd a könyvtárt 1000 különbözõ frakcióra osztották és ezeket különbözõ kombinációban vizsgálták. Amikor végül sikerült megtalálniuk azt az egyetlen frakciót, amely pozitív eredményt adott (tehát lehetõvé tette az A és B típusú sejt fúzióját), akkor ezt tovább frakcionálták és vizsgálták. Ezt egészen addig végezték, amíg meg nem találták azt az egyetlen klont, amellyel, ha az A típusú sejtet transzfektálták, akkor létrejött ennek fúziója a B típusú sejttel. Ennek a cDNS darabnak a molekulatömege kb. 1,7 kB, 1659 bázispárt tartalmaz. A DNS darabot szekvenálták, és a szekvenciát összehasonlították az ismert fehérje-szekvenciákkal. Ennek alapján bizonyították, hogy a fúziót lehetõvé tevõ fehérje a hét transzmembrán szegmentumot tartalmazó, G-proteinhez kötött receptorok szupercsaládjába tartozik. Utólag kiderült, hogy e fehérjét korábban már többen is megtalálták, de funkcióját még nem sikerült meghatározni. Mivel a HIV-infekcióban a fehérje fõ funkciója az, hogy a HIV-1 fúziós kofaktoraként mûködik, elnevezésére szerzõk a fusint javasolták.

A fusin cDNS-ét klonozták és plazmidba, ill. vaccinia vektorba építették be. Ennek segítségével transzfekció vagy infekció útján a fusint különbözõ sejtekbe tudták bejuttatni. Ezzel párhuzamosan a DNS szekvencia alapján meghatározták a fusin extracelluláris régiójának aminosav sorrendjét, az ennek megfelelõ peptidet szintetizálták, amellyel nyulakat immunizáltak. A fusin cDNS plasmiddal transzfektált sejtek egy olyan 46 kD molekulatömegû fehérjét szintetizáltak, amely immunobloton reagált a peptiddel immunizált nyulak szérumával, de nem adott reakciót az ugyanezektõl az állatoktól az immunizálás elõtt levett szérummal.

A továbbiakban különbözõ módszerekkel bizonyították, hogy a fusin valóban elengedhetetlen a CD4-et expresszáló nem humán sejtek és a HIV-1 env fehérjéket expresszáló sejtek fúziójához. A csak CD4-et, ill. csak fusint expresszáló sejtek nem fuzionáltak a HIV-1IIIB törzsének env fehérjéit expresszáló emberi HeLa sejtekkel. Ezzel szemben, ha az egérsejtek mind a CD4-et, mind pedig a fusint expresszálták, akkor létrejött a fúzió a HeLa sejtekkel: nagy syncitiumok képzõdtek és jelentõs mértékû b-galactosidase termelés indult meg. Azt is bizonyították, hogy a fúzióhoz a HIV-1 env fehérjéknek is intaktnak kell lenniük.

A továbbiakban ugyanazt a rendszert használva több olyan emberi és állati eredetû sejtvonalat is megvizsgáltak, amelyekrõl ismeretes volt, hogy nem fuzionálnak a HIV-1 env fehérjéket hordozó sejtekkel, noha a CD4 jelen van rajtuk. Fusin nélkül egyik vizsgált sejt esetében sem következett be a fúzió. A fusinnal való transzfekció után azonban minden vizsgált sejtvonal esetében létrejött a fúzió, amelynek mértéke néhány esetben elérte a kontroll HeLa sejttel kapott értéket.

Ezután azt vizsgálták, hogy a fusin génnel való transzfekció alkalmassá teszi-e a nem-humán sejteket arra, hogy ezek produktívan fertõzhetõk legyenek a HIV-1-el. A vizsgálatot egy olyan nyérc eredetû sejtvonallal végezték, amelyrõl ismeretes volt, hogy a HIV-1 ezekbe nem tud bejutni, de ha transzfekció útján a vírus génállományát bejuttatják, akkor a produktív infekció végbemegy. A fusin vektorral való transzfekció után a nyérc sejtek fertõzhetõvé váltak a HIV-vel és a fertõzött sejtekben produktív infekció volt kimutatható: a kultúrákban AZT-vel gátolható p24 termelést észleltek. Más kísérletekkel is bizonyították, hogy a produktív infekcióhoz is mind a CD4-nek, mind a fusinnak expresszálódnia kell.

A transzfektált, nem emberi eredetû sejtekkel végzett kísérletek eredményei arra mutattak, hogy a fusin elengedhetetlen a HIV-1 és a fertõzött sejtek membránjának fúziójához, és így a vírus bejutásához. Mivel a jelenleg rendelkezésre álló antitesttel még nem voltak képesek a fusin jelenlétének kimutatására a különbözõ sejtek felszínén, közvetett módszerrel tanulmányozták a fusin szerepét a HIV-1 fertõzésben: megvizsgálták a különbözõ emberi sejtek fusin mRNS szintje és a HIV-1 fertõzés iránti érzékenysége közötti korrelációt. Fusin mRNS-t csak azokban a sejtekben tudtak kimutatni, amelyek HIV-1-el fertõzhetõk voltak.

Végül azt vizsgálták, hogy a fusin valamennyi HIV-1 törzs sejtbe jutásának kofaktora, vagy csak bizonyos törzsek esetében elengedhetetlen a fúzióhoz és a HIV-1 fertõzéshez. Mivel a kiinduló cDNS könyvtár egy olyan sejtbõl (HeLa) származott, amely elsõsorban a T sejtekhez adaptált HIV törzsek iránt érzékeny, feltételezték, hogy a fusin is elsõsorban az ilyen törzsek esetében játszik esszenciális szerepet. A kísérletek eredményei igazolták a feltételezést: a fusinnal transzfektált sejtek kizárólag a T sejtekhez adaptált törzsek env fehérjéit expresszáló sejtekkel fuzionáltak, a macrophag tropikus törzsek burokfehérjéit expresszáló sejtekkel azonban nem.

Hasonló eredményt hoztak azok a kísérletek is, amelyekben a perifériás vér mononuclearis sejtjei HIV-1 fertõzését fusin-ellenes antitestekkel igyekeztek gátolni. A T sejtekhez adaptált LAV törzs esetében igen erõs, dózis-függõ gátlást észleltek, míg a macrophag tropikus Ba-L törzzsel való fertõzést a fusin antitestek egyáltalán nem gátolták.

Megbeszélés
A kapott eredmények egyértelmûen bizonyítják, hogy a fusin esszenciális kofaktora a HIV-1 infekciónak, legalább is a T sejt tropikus törzsek esetében. A fehérje hatásmechanizmusa ma még nem ismert, kifejtheti hatását a HIV env fehérjével vagy a CD4-el való kölcsönhatás útján, de az sem kizárt, hogy a G-proteineken keresztül történõ jelátvitel segítségével, indirekt úton fejti ki a hatását. E folyamatok együttes szerepe is elképzelhetõ.

Igen valószínûnek látszik, hogy a macrophag tropikus törzsek esetében is létezik egy vagy több, a fusinhoz hasonló, de ettõl különbözõ kofaktor. Ennek, vagy ezeknek az identifikálása igen lényeges lenne. Szerzõk igen valószínûnek tartják, hogy a HIV-2 és SIV fúziós kofaktorai jelentõsen különböznek a fusintól és az egyéb HIV-1 törzsek fúziós kofaktoraitól. Hipotézisük szerint a fusin-szerû molekuláknak egész családja létezik, melyek esetleg valamennyien a hét transzmembrán szegmentummal rendelkezõ, G-proteinhez kapcsolt receptorok szuperfamíliájába tartoznak. Igen érdekes, hogy ugyanebbe a szuper-famíliába tartoznak más emberi kórokozók, pl. a Plasmodium vivax, ill. a Staphylococcus pneumoniae egyes target sejtekbe való bejutásához nélkülözhetetlen receptorai is.

Szerzõk egyéb érdekes hipotetikus összefüggéseket is említenek cikkükben. Ezek közül kétségkívül a legérdekesebb az, hogy a fusin génje az ismert aktivitású emberi fehérjék génjei közül egy chemokin, az IL-8 receptorával mutat a legnagyobb (37% aminosav azonosság) homológiát. Ezért elképzelhetõ, hogy a fusin természetes liganduma egy chemokin. Ebbõl a szempontból érdekesnek látszik az a megfigyelés, hogy háromféle chemokin, a MIP-1a , a MIP-1b és a RANTES is hatékonyan gátolja a HIV-1 fertõzést in vivo (l. AH 10/1 szám). Feltételezhetõ, hogy ezek a chemokinek egy olyan receptoron keresztül hatnak, amely egyben fúziós kofaktor is. Feltehetõen ez nem azonos a fusinnal, hanem inkább egy még nem azonosított fusin-szerû proteinrõl van szó, mivel a fenti chemokinek elsõsorban a macrophag tropikus törzsekkel való fertõzést gátolják.

Szerzõk felfedezésük közvetlen gyakorlati alkalmazhatóságára is rávilágítanak. A fusin segítségével egy olyan kísérleti állatmodell hozható létre, amelyen a HIV-1 fertõzés közvetlenül tanulmányozható. Erre a célra elsõsorban egy olyan transzgenikus nyulat tartanak alkalmasnak, amelybe a fusin génjét bejuttatják, a nyúlsejtben ugyanis a HIV-1 képes produktívan szaporodni, ha a vírus bejutása már megtörtént.

A cikket a Science ugyanabban a számában kommentáló J. Cohen (272, 809, 1996) szokatlanul lelkes hangot üt meg. A T. Berger által vezetett munkacsoport felfedezése esetében alkalmazhatónak véli az áttörés kifejezést. Cohen leírja, hogy a kérdés legjobb szakértõi, pl. John Moore és James Hoxie is jelentõs haladásnak ítélik a cikkben leírt eredményeket, amelyeket már eddig két másik laboratóriumban is sikerült reprodukálni. A fusin felfedezésének természetesen terápiás jelentõsége is lehet a

jövõben: olyan gyógyszerek fejleszthetõk ki, amelyek a fusin-HIV-1 kölcsönhatás blokkolása utján megakadályozhatják a HIV-1 fertõzést. Ehhez elõbb természetesen el kell végezni azt - az eredeti cikk szerzõi által is igen lényegesnek ítélt - munkát melynek során identifikálják a különbözõ HIV-1 típusok kofaktorait képzõ fusin-szerû molekulákat. E kísérletek már több laboratóriumban folyamatban vannak.

A HIV-1 E szubtípusának többszörös behurcolása a nyugati féltekére

Cikk: Artenstein A.W. és mtsai - Lancet, 346, 1197, 1995.

Szerzõk, 11 HIV-fertõzött uruguayi katonától származó vírus genetikai analízisének eredményeit közlik (l. elõzõ cikket). A 11 katona közül 6 az ENSZ békefenntartó csapatainak kötelékében szolgált Kambodzsában 6-14 hónapig, és nagy valószínûséggel ez alatt az idõ alatt fertõzõdött meg heteroszexuális nemi érintkezés útján. Az ENSZ kötelékében összesen 1300 uruguayi katona szolgált. Az elutazás elõtt valamennyi HIV-szeronegativ volt. A hazaérkezésükkor, illetve az egy hónappal késõbb végzett kontroll-vizsgálat során 10 (0,8%) HIV-fertõzöttet találtak. Közülük került ki a jelen vizsgálatra önkéntesen jelentkezett 6 egyén. Egyikük sem volt iv. kábítószeres. A többi vizsgált 5 katona Uruguayban fertõzõdött meg HIV-vel, egy kivételével valószínûleg szintén heteroszexuális úton.

A genetikai analízist az un. nested PCR módszer segítségével végezték. 6 egyén esetében izolált vírust analizáltak, 5 személy esetében viszont a perifériás vér mononucleáris sejtjeiben jelenlévõ HIV-DNS-t vizsgálták közvetlenül. A gp120 egyes részeinek (C2, V3-V5) DNS szekvenálása segítségével sorolták a fertõzöttekben talált HIV-törzseket az ismert szubtípusok valamelyikébe.

A Kambodzsában fertõzõdöttek közül 5-ben az E szubtípus, 1-ben a B szubtípus jelenlétét mutatták ki, míg a belföldön fertõzõdött mind az 5 katona a B szubtípust hordozta.

Uruguayban a HIV-prevalencia relatíve alacsony (az eddigi legmagasabb fertõzési arányt, 1,26%-ot egy montevideói STD-klinikán találták). A katonáknál a HIV fertõzés röviddel hazaérkezésük után, kötelezõ HIV-szûrés során derült ki, és ezután hamarosan megfelelõ tanácsadásban is részesültek. Így nem valószínû, hogy az országban domináló B szubtípus mellett, e katonáktól kiindulva, jelentõsen elterjedjen az E szubtípus is. Szerzõk azonban hangsúlyozzák, hogy a HIV-1 szétterjedése a világon az egyének és nagyobb népcsoportok helyváltoztatásával kapcsolatos. Mivel a Föld több régiójában is folyamatosan labilisak a politikai és gazdasági körülmények, a vándorlás egyre gyakoribbá válik. Ez ahhoz vezethet, hogy különbözõ HIV-1 szubtípusok kerülnek be olyan régiókba is, ahol eddig a járványt genetikailag aránylag homogén törzsek okozták. Szerzõk, ennek egy példáját mutatták be és elemezték, hangsúlyozva, hogy erre a lehetõségre a globális HIV prevenciós stratégia kidolgozásakor

fel kell készülni.

A HIV-1 fertõzés iránti rezisztencia a tartósan szeronegatív, a kenyai Nairobiban élő prostituáltak között

Cikk: Fowke, K.R. és mtsai. - Lancet, 348, 1347, 1996

Számos megfigyelés támasztja alá azt a feltételezést, hogy nem minden HIV-infekciónak kitett egyén fertõzõdik meg tartósan a vírussal. Az exponált, de nem fertõzõdött egyének lymphocytái HIV burokfehérjékkel együtt tenyésztve proliferálnak és IL-2-t termelnek (l. AH 8/1). A HIV-fertõzött anyáktól született, de végül meg nem fertõzõdött újszülöttek egy részében a HIV-et felismerni képes cytotoxikus T lymphocyták vannak jelen. A HIV-fertõzöttek rendszeres HIV-szeronegatív partnereiben a HIV egyik regulátor fehérjéjére, a nef-re specifikus cytotoxikus T lymphocyták mutathatók ki, és találtak egyes HIV-peptidekre specifikus cytotoxikus T lymphocytákat HIV-el nem fertõzõdött gambiai prostituáltakban is. Ezek a megfigyelések arra mutatnak, hogy egyes egyének szervezetébe bekerül ugyan a HIV, amelynek egyes antigénjei celluláris immunválaszt váltanak ki, a vírus azonban bennük nem szaporodik el és specifikus antitestek sem keletkeznek.

Nem világos azonban az, hogy a celluláris immunválasz véd-e egy késõbbi HIV-fertõzés ellen. Közvetve erre látszik mutatni az, hogy a HIV-2-vel fertõzött prostituáltak legalább is részben védve vannak a HIV-1 infekcióval szemben, bár a protektív hatás mechanizmusa nem ismert.

Szerzõk a következõ munkahipotézis alapján végezték vizsgálataikat. Ha vírussal való olyan expozíció után, amelyet fertõzés nem követ, protektív immunválasz fejlõdik ki, vagy ha a HIV-infekció iránti érzékenység más okból eltérõ az egyes egyének között, akkor az expozíció lehetséges idejének növekedésével párhuzamosan az infekció kockázatának csökkennie kell. Ha ezt egy adott zárt csoportban vizsgáljuk, és a fenti hipotézis korrekt, akkor a csoportban fokozatosan nõnie kell a védett egyének arányának, tehát az új fertõzések elõfordulási százalékának, az incidenciának csökkennie kell.

Ennek a hipotézisnek az ellenõrzésére szerzõk prospektív vizsgálatot végeztek Nairobiban élõ prostituáltak egy olyan csoportjában, amelyben a HIV-fertõzés rizikója igen magas volt. 1985 és 1994 között összesen 1666 prostituáltat vontak be a vizsgálatba. Közülük 1046 (62.8%) már az elsõ vizsgálat során is HIV-szeropozitívnak bizonyult. A többi 620, eredetileg szeronegatív nõ közül végül 424-et tudtak bevonni a vizsgálatnak abba a részébe, amelynek célja a HIV-szerokonverzió kockázati tényezõinek felmérése volt. E prostituáltakat 1-10 évig követték. Félévente történt náluk ellenõrzés, amely a gondos klinikai kivizsgálás mellett az életmódra és az STD-k elõfordulására vonatkozó adatok gyûjtésébõl, valamint HIV-szerológiai és T sejt szubpopulációs vizsgálatokból állt. A szeronegatívoknál is rendszeresen elvégezték a Western blot meghatározást, és HIV-1 PCR vizsgálatokat (a vif és nef gének primerjeinek felhasználásával).

Perzisztensen szeronegatívnak azokat a nõket tekintették, akik a vizsgálat idõtartama alatt legalább 3 évig prostituáltként dolgoztak, de szeronegativak és HIV-1-PCR negativak maradtak.

Eredmények
Az elsõ vizsgálat során szeronegatív 620 olyan nõ közül, akiket 1-10 évig követtek nyomon, minden prevenciós erõfeszítés ellenére 239-en szerokonvertáltak, a HIV incidencia 42/személy-év volt. Ez a nagy szerokonverziós ráta érthetõ, hiszen a prostituáltak klienseinek már 1986-ban 12%-a HIV fertõzött volt, és ez az arány azóta folyamatosan növekedett. Becsléseik szerint (amelyeket matematikai számításokkal is alátámasztottak) 1984 és 1994 között 24-rõl 64-re növekedett a prostituált csoport évi HIV-expoziciója, vagyis évente ennyi alkalommal közösültek e prostituáltak HIV-fertõzött férfiakkal kondommal való védekezés nélkül. Azok a nõk, akiket 10 évig követtek nyomon, összesen legalább 500 alkalommal érintkeztek védekezés nélkül HIV-szeropozitív klienssel.

Tehát kétség sem fér ahhoz, hogy azzal párhuzamosan, ahogy a HIV-fertõzés prevalenciája folyamatosan növekedett Afrikának a Szaharától délre fekvõ országaiban és így Kenyában is, fokozatosan nõtt a vizsgált prostituált nõk HIV-fertõzõdési kockázata is. Ezért az volt várható, hogy ezzel párhuzamosan megnõ a prostituáltak között a HIV-infekció kockázata is. Ennek azonban éppen az ellenkezõje következett be. A nyomon követés második éve után a HIV-prevalencia állandó maradt, az incidencia, tehát az új HIV-fertõzések elõfordulása pedig jelentõs mértékben csökkent. A vizsgált nõk egy hányada 10 éven át szeronegatív maradt. A matematikai analízis szerint azoknak a nõknek a részére, akik tartósan szeronegatívak maradtak, a prostitúcióval töltött évek során egyre csökkent a HIV-infekció kockázata, az új prostituáltakhoz hasonlítva, és ez a különbség egyre nõtt az évek folyamán. Például azoknak a nõknek az esetében, akik 1984-ben kezdték a foglalkozást, 1985-ben 21%-kal kisebb volt a fertõzõdés esélye, azokhoz a nõkhöz hasonlítva, akik abban az évben lettek prostituáltak. Ugyanezt az összehasonlítás 1993-ban még jelentõsebb különbséget mutatott, a már 1992-ben prostituáltakhoz viszonyítva az 1993-ban a foglalkozást elkezdõk esélye a HIV-infekcióra csaknem kétszer magasabb volt. Ha pedig azokat a nõket hasonlítjuk össze, akik 1984 és 1994 között folyamatosan prostituáltak voltak és szeronegativak maradtak, azokkal, akik csak 1994-ben váltak prostituáltakká, a HIV-fertõzés kockázata csaknem 100-szor kisebb volt a nõk elsõ csoportja esetében.

Bár számos olyan faktor van, amelyrõl ismeretes, hogy a HIV-fertõzés kockázatát növelik, mint pl. a nemi szervi fekélyek elõfordulása vagy a gonococcus fertõzés, az elvégzett matematikai analízis szerint ezek egyike sem lehetett felelõs a HIV-incidencia igen jelentõs és fokozatos csökkenéséért a vizsgált csoportban. Amikor összehasonlították a partnerszámot és a kondom használat gyakoriságát a szerokonvertáló és a szeronegativnak maradó prostituáltak között, csak kisebb mértékû különbségeket észleltek, az elsõ csoportba tartozó nõk 85, a másodikba tartozók 71 %-ának volt egy vagy több rendszeres partnere (p=0.048), és a rendszeres partnerekkel való kondomhasználat gyakoriságában (26, ill. 16%) nem találtak szignifikáns különbséget.

43 olyan prostituáltnál, akik legalább 3 évig (3-10 évig) szeronegatívak maradtak, megkísérelték a HIV-1 kimutatását a perifériás vér lymphocytákban PCR reakció segítségével, 3 különbözõ primert használva. Jelentõs hányadukban a vizsgálatot többször is megismételték 9 hónaptól 7,8 évig terjedõ intervallumban. Mindhárom primerrel minden vizsgálat során negatív eredményt kaptak. Valamennyi nõ egészségesnek bizonyult, CD4+ sejtszámuk normális volt, a HIV-1 fertõzés vagy az immunhiány semmilyen klinikai jelét nem mutatták.

