Passzív immunterápia AIDS-ben: Kettősen vak randomizált vizsgálat az anti-humán immundeficiencia vírus ellenanyagban gazdag plazma és a szeronegativ plazma transzfúziója hatásának összehasonlítására

Cikk: Vittecoq D. és mtsai - Procl.Natl.Acad.Sci. USA 92, 1195, 1995.

A HIV-fertőzés passzív immunterápiájának elve - melyet Karpas és mtsai írtak le 1985-ben - az, hogy a tünetes HIV-fertőzöttekről tünetmentes HIV-fertőzöttektől gyűjtött és inaktivált plazmával kezelik. Jelen cikk szerzői közölték korábban az első randomizált (de még nem kettősen vak módszerrel végzett) vizsgálat eredményét, amely szerint a passzív immunterápia - legalábbis rövid távon - hatásos lehet az AIDS-esek kezeléseiben. Hasonló eredményekről számoltak be 1993-ban Jacobson és mtsai (J.Infect.Dis. 168, 298) is.

Jelen vizsgálatukban a legszigorúbb szabályok szerint, tehát kettősen vak randomizált módon hasonlították össze a szerzők a tünetmentes HIV-szeropozitívokról, ill. a HIV-szeronegatívokról gyűjtött plazma transzfúziója hatását tünetes HIV-fertőzöttekben.

A terápiára használt plazmát olyan tünetmentes HIV-fertőzöttektől gyűjtötték, akiknek CD4+ sejtszáma 400/ml-nél magasabb volt, szérumukban a p24 antigén nem volt kimutatható, az anti-p24 ellenanyag viszont magas titerben volt jelen, és vérükben nem volt kimutatható sem HBsAg, sem pedig hepatitis B vagy a hepatitis C vírus ellenanyag. A plazmát ferezis útján nyerték, egy alkalommal 600 ml-t, és a vérvételek között 4 hetes vagy hosszabb szüneteket tartottak. A HIV-szeropozitív és a véradóktól származó szeronegatív plazmákat a felhasználásig -80oC-on tárolták, és soha nem keverték azokat össze. A felolvasztott plazmákat a felhasználás előtt 5 órával 30 percig 56oC-on tartották a HIV inaktivációs céljából. Sem a betegek, sem a kezelőorvos nem tudta, hogy HIV-szeropozitív vagy HIV-szeronegatív plazmával történik-e a kezelés.

1990 májusa és 1993 áprilisa között 86 betegnél kezdték el a plazma-transzfúziót. Valamennyi kezelt beteg a HIV-infekció CDC IV-es stádiumában szenvedett, 18 évesnél idősebb volt, CD4+ sejtszámuk 200/ml-nél alacsonyabb volt, legalább három hónapja ugyanazzal az antiretrovirális szerrel kaptak kezelést. A vizsgálat kezdetén egyik betegnél sem diagnosztizálnak éppen kifejlődőben lévő opportunista infekciót, és egyiküknél sem volt CMV retinitis, pulmonaris Kaposi sarcoma, disszeminált M. avium-intracellulare complex, vagy súlyos hasmenés észlelhető. A betegeket véletlenszerűen sorolták a HIV-szeropozitív plazmával (n=44), ill. a HIV-szeronegatív plazmával (n=42) kezelők csoportjába. Az első plazma-transzfúziót a randomizálás utáni 15. napon végezték, és ezután a betegek kétheténként 300-300 ml szeronegatív, ill. szeropozitív plazmát kaptak, természetesen az ABO kompatibilitás figyelem-bevételével. Egy évig végezték így a kezelést, tehát minden beteg 26 transzfúziót kapott. Ezután a betegek egy részénél folytatták a kezelést, de mivel nem állt elég donor-plazma a szerzők rendelkezésére, a transz-fúziók gyakoriságát csökkentették: négyhetenként került szekre sor. A két csoporthoz 2-2 beteget különböző okokból az értékelésből ki kellett zárni, a maradék 82 beteget azonban végig nyomon tudták követni. A két csoport a kezelés kezdetén nem különbözött egymásától a HIV-infekció legfontosabb klinikai és laboratóriumi jelei szempontjából.

