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-fertőzöttek kezelésére, az e szerekkel végzett terápia azonban a betegek jelentős részében súlyos mellékhatásokat idéz elő. 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 kézirmérgye, az új, szintetikus nucleoside analóg, amely kémiailag abban különbözik a 2'3'-dideoxycitidintől, hogy a ribóz gyűrű 3' pozíciójába egy kénatomot vittek be. A 3TC 5'-trifosztát származéka a többi nucleoside analóghoz hasonlóan gátolja a HIV-1 reverz transcriptáz enzimjét, megakadályozva a vírus RNS-ről készülő DNS-lánc felépítését (lánc-terminátor). A 3TC hatékonyan gátolja a HIV-1 és HIV-2 replicatióját, és a zidovudine-rezisztens törzsek ellen is hat. A 3TC lényegesen kevésbé toxikus különböző T sejt és haemopoietikus sejtvonalakon, mint a zidovudine vagy a ddC, így várhatóan terápiás indexe is magas. Ezért rövid idő alatt megkezdődött a szer klinikai kipróbálása. Az I. fázisú vizsgálat szerint a 3TC jól szövődik fel a gyomor-bélcsatornából, és a betegek a szert jól tolerálták.

Szerzők egy I/II 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 résztvevő betegeket Franciaország, az Egyesült Királyság és Hollandia 3 kórházában kezelték. Olyan 18 éven felüli HIV-betegeket választottak a vizsgálathoz, akiknek CD4+ sejtszáma 400/m l-nél kevesebb volt. A 100/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 első laboratóriumi vizsgálatok elvégzése előtt 21 nappal abbahagyták.

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

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

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

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

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

Megbeszélés
Szerzők három különböző eljárással is igazolni tudták, hogy a 3TC tartósan csökkentení képes a HIV-1 mennyiségét a kezelt betegek vérében. Ez együttjárt a beta2-mikroglobulin és a neopterin szintek csökkenésével is. A hatás mértéke kb. azonos volt a zidovu-dine-al kezelt betegekben észleltfel. Érdekes módon, hár mind in vitro, mind in vivo igen gyorsan kialakultak a 3TC-rezisztens vírus-variánsok, a szer kedvezői, a vírusmennyiséget csökkentő hatása legalább is részben, továbbra is

fennmaradt. Szükségesnek látszik ezért a 3TC kezelés hatásainak, illetve a rezisztencia kialakulása és a vírus patogenitása közötti összefüggéseknek a további vizsgálata.