Megbeszélés
A vizsgált csoportban a HIV-szerokonverziós arány az eltelt idõvel párhuzamosan fokozatosan csökkent, az új HIV fertõzések egyre ritkábbak lettek és a vizsgált nõk egy csoportja tartósan szeronegatív maradt az igen gyakori HIV-expozíció ellenére. A matematikai analízis szerint abban az esetben, ha minden nõ egyformán érzékeny lenne a HIV-fertõzésre, akkor ezeknek a szeronegatív nõknek nagy valószínûséggel meg kellett volna fertõzõdniük a HIV vírussal. A jelenségre elvileg háromféle magyarázat lehetséges:

a) Az elsõ magyarázat szerint azért kerülték el a HIV-fertõzést a szeronegativnak maradt prostituáltak, mert életmódjukban különböznek azoktól, akik szerokonvertáltak, ill. ritkábbak náluk a HIV-átvitelt elõsegítõ ismert kofaktorok, pl. az egyes SDT-k. Ezt a magyarázatot azonban a közvetlen összehasonlító vizsgálatok nem támasztották alá, és matematikai számításokkal is kizárható, hogy bármely köze lenne a fent említett életmódbeli vagy orvosi kofaktoroknak a HIV-szeronegatívok kiszelektálódásához.

b) Egy másik lehetséges magyarázat az, hogy a szeronegativ nõk megfertõzõdtek ugyan a vírussal, de náluk antitestek nem fejlõdtek ki. A perzisztensen szeronegatív nõk perifériás vér fehérsejtjeiben azonban a vírus a legérzékenyebb eljárással sem volt kimutatható, és CD4+ sejtszámuk is normális volt. Elvileg nem zárható ugyan ki, hogy a szeronegatív prostituáltak nyirokcsomóiban vagy más nyirokszervükben a vírus jelen van, ez azonban az eddigi vizsgálatok alapján valószínûtlen. Ha ez mégis igaz, akkor a szeronegatív nõk szervezetében a HIV-1 szaporodás teljes mértékben gátolt, ellentétben a szerokonvertált nõkkel, akiben a vírus elszaporodott, és immundeficienciát, jelentõs részükben AIDS-t idézett elõ az eddigi vizsgálatok szerint.

c)Így tehát az a harmadik magyarázat, az, hogy a szeronegatívnak maradt prostituáltak valamilyen biológiai okból rezisztensek a HIV-infekció iránt, megalapozottnak látszik. A lehetséges okok genetikaiak vagy immunológiaiak. A genetikai okok között elvileg szóba jöhet a CKR-5 HIV-1 ko-receptor homozygota deficienciája (l. AH 10/5 szám), ez azonban az eddigi adatok szerint az afrikai populációban nem fordul elõ. Szerzõk nem közölt adatai szerint a HIV-rezisztensnek látszó nõk között gyakran mutatható ki HIV-1 specifikus sejtes immunválasz, így elképzelhetõ a rezisztencia immunológiai magyarázata. A pontos mechanizmus felderítése igen lényeges lenne mind a HIV-vel szembeni protektív immunitás megismerése, mind pedig a vakcina fejlesztés szempontjából.

Bármilyen okra is vezethetõ vissza ez a rezisztencia, igen valószínû, hogy a védõhatás széleskörû, többféle vírustípusra is kiterjed, mivel Kenyában legalább háromféle (A, D és C) HIV-1 szubtipus fordul elõ.

A HIV-1 tropizmusa a Langerhans sejtekhez összefüggésben áll a HIV heteroszexuális átvitelével

Cikk: Soto-Ramirez L.S. és mtsai - Science 271, 1291, 1996.

Thaiföldön, Indiában és Afrikának a Szaharától délre fekvõ részén, az új HIV-1 fertõzések több mint 90%-a heteroszexuális nemi érintkezés során történik. Ezzel ellentétben a vírus az USA-ban és Nyugat-Európában a homoszexuális férfiak közötti analis nemi aktus és iv. kábítószerezés útján terjed, a HIV-fertõzések csak kevesebb mint 10%-a tulajdonítható heteroszexuális nemi érintkezésnek.

A HIV-1 különbözõ szubtípusainak földrajzi elterjedtsége jelentõsen különbözik egymástól. Bizonyos szubtípusok elsõsorban ott izolálhatók, ahol a vírus heteroszexuális úton terjed (l. Hu és mtsai cikkét az AH jelen számában). Ez a megfigyelés felveti annak a lehetõségét, hogy egyes szubtípusú HIV-1 törzsek heteroszexuális úton történõ átvitele aránylag könnyen megy végbe. Ezt a feltételezést igazolják a Thaiföldön nyert járványügyi adatok, amelyeket különbözõ szubtípusú HIV-1 törzsekkel fertõzött egyének nemi partnerei fertõzési arányának összehasonlításával nyertek.

A heteroszexuális érintkezés esetén a HIV elsõdleges célsejtjei valószínûleg a Langerhans sejtek. E CD4+ sejtek megtalálhatók a száj, illetve a férfi és nõi nemi szervek nyálkahártyájának felszínén, különösen nagy számban vannak jelen a cervix nyálkahártyáján. A végbél nyálkahártyán azonban a Langerhans sejtek nem mutathatók ki.

Szerzõk különbözõ szubtípusú HIV-1 törzsek Langerhans sejt (továbbiakban: LS) tropizmusát hasonlították össze. E célból egészséges emberek bõrébõl LS-eket izoláltak és az izolált sejteket tenyésztették. A kultúrák sejtjeinek 89-92%-a LS volt, sem CD3+ lymphocyta, sem CD14+ monocyta nem volt a kultúrákban jelen.

A vizsgált HIV-1 izolátumok 14 bostoni homoszexuális férfitól, illetve 11, Thaiföld északi részén élõ és 7 bangkoki, a HIV-vel biztosan heteroszexuális úton fertõzött egyéntõl származtak. A vírusok szubtipizálását a gp120 szekvencia-analízisével végezték el. Az USA-ban izolált 15 törzs közül 13 B szubtípusú volt, 2 törzs esetében a szubtipizálást nem tudták elvégezni. Mind a 18 Thaiföldön izolált HIV-1 törzs az E szubtípusba tartozott.

Elsõként a különbözõ törzsek PHA-val stimulált vér mononuclearis sejtekben való szaporodását hasonlították össze. A vírusszaporodást a kultúrák felülúszói p24 meghatározásával mérték, a 7., 14., és 21. napon. Valamennyi vizsgált HIV-1 törzs jól szaporodott ezekben a sejtekben, az USA-ban izolált törzsek esetében magasabb p24 koncentrációkat mértek mint a Thai törzsek kultúráiban, a különbség a 14. napon statisztikailag szignifikáns volt. Ugyanezt az eredményt kapták akkor is, ha a két nemtipizált USA-ból származó törzset kihagyták az értékelésbõl és így csak a biztosan B és E szubtípusú törzseket hasonlították össze.

Ettõl lényegesen eltérõ eredményt kaptak akkor, amikor ugyanezeknek az izolátumoknak a LS-ek kultúráiban történõ szaporodását követték nyomon. Az USA-ban izolált B szubtipusú, illetve nem tipizált HIV-1 törzsek igen gyengén replikálódtak a LS-ekben, a szaporodás a 14. nap után meg is állt. Ezzel ellentétben az E szubtípusú törzsek esetében igen hatékony volt a replikáció, a vírusmennyiség a 21. napig növekedett a LS kultúrákban. Az E szubtípus törzsek szignifikánsan ($P < 0.001$) jobban szaporodtak a LS kultúrákban, mint a B szubtípusú izolátumok, a 21. napon átlagosan több, mint 7-szer több p24-et mértek az E, mint a B szubtípusú törzsekkel fertõzött LS tenyészetekben. Mindegyik E szubtípus törzs jobban replikálódott a LS-ekben, mint bármelyik B szubtípusú izolátum. A különbség nem volt az egyes törzsek cytopathicus hatása közötti esetleges különbségnek tulajdonítható, mivel a LS-ek átlagos viabilitása hasonló volt minden tenyészetben.

A fenti kísérleteket az USA-ban élõ egyének bõrébõl készült LS kultúrákkal végezték. Annak a valószínûtlen lehetõségnek a kizárására, hogy a thaiföldiek LS-ei refrakterek a HIV fertõzésre, 6 HIV-1 izolátumot (2-2-t az eddigiekben vizsgált B és E szubtípusú törzsekbõl, ill. két, Bangkokban iv. kábítószerezõktõl izolált B szubtípusú törzset) thaiföldi egyének bõrébõl készített LS kultúrákban is kipróbálták. Az E szubtípusú törzsek e tenyészetekben is háromszor jobban nõttek, mint a B szubtípusú izolátumok.

A kultúrák összetétele elemzésének alapján kizárták azt a lehetõséget, hogy a LS kultúrákban kapott különbségek esetleg más, a tenyészetekben szennyezésként jelenlévõ sejtekben való szaporodás-különbségnek lennének tulajdoníthatók.

Korábbi vizsgálatok szerint a HIV jelen van és produktive szaporodik a fertõzöttek bõrében található LS-ekben. Több megfigyelés is igazolja, hogy a heteroszexuális úton való terjedés esetén a HIV elsõdleges célsejtje a LS. E sejtek a nyálkahártya felszínén találhatók, és így közvetlen kontaktusba kerülhetnek a partner ondójában, ill. a hüvelyváladékában található szabad HIV virionokkal. Ezzel ellentétben a HIV-fertõzésre szintén érzékeny macrophagok a dermisben vannak jelen, tehát a vírusoknak elõbb át kell hatolniuk az ephitelsejtek rétegén ahhoz, hogy ezeket megfertõzzék.

Azok a különbségek, amelyeket szerzõk a különbözõ szubtípusú HIV-1 törzsek LS tropizmusában észleltek, hozzájárulhatnak a különbözõ szubtípusok heteroszexuális átvitele közötti eltérések megértéséhez. Eredményeik összhangban vannak Kunanusont és mtsai a Lancetben 1995-ben (345, 1078) közölt megfigyeléseivel, amelyek szerint Thaiföldön az olyan párok hosszú ideig való nyomon követése során, ahol csak az egyik partner volt kezdetben HIV-fertõzött, a másik partner fertõzõdési aránya lényegesen magasabb volt az E, mint a B szubtípus HIV-1 fertõzés esetében. Bár a B szubtípusú törzsek is replikálódnak a nemi szervek nyálkahártyájának felszínén lévõ LS-ekben, a replikáció aránylag gyenge volta korlátozhatja a heteroszexuális átvitel kockázatát. Lehetséges, hogy a B szubtípusú törzsek elvesztették a LS-ekben való szaporodáshoz szükséges vírus-szekvenciákat, vagy soha nem is rendelkeztek ilyenekkel. Így érthetõ, hogy a B szubtípusú törzsek elsõsorban a mikroszkopikus

sérülésekkel járó homoszexuális analis nemi érintkezés és iv. kábítószerezés útján terjednek, és heteroszexuális járványt még Afrikában és Ázsiában sem idéztek elõ. Ezzel ellentétben az E (és valószínûleg a C) szubtípusú HIV-1 törzsek hatékonyan szaporodnak a LS-ekben és így jól adaptálódtak a heteroszexuális úton való terjedéshez. Az ilyen törzsek behurcolása az USA-ba és Nyugat-Európába jelentõsen megnövelheti a heteroszexuális HIV-1 járvány kialakulásának a veszélyét.

A HIV-fertőzéssel szembeni rezisztencia genetikusan meghatározott lehet

Cikk: Detels R. és mtsai. - AIDS, 10, 102, 1996.

Számos olyan vizsgálati eredményt közöltek az elmúlt évek során, melyek arra mutatnak, hogy a HIV-expozíció nem mindig vezet fertõzéshez, létezik rezisztencia a HIV-1 infekció iránt. Az alacsony dózisú vírus bejutása az eddig nem fertõzött egyén szervezetébe egyes esetekben csak a celluláris immunválaszt stimulálja, az ellenanyag képzõdést nem. Így ezek a HIV-fertõzésnek kitett egyének szeronegativak maradnak, és bennük a vírus is hosszabb-rövidebb idõ alatt kimutathatatlanná válik.

Szerzõk azt a hipotézist állították fel, hogy a HIV-1 infekció iránti rezisztenciáért legalábbis részben genetikai faktorok a felelõsök. Ennek a hipotézisnek az igazolására összehasonlították egyes genetikai markerek elõfordulását két csoportban. Az egyik csoportot az un. UCLA Multicenter AIDS Cohort Study-ban (MACS) résztvevõ 23 olyan egyén képezte, akiknek vérébõl 1986-87-ben izolálták a HIV-1 vírust, de akik legalább 7 éven keresztül tünetmentesek maradtak. A kontrollcsoportot 137 olyan, ugyancsak a MACS keretében vizsgált olyan egyén alkotta, akik szeropozitívvá váltak, és akiket még ezután legalább 6 évig nyomon követtek.

A két csoportban meghatározták a HLA-I osztályba és a HLA-II osztályba tartozó gének, továbbá a TAP (transporter associated with antigen processing) 1 és TAP-2 gének allotipusainak frekvenciáját. A TAP gének szabályozzák a HLA I. osztályba tartozó proteinek szintézisét, amelyek kulcsszerepet játszanak a vírus-fertõzött sejtekben az idegen fehérjékbõl keletkezõ peptideknek a cytotoxikus T sejtek felé való prezentálásában.

A HLA II. osztályba tartozó gének alleljeinek elõfordulása a két csoport között nem különbözött egymástól, a HLA-I osztály alleljei közül is csak a HLA-A26 fordult elõ szignifikánsan gyakrabban az elsõ csoportban. A TAP variánsok frekvenciájában azonban lényegesen nagyobb különbség volt észlelhetõ. A TAP 1.4-el jelzett variáns az elsõ (HIV-exponált, de szeronegatívnak maradt) csoportban 26%-ban, a második, szerokonverziós csoportban viszont csak 6%-ban fordult elõ (p=0.006) és hasonló, bár kisebb különbséget észleltek a TAP 2.3 variáns (61%, ill. 36%, p=0.021) gyakoriságában is. A TAP 1.4 és TAP 2.3 variánsok együttesen a két csoportban 17, illetve 1%-ban fordul-tak elõ (p=0.004), míg e két variáns valamelyikét az elsõ csoport egyedeinek 70, a másodiknak pedig csak 39%-a hordozta (p=0.006). Az eredmények alátámasztják szerzõknek azt a hipotézisét, hogy a HIV-1 fertõzés iránti rezisztencia genetikusan meghatározott. Mivel azonban azok a variánsok, amelyek elõfordulásában

a nem-fertõzõdött és a fertõzõdött egyének között jelentõs különbségek voltak észlelhetõk, az elõbbi csoportba tartozó egyéneknek is csak egy részében fordultak elõ, valószínûnek látszik, hogy a rezisztenciáért a TAP-1 és a TAP-2 locushoz közel fekvõ, ezekkel együtt öröklõdõ, ma még ismeretlen gén a felelõs. Az is lehetséges, hogy a TAP gének mellett más génlocusok is szerepet játszanak a HIV-fertõzés iránti rezisztenciában.

A RANTES, a MIP-1a és a MIP-1b a legfontosabb CD8+ sejtek által termelt HIV-szuppresszor faktorok

Cikk: Cocchi F. és mtsai. - Science, 270, 1811, 1995.

A CD8+ sejtek által termelt HIV-replikációt gátló faktorok (l. elõzõ cikket) karakterizálása céljából, szerzõk egy érzékeny teszt-módszert dolgoztak ki a replikáció-gátlás mérésére. Ezzel az eljárással igazolták, hogy három különbözõ, HTLV I-el immortalizált CD8+ sejtvonal sejtjei is nagymennyiségben termelnek HIV-szuppresszor faktort (HIV-SF). A sejtvonalak klonozásával egy olyan FC36.22-vel jelzett szubklont állítottak elõ, melynek HIV-SF produkciója az eredeti sejtvonalaknál lényegesen erõsebb volt. Igazolták azt is, hogy a HIV-fertõzött egyének perifériás vér mononucleáris sejtjeibõl izolált és aktivált CD8+ sejtek kulturáinak felülúszói is jól mérhetõen gátolták rendszerükben a HIV-1 termelést.

A HIV-SF karakterizálása céljából különbözõ hatékony fehérje-szétválasztási módszereket használva frakcionálták az FC36.22 sejtvonal felülúszóit. Két különbözõ olyan frakciót is találtak, melyek igen erõs HIV-SF hatást mutattak. Mindkét frakció egy-egy fehérjét tartalmazott. Aminosav-szekvenálás segítségével igazolták, hogy az elsõ frakció a RANTES-szel, egy 8 kD molekulatömegû, chemotactikus hatású polipeptiddel (chemokin), a második frakció pedig egy másik, szintén 8 kD molekulatömegû, a RANTES-szel rokon chemokinnel, a MIP-1a-val azonos. Legújabban egy harmadik HIV-SF aktivitású frakciót is identifikáltak, és igazolták, hogy ez azonos egy harmadik típusú chemokinnel, a MIP-1b -val.

Minden HIV-SF hatású CD8+ sejtvonal, és a HIV-fertõzöttekbõl frissen izolált és aktivált sejtek felülúszójában is jelentõs mennyiségben mutatták ki ELISA-módszer segítségével mind a három chemokint.

További vizsgálatokkal igazolták a kapcsolatot a HIV-SF hatás és a RANTES, a MIP-1a és a MIP-1b között.

A három chemokin elleni, hatásukat neutralizáló poliklonális antitestek keverékével 100%-ban gátolni tudták a sejtvonalak által produkált HIV-SF hatást és négy HIV-fertõzöttbõl három CD8+ sejtjeinek HIV-SF hatását is, a negyedik beteg sejtjeinek esetében 80%-os gátlást észleltek. Külön-külön vizsgálva, csak a RANTES elleni antitestek idéztek elõ részleges gátlást.
A rekombináns, E. coliban termelt RANTES, MIP-1 a és MIP-1b is gátolja a HIV replikációját a fertõzött sejtvonalakon. A legerõsebb hatása a RANTES-nek volt, amely már 3,12 és 6,25 ng/ml dózisban elõidézte a HIV-termelés 95%-os gátlását. A MIP-1a -ból ehhez 12,5-25,0 ng/ml-re, a MIP-1b -ból pedig 6,25-12,5 ng/ml-re volt szükség. A perifériás vérbõl frissen izolált HIV-törzsek gátlásához nagyobb mennyiségû chemokinre volt szükség, pl. a RANTES esetében 50-200 ng/ml-el lehetett csak 95%-os inhibiciót elérni. A chemokinek nemcsak a teljes HIV-1 virionok termelését, de már a HIV-1 RNS expresszióját is teljes mértékben képesek voltak gátolni.
A vizsgált chemokinek gátló hatást fejtettek ki két primer HIV-1 izolátum ellen, és dózis-függõ módon gátolták két HIV-2 és két SIV törzs replikációját is. A chemokin keverék hatásával azonos mértékû gátlást értek el az FC36.22 sejtvonal felülúszójával is. Ezzel ellentétben sem a chemokinek, sem az FC36.22 sejtvonal szupernatánsa nem gátolta sem a humán herpesvírus 6-os vagy 7-es típusának, sem pedig a HTLV I-nek a replikációját.
Azt is bizonyították a szerzõk, hogy a RANTES, a MIP-1a és a MIP-1b HIV-1-SF hatása nem a sejtproliferáció gátlásának az eredménye, a vizsgált chemokinek még a legmagasabb dózisban sem gátolták, vagy csak minimális mértékben gátolták a phytohaemagglutininnel vagy az OKT3 j. monoklonális antitestekkel stimulált perifériás vér mononuclearis sejtek proliferációját.

Ezek a vizsgálatok arra mutatnak, hogy a CD8+ T sejtek HIV-SF hatása elsõsorban, vagy teljes egészében három kis molekulatömegû chemokinnak, a RANTES-nak, a MIP-1a-nak és a MIP-1b -nak tulajdonítható.

Az eredmények klinikai jelentõségének tisztázásához természetesen további vizsgálatok szükségesek. Meg kell határozni, hogy a HIV-betegség lassabb progressziója együtt jár-e ezeknek a chemokineknek a magas koncentrációjával a betegek vérében. Elvileg a chemokinek maghatározása útján mérni lehet a kísérleti vakcinák protektív hatását is. A HIV-szuppresszor chemokinek felfedezése (l. az elõzõ cikket is) új, hatékony terápiás eljárások kidolgozását ígéri.

A Ritonavir, egy HIV proteáz-inhibitor alkalmazása a HIV-1 infekció kezelésére. Elõzetes vizsgálat

Cikk: Markowitz, M. és mtsai. - New Engl. J. Med. 333, 1534, 1995.

Szerzõk I./II. fázisú klinikai vizsgálatot végeztek a Ritonavir (l. elõzõ cikk) biztonságosságának és hatékonyságának tanulmányozása céljából. Olyan, az USA öt egészségügyi intézményében kezelt HIV-fertõzötteket vontak be a vizsgálatba, akiknek a vérében a branched-chain DNS jel-amplifikációs módszerrel legalább 25.000 kópia HIV-RNS-t mértek ml-enként és akiknek CD4+ sejtszáma 50-500/ml volt. A Ritonavir terápia megindítása elõtt a betegeknél az egyéb antiretroviralis kezelést abbahagyták és a vizsgálat folyamán sem kaptak a betegek más terápiát a PcP profilaxison kívül.