Eredmények
A két csoport összehasonlítását a 28. napon után kezdték el, és első lépésként arra az időszakra (28.-365.nap) korlátozták, amikor a betegek kétheténként kaptak plazmát. Ebben az időszakban 43 betegnél észlelhek olyan megbetegedést (opportunista infekció, Kaposi sarcoma vagy egyéb kórképek), amelynek alapján az AIDS diagnózis ismét felállítható lett volna (a továbbiakban: AIDS indikátor megbetegedés). 16 AIDS indikátor megbetegedés fordult elő a HIV-szeropozitív plazmával kezelt (a továbbiakban: kezelt), 27 pedig a HIV-szeronegatív plazmával kezelt (a továbbiakban: kontrollt) csoporthan. Az első új AIDS-indikátor betegség kifejlődésének kockázata 2,8-szor (konfidencia intervallum: 1,4-5,0; p=0,002) magasabb volt a kontroll, mint a kezelt csoporthan. E betegségek sokkal később (p=0,009) is fejlődtek ki a kezelt csoporthan (medián érték: több, mint 365 nap), mint a kontroll csoporthan (medián érték: 230 nap). Ha nem csak az első AIDS-indikátor betegséget, hanem ezek kumulatív számát vették figyelembe, akkor is jelentős volt a különbség a két csoport között: a kontroll csoport 27 betegében észlelték összesen 59 AIDS indikátor betegséget, a kezelt csoporthan viszont csak 16 betegben fordult elő összesen 18 ilyen betegség. Az előfordulási gyakoriság 2,9-szer (konfidencia intervallum: 1,7-5,0) nagyobb volt a kontroll-csoporthan.

A kontroll csoporthól 11, a kezelt csoporthól 7 (közülük egy öngyilkos lett) beteg halt meg a vizsgálati periódus során, a halálozás kockázata 1,7-szer (0,7-4,4) magasabb volt a kontroll-csoporthan. A kontroll-csoport betegei összesen 1379, a kezelt csoport betegei viszont csak 679 napot töltöttek kórházban a vizsgálati időszakban.

Amikor az analízist a teljes időszakra kiterjesztették, tehát a randomizálás első napjától kezdték el az összehasonlítást, és beszámolottták azt az időt is, amikor a betegek már csak négyhetente kaptak plazma-transzfúziót, akkor a két csoport közötti különbségek csökkentek, és nem voltak már szignifikánsak.
A CD4+ sejtszám alakulásában nem találtak különbséget a két csoport között, igen jelentős volt azonban a különbség a p24 antigénszámára vonatkozóan. A kezdetben jelenlévő p24 antigén mind a 30 kezelt beteg, de csak 6/25 kontroll beteg esetében vált kimutathatatlanná, a szabad és az immunkomplexben lévő p24-et is detektáló teszt pedig 13/25 kezelt, de csak 5/29 kontroll beteg esetében vált negatívvá a kezelési periódus során.

Megbeszélés
A jelen és a korábbi vizsgálatok eredményei is azt mutatják, hogy a tünetmentes HIV-fertőzöttektől gyűjtött plazmával végzett kezelés lassíthatja a HIV-infekció progresszióját a HIV-betegség előrehaladott stádiumában lévő betegekben. Ez elsősorban az AIDS-indikátor betegségek lényegesen ritkább megjelenésében nyilvánul meg. A hatás valószínűleg erősen függ az alkalmazott plazma mennyiségétől: a kedvező hatás csak abban a periódusban nyilvánult meg, amikor a betegek kétheténte 300 ml plazmát kaptak. Amikor a kezelést ritkábban, négyhetente alkalmazták, a kedvező hatásuk nem, vagy csak kisebb mértékben mutatkoztak.

A passzív immunterápiának meddőhatása nem volt. A HIV bilkezelés útján történő inaktiválása megakadályozta azt, hogy a plazmával újabb HIV vírusokat vigyenek be a kezelt beteg szervezetébe, a bilkezelés hatékonyságát vírustenyésztéssel igazolták.

A passzív immunterápiának hatásmechanizmusa nem ismert. Valószínű hogy a plazmában lévő antitestek a szabad vírusok semlegesítésére útján fejtik ki hatásukat, azonban egyéb mechanizmusok szerepét sem lehet kizárni.

A passzív immunterápia szélesebb körű alkalmazásának fő korlátja az, hogy nehéz a HIV-fertőzöttektől nagymennyiségű plazmát gyűjteni. Felmerült az az aggodalom is, hogy a gyakori ferezis miatt a donorokban csökken majd a protektív antitestek titere, azonban két vizsgálat is igazolta, hogy a plazmaadás nem befolyásolja a CD4+ sejtszámot, és nem gyorsítja meg a HIV-betegség progresszióját.