Maga a vizsgálat két fázisból állt. Az elsõ, placebóval kontrollált, randomizált fázis négy hétig tartott, a második fázis pedig, amelyben már minden beteg Ritonavirt kapott, 8 hétig. A vizsgálatban résztvevõ betegeket két csoportba osztották. Az elsõ csoport betegei napi 3x200=600 mg (n=11) vagy 3x300=900 mg (n=10) Ritonavirt illetve placebót (n=10) kaptak. A második csoport betegei közül tíz napi 4x200=800 mg, 10 beteg 4x300=1200 mg Ritonavirt, 11 beteg pedig placebót kapott. Az elsõ fázis végén a csoportok placebóval kezelt betegeit randomizált módon a csoportban eddig használt Ritonavir dózisok egyikével kezelték tovább. A 12. hét után, a betegeknek felajánlották a Ritonavir terápia tovább folytatását. Az eredményeket a CD4+ sejtszám meghatározásával és branched-chain DNS-assay-vel végzett HIV-1 RNS mérés útján ellenõrizték. 20 betegben a standard branched DNS-assay (melynek kimutatási határa 10.000 HIV-1 RNS kópia/ml) mellett az eljárásnak egy érzékenyített, ml-enként már 400 kópia HIV-1 RNS-t is detektáló változatával is elvégezték a meghatározást.

Eredmények:
A vizsgálatban 62 beteg vett részt. A placebóval, illetve a Ritonavir különbözõ dózisaival kezelt betegek alcsoportjai klinikai és laboratóriumi paramétereikben nem különböztek egymástól. Az elsõ fázist 55, a másodikat 52 beteg esetében tudták befejezni.

Mind a négy terápiás alcsoportban statisztikailag szignifikáns (p< 0.001) mértékben csökkent a plazma viraemia, a placebo csoportban szignifikáns változás nem következett be. A 15. napra a kiinduló értékhez képest 7-25-öd részére csökkent a plazma HIV-1 RNS szint a standard branched-chain assay-vel mérve, és még az elsõ, négyhetes fázis végén is átlagosan 6,8-ad része volt a kiinduló értéknek a viraemia. Ezután fokozatos emelkedés volt észlelhetõ, de még a 12. hét végén is valamennyi terápiás csoportban 3-szor alacsonyabb volt az RNS szint, mint a kiinduló érték. Mivel ebben az idõszakban a betegek 38%-ában a stan-dard branched-chain DNS-assay kimutatási határánál alacsonyabb értékeket kaptak, valószínûnek látszott, hogy az eljárás alulértékeli a csökkenés mértékét. Ezért 20 betegnél az érzékenyített eljárással is elvégezték a meghatározást. Ezzel a módszerrel a maximális RNS csökkenést a kiinduló értékhez hasonlítva 50-szeresnek, a tartós, a 12. héten mért csökkenést pedig 12,5-szeresnek mérték, és a tartós hatás mértéke egyenes arányosságot mutatott az alkalmazott gyógyszer dózissal. Néhány betegnél folytatták a kezelést a 12. hét után is. Négy beteg napi 1200 mg dózisban kapta a Ritonavirt, közülük kettõben több, mint 8 hónapig fennállt az igen alacsony, a kiinduló értéknél 100-szor alacsonyabb HIV-1 RNS szint, és e betegek vérébõl már 3-6 hónapos Ritonavir terápia után sem volt a HIV-1 izolálható.

A CD4+ sejtszám emelkedett a Ritonavir kezelés hatására. Az elsõ négy hetes fázis során 74 sejt/m l-es medián növekedést észleltek, mely a 12. hét végére is megmaradt (83 sejt/m l a kiinduló értékhez képest). A gyógyszer dózisa és a CD4+ sejtszám változások között nem találtak összefüggést, minden terápiás csoportban azonban csak azoknál a betegeknél volt tartós a CD4+ sejtszám emelkedés, akiknél hosszú ideig tartó anti-viralis hatást is észleltek.

Mellékhatások a betegek többségében megfigyelhetõk voltak, hasmenés, fejfájás, hányinger, gyengeség, száj körüli paresztézia és ízlelési zavarok voltak a leggyakoribb panaszok. A mellékhatások általában enyhék és reverzibilisek voltak, csak 3 betegnél kellett miattuk a Ritonavir kezelést félbeszakítani. A laboratóriumi tünetek közül a terápiás csoportokban a triglicerid szint jelentõs mértékû, átlagosan kétszeresére való emelkedése volt a legjellemzõbb.

A farmakokinetikai mérések szerint a szer plazmakoncentrációja fokozatosan csökkent a kezelés során; ennek okát nem ismerik.

Megbeszélés:
A Ritonavir szignifikánsan csökkentette a HIV-1 RNS szintet a kezelt betegek vérében. Az észlelt, maximálisan 50-szeres csökkenés hasonló mértékû ahhoz, amelyet egy másik proteáz-gátló szer, az MK-639, illetve a kombinált zidovudine + lamivudine kezelés során mértek. A különbözõ RT-gátló szerekkel végzett monoterápia során csak 5-30-szoros csökkenést észleltek, így szerzõk véleménye szerint a Ritonavir egyike az eddig kifejlesztett leghatékonyabb antiretrovirális szereknek.

Azonban - hasonlóan a más monoterápiaként vagy kombinációban alkalmazott antiretrovirális szerekhez - az RNS szintben észlelt maximális mértékû csökkenés nem volt tartós, a 12. hét végére az RNS szint ismét emelkedni kezdett, azonban (elsõsorban a nagyobb Ritonavir dózisokkal kezelt betegek esetében) a kezelés végén is mélyen a kiinduló érték alatt maradt. Szerzõk valószínûnek tartják, hogy a Ritonavir antivirális hatásának gyengülése a gyógyszer iránt rezisztens mutánsok megjelenésének tulajdonítható. Elsõsorban azoktól a betegektõl tudtak rezisztens genotípusú törzseket izolálni, akiknél a kezelés folyamán a HIV-1 RNS szint visszaállt az eredeti szintre. Ezzel ellentétben, néhány beteg esetében igen tartós antiretrovirális hatást észleltek.

A HIV-1 RNS szint csökkenésével párhuzamosan jelentõs mértékû, csaknem 100 sejt/m l-es CD4+ sejtszám növekedés következett be, amely, szerzõk szerint nagyobb fokú annál, mint amelyet eddig bármely más HIV-ellenes szerrel végzett monoterápia során észleltek. Még lényegesebb az a megfigyelés, hogy a CD4+ sejtszám növekedése csak azokban a betegekben volt tartós, akiknél a plazma viraemia alacsony szintje is hosszú ideig fennmaradt. A tartós CD4+ sejtszám emelkedés klinikai jelentõségét azonban még tisztázni kell.

A Ritonavir hatékonysága és az a tény, hogy toxikus hatásai különbözõek az eddig használt szerek mellékhatásaitól, ideális szerré tehetik a Ritonavirt az RT-gátlószerekkel való kombinációs kezelésre. A leghatékonyabb kombinációk kidolgozása a további kutatások feladata lesz.

A Ritonavir, egy HIV-proteáz-inhibitor biztonságosságának, farmakokinetikájának és hatékonyságának rövidtávú vizsgálata

Cikk: Danner S.A. és mtsai. - New Engl. J. Med. 333, 1528, 1995.

A HIV-fertõzés antiviralis kezelésére eddig használt reverz transzkriptáz inhibitor szerek alkalmazását korlátozza toxicitásuk és a terápia során velük szemben kifejlõdõ rezisztencia. A HIV másik fontos enzime a proteáz, amely a gag és a pol gének termékeibõl képzõdõ hosszú prekurzor poliprotein láncot core fehérjékre és különbözõ enzimekre (proteáz, integráz) hasítja el. Ha ez a hasítás nem következik be, akkor nem-fertõzõ virionok keletkeznek. Ezért érdemesnek látszott olyan vegyületeket elõállítani, amelyek gátolni képesek a HIV-1 proteáz enzimjét.

Több, in vitro hatékony anti-proteáz szert is kifejlesztettek. In vivo alkalmazhatóságukat azonban két tényezõ is gátolja. Az egyik igen erõs kötõdésük a plazma fehérjékhez, a másik pedig rossz felszívódásuk a gyomor-bélcsatornából. Az elõbbi tényezõ az alkalmazandó dózis emelését teszi szükségessé (Az in vitro retroviralis hatás szérum jelenlétében történõ titrálásával a szükséges adag meghatározható). Újabban sikerült olyan anti-proteáz szereket kifejleszteni, amelyek jól felszívódnak és így orálisan adagolhatók. Ilyen szer a szerzõk és más munkacsoportok (l. következõ cikket) által kipróbált, az Abbott cég által elõállított, korábban ABT-538-nak nevezett Ritonavir.

A vizsgálatot 10 egészségügyi intézményben végezték párhuzamosan Európában és Ausztráliában. A kezelt egyének 18 évnél idõsebb HIV fertõzöttek voltak, akiknek CD4+ sejtszáma 50/m l-nél magasabb volt, és plazmájukban legalább 10 pg/ml koncentrációban volt jelen a p24 antigén. A betegeket más HIV-1 proteáz inhibitor szerekkel még nem kezelték.

Összesen 84 betegen végezték el a vizsgálatot, akiket két csoportba osztottak. Az elsõ csoport betegei véletlenszerûen kiválasztva, naponta kétszer 300 mg=600 mg (n=13), vagy naponta kétszer 400 mg=800 mg (n=13) Ritonavirt, illetve placebót (n=13) kaptak. Miután meggyõzõdtek arról, hogy az elsõ csoport betegeiben súlyos mellékhatások nem jelentkeztek, elindították a második betegcsoport kezelését. E csoportban 15-15 beteg, naponta kétszer 500 mg=1000 mg, ill. 2x600 mg=1200 mg Ritonavirt kapott, illetve placebo kezelésben részesült. A vizsgálatnak ez a fázisa négy hétig tartott. Ezután valamennyi betegnek felajánlották a második, fenntartó dózissal végzett fázisban való részvételt. Az elsõ fázisban Ritonavirrel kezeltek tovább folytatták a terápiát az eredeti dózisban, a placebóval kezeltek pedig a csoportjukban alkalmazott gátlószer dózis egyikét vagy másikát kapták, véletlenszerûen kiválasztva.

Eredmények:
A vizsgálat elsõ, placebóval kontrollált, négy hétig tartó fázisában 84 beteg vett részt, 39 az elsõ, 44 pedig a második csoportban. A négy terápiás és a két placebo alcsoport között demográfiai jellemzõkben, a HIV fertõzés rizikófaktoraiban és az általános klinikai állapotot tükrözõ Karnofsky-indexben nem volt jelentõs különbség. Mindegyik alcsoportban a betegek 60-85%-át kezelték korábban más antiretroviralis szerekkel. A terápia hatásosságát, az un. branched-chain (elágazó láncú) DNS assay-vel (l. AIDS Híradó 9/1 szám) mért HIV-1 RNS koncentráció, a p24 antigén szint és a CD4+ sejtszám alakulása alapján ítélték meg.

Mind a négy Ritonavir alcsoportban (600, 800, 1000 és 1200 mg) csökkent a vírus RNS és a p24 antigén-szint, és ez a csökkenés a teljes négyhetes periódus során fennmaradt. Kéthetes kezelés után (a 600 mg-os alcsoport kivételével) szignifikáns CD4+ sejtszám emelkedést észleltek, amely még e kezelési fázis végén is szignifikánsan magasabbnak bizonyult a placebo csoportban mértnél. Az emelkedés az alacsony (100 sejt/m l) CD4+ sejtszámú betegek esetében is létrejött: 22 betegnél több mint 100 sejt/m l, közülük pedig 8-nál több mint 200 sejt/m l CD4+ sejtszám emelkedés következett be.

A farmakokinetikai vizsgálatok szerint az elért maximális Ritonavir plazmakoncentráció függött az alkalmazott dózistól, kezdetben mind a négy terápiás alcsoportban a szer plazmakoncentrációja meghaladta a 2,1 m g/ml-t, a plazmafehérjék jelenlétében mért 90%-os in vitro gátlást okozó koncentrációt.

A fenntartó fázisban az eredeti 84 beteg közül 76 vett részt. Az eredményeket a kipróbálás (az elsõ fázis kezdetétõl számított) 32. hetéig értékelték. A HIV-1 RNS koncentrációja a 4. hét végén a négy terápiás alcsoportban 6-13-szor volt alacsonyabb az eredeti értéknél. A 600 és 800 mg-os alcsoportokban a HIV-1 RNS szintek már a 16. héten visszatértek az eredeti szintre. Az 1000 és 1200 mg-os dózisok hatása azonban tartósabbnak bizonyult, az 1200 mg/nap dózissal kezelt betegekben még a 32. héten is átlagosan 6,5-szer volt alacsonyabb az RNS szint a kiinduló értéknél.

Két résztvevõ központban a branched-chain DNS assay-nél érzékenyebb kvantitatív PCR-assay-vel is elvégezték a méréseket 17 beteg plazmamintáiban. Az eredmények arra mutattak, hogy a branched-DNS assay-vel végzett meghatározás alapján a szer hatását alulbecsülték, az érzékenyebb eljárással maximálisan 23-323-szoros (átlagosan 87-szeres) csökkenés következett be az RNS koncentrációban.

A HIV-1 RNS értékekhez hasonló, de ellenkezõ irányú változásokat észleltek a CD4+ sejtszámban. Míg a 600 mg/nap és a 800 mg/nap dózisokkal kezelt betegekben már a terápia 24. hetére az alapértékekre tért vissza a CD4+ sejtszám, addig az 1200 mg/nap dózissal kezelt betegekben a 32. héten is átlagosan 230 sejt/m l-el magasabb volt a CD4+ sejtszám kiinduló értékénél.

A farmakokinetikai meghatározások szerint a plazmakoncentráció csak a két magasabb dózissal kezelt csoportban haladta meg a vizsgálat végén a 90%-os gátló dózist.

Mellékhatások csaknem minden betegben, a legmagasabb dózisban kezelteknek pedig 100%-ban kifejlõdtek. A leggyakoribb panaszok a hányinger és a száj körüli paresztézia voltak. A laboratóriumi paraméterek közül a májenzim értékek emelkedése elsõsorban az elsõ fázisra volt a jellemzõ, a fenntartó fázisban csak néhány esetben volt kimutatható. Tartósnak bizonyult azonban a szérum koleszterin átlagosan 30-40%-os, és a triglicerid szintek 200-300%-os emelkedése.

Megbeszélés:
A Ritonavir hatására bekövetkezõ igen erõs HIV-RNS szint csökkenés (az érzékenyebb módszerrel mérve csaknem századrészére csökkent az RNS szint a kiinduló értékhez képest) nagyobb mértékû, mint amelyet eddig az RT-inhibitorokkal vagy más proteáz inhibitorokkal végzett monoterápia során észleltek. Igen lényeges, hogy az elért hatás annál nagyobb volt, minél nagyobb dózisban alkalmazták a Ritonavirt. A napi 1200 mg-os dózissal tartós hatást sikerült elérni, még több, mint fél évvel a kezelés elkezdése után is hatszor alacsonyabb volt a HIV-1 RNS szint és csaknem 250 sejt/m l-el magasabb volt a CD4+ sejtszám, mint az ugyanezekben a betegekben a kezelés elõtt mért értékek. Ebben a csoportban a kezelés során mért minimális Ritonavir-koncentráció is meghaladta a 90%-os gátló dózist.

A hatás azonban még a legmagasabb dózis adásakor sem volt egyenletes. A terápia 12.-16. hete után az antiviralis aktivitás gyengülése volt észlelhetõ. Ez a jelenség hasonló ahhoz, mint melyet az AZT monoterápia 4.-10. hete, illetve az AZT+3TC (lamivudine) kombinált kezelés 12. hete után észleltek. Egy másik proteáz inhibitor, az MK-539 esetében bizonyították, hogy az antiretrovirális hatás eltûnése rezisztens törzsek kifejlõdésének volt tulajdonítható. Valószínûnek látszik, hogy ugyanez a helyzet a Ritonavir kezelés esetében is, azonban úgy tûnik, hogy a magasabb dózisokkal való kezelés hatásosan késlelteti a rezisztencia kialakulását.

A vizsgálat során igen erõs, negatív korrelációt észleltek a HIV-1 RNS szintek és a CD4+ sejtszám alakulása között. Ezek az adatok újabb bizonyítékot szolgáltatnak Wei és mtsai. illetve Ho és mtsai. (l. AIDS Híradó 9/1 szám) elméletének, mely szerint a CD4+ sejtszám csökkenése e sejtek HIV-1-el való fertõzésének direkt vagy indirekt következménye.

A Ritonavir kezelés mellékhatásai igen gyakoriak, azonban aránylag enyhék voltak, csak négy beteg esetében tették szükségessé a terápia megszakítását. A laboratóriumi és a klinikai adatok azonban, arra mutattak, hogy a szer 1200 mg-os napi adagja megközelíti a maximálisan tolerálható dózist.

A jelen vizsgálatban kapott eredményeket szerzõk biztatónak ítélik, bár még nem ismeretes, hogy a viraemia tartós csökkenése és a CD4+ sejtszám tartós emelkedése klinikai haszonnal is együtt jár-e? Mindenképpen indokoltnak látszik olyan vizsgálatok elvégzése, amelyek során a Ritonavirt más proteáz inhibitorokkal és RT-inhibitorokkal kombinálva próbálják ki.

A fertőző betegségek és a rosszindulatú daganatok előfordulásának változásai a HIV-infekcióban meghalt személyek között az Egyesült Államokban 1987 és 1992 között

Cikk: Selik R.M. és mtsai - Ann. Intern. Med. 123, 933, 1995.

A HIV-infekció által okozott immundeficiencia következtében különbözõ fertõzõ betegségek és rosszindulatú daganatok fejlõdnek ki. E másodlagos megbetegedések által okozott halálozási arányok változásai tükrözhetik az e betegségek megelõzésére és kezelésére alkalmazott eljárások hatékonyságát. Az ilyen analízis segítségével meg lehet határozni azt is, hogy mely betegségek esetében van szükség a prevenció és a terápia további javítására.

Szerzõk a halotti bizonyítványokból származó elektronikusan regisztrált halálozási adatok elemzésével vizsgálták meg a HIV-asszociált betegségek okozta mortalitást. A Nemzeti Egészségügyi Statisztikai Központban (National Center for Health Statistics) regisztrált mortalitási adatbázist használták erre a célra. Az elemzést azoknak a személyeknek az adatai alapján végezték el, akiknél a halálokként feltûntetett alapbetegség a HIV-infekció volt, és emellett másodlagos halálokként más, a HIV-fertõzéssel összefüggésbe hozható megbetegedés is fel volt tüntetve. Csak azokat a megbetegedéseket vették figyelembe, amelyek legalább 1%-ban elõfordultak azalatt a hat éves periódus alatt, amelyre az elemzés kiterjedt.

Eredmények
1987 és 1992 között 140 461 esetben tüntették fel a halált okozó alapbetegségnek a HIV-infekciót. Közülük 104 831 esetben (75%) szerepelt másodlagos betegség is a halotti bizonyítványon. Noha a halálozás természetesen növekedett a vizsgálati periódus során (az 1987 évi 10 001-rõl az 1992 évi 24 230-ra), a 75%-os arány nem változott. Az egyes betegségek által okozott halálozási arány számításakor a nevezõben ezért azoknak az egyéneknek az összesített száma szerepelt, akiknek a halotti

bizonyítványán másodlagos betegséget is feltüntettek. Az esetek 60%-ában egy, 19%-ában két, 6%-ában pedig három-nyolc ilyen infekció vagy rosszindulatú daganat szerepelt. Összesen 12 féle infekció és kétféle malignus tumor volt feltüntetve másodlagos halálok-ként az eseteknek legalább 1%-ában.

1987 és 1992 között három betegség (Pneumocystis carinii pneumonia (PcP), cryptococcosis és candidiasis) elõfordulási gyakorisága szignifikánsan csökkent. Nyolc betegség (nem tbc-s mycobacteriosis, CMV-betegség, bacterialis septicaemia, diffuz non-Hodgkin lymphoma, tuberculosis, progressziv multifocalis encephalopathia, bacterialis pneumonia és cryptosporidiasis vagy isosporiasis) esetében szignifikáns növekedést észleltek a másodlagos halálokként való elõfordulásban. Három betegség (Kaposi sarcoma, toxoplasmosis és nem-identifikált microorganizmus által elõidézett pneumonia) elõfordulásában a 6 éves periódus során nem észleltek szignifikáns változást.

A bekövetkezett változások eredményeképpen a halálokok rangsora is jelentõsen különbözött egymástól 1987-ben és 1992-ben. Míg a vizsgált periódus elején a PcP volt a kiemelkedõ gyakoriságú másodlagos halálok, addig 1992-ben az elsõ helyre a nem-identifikált kórokozó által elõidézett pneumonia került, a PcP a második helyre szorult vissza. Hasonló változások voltak észlelhetõk más betegségek esetében is, pl. a nem tbc-s mycobacteriosis a hatodikról a harmadik helyre került, míg a cryptococcosis a hatodik helyrõl a kilencedikre esett vissza.

Nem találtak különbséget a másodlagos halálokok elõfordulási gyakoriságának változásaiban a feketék és fehérek, illetve a férfiak és a nõk között.

Megbeszélés
A legjelentõsebb változás a vizsgált idõszakban a PcP esetében volt észlelhetõ, amely a HIV-fertõzésben meghaltak másodlagos betegségeként 1987-ben az esetek közel egyharmadában szerepelt, 1992-re azonban ez lecsökkent a betegek kb. egyhetedére. Hasonló adatokat kaptak mások is az AIDS-es betegek, ill. a HIV-fertõzöttek longitudinálisan követett csoportjaiban végzett megfigyelések során. A csökkenés feltehetõen két tényezõnek tulajdonítható:

1) a kemoprofilaxis egyre terjedõ alkalmazásának és
2) annak, hogy a PcP-s betegek hosszabb ideig élnek a betegség diagnosztikájának és terápiájának tökéletesedése következtében. Mindezek ellenére a PcP még ma is a HIV-fertõzött egyének egy jelentõs hányadának a halálozásáért felelõs. Ennek oka részint az, hogy a betegek késõn fordulnak orvoshoz, akkor, amikor a PcP már teljesen kifejlõdött, részben pedig az, hogy a PcP a profilaxis ellenére is kialakulhat, különösen nagyfokú immunhiány fennállása esetén. Csökkenést észleltek a szerzõk a vizsgált periódusban a cryptococcosis és a candidiasis elõfordulásában is, ez valószínûleg az új gombaellenes szerek, pl. a fluconazole preventív és terápiás alkalmazásának tulajdonítható.

A PcP által okozott halálozás arányának drámai csökkenése azt eredményezi, hogy a többi halálok gyakorisága szignifikánsan meg kell emelkedjen, amennyiben e betegségek elõfordulásában nem következnek be változások a vizsgált idõszakban. Tehát, ha egy másodlagos megbetegedés elõfordulási gyakorisága nem nõtt, ez indirekt módon arra utal, hogy elõfordulása valóban csökkent a vizsgálati periódus során. Ilyen betegség a toxoplasmosis, a Kaposi sarcoma és a nem-identifikált kórokú pneumonia. A toxoplasmosis esetében észlelt hatás valószínûleg a PcP profilaxis elterjedésének tulajdonítható, amely a toxoplasma kifejlõdését is akadályozza. A Kaposi sarcoma által okozott halálozás relatív csökkenése részint annak a következménye, hogy a homoszexuálisok arányszáma csökkent a fertõzöttek között (a KS elsõsorban a homoszexuális HIV-fertõzöttek betegsége), részint pedig annak, hogy a homoszexuális AIDS-esek között is csökkent a KS elõfordulása.

A nem identifikált kórokú pneumoniákat különbözõ mikroorganizmusok okozhatják, így maga a Pneumocystis carinii is. Az egyéb kórokozók által okozott halálozás valószínûleg nõtt, a Pneumocystis által elõidézett csökkent, így alakult ki valószínûleg az észlelt stabil gyakoriság. Mindenesetre a nem-identifikált kórokú pneumonia 1992-re a HIV-fertõzések vezetõ másodlagos halálokává vált, mely a betegek egyötödének halálozásáért volt felelõs. Ezért igen lényeges a kórokozók identifikálására szolgáló és a terápiás módszerek fejlesztése ennek az entitásnak az esetében, mivel ezzel a HIV-fertõzöttek túlélése jelentõs mértékben növelhetõ lenne.

A legfontosabb két tanulság, amelyet szerzõk vizsgálataikból levonnak, a következõ:
1) Mivel igen sok, a HIV-fertõzöttek másodlagos halálokaként szereplõ opportunista infekció prevenciós és kezelési eljárásai rendelkezésre állnak, a HIV fertõzöttek érdeke az, hogy fertõzöttségük minél hamarabb felismerésre kerüljön és így lehetõ leghamarabb részesüljenek a megfelelõ orvosi ellátásban.

2) Azzal párhuzamosan, ahogy egyes betegségek arányszáma csökken, más megbetegedések válnak gyakori halálokká. A kutatást e betegségek megelõzési és terápiás eljárásainak fejlesztésére kell koncentrálni.

A génekben rejlik a HIV-fertőzés iránti rezisztencia

Cikk: Fauci A.S. - Nature Medicine 2, 966, 1996.

Két olyan közlemény látott napvilágot a közelmúltban, amelyek arra mutatnak, hogy egy eddig fel nem ismert genetikus faktor jelentõs szerepet játszik a HIV-infekció iránti érzékenységben. Az elsõ cikk (Liu et al. Cell, 86, 367, 1996) szerzõi két, a HIV fertõzésnek ismételten kitett, de szeronegativnak maradt egyénben végzett vizsgálataikról számolnak be. Szerzõk igazolták, hogy mindkét egyén homozigóta az un. CCR-5 receptor egy defektív alleljére. A defektív allel által kódolt fehérje a normálisnál lényegesen rövidebb, nem mutatható ki a sejtfelszínen, és így recetorként sem képes funkcionálni. A CCR-5 a fusinhoz (l. AH.10/3) hasonló ko-receptor, melynek jelenléte a CD4 mellett feltétlenül szükséges ahhoz, hogy a HIV-1 törzsek egyik nagy csoportja, az un. macrophag-tropikus törzsek a sejtekbe bejussanak. A HIV-1 törzsek másik nagy csoportja, az un. T-sejtekhez adaptálódott törzsek esetében ezt a szerepet a fusin tölti be. A CCR-5 jelentõségét a HIV fertõzésben öt olyan közlemény igazolta, amelyek ez év nyarán, igen rövid idõszakon belül követve egymást jelentek meg (Alkhatib et al., Science 272, 1955, Choe et al., Cell 85, 1135, Deng et al., Nature 381, 661, Doranz et al., Cell, 85, 1149, Dragic et al., Nature 381, 667). A tünetmentes szak során a betegekben a macrophag tropikus törzsek dominálnak, és valószínûleg elsõsorban ezek a törzsek képesek arra, hogy a HIV-fertõzést az egyik egyénrõl a másikra átvigyék.

Az a géndefektus, amelyrõl elõször Liu és mtsai majd röviddel ezt követõen Samson és mtsai (Nature 382, 722) számoltak be, az USA nyugat-európai eredetû, kaukázusi populációjában heterozigota formában kb. 20%-ban fordul elõ, a homozigóták arányszáma kb. 1%. Ezzel ellentétben az afro-amerikaiakban és a japán eredetûek között a defektus extrém módon ritka. Samson és mtsai összehasonlították a defektív CCR-5 mutánst hordozók arányszámát a HIV-fertõzött és nem fertõzött egyénekben. A defektív allel szignifikánsan (P< 0.0005) ritkábban fordult elõ a HIV-szeropozitív (5,4%), mint a HIV-szeronegatív (9,2%) egyénekben. Homozigótát a 723 HIV-fertõzött egyén között egyet sem találtak, míg a 704 vizsgált HIV-szeronegatív egyén 1%-a hordozta homozigota formában a CCR-5 defektust. Szignifikánsan ritkább (p= 0.012) volt a heterozigota defektus is a HIV-szeropozitivok (10.8%), mint a HIV-szeronegativok (16.2%) között. A homozigota CCR-5 defektust hordozók perifériás vér mononuclearis sejtjeit macrophag tropikus HIV-1 törzsekkel egyáltalán nem, míg T-sejt tropikus törzsekkel normális mértékben lehetett fertõzni. A heterozigotákból származó sejtek macrophag tropikus törzsekkel való fertõzhetõsége a nem-hordozók és a homozigóták között volt.

Ezek az eredmények arra mutatnak, hogy a CCR-5 defektusra homozigota egyének rezisztensek a macrophag tropikus HIV-1 törzsekkel való infekcióval szemben. Az, hogy a populációs adatok tanúsága szerint a HIV-fertõzöttek között ilyen homozigóták nem fordulnak elõ, valószínûsíti, hogy valóban a macrophag-tropikus törzsek viszik át a HIV-fertõzést az egyik egyénrõl a másikra. Az összefoglaló cikk szerzõje, Fauci szükségesnek tartja ezzel kapcsolatban annak a vizsgálatát, hogy a nemi szervek, illetve a végbél nyálkahártyáján jelenlévõ HIV-vel fertõzhetõ sejtek milyen ko-receptort (fusint, CCR-5-öt vagy esetleg mindkettõt) hor-doznak. Nehezen érthetõ ugyanis, hogy a T-sejtekhez adaptálódott HIV-1 törzsek, amelyek dominálnak a HIV-betegség késõi stádiumában, miért nem fertõzik meg a CCR-5 receptorra deficiens, de normál mennyiségû fusint hordozó sejteket. Fauci feltétlenül szükségesnek tartja a populációs vizsgálat megismétlését különbözõ rizikócsoportokba tartozó HIV-szeropozitivok nagy csoportjain, abból a célból, hogy kiderítsék: a heterozigóta CCR-5 deficiencia e csoportokban is ritkábban fordul-e elõ a HIV-szeronegativokhoz képest.

A kapott eredmények, és az, hogy még a homozigóta CCR-5 defektus sem rontja a hordozók egészségi állapotát, megalapozottá teszi azt a reményt, hogy a CCR-5 receptor peptidekkel, antitestekkel vagy gyógyszerekkel történõ blokkolása a sejtek HIV-1 fertõzése megakadályozása céljából nem jár jelentõs toxicitással.

A lorivide, lamivudine és zidovudine hármas kombinációjával HIV fertőzött betegekben végzett előzetes vizsgálat virológiai és immunológiai analízise

Cikk: Staszewski S és mtsai - AIDS, 10, F1, 1996.

Az európai (német, belga és angol) klinikusok és kutatók által végzett vizsgálat során elõször értékelték egy nem nucleoside természetû reverz transzkriptáz (RT) inhibitor, a loviride, egy nucleoside analóg RT inhibitor, a lamivudine (3TC) és a zidovudine (AZT) hármas kombinációjának hatékonyságát. A hármas kombinációt a loviride + AZT kettõs kombinációjával hasonlították össze.

A vizsgálatot 10-20 hármas, ill. kettes kombinációval kezelt betegen hajtották végre. A kezelést 24 héten át végezték, ezt egyes betegekben még további 12 héten át folytatták. A betegek elõrehaladott HIV betegségben szenvedtek. 8/10 ill. 7/10 beteg a két csoportból már korábban is részesült antiretrovirális kezelésben, medián CD4 sejtszámuk 154, ill. 91,5 volt. A kezelés kezdete elõtt minden beteg vérében kimutatható volt p24 antigén.

Eredmények
Mind a 20 beteg folyamatos kezelést kapott 24 héten át. A hármas kombinációs terápia napi 3x100 mg loviride-ból, 2x300 mg 3TC-bõl és 600 mg AZT-bõl állt. A kettõs kombinációs kezelésben részesülõk ugyanebben a dózisban kapták a loviride-ot és az AZT-t. A betegeket egy hónapon át hetente, majd havonta vizsgálták és vettek tõlük vért az immunológiai és virológiai vizsgálatokra.

A CD4 sejtszám alakulásában jelentõs különbségek alakultak ki a két csoport között. A hármas kombinációval kezelt betegekben a CD4 sejtszám maximálisan 74%-al emelkedett a kiinduló értékhez képest, és még a hatodik hónap végén is 42%-al volt ennél magasabb. Ezzel ellentétben a loviride+AZT csoportban csak átmeneti és kisfokú változások következtek be a kezelés során.

A p24 antigén szint medián értéke mindkét csoportban csökkenést mutatott, az értékek azonban, egy kivételével minden vizsgálati idõpontban alacsonyabbak voltak a hármas, mint a kettõs kombinációval kezeltekben. Az elõbbi csoportban 6/10 betegben a p24 szint alacsony maradt a kezelési periódus végén is. Két beteg teljesen p24 negatívvá vált és negatív maradt a 36. hét végén végzett ellenõrzõ vizsgálat során is.

16 betegben elvégezték a HIV RNS PCR-el történõ kvantitatív meghatározását is, itt is lényegesen alacsonyabb értékeket mértek a hármas kombinációval kezelt betegek vérében. A hármas kombinációs terápiában részesülõ betegek többségében igazolni lehetett a 3TC kezelésre jellemzõ M184V mutáció bekövetkezését (l. elõzõ cikket is).

Mellékhatások 5, ill. 6 betegnél voltak észlelhetõk, közülük 3, ill. 4 volt súlyos, a kezelést azonban csak 2, a kettõs kombinációval kezelt betegnél kellett megszakítani.

Megbeszélés
A loviride+3TC hármas kombinációval végzett vizsgálat igazolta, hogy ennek a kombinációnak az immunológiai és virológiai hatékonysága lényegesen jobb, mint a csak loviride+AZT kettõs kombinációé. A különbség annak ellenére is megmutatkozott, hogy mindkét csoport betegei elõrehaladott HIV betegségben szenvedtek, többségük már részesült antiretrovirális kezelésben és a 3TC rezisztenciát jelzõ mutánsok a hármas kombinációval kezeltek többségében kimutathatóvá váltak a kezelés

során. Ez az eredmény arra mutat, hogy az M184V mutáció kialakulása in vivo is elõnyösen befolyásolja az egyéb antiretrovirális szerekkel végzett terápiás hatékonyságát (l. elõzõ cikket). Az eredmények bíztatóak és indokolttá teszik egy nagyobb multicentrikus vizsgálat elvégzését, amely már folyamatban van.

A primer HIV-fertőzés: Új orvosi szükséghelyzet?

Cikk: Jolles S és mtsai - Brit. Med. J. 312, 1243, 1996

A HIV-fertõzést ma még leggyakrabban csak évekkel a fertõzõdés után, az elsõ opportunista infekciók kialakulása idején ismerik fel. A frissen fertõzöttek jelentõs részében (homoszexuális férfiak esetében 53-93%-ban) kifejlõdik egy mononucleosisszerû primer tünetes HIV-fertõzés, amely változatos klinikai manifesztációi ellenére is ma már különálló klinikai entitásként különböztethetõ meg. A primer HIV-fertõzés felismerése lehetõvé teheti a HIV infekció diagnózisának korai felállítását, és ezáltal a korai terápiás beavatkozást is.

A primer HIV-fertõzés tünetei általában 1-2 hétig tartanak, bár néha hosszabb ideig is elhúzódhatnak. A tünetek négy csoportra oszthatók: 1) általános tünetek (láz, étvágytalanság, rossz közérzet, izom és izületi fájdalmak, lymphadonopathia, pharingitis) 2) Gastrointestinalis tünetek (fájdalmas nyelés, hasi fájdalmak, hányinger, hányás, hasmenés, nyelõcsõ fekélyek, hepatitis, gyomor-bélrendszeri vérzés) 3) Neurológiai tünetek (retroorbitalis fájdalom, fejfájás, meningitis, encephalitis, myelopathia, perifériás neuropathia, Guillain-Barré szerû szindróma) és 4) bõrgyógyászati tünetek (erythema-szerû macularis vagy papularis kiütések, orogenitalis fekélyek, oralis candidiasis). Ezek közül a legspecifikusabbnak a test felsõ részén megjelenõ maculopapularis kiütések, ill. a szájban és a nemi szerveken kialakuló nyálkahártya fekélyek tekinthetõk. Aránylag gyakori még a gastro-intestinalis szindróma, az encephalitis és a pneumonitis aránylag ritka. Mivel egyes betegekben már a primer HIV-fertõzés idején súlyos fokú immunszuppresszió alakulhat ki, már ebben az idõszakban is kifejlõdhetnek az AIDS-t definiáló betegségek , melyek természetesen megkönnyítik a HIV-infekció diagnózisának felállítását.

A primer HIV betegséget az EBV vagy CMV okozta mononucleosistól, a toxoplasmosistól, rubeolától, syphilistõl, a vírus hepatitisektõl, a disszeminált gonococcus fertõzésektõl, a herpes simplex infekciótól és az acut Crohn betegségtõl kell elkülöníteni. A mucocutan ulceratiók és a kiütés együttes elõfordulása esetén differenciáldiagnosztikai szempontból elsõsorban a syphilis jön szóba.

A primer HIV-fertõzés gyanúját laboratóriumi módszerekkel kell igazolni. Legkorábban a p24 antigén válik kimutathatóvá, majd rövid idõvel ezután az ELISA és Western blot módszerekkel detektálható antitestek is megjelennek. Ha mindezekkel a módszerekkel negatív eredményt kapnak, néhány nap múlva a vizsgálatot meg kell ismételni, és megkísérelhetõ a vírus közvetlen kimutatása is PCR reakcióval.

Legújabban merült fel annak a lehetõsége, hogy a ?szerokonverziós betegséget? minél korábban antiviralis gyógyszerekkel kezdjék el kezelni. Ezzel elvileg korlátozni lehet a vírusdisszeminációt és CD4 sejtszám korai csökkenését is. E kezeléssel a CD4 sejtszám további csökkenése a tünetmentes periódus során megelõzhetõ, vagy legalábbis lelassítható és a tünetmentes szakasz idõtartama meghosszabbítható lenne. A legújabb adatok szerint (l. AH 9/4 szám) az AZT kezelést az ilyen betegek jól tolerálják, a kezelés valóban lassítja a CD4 sejtszám csökkenését és csökkenti az enyhe opportunista infekciók korai kialakulásának kockázatát. Az egyre nagyobb számban rendelkezésre álló és egyre hatékonyabb gyógyszerek várhatóan lehetõvé teszik az ?üss erõsen és korán!? stratégiai alkalmazását. A kezelést azonnal el kell kezdeni, amikor a HIV-fertõzés diagnózisát felállították és legalább 6 hónapig folytatni kell.

A primer HIV fertõzéssel kapcsolatos ismereteink bõvülése három új lehetõséget nyit elõttünk.
1) A tünetek felismerése esetén lehetõvé válik a HIV infekció korai diagnosztizálása még az opportunista fertõzések kialakulása és az immunrendszer összeomlása elõtt.
2) A primer HIV fertõzés felismerése lehetõséget nyújt a korai tanácsadásra és nevelésre és ezáltal a HIV-átvitel gyakoriságának csökkentésére.
3) A korai antiviralis terápia lehetõvé teszi a mindenkor rendelkezésre álló leghatékonyabb szerek alkalmazását. Ennek a lehetõségnek a kihasználása csak akkor lehetséges, ha a HIV referencia központok egyre több információt gyûjtenek a primer HIV infekció klinikai manifesztációiról és ezeket az információkat széles körben el is terjesztik. Ezáltal lehetõvé válik a HIV infekció gyanújának korai felvetése. Ebben az esetben a gyanú igazolása vagy elvetése céljából végzett p24 és HIV szerológiai

vizsgálatok sürgõsségi, a terápia megindításához feltétlenül szükséges orvosi tevékenységgé válhatnak.

A pávián graft nem tapadt meg, de a beteg testsúlya gyarapszik

Cikk: Taylor R. - Nature Medicine, 2, 259, 1996.

1995 decemberében egy pittsburghi és San franciscoi kutatókból álló munkacsoport pávián csontvelõt transzplantált egy HIV seropozitív férfibe. A beteg ismert AIDS aktivista, így neve: Jeff Getty is nyilvánosságra került. Az eddigi eredmények (a cikk az újság 1996 márciusi számában jelent meg) szerint a beavatkozás nem gyakorolt káros hatást a betegre, az átültetés után klinikai javulás következett be, a beteg testsúlya gyarapodott és CD4 sejtszáma nõtt. Mindez annak ellenére következett be, hogy egy hónappal a beavatkozás után a legérzékenyebb módszerekkel sem lehetett a pávián csontvelõ megtapadásának egyetlen nyomát sem kimutatni a betegben. Nem lehet azonban kizárni, hogy késõbb, amikor az állati eredetû õssejtekbõl származó sejtek nagyobb mértékben felszaporodnak, a transzplantáció sikere is igazolható lesz. A kísérleti beavatkozás alapja az a megfigyelés volt, hogy a paviánok a HIV-1 fertõzésre nem érzékenyek, így remélhetõ volt, hogy a majom eredetû õssejtek utódai népesítik be a HIV fertõzöttek csontvelejét, akkor õk is rezisztenssé válnak a HIV fertõzés iránt. A pávián csontvelõ átültetését többen is hevesen ellenezték, két fõ ellenérvük volt. Az egyik az, hogy a beavatkozások, az emberre veszélyes majom retrovirusokat vihetnek át a recipiensre. Az eddigi vizsgálatok ezt Getty esetében nem igazolták, de ezeket még tovább folytatják. Az egészen más természetû második ellenérv az volt, hogy pávián kevés van, természetes környezetükben veszélyeztetettek, fogságban is nehezen szaporíthatók, így lehetetlen lenne a jövõben elegendõ állatot biztosítani a felmerülõ igények kielégítésére. Ez utóbbi probléma megoldására újabb kísérletek vannak elõkészületben. A páviánokat citokin kezelésnek vetik alá, hogy feldúsítsák vérükben az õssejtek koncentrációját és a beavatkozást az állatok vérével végzik el. Ehhez a páviánokat nem kell megölni, és egy majom vérével több embert is kezelni lehet.

A kutatók körében nagy vita alakult ki a pávián csontvelõ átültetésérõl, elsõsorban a majomvírusok emberre való átviteli veszélyével kapcsolatban. Egyenlõre azonban úgy látszik, hogy a kísérleti beavatkozást nem fogják betiltani.

A szexuális magatartás változásai és HIV infekciók csökkenése thaiföldi fiatal férfiak között

Cikk: Nelson, K. E. és mtsai. - New Engl. J. Med. 335, 297, 1996

Thaiföldön a HIV-járvány nem régen kezdõdött. 1988-ban vált nyilvánvalóvá, hogy a HIV-prevalencia drámai módon emelkedett az iv. kábítószerezõk között Bangkokban. Ekkor a kormány félévenként végzett surveillance vizsgálatot rendelt el, amelyet országszerte rendszeresen végeznek 1989 óta. Ennek során kiderült, hogy Thaiföld északi tartományaiban igen magas a HIV-prevalencia, különösen a prostituált nõk között. Válaszként ezekre az adatokra, a minisztérium egy 100%-os kondom-kampánynak nevezett programot indított el, melynek célja a biztonságosabb szex elterjesztése volt a bordélyházakban, és általában a fizetett szexet szolgáltatók körében. Ennek során kondomot osztottak szét a bordélyokban, intézkedéseket tettek, hogy minél több prostituált valóban be is tartsa az állandó kondomhasználat gyakorlatát. Ezzel párhuzamosan média-kampányt is indítottak a kondomhasználat propagálására.

Jelen vizsgálat célja e kampány hatásának a felmérése volt. Öt Észak-Thaiföldi katonai újonc csoportban végeztek párhuzamosan HIV-szerológiai és a szexuális magatartásra vonatkozó vizsgálatot 1991 és 1995 között. A Thai hadseregbe a behívás úgy történik, hogy minden 21 évet betöltõ férfinak jelentkezni kell a kiegészítõ parancsnokságon, ahol sorsolással döntik el, hogy behívják-e vagy nem. Mivel ennek során nem vesznek figyelembe kizáró okokat (pl. homoszexualitás, iv. kábítószer használat) az e vizsgálat során nyert adatok reprezentatívnak tekinthetõk Észak-Thaiföld fiatal férfilakosságára vonatkozóan.

A vizsgált egyéneknél ELISA módszerrel végezték a HIV antitest szûrést, melynek eredményét Western blot-al verifikálták. A fiatalokat egy civil kérdezõ biztos kérdezte ki. A kérdések a szociális és társadalmi helyzet mellett kiterjedtek a fiatal férfiak korábbi és friss (egy éven belüli) szexuális érintkezéseire nõkkel és férfiakkal, a kondom használatára, az orvosi anamnézisre, beleértve az eddig elõfordult nemibetegségeket, a korábbi mûtétekre és transzfúziókra, valamint a tetoválásra is. Természetesen rákérdeztek az intravénás és egyéb kábítószerek használatára, az alkoholfogyasztásra és a dohányzásra is.

Eredmények
Szerológiai vizsgálatot 6 (az 1991 májusában és novemberében, az 1993 májusában és novemberében, ill. az 1995 májusában és novemberében behívott) csoportban végeztek, melyek létszáma 745 és 935 között volt. Az utolsó csoport kivételével mindegyikben elvégezték a magatartásra vonatkozó felmérést is.

A fent felsorolt 6 csoportban a HIV prevalencia 10,4, 12,5, 12,3, 11,5, 6,7 és 6,8% volt, tehát 1993 és 1995 között a HIV-fertõzöttségi arány meredeken csökkent. Ezzel párhuzamosan csökkent a reaktív syphilis tesztek gyakorisága is (3,3%, 1,8% és 1,3% 1991-ben, 1993-ban és 1995-ben).

A szexuális magatartásban is igen jelentõs változásokat észleltek a vizsgált idõszak során. 1991 és 1995 között 7,7%-ról 12,7%-ra nõtt azok száma, akik behívásukig még egyáltalán nem éltek szexuális életet. 81,5%-ról 63,8%-ra csökkent azoknak a számaránya, akiknek valaha is volt prostituálttal dolga. Ennél lényegesen meredekebb (57,1%-ról 23,8%-ra) volt a csökkenés azoknak az arányában, akiknek a behívásukat megelõzõ évben volt prostituálttal szexuális kapcsolata. Az 1991-ben behívottaknak 61,0, az 1995-ös újoncoknak viszont már 92,8%-a használt kondomot akkor, amikor legutoljára prostituált szolgálatait vette igénybe. Nemibetegség az 1991-es újoncok 42,2, az 1995-ösöknek viszont már csak 15,7%-ának anamnézisében szerepelt. A nemibetegségek típusa a vizsgálat kikérdezéses jellege miatt nem volt pontosan megállapítható, azonban a nemi szervi fekéllyel járó betegségek arányszáma 1991 és 1995 között 19,5%-ról 3,4%-ra, a húgycsõ folyások elõfordulása pedig 36-ról 15%-ra csökkent.

A férfiakkal nemi életet folytatók arányszáma igen alacsony volt, de a vizsgált idõszak során emelkedett, 2,8%-ról 4,8%-ra. Az intravénás kábítószerezõk aránya is igen kicsiny volt, de szintén emelkedett 1,1%-ról 2,8%-ra.

Megvizsgálták azt is, hogy volt-e összefüggés a szexuális magatartás és a HIV-fertõzés kockázata között. A nemi élet 17 éves kor elõtt való elkezdése már az 1991-ben behívottak között is szignifikánsan, 1,82-szeresre emelte a HIV-infekció kockázatát, és ez a kockázat az 1995-ös újoncok között még magasabb, 3,34-szeres volt. A prostituáltakkal folytatott nemi érintkezés 1991-ben 10,5-szörös, 1995-ben 4,2-szeres HIV-fertõzöttségi kockázatot jelentett. Érdekes módon a kondom használata csak az 1991-es és 1993-as újoncoknál csökkentette szignifikánsan a HIV-infekciós rizikót, az 1995-ben behívottaknál inkább növelte, ekkor azonban már olyan kevés volt a kondomot nem használók aránya, hogy a vizsgálat nem volt értékelhetõ. Amint ez várható volt, minden csoportban jelentõs mértékben növelte a HIV-infekció kockázatát a nemibetegségek korábbi elõfordulása és az iv. droghasználat is.

Talán a legérdekesebb, a HIV-prevenciós kampány hatását legjobban mutató adatok abból az analízisbõl származtak, amelyben azt vizsgálták, hogy van-e összefüggés a HIV-prevalencia és a között, hogy az újoncok melyik évben kezdték el a fizetett szex igénybevételét. Rendkívül éles különbséget kaptak. Míg azoknak a férfiaknak, akik 1992-ben vagy korábban létesítettek elõször szexuális kapcsolatot prostituálttal 11,5%-a HIV-fertõzöttnek bizonyult, addig a között a 138 férfi közül, akik prostituáltat 1992 után kerestek fel elõször, csak 1 (0,7%) fertõzõdött meg. Ez a különbség érvényes volt az 1993-as és 1995-ös újoncokra is. Ez a változás nagyjából egybeesik a 100%-os kondom kampány kezdetével.

Megbeszélés
A vizsgálat reprezentatív jellege miatt sokkal alkalmasabb a Thaiföldön folytatott HIV-prevenciós kampányok hatásosságának felmérésére, mint az eddigi, bizonytalanabban értékelhetõ eljárásokkal folytatott vizsgálatok eredményei. A 21 éves korban végzett vizsgálat azért is elõnyös, mert ekkor még nem nagyon régen kezdték el a vizsgált egyének a nemi életet, és így ennek részleteire még pontosan vissza tudnak emlékezni.

A vizsgálat adatai arra mutatnak, hogy 1991 óta az Észak-Thaiföldön élõ serdülõ és fiatal felnõtt férfiak szexuális magatartása jelentõsen megváltozott. Drámai mértékben megnõtt azok arányszáma, akik a prostituáltakkal való nemi érintkezés során kondomot használnak. Ezzel párhuzamosan azok arányszáma is jelentõs mértékben, kevesebb, mint a felére csökkent, akik a behívásukat megelõzõ évben prostituáltat kerestek fel. Ennek szerzõk szerint a kampányok hatása mellett az is az oka lehet, hogy egyre többen találkoznak környezetükben AIDS-esekkel és lehetnek tanúi ezek szenvedéseinek. A szexuális magatartásbeli változások validitását megerõsíti a nemibetegségek elõfordulásának drámai csökkenése is a vizsgált idõszak során.

Rendkívül biztatónak tartják szerzõk azt az adatot, hogy a HIV-fertõzés kockázata igen jelentõsen, csaknem a tizedrészére csökkent az egész csoporthoz viszonyítva azoknál a férfiaknál, akik elõször csak 1993-ban vagy késõbb folytattak nemi érintkezést prostituálttal. Ez reményt ad arra, hogy a további években behívottaknál a HIV-prevalencia tovább csökken, ha a magatartás változások tartósaknak bizonyulnak.

A magatartás változásban nagy valószínûséggel a prostituáltakkal folytatott nemi érintkezések ritkulása és a kondomhasználat elterjedése volt a döntõ jelentõségû. Maguk a prostituáltak ugyanis Észak-Thaiföldön mai is jelentõs százalékban HIV-fertõzöttek. Több felmérés is tanúsítja, hogy Észak-Thaiföld bordélyházaiban a prostituált nõk között a HIV-prevalencia 50% vagy még ennél is magasabb. Ez a következõ tényezõkkel magyarázható: 1) A HIV-fertõzés kockázata ma is magas, hiszen általában éjszakánként 5-10 férfivendéget fogadnak e prostituáltak. Az is növeli a prostituáltak kockázatát, hogy az alacsony HIV-rizikójú kliensek nem keresik már fel õket, tehát a jelenlegi kliensek között nagyobb a HIV-fertõzöttek arányszáma. 2) Sok nõ még a 100%-os kondom-kampány kezdete elõtt fertõzõdött. 3) Bár az alkalmi kliensekkel e nõk csaknem mindig kondom védelmében közösülnek, a kondomhasználatra gyakran nem kerül sor, amikor a nemi érintkezés nem-fizetõ partnerrel vagy rendszeres klienssel történik. 4) A kondom-szakadás is legalább 4%-ban fordult elõ.

A 100%-os kondom-kampány sikere arra mutat, hogy a fertõzõdés valószínû helyére koncentrált intézkedések lényegesen hatékonyabbak a fejlõdõ országokban a HIV fertõzés prevenciójára, mint azok, amelyek a szexuális magatartás változásait kizárólag felvilágosítás és nevelés útján igyekeznek elérni. A Thaiföldi kampány ennél sokkal komplexebb volt. Minden egyes helyen, ahol pénzért szexuális szolgáltatást nyújtanak, biztosították a kondom-ellátást, bátorították, sõt kényszer intézkedésekkel is elõsegítették az óvszer használatát, és ezen felül fel is világosították a médián keresztül az embereket arról, hogy milyen szexuális viselkedési módok rejtik magukban a HIV-fertõzõdés kockázatát.

Szerzõk hangsúlyozzák, hogy a Thaiföldi típusú kampányok mellett számos más eszközzel is csökkenthetõ lesz majd a jövõben a HIV-infekció terjedése. Ilyenek pl. a biztonságos, hatékony és társadalmilag is elfogadható hüvelyi vírusgátló szerek, vagy a hatékony HIV-vakcinák kifejlesztése. Ezek azonban ma még kutatási stádiumban vannak. Szerzõk azonban remélik, hogy addig is amíg ezek a kutatások eredményt hoznak, az egészségügyet irányítók szerte a. világban tanulni fognak a Thaiföldi

kondom-használatot elterjesztõ kampány figyelemre méltó sikerébõl.

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 fertõzöttek vérplazmájában a HIV-1 RNS mérése utján határozzák meg, és ez a meny-nyiség szoros összefüggésben áll a HIV-1 szaporodásának mértékével a fertõzött egyénben. A HIV-1 RNS szint a fertõzés utáni akut szakban igen magas értéket ér el, amely a tünetmentes stádiumba való átmenetel után drámai mértékben, századrészére, ezredrészére lecsökken. Egy adott egyénben ezután a tünetmentes stádium során ez a szint gyakorlatilag állandó marad, és az AIDS kifejlõdéséig ritkán nõ e konstans érték tízszerese fölé. Ha azonban, a különbözõ fertõzött egyének a HIV-1 RNS konstans értékeit hasonlítjuk össze, akkor közöttük ezerszeres 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 (Henrard 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 gyorsabbam fejlõdik ki az AIDS.

Szerzõk most a HIV-fertõzötteknek egy olyan csoportjában igyekeztek e kérdésre választ találni, akiknél a szerokonverzió idõpontja ismert, vagy legalábbis kielégítõ pontossággal becsülhetõ 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-fertõzött betegen végezték el. Közülük 131-ben ismert volt az utolsó szeronegativ és az elsõ szeropozitiv minta levétele között eltelt idõ, így a szerokonverzió idõpontja aránylag pontosan volt becsülhetõ. A többi betegnél statisztikai módszerrel határozták meg a szerokonverzió valószínû idõpontját.

A HIV-1 RNS mérést a szerokonverzió becsült idõpontja után 12-36 hónappal levett szérummintákban végezték el. A vizsgálatban résztvevõ betegeknél 6-12 hónapos idõközökben végeztek ellenõrzõ vizsgálatokat. A betegség lefolyásának gyorsaságát a szerokonverzió becsült idõpontjától az AIDS diagnózis felállításáig, ill. a beteg haláláig eltelt idõ alapján határozták meg. Ha a beteg még élt az utolsó vizsgálat során, és AIDS se fejlõdött ki nála, akkor a szerokonverzió és az e vizsgálat között eltelt idõt vették alapul a számításnál.

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

Eredmények
A betegek 89%-ának A hemophiliája volt, az analízisben szereplõ betegek többségében (73,9%) a szero-konverzió 1982-83-ban, 9,7%-ukban 1979 és 1981 között, míg 16,4%-ukban 1984-ben vagy ezután következett be. Ebben az idõpontban 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 idõ 12-36 hónap (medián: 27 hónap), a szerokonverziótól számított követési idõ 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 elõ, 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 legidõsebb korcsoport esetében észlelték, akiknek HIV-1 RNS szintje átlagosan kétszerese (p=0,02) volt a két fiatalabb korcsoportban 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 tízszeresnél nagyobb különbség és a többiben sem haladta meg a százszorost.

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

Az AIDS kifejlõdéséhez hasonlóan, szoros összefüggést 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 meghatározás, illetve az AIDS diagnózis felállítása közötti idõt vették figyelembe a számításnál. Ennek a számítási módnak az alkalmazásával az 1000 kópia/ml-nél alacsonyabb HIV RNS szintû betegekhez hasonlítva, az AIDS kifejlõdésének 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 szintû betegekben. Hasonló erõsségû, bár kevésbé konzisztens volt a CD4+ sejtszám prediktív értéke is; a ?500/m l CD4+ sejtszámú csoporthoz hasonlítva az AIDS kifejlõdésének 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 megfelelnek-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 szintû, de csak 8/117 (6,8%) 1000 kópia/ml-nél magasabb beteget lehetett tartósan tünetmentesnek nyilvánítani. A tartósan tünetmentesek HIV-1 RNS szintjének medián értéke 2230 kópia/ml, míg a többi betegé 6679 kópia/ml (p=0,001) volt.

Megbeszélés
Szerzõk szerint azért, mert a vizsgálandó mintákat elõzetesen nem szelektálták, a jelen vizsgálatban kapott eredmények alkalmasak a szérum HIV-1 RNS szintek populáción belüli eloszlásának megítélésére a HIV-fertõzés krónikus, tünetmentes szakaszának az elején. A szintek jelentõs 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 kifejlõdése, túlélés, tartósan tünetmentesek arányszáma) közötti korreláció folyamatos volt, nem találtak olyan HIV RNS határértékeket, amelyen alul vagy felül a korreláció már eltûnt volna. Ezekbõl az eredményekbõl több fontos következtetést lehet levonni:

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

b) Az eredmények megerõsítik azokat a korábbi megfigyelé-seket (l. AH 8/4 szám), melyek szerint a HIV-fertõzés során igen korán, feltehetõen már a primer infekció idõszakában lezajló események meghatározzák a HIV RNS szintet és a betegek hosszú távú prognózisát. Ugyan-akkor szerzõk eredményei azt mutatják, hogy a HIV-betegség prognózisának elõrejelzésére 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 észlelhetõ, arra mutat, hogy érdemes az antiretroviralis terápiával a HIV RNS szintet a lehetõ legalacsonyabbra leszorítani.

Bár kétségtelen, hogy a HIV-1 RNS szintek igen jól jelezték elõre az AIDS kifejlõdését, az a tény, hogy nagy különbségeket láttak az azonos HIV-1 RNS szintû 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 fertõzés idején, de igen lényegesnek tartják szerzõk 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 megerõsítette a CD4+ meghatározás jól ismert prediktív értékét, de ugyanakkor azt is bizonyították a szerzõk, hogy a CD4+ sejtszám figyelembe vétele esetén is elõre jelezte a HIV-RNS szint az AIDS kifejlõdését. Így valószínû az, hogy a HIV-1 RNS mérést és a CD4+ sejtszám maghatározást együttesen használják majd a jövõben a HIV-fertõzött betegek gondozásában.

A vér és vérkészítmények transzfúziójával kapcsolatos AIDS esetek elõfordulásának változásai Európában és az Egyesült Államokban 1985 és 1993 között

Cikk: Franceschi S. és mtsai - Brit. Med. J. 311, 1534, 1995.

Az AIDS vérrel és vérkészítményekkel való átvihetõségének veszélyét a 80-as évek elején ismerték fel, még a HIV felfedezése elõtt. 1983 és 1985 között számos rendszabályt vezettek be e terjedési mód meggátlására. E rendszabályokat azonban különbözõ mértékben és ütemben léptették életbe az Egyesült Államokban és az egyes európai országokban.

Bár több probléma nehezíti a különbözõ régiókban regisztrált AIDS incidencia összehasonlítását, szerzõk mégis megkísérelték az európai országokban és az USA-ban a hemofiliás betegekben és a transzfúziós recipiensekben elõfordult AIDS esetek szisztematikus elemzését.

Európára vonatkozóan a WHO AIDS Adatbázisából, az USA-ra vonatkozóan pedig a CDC által vezetett AIDS Adatbázisból nyerték az adatokat. Azokat az európai országokat (így hazánkat is), ahol 1985 és 1993 között kevesebb, mint 50 transzfúziós AIDS eset fordult elõ, kihagyták az elemzésbõl. Az adatokat az életkor szerint standardizálták, és korrigálták a bejelentésben mutatkozó késésre vonatkozóan is.

Eredmények
14 európai országot (Ausztria, Belgium, Dánia, Franciaország, Németország, Görögország, Olaszország, Hollandia, Portugália, Románia, Spanyolország, Svédország, Svájc és az Egyesült Királyság) vettek be a vizsgálatba. Ezekben az országokban 1985 és 1993 között összesen közel 6000, transzfúzióval összefüggésbe hozható AIDS megbetegedés fordult elõ, 2391 hemofiliásokban, 3126 pedig transzfúziós recipiensekben. Az Egyesült Államokban 1985 és 1992 között 2401 AIDS esetet regisztráltak a hemofiliásokban, 5623 esetet pedig a transzfúziós recipiensek között. Az összes AIDS esetnek a transzfúziós AIDS esetek két országban (Görögország 12,2%, Románia 23,9%) több mint 10%-át, a többi országban általában 3-6%-át képezték.

A legtöbb európai országban a transzfúzióval asszociált AIDS esetek évi incidenciája a 12 éven aluliak között 0,5/millió, a felnõttek között 1-2/millió volt. Az USA-ban 1/millió, illetve 5/millió incidenciát találtak.

A leglényegesebb következtetések az incidencia alakulásának elemzésébõl vonhatók le. Szerzõk három idõszakot (1985-87, 1988-90, 1991-93) hasonlítottak össze, külön elemezve a gyermekek és a felnõttek, illetve a hemofiliások és a transzfúziós recipiensek adatait. A gyermekekben a legmagasabb incidenciát az elsõ két idõszakban találták. 1991-1993-ra az incidencia minden országban, kivéve Romániát (16/millió) 1/millió alá csökkent. 0,5 és 1/millió közötti incidenciát Franciaországban, Portugáliában és Belgiumban találtak.

A felnõttek között a legmagasabb incidencia értéket (2,3, 5,1 és 5,1/millió a három vizsgált idõszakban) Franciaországban észlelték, mely megfelelt az USA-ban az azonos idõszakokban talált (3,5, 5,4 és 5,0/millió) incidenciának. Az incidencia legmagasabb értékét az 1988-90-es idõszakban érte el több európai országban (Svédország, Svájc, Franciaország) és az USA-ban is, más országokban azonban (Dánia, Olaszország, Portugália, Spanyolország) a növekedés még az 1991-93-as idõszakban is folytatódott. Kisebb különbségek voltak észlelhetõk e tekintetben a hemofiliások és a transzfúziós recipiensek között. Az elõbbi csoportban több országban, (pl. Ausztriában, Franciaországban és Görögországban) is folytatódott az AIDS incidencia növekedése 1991-93-ig. Ezzel ellentétben a transzfúziós recipiensek között ugyanebben az idõszakban már jelentõs csökkenés mutatkozott ezekben az országokban.

Megbeszélés
A vér és vérkészítmények alkalmazásával kapcsolatos AIDS elsõsorban a 80-as évek közepéig jelentett nagy problémát Európában. Két olyan európai ország van, ahol a transzfúzióval asszociált AIDS esetek száma igen magas volt. Az egyik ilyen ország Románia, ahol a HIV gyermekek közötti terjedése elsõsorban a vér és vérkészítmények helytelen indikációk alapján történõ használatának, illetve nosocomialis infekcióknak volt tulajdonítható. A másik Franciaország, ahol a cikk szerzõi szerint ezért (legalábbis részben) a HIV szûrõvizsgálati tesztek elkésett bevezetése a felelõs. E két ország kivételével földrészünk minden országában lényegesen alacsonyabb volt a transzfúzióval kapcsolatos AIDS esetek száma egy millió lakosra számolva, mint az USA-ban.

Az, hogy a hemofiliás betegekben és a transzfúziós recipiensekben a 90-es évek közepére csökkenni kezdett vagy legalábbis nem nõtt tovább az AIDS esetek száma, arra mutat, hogy az 1984 óta bevezetett ellenõrzési eljárások, ill a vérkészítmények vírus-inaktiváló kezelése valóban kedvezõ hatásúnak bizonyultak. Mind Európában, mind az Egyesült Államokban ezek a kedvezõ hatások elsõként a gyermekekben jelentkeztek, mivel náluk aránylag rövid az infekció és az AIDS kifejlõdés közötti

inkubációs idõ. A felnõttek között azonban több országban, mint pl. Dániában, Olaszországban és Spanyolországban még a 90-es évek elején is növekedési tendenciát mutatott a transzfúzióval kapcsolatos AIDS esetek száma.

A vírus klirensz kinetikája a plazmában, a perifériás vér mononuclearis sejtjeiben és a nyirokcsomókban

Cikk: Lafeuillade A. és mtsai - AIDS, 10, 801, 1996.

Ma már jól ismert tény, hogy a HIV turnover, a vírus kicserélõdési sebessége a vérplazmában igen gyors. A vírus fõ rezervoárjai a szervezetben azonban a nyirokcsomók, mégis igen kevés adat ismeretes a HIV-1 szaporodás dinamikájáról e szövetekben. Szerzõk ezért párhuzamosan mérték a HIV-1 RNS mennyiségét a vérplazmában, a perifériás vér mononuclearis sejtjeiben (PBMC) és a szekvenciálisan, ismételt tûbiopszia útján nyert nyirokcsomó szövetekben. A vizsgálat egy olyan 29 éves HIV-fertõzött férfibetegben történt, aki napi 600 mg AZT-t, 400 mg didanosint és 300 mg lamivudinet kapott egyidejûleg.

A HIV-1 RNS mérést mind a plazmában, mind a PBMC-ben, mind pedig a nyirokcsomó biopsziás mintákban a Roche cég Amplicor Monitor kitjével végezték. A plazma és a PBMC-k esetében a kithez mellékelt használati utasítást használták, a nyirokcsomó minták esetében elõkészítõ kezelést végeztek. A biopsziával nyert nyirokcsomó szövetet szétroncsolták, abból a célból, hogy a szövetben jelenlévõ HIV-1 RNS teljes mennyiségét mérni tudják, beleértve a follicularis dendriticis sejtek felszínén jelenlévõ vírusokból származó RNS-t is. A mintákban található sejtek számát is meghatározták, és ki is tudták számítani az egy sejtre jutó HIV-1 RNS mennyiségét is.

A PBMC-kben aránylag alacsony (4860 kópia/106 sejt) HIV-1 RNS szintet mértek. Ez a szint egészen a kezelés megkezdése utáni 17. napig stabil maradt, majd a kimutathatósági érték alá csökkent és egészen a megfigyelési periódus végéig e szinten is maradt. - A kezelés megkezdése elõtt a beteg vérplazmájában 614 800 kópia/ml volt s HIV-1 RNS koncentráció. A kezelés megkezdése után a plazma RNS szintben kétfázisú változás következett be. Az elsõ fázisban igen gyors csökkenést észleltek, 1,7 nap alatt felezõdött az RNS szint. Ezután egy sokkal lassabb (felezési idõ: 7 nap) második fázis következett. A 40. napon a HIV-1 RNS szint a módszer cut-off értéke (200 kópia/ml) alá csökkent, és késõbb is ezen a szinten maradt.

A nyirokcsomókban igen magas HIV-1 RNS szintet (közel 30 millió kópia/105 sejt) mértek, amely tehát közel 100 000-szer magasabb volt, mint a PBMC-kben mért koncentráció. A kezelés hatására a nyirok-csomókban is csökkent az RNS szint, azonban aránylag lassan, a csökkenés sebessége kb. megegyezett azzal, amelyet a plazma klirensz második fázisában (kb. 7 nap felezési idõ) mértek.

Az eredmények arra mutatnak, hogy a perifériás vér mononuclearis sejtjeiben a HIV turnover aránylag lassú, tehát az e sejtekben keletkezõ vírus csak igen kis mértékben járul hozzá a plazma viraemiához és ennek változásaihoz. Az a megfigyelés viszont, hogy a plazma RNS szint (a kezdeti gyors elsõ fázis lezajlása után) párhuzamosan csökkent a nyirokcsomókban mért RNS szinttel, arra mutat, hogy a HIV termelõdése állandóan folyik a nyirokcsomókban, és a HIV-et termelõ sejtek a nyirokcsomókban is rövid életûek. Az antiretroviralis kezelés ugyanis csak az új sejtekben akadályozza meg a produktív vírus-infekciót, de nem befolyásolja a HIV-1 termelõdését a már vírusokat produkáló sejtekben.

(A szerkesztõ megjegyzése: A rendkívül érdekes és új megfigyelés felveti azt a kérdést, amelyet szerzõk nem diszkutálnak, hogy milyen sejtekben termelõdnek azok a vírusok, amelyek a plazma klirensz elsõ, gyors fázisában tûntek el a vérplazmából).

AIDS Világkonferencia a "One World. One Hope" jegyében. (Vancouver, 1996. július 7-12.)

Cikk: Dr. Bolváry Katalin - (Nemzeti Egészségvédelmi Intézet)

A XI. Nemzetközi AIDS Konferencia 125 ország 15 000 résztvevõjével az AIDS elleni világméretû küzdelem szellemi központjává vált. Szellemiségét mi sem demonstrálhatná jobban, mint, hogy a résztvevõk 45,5 százaléka HIV pozitívnak vallotta magát, így mind a plenáris, mind a workshopok elõadói között jelentõs számban fertõzött emberek is szerepeltek, és számos esetben elõadásuk fertõzöttségük, illetve betegségük ténye köré épült fel. Úgy gondolom nem volt olyan szakember, aki - akár a kutatás, akár a prevenció területén tevékenykedik - nem kapott volna tõlük még több ösztönzést munkájához.

A továbbiakban a következõ célcsoportok felé irányuló kutatások, tapasztalatok, intervenciók szerepével számolnék be az elhangzott elõadások alapján:

I. Nõk és az AIDS:
A járvány kezdete óta az AIDS betegségben meghaltak mintegy 45%-a nõ volt. Az ok, hogy emelkedik a nõk fertõzöttsége, részben a férfi és nõ közötti egyenlõtlen hatalmi viszonyban lelhetõ fel, amely lehetetlenné teszi azt, hogy a nõk megvédhessék magukat a különféle szexuális úton terjedõ betegségekkel szemben. Vagyis a HIV rizikó kapcsolódik, kapcsolódhat a nõk szexuális jogaihoz is.

Az egész világon a kulturális és a vallási tradíciók akadályozzák a feladatok szélesebb körben történõ megismerését a nemek és a szexualitás viszonyában. A korai és kötelezõ házasságkötés a gyereklányoknál, a szexuális kizsákmányolás, bántalmazás és az erõszakos közösülés a lányoknál és az asszonyoknál és egy sor egyéb ok van arra, hogy sok nõ nem tudja visszautasítani a védekezés nélküli szexet, amely magas rizikót jelent a HIV infekció átvitelére.

Latin-Amerikában, ahol a katolicizmus a domináns vallás és ahol az abortusz illegális, meglehetõsen ironikus, hogy a HIV pozitív nõknek a társadalmi nyomást is el kell szenvedniük. Sok országban mint a fentiek is, a HIV-vel fertõzött nõk nem vehetik igénybe a családtervezõ szolgálatokat, és némelykor kötelezõ alávetni magukat a sterilizációnak, vagy egyéb más beavatkozásnak, amelyben õk nem választhatnak szabadon. A kötelezõ HIV-tesztelés mindennapi gyakorlat a világon a terhes nõk körében, sõt azokban az országokban is, ahol a kötelezõ szûrés feltételezhetõen "illegális". A tesztek célja gyakran a rizikó kiszûrése az egészségügyi dolgozók veszélyeztetettsége miatt, és nem az anyák vagy a születendõ gyermekeik gondozása. Azokat a terhes nõket, akik HIV pozitívak, kényszerbõl alávetik az AZT kezelésnek, amellyel megelõzhetõvé válhat a vírus átvitel az újszülöttekre.

Számos fejlõdõ országban a gyógyszerekkel kapcsolatos intézkedések adekvát kontroll nélkül történnek, s így megszegik a már kialakított kezelési protokollt. A HIV-vel fertõzött nõket a marginalizáció és a stigmatizáció fenyegeti, mivel a szerológiai státusnak alapján gyanakvással tekintenek a szexuális magatartásukra. El kell viselniük a korlátozást és az erõszakot, és azt, hogy megtagadják a szexuális-reproduktív-gazdasági jogaikat. Általánosan elvárják a HIV-fertõzött nõktõl, hogy megszakítsák a szexuális életüket és megelõzzék a teherbe esést. Afrikában és Ázsiában, ahol a férjezett nõk férjük halála után elveszítik tulajdonukat és a család támogatását, a legtöbb özvegy prostituálttá válik saját maga és gyermekeik fenntartása céljából.

Ahhoz nem fér kétség, hogy a nevelés és a nõk képessé tétele jogaik gyakorlásához kulcs lehet a HIV transzmisszió lassításához.

II. Intravénás drogozás és az AIDS, ártalomcsökkentés
Világszerte évek óta erõfeszítések történnek az irányba, hogy az intravénás droghasználók (IDU) biztonságosabb droghasználati szokásait erõsítsék, ill. ártalomcsökkentési (harm reduction) kezelés alá vonják õket, Ennek célja az intravénás drogozásról való leszoktatás, melyet orális úton történõ kábítószerek adásával kompenzálnak.

A fenti módszerek elfogadtatásának példája, hogy az USA-ban a HIV prevalencia az intravénás droghasználók (IDU) között csökkenést mutat. A legnagyobb csökkenést az észak-keleti területen tapasztalták egy drogkezelési program eredményeként. 1995-ben az IDU-s AIDS-esek több mint háromnegyede volt fekete, illetve spanyol, míg az egynegyedük nõ volt az USA-ban. Számos vizsgálat szerint az IDU-sok 48%-88%-a él a tû- és fecskendõcsere lehetõségével, míg mintegy 22%-63%-uk tisztítja injekciózási eszközeit. Kanadában például a steril injekciózási eszközökhöz való hozzáférhetõség egyrészt a gyógyszertárakban, másrészt a "tûcsere programok" által válik lehetségessé. Ezzel szemben az USA 50 városa közül 45-ben tilos eladni, illetve "birtokában" lenni steril injekciózási eszközöknek orvosi recept nélkül, s meglepõ módon csak kis számú legális tûcsere program létezik.

Nyugat-Európában a fiatal felnõttek körében a HIV transzmisszió Franciaországban, Olaszországban és Svájcban csökkent az IDU-sok körében a 90-es évek elején, míg Spanyolországban és Portugáliában emelkedett. Mint ismeretes, a 80-as évek végén Lengyelországban és Jugoszláviában emelkedett meg hirtelen a HIV-fertõzöttek száma az IDU-sok között. Az alacsonyan fertõzött országok közül Ukrajna szolgált drámai mértékû áttöréssel, az új HIV fertõzöttek a Fekete-tenger menti városokból kerültek ki. Például a HIV-fertõzött IDU-sok arányszáma Nikolajevben 1,7%-ról 56,5%-ra emelkedett 1995 januárjától az év végéig!

Ezen epidemiológiai trendekbõl is látszik, hogy a HIV járvány igen gyorsan tud átstrukturálódni mind az új fertõzési területek, mind a már hatékonyan alkalmazott HIV primer prevenciós aktivitások eredményeként. Mivel hazánkban is elindították már az elsõ "tûcsere programot" többek között ezért is érdemes a következõ nemzetközi vizsgálatról beszámolni.

Az USA kutatói felmérést végeztek 15 különbözõ földrajzi fekvésû városban, ahol a HIV incidencia közvetlenül mérhetõ volt, vagy ahol meg tudták becsülni a HIV szeroprevelenciát. Ez a vizsgálat Európában, Észak-Amerikában, Ausztráliában és Ázsiában történt. A 16 vizsgálatból 14 alacsony HIV átvitelt mutatott azok között, akik a "tûcsere programban" részt vettek. Két vizsgálat magas HIV incidenciát mutatott, amelynek különbözõi okai lehettek: többszörös rizikó faktorok az IDU-sok között (magas injekciózási frekvencia, kockázatos szexuális magatartás, szociálisan többszörösen hátrányos helyzet), valamint a "tûcsere politika?, amely limitálta a tûk és fecskendõk kiküldését. A konklúzió a következõ: a "tûcsere programokban" való részvétel általában összefügg az alacsony HIV incidenciával.

A kutatások összegzik, hogy a "tûcsere programok-ban" résztvevõk körülményeit tisztázni szükséges, és nem elegendõ "csak" a HIV infekció megelõzése. Mind-ezeket a tapasztalatokat a fejlõdõ országokba is szükséges eljuttatni.

III. Prostitúció és az AIDS
A prostituáltak, mint a HIV hordozók és átadók, ill. mint a szexuális úton terjedõ betegségek (STD) "tradicionális" fertõzési forrásai, a HIV/AIDS epidémiában az elmúlt években világszerte, de különösen az igen fertõzött afrikai és ázsiai országokban igen nagy százalékban fertõzõdtek. A prostituáltak HIV fertõzöttsége Thaiföldön az 1989-ben dokumentált 3,5%-ról 1994 végén 33 %-ra növekedett. (Ezen adatok az ázsiai térség prostituáltjainak a fertõzöttségét reprezentálják.)

Egy kutatás (Malájföld), amely a szexuális magatartást vizsgálta 1992-ben, azt találta, hogy a szexuálisan aktív férfiak 1/3-ának, ezen belül a nõs férfiak 1/10-ének volt alkalmi kapcsolata prostituált nõkkel, a "sex workerek" óvszerhasználata viszont igen elenyészõ. Mindezek komoly szerepet játszanak a heteroszexuális HIV transzmisszióban.

Egy kínai kutatás prostituált nõk szexuális szokásait térképezte fel. A "nem hivatásos" prostituáltak száma jelentõsen növekszik. A védekezés nélküli szexuális aktus és az anális szex gyakorlata a prostituált nõk körében feltételezhetõ - ez volt a kiindulási hipotézis. A másik hipotézis az volt, hogy ha a prostituáltaknak különbözõ körülmények között van szexuális kapcsolatuk különbözõ kliensekkel, akkor a magatartásuk is különbözõ kellett hogy legyen. A felmérés 1995-ben történt 3 nagy- és 4 kisvárosban.

Azok a "nem hivatásos" prostituáltak, akik vidékrõl jöttek a városba és elõkészítették a munkájukat, inkább használtak óvszert mint azok, akik hirtelen belecsöppentek. Akik strici vagy valamilyen egyéb fõnök felügyelete alatt dolgoztak, azok inkább elfogadták az anális szexet is óvszerrel vagy anélkül. Azok a prostituáltak, akik sok társuktól körülvéve dolgoztak, szintén elfogadóbbak voltak a HIV átvitel szempontjából kockázatosabb magatartásra, vagyis az anális szexre. A prostituált nõk bántalmazása a kliensek részérõl legtöbb esetben szintén az anális szexre való rábírás érdekében történt (óvszerrel vagy anélkül), s nem a kialkudott pénz ki nem fizetése miatt.

E három fenti célcsoporttal való foglalkozás, a HIV/AIDS pandémia elmúlt évtizedében évrõl-évre több ráfigyelést, s a prevenciós munka hangsúlyeltolódását is reprezentálja.

Véleményem szerint a hatékony HIV/AIDS egészségvédõ programok célja s értelme az, hogy a célcsoport specifikus megelõzés mobilitásában tudja "elcsípni" az egyes csoportokat, amelyek a társadalom lassúbb mobilitású tömegében helyezkednek el.

A világban a HIV primer prevenció és annak kézzel-fogható aktivitásai, programjai aszerint alakultak, hogy egy ország vagy régió az epidemiológiai trendek ismeretében mit tart prioritásnak (s ez valós prioritás volt-e?), a tévedéseibõl hajlandó-e váltani, mennyire tud és képes önállóan gondolkodni és cselekedni (pl. WHO irányelvek mellett) képes-e kooperálni, és természetesen milyen nagyságrendû pénzeket tud erre összpontosítani, s külsõ forrásból mozgósítani.

A vancouveri AIDS Világkonferencia mindezekrõl bõven adott ismertetést, s sokszínûsége ellenére is ilyen mértékû egységre való törekvést eddig még nem tapasztalhattak a résztvevõk. Egy hétre a világ a HIV/AIDS problematikája köré "standardizálódott", együtt gondolkodott a különbözõségeken is, s egységében hagyta el a konferencia helyszíneit a konferencia igen találó szlogenje: "One world, one hope" szellemében.

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 vírusmennyiség 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. Hipotetikusan 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 vírusmennyiség 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 vírusmennyiség prognosztikus, nevezetesen minél nagyobb a vírusmennyiség, 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 vírusmenynyiség esetén az AIDS progressziója 5 éven belül 62%-os valószínűségű, míg a 4530 alatti vírusmennyiség esetén ennek valószínűsége csupán 8%. Ezen adatok függetlenek az ebben az időpontban mért CD4+ sejtek számától. Mindezen adatok tükrében a plazma vírusmennyiség 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 vírusmennyiség 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 vírusreplikáció 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 aktiv 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 gyógyszerré vált. Ezek a következők: saquinavir, SQV, Inviráz (Roche); ritonavir, RTV, Norvir (Abbott); és indinavir, IDV, Crixivan (MSD).

A SQV a legjobban vizsgált PI, bioavailabitása 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 vírusmennyiség 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/m l

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 említhetők. 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 vírusmennyiség 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-tól. SQV-vel együttadva emeli ennek plazmaszintjét, és a későbbiekben a PI-kal történő kombinációs kezelésében ezen kombináció alkalmazása szóba jön.

Az IDV hasonlóan aktiv 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 vírusmennyiséget.

Újabb vegyületek: Nelfinavir, NFV, Viracept (Agouron), non-peptid PI, hatáserőssége 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. generációsnak 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 (NNRTIk) 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, természetszerűen 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 + sejtszáma < 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+ sejtszám, 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 virusmennyiség csökkenést nem igazoltak.

Újszerű alkalmazási területei lehetnek ezen vegyületeknek a postexpoziciós profilaxis (fertőzött tűsérülések), 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-expozició kérdése. A CDC ajánlása a post-expoziciós 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-expoziciós NNRTI kezelést sebészeknél, figyelembe véve ezen vegyületek atoxicitá-sát. 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 vírusmennyiség méréssel. 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 vírusmennyiség mérésére megteremtsük 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 elsőn, melynek egyértelműen optimista kicsengése volt az antiretrovirális kezelési lehetőségeinket illetően.

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 Egészségügyi Tudományos Tanács támogatásával volt alkalmam részt venni a címben említett kongresszuson. Kinttartózkodásom egyik feladatának tekintettem, hogy információkat gyûjtsek az ifjúság körében végzett AIDS ellenes felvilágosítás nemzetközi gyakorlatáról azzal a céllal, hogy nemzetközi palettán helyezhessem el azokat az aktivitásokat, amelyeket Magyarországon is végzünk ezen a téren.

Az ifjúság témája a kongresszuson plenáris elõadást nem kapott. Bár több plenáris elõadó is említette, hogy az ifjúság körében végzendõ AIDS megelõzõ munka alapvetõen fontos, de ezek csak érintõleges említések voltak.

Az egyéb programokon sem szerepelt nagyon hangsúlyozottan kiemelve az ifjúság kérdése, bár hétfõn délután egy igen érdekes vitafórum zajlott le a "peer-education" témakörben, melynek résztvevõi Észak- és Dél Amerikát, Kelet-Ázsiát, Afrikát képviselték, a vitára azonban nem kaptak hivatalos meghívást sem a Közép- és Kelet-Európai országok, sem Ausztrália. Így, bár lehetõség volt hozzászólni e területekrõl is, de megnevezett reprezentánst e régiókból a szervezõ bizottság nem ismert el. A vita és beszélgetés egyértelmûen aláhúzta, hogy a "hasonlótól" az információkat és az attitûd változásra való felszólítást könnyebben fogadják el a célcsoport tagjai. Külön kiemelték, hogy a serdülõk az a célcsoport, ahol ez az ismeretterjesztési forma lehet a legeredményesebb. Az elhangzott hozzászólások 15-20-30 ifjúsági kortárs-oktatót említettek, és az esetek többségében egy-két iskola, ill. egy vagy két város tapasztalatait elemezték. Feltehetõen elkerülte a szervezõk figyelmét, hogy Magyarországon 17 megyében több mint 1000 kiképzett kortárs-oktató dolgozik eredményesen. Ezt a hiányosságot hozzászólásommal pótoltam, és a vitavezetõ a végsõ értékelésében külön aláhúzta, hogy azok a tapasztalatok, amelyeket majdnem egy egész ország lefedésben szereztünk, meghatározóak az iskolás-korú peer-education effektivitásának értékelésében.

Egy külön elõadást biztosítottak a "C" szekcióban az ifjúság körében végzett munka értékelésére, ez az elõadás (Khaparde Bombay-ból), a legrosszabb szociális helyzetû Bombay-i iskolások körében végzett felvilágosító munka értékelésérõl szólt, és megállapította, hogy a különbözõ iskolai foglalkozásokba beépített - fõleg a szexrõl és az ezzel kapcsolatos AIDS megelõzésrõl szóló - ismeretek igen népszerûek voltak a diákok körében és ismereteik az aktivitások hatására jelentõsen változtak.

A továbbiakban a különbözõ, a témát érintõ poszterek értékelésébõl levonható tanulságokról kívánok beszámolni.
A négy nap alatt bemutatott számos poszter közül 90 volt olyan, amelyik serdülõk, középiskolások körében végzett munkásságról számolt be, 18 általános iskolásokat célzott meg, 48 fõiskolásokat és egyetemi hallgatókat. Ezek közül 54 olyan poszter volt amelynek szerzõje nem csak azt mérte fel, hogy mit tud a célba vett populáció a betegségrõl vagy, hogy hogyan viszonyul hozzá, hanem értékelték is e posztereken a különbözõ módszerek eredményességét, részben a tudás, részben az attitûd változás mérésével. 75 poszter számolt be a különbözõ kortárs-oktató programokról. E poszterek túlnyomó többsége a "D" traktuson, a társadalmi aktivitások traktusán került bemutatásra, de 14 az epidemiológiai (C) traktus programjában szerepelt, ezek voltak azok, amelyekben nemcsak az aktivitásokat írták le, hanem értékelték a kortárs segítõ munka eredményességét is.

Ez utóbbi 14 poszter szerzõi között részben Észak-Amerikai (USA, Kanada), részben Afrikai és Dél-kelet Ázsiai szerzõk szerepeltek, de büszkén kell megjegyeznem, hogy régiónkat, a Közép és Kelet-Európai régiót egy litván poszter mellett a magyarországi adatokat bemutató poszter is képviselte.

24 poszter foglalkozott az iskolán kívüli, utcagyerekek körében végzett AIDS prevencióval. E poszterek jelentõs többsége az utcai munkások akciójáról számolt be. Igen érdekes volt Ekstrand M. és munkatársai posztere San Franciscóból, amely kontrol csoport bevonásával mutatta be a "peer-education" magas effektivitását a szexuális viselkedéssel kapcsolatos ismeretek és gondolkodás változásában.

Az európai régió országainak AIDS prevenciós programjait értékelték Reinders és munkatársai a Hollandiai Egészségnevelési Intézetbõl, amely egyben a WHO Ifjúsági AIDS Prevenciós Kollaborációs Centruma.

E poszteren bemutatták, hogy el kell gondolkodni azon, hogy mást és mást tartanak fontosnak az AIDS prevenciós ismeretekbõl a serdülõ fiúk és lányok. E poszter arra hívja fel a figyelmet, hogy azért kell értékelni az átadott ismeretek rögzülését, mert az néha nem azonos azzal, amit a szerzõk elképzelnek.

Összefoglalva: Bár az ifjúság plenáris érdeklõdésre nem bizonyult méltónak a XI. AIDS Világkongresszuson, mégis a bemutatott poszterek közül több mint 100 ezt a témát választotta, részben bemutatva a kérdéses korosztály ismereteit és attitûdjeit a betegséggel és az érintettekkel, valamint az elkerülés lehetõségeivel kapcsolatban, de számos olyan poszter is bemutatásra került, amelyeken az akciók eredményességét értékelték.

A jövõ az ifjúság AIDS ellenes felkészítésében egyértelmûen az oktatásé, a felvilágosításé és a XI. AIDS Világkongresszus anyagaiban elõször értékelte mélységében a kortárs-oktató AIDS prevenciós munkát és azt eredményesnek és követendõnek tartja a jövõben is.

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.

Az általános orvosok többsége az Egyesült Államokban sem kapott speciális képzést a HIV-fertõzött betegek kezelésére. Az AIDS-es betegek terápiás standardjai folyamatosan és gyors ütemben változnak. Ezért az általános orvosoknak állandóan új információkat kell szerezniük, és ezeket alkalmazniuk is kell, amikor betegeik között HIV-fertõzöttek is megjelennek. Ezért igen lényegesnek látszik annak az ismerete, hogy az orvosoknak a korábbi, AIDS-el kapcsolatos tapasztalatai milyen mértékben befolyásolják az általuk kezelt betegek sorsát.

Korábban ilyen vizsgálatokat csak kórházakban végeztek. Ezekbõl kiderült, hogy minél több AIDS-es beteget kezelnek egy kórházban, annál kisebb az itt fekvõ betegek letalitása. Szerzõk lényegesnek érezték azt, hogy a HIV-fertõzöttekkel kapcsolatban különbözõ mértékben gyakorlatot szerzett háziorvosok betegeinek sorsát is összehasonlítsák.

A vizsgálatot Seattle-ben végezték, olyan társadalombiztosítással rendelkezõ betegek csoportjában, ahol a háziorvosok dönthették el, hogy a betegeik kezelésében milyen szakorvosokkal konzultáljanak, és e konzultációknak nem volt pénzügyi korlátja. A retrospektív jellegû vizsgálat során 429 olyan beteg adatait dolgozták fel, akiknél az AIDS diagnózisát 1984 január 1. és 1994 június 30. között állították fel. A csoport homogenitása végett csak a homoszexuális férfiakat vették be a végsõ értékelésbe, és kizárták azokat a betegeket, akiknek háziorvosa nem volt állandó a vizsgálat idõtartama alatt. Végül 403 férfibeteg adatainak elemzését tartalmazza a cikk.

E 403 beteget összesen 125 háziorvos kezelte, akik belgyógyászok, családorvosok vagy általános orvosok voltak. A 125 orvost a HIV-betegek kezelésével kapcsolatos korábbi tapasztalataik alapján három csoportba osztották: a legkevésbé, a kevéssé, ill. a leginkább tapasztalt orvosok csoportjára. A csoportba sorolásnál két szempontot vettek figyelembe:
a) a rezidens képzés helyét (tapasztaltabbnak véve azokat az orvosokat, akik rezidens idejüket 1984. óta olyan nagyvárosokban töltötték, ahol az AIDS incidencia 15/100.000 lakosnál nagyobb) és
b) az illetõ orvos által korábban kezelt betegek számát: a legkevésbé tapasztaltak 1, a kevéssé tapasztaltak 2-5, a legtapasztaltabbak 5-nél több AIDS-es beteget kezeltek orvosi gyakorlatuk során.

Eredmények
A vizsgált betegek életkora az AIDS diagnózis felállítása idején 39 (23-67) év volt, 70%-nál az AIDS-t definiáló diagnózis a Pneumocystis carinii pneumonia vagy más opportunista fertõzések voltak. Az orvosok közül 85% családorvosi vagy általános orvosi, 15%-uk belgyógyász képzésben részesült. A vizsgálat végére 49 orvos (39%) maradt a legkevésbé tapasztalt kategóriában, 52 orvos (42%) szerzett valamilyen tapasztalatot és lépett elõ a kevéssé tapasztalt kategóriába és 24 (29%) vált tapasztalttá az AIDS kezelésében.

Igen jelentõs különbségek voltak észlelhetõk a különbözõ tapasztalattal bíró orvosok betegeinek túlélése között. Míg a legkevésbé tapasztalt orvosok 99 betegének medián túlélési ideje 14 hónap, a legtapasztaltabb orvosok 165 betegéé viszont 26 hónap volt (p< 0,001), és ez a különbség megmaradt akkor is, ha az eredményeket korrigálták a betegség súlyossága és a diagnózis éve szerint. Még nagyobb volt a különbség akkor, ha csak azokat a betegeket vették figyelembe, akiknél az AIDS diagnózist 1989 és 1994 között állították fel. E csoportban a legtapasztaltabb orvosok betegeinek a túlélési aránya 43%-al volt magasabb, mint a legkevesebb tapasztalatot szerzett orvosok betegeié.

Érdekes módon a tapasztalatok megszerzése igen gyorsan javította az eredményeket. Ha minden orvos esetében összehasonlították az általuk kezelt elsõ, második ill. harmadik AIDS-es beteg halálozását, akkor (természetesen a megfelelõ korrekciók elvégzése után) azt észlelték, hogy a második beteg halálozási esélye 0,73, a harmadiké pedig 0,54 volt az elsõ beteghez hasonlítva.
Végül megállapították, hogy a legkevésbé tapasztalt orvosok a legtapasztaltabbakhoz hasonlítva sokkal ritkábban írtak elõ betegeiknek preventív kezelést a Pneumocystis carinii pneumonia ellen (30, ill. 78%, p< 0,001), végeztettek el legalább két CD4 sejtszám meghatározást (34, ill. 76% p< 0,001), ill. kezdtek el antiretroviralis kezelést (42, ill. 59%, p=0,06).

Megbeszélés
Szerzõk eredményei elsõként bizonyítják, hogy az AIDS-es betegek elsõdleges kezelését végzõ orvosoknak a korábbi, ezzel a betegséggel kapcsolatban szerzett tapasztalatai szorosan összefüggnek a beteg túlélésével. Ennek fõ oka, szerzõk vizsgálatai szerint, a gyakorlat során nyert tapasztalat, minden egyes új eset az orvos praxisában növelte a következõ betegek túlélési esélyeit. Gyakorlatilag ki tudták zárni az észlelt különbség lehetséges másik okát: azt, hogy a betegségükkel jobban tisztában lévõ és így az orvosi elõírásokat is jobban betartó betegek eleve a már gyakorlottabb orvosokhoz fordultak.

A korábbi gyakorlat meghatározta a betegek túlélését lényegesen meghosszabbító Pneumocystis carinii prevenció alkalmazási gyakoriságát, a legkevésbé képzett orvosok ezt ritkán írták elõ betegeiknek. A CD4 vizsgálatot is aránylag ritkán végeztették el ezek az orvosok, amely közvetett módon arra utal, hogy õk kevésbé szorosan követték nyomon betegeik sorsának alakulását, és így nem volt alkalmuk a Pneumocystis prevenció idejében történõ elkezdésére.

Szerzõk adataik elemzése során kiemelik azt, hogy az általuk vizsgált orvosok olyan közegben dolgozhattak, amely lehetõvé tette a specialistákkal való gyakori konzultációt, és ezt pénzügyi akadályok sem korlátozták. Valószínû, hogy az elsõdleges kezelést végzõ háziorvosok e konzultációk során igen sok ismeretet szereztek a specialistáktól.

Kitahata és mtsai cikkét a NEJM ugyanabban a számban Paul A. Volberding, az egyik legismertebb AIDS klinikus kommentálja (334, 729, 1996). Hangsúlyozza a kapott eredmények fontosságát a jövõre vonatkozóan is. Igen lényegesnek érzi azt, hogy a jövõben az AIDS-es betegek elsõdleges kezelésében és gondozásában egyre több gyakorlott orvos vegyen részt. Ezt különösen fontossá teszi az, hogy egyre inkább elterjed, sõt alapkövetelménnyé válik az egyre komplexebb és agresszívebb terápia,

valamint a kezelés bonyolult és drága laboratóriumi módszerekkel való monitorizálása. Volberding szerint nem az a cél, hogy minden orvos minimális mértékû képzést kapjon a HIV betegség kezelésével kapcsolatban, hanem azokat az orvosokat (akár háziorvosok, akár specialisták legyenek ezek) kell jól kiképezni, akik érdeklõdnek az AIDS-es betegek kezelése és gondozása iránt.

Beszámoló a XI. Nemzetközi AIDS Konferenciáról - epidemiológiai szemszögből

Cikk: Vass Ádám dr. (Országos Tisztifõorvosi Hivatal)

A konferencián a NAB támogatásával vettem részt.

Összehasonlítva a XI. AIDS konferenciát az elõzõekkel, megállapítható, hogy nemcsak a konferencián több elõadásban demonstrált kombinált kezelési módszerekkel elért kiváló eredmények miatt, hanem a több országban kivitelezett sikeres primer prevenciós programok kedvezõ eredményei miatt is a konferencia résztvevõiben megerõsödött az az érzés, pontosabban remény, hogy már nem utópia az, hogy a pandémia kontrolálhatóvá válik: a vírus elõretörése hatékony módszerek segítségével lassítható.

A konferencián részt vevõ, mintegy 13 ezer különbözõ nemzetiségû és foglalkozású szakértõ járványügyi tájékozottságát nemcsak a négy nap plenáris ülésein elhangzott járványügyi vonatkozású referátumok, hanem a kimondottan epidemiológiai, ill. közegészségügyi vonatkozású, úgynevezett C programblokk meghallgatása is elõsegítette.

A hallgatóság rendszerezett információkat kapott az STD kontrol igen fontos szerepérõl a HIV prevencióban, és részletes epidemiológiai áttekintést a nyugat-európai országok, valamint a fejlõdõ országok HIV/AIDS járványügyi helyzetérõl.

A délutáni üléseken, valamint a poszter vitákon a pandémia alakulása szempontjából kiemelten fontos járványügyi témák, mint például a HIV heteroszexuális, perinatális és nõk közötti terjedése, az intravénás kábítószeresek közötti HIV járvány sajátosságai, a homoszexuálisok közötti fertõzés megelõzésének lehetõségei és eredményei, a tuberkulózis és a HIV összefüggései, stb. folyamatosan sorra kerültek.

Élénk érdeklõdés kísérte a koradélutáni kerekasztal üléseket is, ahol például a tûcsere program, a heteroszexuális terjedés jelenlegi tapasztalatai, a járvány monitorozása témájú ülések jelentõs hallgatóság mellett számtalan hozzászólással zajlottak le.

A konferencia résztvevõinek járványügyi tájékozottságát elõsegítette az az ?újítás? is, hogy a konferenciát megelõzõ 2 napon a világ különbözõ tájairól meghívott 55 epidemiológus, AIDS menedzser, és egyéb közegészségügyi szakértõ közös munkájával nemcsak, hogy összegyûjtötték a HIV/AIDS pandémia legfrissebb járványügyi adatait, hanem azokat elemezve a védekezés további irányaira is javaslatot tettek. A 29 oldalas jelentés a pandémia járványügyi helyzetérõl és trendjeirõl már a konferencia elsõ napján nyomtatott formában valamennyi résztvevõ birtokába kerülhetett.

A világ HIV/AIDS járványügyi helyzetérõl a konferencián szerzett információk alapján a következõ tájékoztatást tudom adni:

1996. július 1-ig bezárólag az alábbi becsült járványügyi adatok kerültek demonstrálásra.

Élõ HIV/AIDS fertõzöttek száma a világon:

felnõttek	21,0 millió

férfiak	12,2 millió
nők	8,8 millió
gyermekek	0,8 millió
Összesen:	21,8 millió

HIV/AIDS okozta halálozások 1995-ben:

felnőttek	1 000 000
férfiak	600 000
nők	400 000
gyermekek	300 000
Összesen:	1 300 000

HIV fertőzöttek kumulatív száma:

felnőttek	25,5 millió
férfiak	14,9 millió
nők	10,5 millió
gyermekek	2,4 millió
Összesen:	27,9 millió

Az AIDS esetek kumulatív száma

felnőttek	6,1 millió
férfiak	3,5 millió
nők	2,6 millió
gyermekek	1,6 millió
Összesen:	7,7 millió

Kumulatív HIV/AIDS okozta halálozás:

felnőttek	4,5 millió
férfiak	2,6 millió
nők	1,9 millió
gyermekek	1,3 millió
Összesen:	5,8 millió

Az adatokhoz kapcsolódó kommentár:
A pandémia kezdete óta 1996 januárig világszerte 27,9 millióan fertőzöttek meg, legnagyobb számban Afrikának a Szaharától délre fekvő országaiban (több mint 19 millióan), továbbá Dél- és Dél-kelet Ázsiában (5 millióan). A HIV fertőzöttek legnagyobb része, 26 millió (az összes fertőzött 93%-a) a fejlődő világ országaiban él. A fertőződés mértéke legnagyobb arányú a Szaharától délre fekvő afrikai országokban és a karib-tengeri területen. Aggasztó tény, hogy 1990 óta - 5 év alatt - a felnőtt fertőzöttek száma megduplázódott. Míg számukat 1990-ben még 10 millióra becsülték, 1996 közepén már 25,5 millióra becsülik. Az új fertőzések nagy többsége a 15-24 év közötti korosztályokat érinti.

A fertőzöttek nemek szerinti megoszlása: 14,9 millió férfi és 10,5 millió nő.

A WHO szakértők 1996-ban 3,1 millió új fertőzöttet számolnak (nagi 7.500-8.500 felnőtt és legalább 1.000 gyermek).

1995-ben mintegy fél millió HIV fertőzött újszülött született (naponta 1400), akiknek 67%-a Afrikának a Szaharától délre fekvő országaiban él, 30%-uk dél- , ill. dél-kelet ázsiai, 2-3%-uk pedig latin-amerikai, ill. karib-tengeri országokban él.

1995-ben a világon 2,7 millió felnőtt fertőződött meg, naponta több mint 7500 és különösen nagy a kontraszt, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok napi új fertőzöttségi számával, ami 150.

A pandémia kezdete óta a szakértők becslése szerint 7,7 millió HIV fertőzött felnőttnek alakult ki az AIDS, akik közül 4,5 millió Afrikának a Szaharától délre fekvő országaiba való, 0,4 millió latin-amerikai vagy karib-tengeri országokban él, 0,75 millió pedig észak-amerikai, európai vagy óceániai lakos.

Az Egészségügyi Világszervezetnek a pandémia kezdete óta 1996. januárig 30-ig 1.393.649 AIDS megbetegedést jelentettek be, amely adat az előző évihez viszonyítva (1 169 811) 19%-os emelkedést mutat.

A szakértők az AIDS beteg gyermekek teljes számát 1 600 000-re becsülik, akik közül 1,4 millió a Afrikának a Szaharától délre fekvő országaiban él. A WHO egyebként 2000-ev 5-10 millió gyermek fertőződését valószínűsíti és további 5-10 millió gyermek válhat árvává.

1996 januárig a felnőtt AIDS betegek 75%-a, 4,5 millió halt meg. A gyermek AIDS betegek közül pedig 1,3 millió halálozását valószínűsítik.
A fertőzések terjedési módjára vilagszerte jellemző a heterozexuális terjedési út dominanciája. 100 fertőzött közül 75-85 fertőződik szexuális úton, kondom-használat nélküli közösüléssel, míg a homoszexuális fertőződés részaránya 5-10%-os. Fertőzött vér transzfúziójával, vagy fertőzött vérkészítményekkel a fertőzések 3-5%-a történik, míg az intravénás kábítószeresek közöt a fertőzések részaránya 5-10%, de ez a részarány folyamatosan növekszik és több területen a Földnek már dominánsa is vált.

Afrika és Közel-Kelet
1996 első felévének végéig a szakértők szerint 13,3 millió HIV fertőzött élt Afrikának a Szaharától délre fekvő országaiban, amely szám 65%-a a világ becsült összes fertőzöttjének. A világon történő napi 7500 új fertőződésnek 50%-a ugyancsak erre a területre koncentrálódik. A prognózis szerint várható, hogy a század végére a HIV fertőzöttek száma 30-40 millióra nő, akiknek 60%-a valószínűleg a szubszaharai Afrikából tartozik.

A világ mintegy 10 millió nők HIV fertőzöttje közül jelenleg 8 millió él Afrikának a Szaharától délre fekvő országaiban, és legalább 1 millió HIV fertőzött gyerek született ezen a területen.

Az utóbbi években már nemcsak nyugat-afrikai eredetű HIV-II vírust izoláltak, hanem olyan törzseket is, amelyek Afrikának a Szaharától délre fekvő országaiból, így Mozambikból, Angolából származnak. Jelenleg egyébként a legnagyobb arányú HIV-II fertőzöttséget továbbra is Bissau-Guineában és Dél-Szenegálban valószínűsítik.

A HIV terjedési módjára Afrikának a Szaharától délre fekvő országaiban egyértelműen a heterozexuális út a jellemző, de emellett, mintán ezeken a területeken a transzfúziós vérrel szőrevisét még nem sikerült teljes mértékben megszüntetni, sajnos változatlanul szerepet játszik a vírus átvitelében a vérrel való terjedés is.

Járványügyi szempontból figyelemre méltó az a tény, amit a konferencián több előadás és poszter is demonstrált, hogy a Afrikának a Szaharától délre fekvő országaiban a 15-19 éves nők fertőzöttsége folyamatosan növekszik és egyes országokban, például Ugandában az ilyen korosztályú nők már húszszor nagyobb arányban fertőződtek, mint a hasonló korú férfiak.

Dél- és Dél-kelet Ázsia
Nagyjából mintegy 4,7 millió ázsiai fertőződése történt meg (minden 1.000 felnőtt közül 5-en már fertőzöttek). A régió legtöbb fertőzöttje Indiában, Thailföldön, Mianmarban és Kambodzsában él. Az indiai fertőzöttek számát legalább 3 millióra becsülik. Ebben a régióban a jellemző a heterozexuális terjedési mód, amelyet az intravénás kábítószeresek közöttben történő fertőződések követnek.

Latin-Amerika
A régión belül a legfertőzöttebb terület Brazília és Mexikó. A régióban a pandémia kezdetén a legtöbb fertőződés a homoszexuálisok és a biszexuálisok közöt történt, ma már azonban változott a vírus terjedési módja és jellemző a heterozexuális terjedés, valamint az intravénás kábítószeresek fertőződése.

Karib-tengeri országok
A világ összes fertőzöttjének mintegy 1%-a, 250.000 él ebben a régióban, s a vírus terjedésére jellemző a heterozexuális út. A fertőzött felnőtteknek mintegy 40%-a nő. A régió fertőzöttjeinek 85%-a Haitiben és Dominikai Köztársaságban él.

Észak-Afrika, Közel-Kelet
A fertőzöttek számát ebben a régióban mintegy 192 ezerre becsülik és a vírus dominánsa terjedési módja a heterozexuális nemi érintkezés, de már jelentős szerepet játszik a régió egyes területein az intravénás kábítószeresek közötti terjedés is.

Fejlett országok: Észak-Amerika, Nyugat-Európa, Ausztrália
Mintegy 1,2 millió a megelőlt területeken a HIV fertőzöttek becsült száma. A 10ezer lakosra számított fertőzöttségi arány 0,12% Ausztráliában, 0,2% Nyugat-Európában, 0,5% Észak-Amerikában.

A 80-as évek elején ezeken a területeken még a homoszexuális kapcsolat révén terjedt a vírus, ma már azonban egyre nagyobb arányú az intravénás kábítószeresek fertőződése, valamint folyamatosan növekvő mértékű a heterozexuális terjedés is. A felsorolt területek több országában 75% fölé nőtt az intravénás kábítószeresek közötti, ill. a heterozexuális úton történt fertőződés részaránya.

Kelet-Európa, Közép-Ázsia
A fertőzöttek számát mintegy 29 ezerre becsülik, a prevalencia 15/100.000 (0,015%). A HIV terjedése a régión belül különösen gyors Ukrajnában és Lengyelországban. Ukrajnában a fertőzöttek számának gyors emelkedésének hátterében az intravénás kábítószer meghatározott vírusokban történő használatának előrettörése áll.

A konferencia alapján levonható járványügyi következtetések:
- Bizonyítottá vált, hogy eredményes megelőző tevékenységgel csökkenteni lehet a fiatalok közöt a HIV terjedését, amelyre példa Thailföld. Hasonló programoknak köszönhetően csökkent a HIV fertőzöttség mértéke a homoszexuálisok körében az USA egyes államaiban, Ausztráliá, Kanada és Nyugat-Európa meghatározott területein. Egy meghatározott projekttel sikerült megállítani a fiatal nők közötti robbanásszerű HIV fertőződést Uganda egyes területein. Speciális programokkal eredményt értek el az ausztráliai intravénás kábítószeresek közötti HIV fertőzés megelőzésében.

- Egyes fejlett országokban a HIV fertőzés felgyorsulásáé észlelték meghatározott kisebbségek körében, míg egyes fejlődő országokban, elsősorban Afrikában a fertőzés terjedése elsősorban a városokból a falvak felé irányul.

- A heterozexuális terjedés világméretű növekedése jellemző tény. Kulcsszerepet játszik a magas HIV fertőzöttség kialakításában a szexipar; a magas arányú STD fertőzöttség, az intravénás kábítószeresek növekvő száma, példa erre Indonézia, Kína, Nyugat-Afrika több országa, Kelet-Európa, India, és Kambodzsa.

- Több szempontból is, de különösen a HIV/AIDS elleneso nemzeti tevékenység fő irányainak aktuális meghatározásához nélkülözhetetlen a járványügyi helyzet országonkénti folyamatos nyomon követése, monitorozása, elemzése.

- A HIV/AIDS járványügyi helyzet alakulását kedvezően befolyásolja, ha fokozzák a megelőző tevékenységet a nők, a fiatalok, a kisebbségek és a hajléktalanok körében.

HIV-1 átvitel emberi harapás által

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

A HIV-1 emberi harapás által történő átvitelére eddig igen kevés bizonyított adat látott napvilágot. Szerzők szerint az irodalomban eddig 15 esetet ismertettek, közülük kettőben látszott igazoltnak a fertőzés harapás általi átvitele (Lancet, ii, 694, 1986 és Lancet, ii, 522, 1987), a többi esetben nem vezetett fertőzéshez az, hogy HIV-szeropozitív emberek szeronegatívokat megharaptak.

A szlovén szerzők egy olyan esetet ismertetnek, amelyben igen valószínűnek látszik az ember harapás útján történő HIV-átvitel. Egy 47 éves homoszexuális AIDS-es beteg harapta meg vőlegényét szeronegatív szomszédját. A beteg a HIV-fertőzés végstádiumában volt, 40/m-es CD4+ sejtszámmal és pozitív p24 antigén teszttel. AZT kezelés alatt állt. 11 hónappal ennek megkozése után otthonában grand mal epilepszián rohama volt. Megijedt és átment a szomszédba, ahol a roham megismétlődött. 53 éves szomszédja, aki nem tudott arról, hogy a beteg HIV-fertőzött, bedugta ujját a beteg szájába, hogy megakadályozza a roham alatt a légutak elzáródását. Ennek során a beteg megharapta, és balkeze mutatóujján egy kisméretű, fogsynomokat mutató seb keletkezett, mely azonban láthatóan nem vérzett. A beteg nyála vérrel keveredett, valószínűleg azért, mert a roham közben megharapta a nyelvét.

A megharapott ember egy órán át mosott kezet, de sem szappant, sem detergenst, sem fertőtlenítő szert nem használt. Azonnal vért vettek tőle, ahogy az orvos megérkezett, és konstatálta a sérülést. Negatívnak bizonyult HIV-antitestekre, p24 antigénre és HIV-RNS-re is. 10 órával a harapás után AZT profilaxist kezdtek nála, 1200 mg/nap dózisban. 23 éve házas, felesége HIV-szeronegatív. Tagadta, hogy más szexuális partnere lett volna. Sohasem használt intravénás kábítószert, nem kapott vérátömlesztést, sem műtétet, sem más invazív beavatkozásson nem esett át az elmúlt évek során, nem utazott olyan országokban, ahol magas a HIV-prevalencia. A beteg vérével, vagy nyálával korábban nem került érintkezésbe.

A baleset után 33 nappal az acut primer HIV-infekciónak megfelelő tünetek (fáradtság, enyhe rosz közérzet, fejfájás, torokfájás) jelentkeztek a megharapott embernél, az egy héttel később elvégzett szerológiai vizsgálat során anti-p24 és anti-p55 ellenanyagok voltak kimutathatók. Retrospektíve ekkor megvizsgálták az egy hónappal korábban levett és fagyasztott szérummintát is, amelyben magas (113 000 kópia/ml) HIV-RNS szintet mértek. 54 nappal a harapás után teljes szerokonverzió következett be.

Ez az eset egyértelműen bizonyítja, hogy a HIV-átvitel lehetséges harapás útján. A beteg 13 nappal a baleset után esztáli (primer agyi lymphomát találtak nála), tehát az AIDS terminális stádiumában volt, így nagy valószínűséggel magas volt a plazma HIV-RNS szintje is. Ez, valamint a nyál vérrel való keveredése okozhatta azt, hogy az aránylag kisméretű harapás is elég volt a vírus átviteléhez.

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

ah1005071.jpg

https://aidsinfo.hu/sites/default/files/ah1005071.jpg

*módosult adatok

A bejelentett AIDS betegek megoszlása a megbetegedés éve és nemek szerint

ah1005072.jpg

https://aidsinfo.hu/sites/default/files/ah1005072.jpg

*Az AIDS diagnózis felállításának éve

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. Andrássy út. 82.

Fax: 131-6112
Az elõzetes jelentkezés határideje: l996.október.3.
Kérjük jelezze, hogy kíván e elõadást tartani, ill. posztert bemutatni.
A jelentkezõk címére részletes jelentkezési lapot elõadás/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 szervezõk szándékai szerint a konferencia résztvevõi 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 Szervezõ Bizottság nevében

Különböző HIV-1 genetikai szubtípusok kimutatása az USA-ban

Cikk: Brodine S.K. és mtsai - Lancet 346, 1198, 1995.

Eddig az USA-ban egyetlen, nem a B szubtípusba tartozó HIV-1 törzset identifikáltak, amelyet egy olyan zairei diákról izoláltak, aki még az USA-ba érkezése elõtt fertõzõdött meg a vírussal. Jelen cikk az elsõ, amely olyan az USA-ban szülelett amerikai állampolgárok HIV-fertõzõ számát be, amelyeket A, D, illetve E szubtípusba tartozó HIV-1 törzsek idéztek elõ.

Az USA Hadítengerészet és Tengerészgyalogság tagjainál 1992 óta rendszeresen (hibbességüktõl évente) végeznek HIV szûrõvizsgálatot. A HIV-szeropozitívnak közül számítógépes adatgyûjtésre, ill. személyes beszélgetések során kiválasztották azokat a tengerészgyalogosokat, akik külföldi kiküldetésen való tartózkodásuk során saját bevallásuk szerint szexuális kapcsolatot létesítettek.

Összesen 34 ilyen esetet választottak ki. A vizsgálat egyének vérmintáit a Walter Reed Katonai Kutatókórpontba szállították, ahol vagy az imúlát HIV törzsekhõl, vagy a perifériás vér mononuclearis sejtjeiben jelenlévõ DNS-bõl közvetlenül végeztek el az analízist, az env gén egy 1.2 kb. fragmentjének PCR reakcióval való amplifikálása után. A szubtípus analízist az un. heteroduplex mobilitási eljárás segítségével végezték el, amely alkalmas az A-F szubtípusok mindegyikének egyértelmû azonosítására.

A 34 vizsgált egyén közül 26-nál sikerült a genetikai analízist elvégezni. 21 törzs a B, 3 az E, 1-1 pedig az A illetve D szubtípusba tartozóinak bizonyult. A nem B szubtípussal fertõzõdött 5 fiatal (21-35 éves) férfi közül 4 emlékezett vissza arra, hogy prostituáltakkal nemi kapcsolatot folytatott a külföldi kiküldetésen. Mindháromn E szubtípust hordozó tengerészgyalogos esetében az Thailöldön történt 1993-ban, a D szubtípussal fertõzõdött férfi esetében pedig Kenyában, 1987-ben. Az ötödik, A típusú HIV-1 törzset hordozó katona Németor (1992-ben és 1994-ben) is Ugandában tartózkodott.

Szerzõk szerint minimális annak az valószínûsége, hogy a fertõzõdött amerikai katonák továbbterjesszék az általuk kiállítódó aktivált HIV-1 törzseket. Ezt azzal indokolják, hogy a katonáknál folyamatosan végzemek HIV szûrõvizsgálatot, mely lehetõvé teszi a fertõzés korai detektálását, és a tanácsadás korai elvégzését. Nem lehet azonban kizárni, hogy a különbözõ, az adott országban dominálótól eltérõ szubtípusú törzseket turisták hurcolják be. Az ilyen esetek számának csökkentése elsõsorban a

magas HIV-prevalenciájú országokban végzett felvilágosítástól várható. Az ilyen prevenciós beavatkozások a HIV-1 globális terjedésének korlátozását célzó közelem kritikus komponenseinek tekinthetõk.

Szikével ejtett sérülés és HIV infekció egy sebésznél

Cikk: Ippolito G. és mtsai - Lancet, 347, 1042, 1996

1994. januárjában egy sürgõsségi mûtét (analis tályog bemetszése) során egy jobbkezes sebész megvágta balkeze mutató ujját, amelyrõl a bemetszést irányította. A beteg 29 éves HIV fertõzõtt biszexuális férfi volt. A sebész a mûtét alatt egyszerû gumikesztyût viselt.

A sebészt tájékoztatták a beteg HIV fertõzöttségéről, de õ a zidovudine profilaktikus kezelést visszautasította. A baleset idején az orvos HIV-szeronegatív volt. A szerokonverziót a mûtét után 6 héttel levett elõ ellenõrzõ vizsgálat során észlelték. Az acut HIV betegség tünetei nem alakultak ki. Az idõközben elvégzett járványtani vizsgálat szerint a HIV fertõzés esetleg egyéb rizikófaktorral (kábítószerezés, szexuális átvitel, transzfúzió) kizárhatók voltak. Egy évvel a baleset után a sebészt oralis Kaposi sarcoma miatt hospitalizálni kellett, ekkor CD4 sejtszáma 170/m l volt.

A sebésztõl és a betegtõl vért vettek abból a célból, hogy meghatározzák az õket megfertõzõ HIV törzsek vizonyát. A perifériás vér mononuclearis sejtjeiből nyert DNS-nek a gp120 V3 kacsának megfelelõ darabját az ún. nested PCR módszerrel amplifikálták, és az amplifikált termeket szekvenálták. A sebészben és a betegben talált vírus-szekvenciák csak kevésszé (1,3%) különböztek egymástól, sokkal kevésbé, mint három másik, véletlenszerûen kiválasztott HIV-1 izolátum (12-20%-os különbségek). Ez az eredmény is valószínûsíti, hogy az orvos a HIV-fertõzött betegen végzett mûtét során fertõzõdött meg.

Az eddig közölt, a foglalkozással kapcsolatban 79 egészségügyi dolgozónál bekövetkezett HIV-fertõzések közül sebésznél egyet sem észleltek. Szike közvetítésével is csak egy infekció következett be eddig, egy kórboncnok esetében, boncolás során. Szerzõk helyeslemnek tartják azt a gyakorlatot, hogy a bemetszés alatt a szöveteket ujjal rögzítik. A fiatal sebészeket rá kell szoktatni az ún. minimális érintési technikák elsajátítására és speciális programokat kell résztíre indítani, amelyek célja a

percután sérülések veszélyének csökkentése.

Zidovudine-rezisztens HIV-1 prevalenciája gyorsan progrediáló HIV betegségben

Cikk: Garcia-Lerma, G. és mtsai. - AIDS 11, 1292, 1996

Egyre új megfigyelések arra mutatnak, hogy az AIDS-es betegekkel való nemi érintkezés útján megfertõzõdött partnerekben a HIV-infekció gyorsan progrediál. Ennek vagy az az oka, hogy a fertõzés átvitel nagy mennyiségû vírusnal történt, vagy az, hogy az átvitt vírus virulensebb. - Az is ismeretes, hogy az AZT rezisztens mutánsok kifejlõdése egy HIV-fertõzött betegben együtt jár a gyorsabb klinikai progresszióval. Az elmúlt évek során az < 500/m l CD4+ sejtszámú HIV-betegek jelentõs része AZT kezelést kapott. Mind ezeket figyelembe véve szerzõk azt feltételezték, hogy azoknak az új HIV-fertõzõeknek legalább is egy részének, ahol a betegség gyorsan progrediál, az AZT-rezisztens mutánsokkal való fertõzõdés a hátoldla. E feltételezésük megerõsítése céljából végezték a spanyol szerzõk vizsgálataikat.

17 gyors progresszót mutató madridi HIV-fertõzöttben azt vizsgálták, hogy az általuk hordozott HIV-törzsekben jelen van-e két, az AZT-rezisztenciára jellemzõ (215 és 70 codonjeweve transzkriptáz (RT) mutáció. Gyors progresszorcoknak azokat a betegeket tekintették, akik kevesebb, mint 3 évvel korábban fertõzõdtek a HIV-1-el, de CD4+ sejtszámuk mégis 250/m l alatt volt. E betegek egyike sem részesült a vizsgálat elvégzése elõtt antiretrovirális terápiában.

A 17-bõl 4 betegben mutatták ki AZT-rezisztenciára jellemzõ RT-mutációt, kettõjük kettõben a 215 és 70 codon mutáció is, kettõben pedig csak a 70 codon mutáció volt észlelhetõ. A négy közül három homozszexuális férfi volt, akik ismeretlen klinikai státuszú, ill. biztosan AZT-vel kezelt partnerekkel folytattak védekezés nélküli nemi érintkezést. A negyedik, nõbetegnek AIDS-es szexuális partnere volt, akit legalább két évig kezelnek AZT-vel. A nõbeteg CD4+ sejtszáma drámai gyorsasággal csökkent, és megfertõzõdése után 2 éven belül nála is AIDS fejlõdött ki.

Kontrollként ugyanezt a vizsgálatot elvégezték 13 olyan egyénnél is, akik 1988 elõtt fertõzõdtek, és akiknek CD4 sejtszáma 500/m l-nél magasabb volt, annak ellenére, hogy antiretrovirális kezelést eddig nem kaptak. Egyik betegnél sem volt sem a 215 sem a 70 codon RT mutáció kimutatható.

Szerzõk eredményei szerint az utóbbi idõben gyakoribbá vált az, hogy az antiretrovirális kezelésben részesülõ betegek AZT-rezisztens HIV-1 törzzsel fertõzik meg partnereiket. Ennek a veszélyét az is növeli, hogy a javuló profilaktikus és antiretrovirális kezelésnek köszönhetõen egyre több HIV-beteg marad tünetmentesen és jó egészségi állapotban. Ha ezek egy része továbbra is védekezés nélküli nemi életet folytat, arra lehet számítani, hogy az új HIV-infekciók egy jelentõs hányada AZT-rezisztenss törzsekkel történik majd. E törzsek vírusleseebbek lehetnek, mint a nem-rezisztens törzsek és ezért a velük fertõzõtt egyénekben a betegség gyorsabban progrediál.

A jelen cikkben leírtak mellett más megfigyelések is megerõsítik, hogy az AZT rezisztens variánsok akkor is hosszú ideig fennmaradhatnak, amikor AZT-terápia nem is történik, tehát nem áll fenn a gyógyszer által elõidézett szelekció nyomás. Szerzõk a cikkben leírtak miatt igen lényegesnek tartják annak a vizsgálatát, hogy az utóbbi évek során fertõzõttekben gyorsabban progrediál-e a HIV-fertõzés, mint ez az AZT-korszak elõtti idõszakban fertõzõttekben történt.

Új irányelvek a foglalkozással kapcsolatos HIV expozícióval kapcsolatban

Cikk: Rowe P.M. - Lancet 348, 48, 1996.

Az Egyesült Államok Közegészségügyi Szolgálata és a Nemzetközi AIDS Társaság ma már ajánlja a kemoprofilaktikus kezelést a baleset következtében az egészségügyi dolgozóknál bekövetkezett HIV-expozíció után. Várhatóan már orvosi szervezetek is hasonló ajánlásokat jelentetnek majd meg a közeljövőben.

Egy folyamatban lévő, az NIH által irányított vizsgálatban az olyan egészségügyi dolgozóknak, akik HIV-expozíciónak voltak kitéve (különösen akkor, ha az expozíció parenteralisan és látható mennyiségű vérrel történt) kemoprofilaktikus kezelést ajánlanak fel. A kezelés 3 HIV-gátlószer együttes adásából áll: a dolgozók egy hónapon át napi 3x100 mg AZT-t, napi 2x150 mg lamivudinet (3TC) és napi 3x800 mg indinavir szulfátot kaptak. (l. Áll 10/4 szám). Ha lehetséges, a kezelést a balesetet követő egy órán belül elkezdik. Az eddigi tapasztalatok szerint a kezelések a terápiát jól tolerálták, sokkal jobban mint az eddigi (az esetek egy részében ddI-vel kombináltan adott nagy adag AZT-ből álló) kemoprofilaktikus kezelést.

A CDC összesítette az egészségügyi dolgozók HIV expozíciójával kapcsolatos 26, világszerte eddig végzett vizsgálat eredményét. A HIV-infekció kockázata 0,3%, ha az expozíció parenteralisan, és 0,1% ha a nyálkahártyán keresztül történt. Az állatkísérletes vizsgálatok igazolják, hogy az antiretrovirális szerek gátolni képesek a HIV infekciót, ha a HIV inoculum nem túlságosan nagy. Az AZT-ről azt is bebizonyították, hogy a humán dendritikus sejtek HIV-fertőzését is gátolni képes (e sejtek fertőződnek meg valószínűleg először a nyálkahártyára került vírusnál). Egy 1996 januárban a Morbidity and Mortality Weekly Reportban (45, 468) közölt retrospektív vizsgálat szerint az expozíció után végzett kemoprofilaxis 79%-kal csökkenti a fertőződés kockázatát a foglalkozásnal kapcsolatos HIV-expozíció során.

Új, nem B szubtípusú HIV-1 fertőzések Németországban

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

1993-ban szerzők mutatták ki az első E szubtípusú HIV-fertőzést egy német állampolgárban, aki ezt egy thaiföldi állampolgártól akarták homoszexuális kapcsolat révén. Jelen vizsgálat olyan véletlenszerűen kiválasztott német személyekre terjedt ki, kik 1994 októbere és 1995 márciusa között fertőződtek meg a HIV-1-el. A vizsgálat első lépését szerzők az általuk kifejlesztett V3-peptid-ELISA-val végezték, amely lehetővé teszi a HIV genotípusok gyors szerológiai meghatározását. A pozitív esetekben második lépésként mindig elvégezték az izolált vagy PCR-el amplifikált vírus-DNS gp120 V3 régiójának szekvenálását is.

A 9 vizsgált szérum közül a szerológiai tipizálás 5 esetben B, 3-ban E, 1-ben pedig C genotípus jelenlétére mutatott, a szerológiai eredményeket a genetikai szekvenálás is megerősítette. Az E szubtípusú törzseket a német egyének thaiföldiekkel való szexuális kapcsolat útján akarták, 2 esetben homoszexuális, egyben pedig heteroszexuális aktus útján. A C szubtípusú törzzsel való infekció heteroszexuális úton történt.

A vizsgálat eredménye, tehát az, hogy az újonnan fertőzöttek közül véletlenszerűen kiválasztott egyének jelentős részében nem B HIV-1 szubtípust detektáltak, arra mutat, hogy a HIV-járvány Németországban változóban van. Egy hasonló, Spanyolországban végzett vizsgálat során szerzők saját szerológiai módszerükkel 9 C szubtípusú HIV-1 infekciót találtak, a 9 fertőzött közül 3 Spanyolországban élő, spanyol szülőtésű egyén volt.