AIDS Hiradók (arhiv)

Cikk:
Az AIDS Híradókat 1986-tól 2001-ig előbb kéthavonta, majd negyedévenként adták ki. Szerkesztője Dr. Füst György professzor volt. Jelentősége elsősorban abban állt, hogy magyar nyelven ismertette a HIV/AIDS témában külföldön megjelent cikkeket, tanulmányokat, illetve közölte a hazai szakemberek írásait. Ezúton is köszönjük Dr. Füst György professzor úr és felesége segítségét.

Alapítványunk számára csak a 9. évfolyamtól (1995) állnak rendelkezésre a nyomtatott példányok, melyek számítógépre vitelét 1997-2001 között végeztük. Amennyiben valakinek rendelkezésére állnak korábbi példányok, köszönettel vennénk ha eljuttatná hozzánk, szívesen feldolgoznánk azokat is.

Itt is külön meg kell köszönnünk Nehra (Pete) Éva önkéntesünk több hónapos munkáját a leíró gépírásban, Dr. Szabó Ágnes orvos szakmai ellenőrzését és Bognár Béla informatikai munkáját.

Az AIDS Híradók feltöltése a honlapra folymatosan történik!

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'-dideoxycitidintõl, hogy a ribóz gyûrû 3' pozíciójára egy kénatomot vittek be. A 3TC 5'-trifosztát származéka a többi nucleoside analóghoz hasonlóan gátolja a HIV-1 reverz transzkriptáz enzimjét, megakadályozva a vírus RNS-rõl készülõ DNS-láncfelépülését (lánc-terminátor). A 3TC hatékonyan gátolja a HIV-1 és HIV-2 replicatióját, és a zidovudine-rezisztens törzsek ellen is hat. A 3TC kísérletben kevesebb toxikus különbözõ T sejt és haemopoieticus sejtvonalakon, 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 szívódik fel a gyomor-bélcsatornából, és a betegek a szert jól tolerálták.

Szerzõk 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 résztvevõ 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 antiviralis szerekkel való kezelést az elsõ 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 késõbbi szakaszban, 14 további betegnek napi 20 mg/kg dózisban adagolták a szert.

A viraemia mértékét izolálás segítségével mérték, a betegek perifériás vér mononuclearis sejtjeinek (PBMC) különbözõ mennyiségét egy HIV-szeronegativ donor phytohaemagglutininnel stimulált PBMC-ivel tenyésztették együtt, és mérték az ezekben a kokulturákban 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, lényeges, bár legtöbbször statisztikailag nem szignifikáns különbségeket észleltek az egyes dózisokkal kezelt betegek csoportjai között a demográfiai és laboratóriumi adatokban.

A betegek 24 hétig 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 kiinduló 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 kifejezettebb volt, bár 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-fertõzött sejtek HIV-1 szintjét a kezelés 4. és 24. hetében is meghatározták. A 4. hétre ennek az értéknek a statisztikailag szignifikáns csökkenését észlelték, amely a nagyobb dózisokkal kezelt betegek esetében a 24. hétre is fennmaradt.

Megbeszélés
Szerzõk három különbözõ eljárással is igazolni tudták, hogy a 3TC tartósan csökkenteni 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 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 rezisztencia 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 leszoktak az intravénás kábítószerezésrõl, és e helyett alkoholizálásra tértek át. In vitro az alkohol növeli a HIV replikációt szövetkultúrában.

Szerzõk célja az volt, hogy meghatározzák: az alkoholistákban az alkohol elvonás befolyásolja-e a CD4+ sejtszámot. 19, az osztályukra (párizsi Necker Kórház hepatológiai osztálya) egymás után felvett alkoholistában végezték el a vizsgálatot. Közülük 11 HIV-szeropozitív, 8 HIV-negatív volt. A két csoport napi alkoholfogyasztásában (191 ¹ 81 g, ill. 167 ¹ 65 g), ill. alkoholizálásuk idõtartamában (8,4 ¹ 4, ill. 9.5 ¹ 4.6 év) jelentõs különbség nem volt. A HIV szeropozitív alkoholisták CD4+ sejtszáma 404 ¹ 228/m l, a szeronegatívoké 1404 ¹ 628/m l volt. A teljes alkohol megvonás a HIV-szeropozitív csoportban 41%-kal növelte a CD4+ sejtszámot, a 11 beteg közül 9-ben jelentõs mértékû emelkedés 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 ivókhoz hasonlítva az alkoholistákban a HCV viraemia mértéke lényegesen magasabb volt, amely az alkohol-elvonás után csökkent. Szerzõk is tisztában vannak azzal, hogy a HIV-viraemia mérésére kiterjedõ vizsgálatra szükség lenne a HIV-fertõzöttekben is.

Eddigi eredményeik alapján is indokoltnak tartják azonban a szerzõk azt, hogy minden HIV-fertõzöttnél fel kell mérni az alkohol fogyasztás mértékét, és az alkoholistáknak feltétlenül 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 ismeretlen faktort vagy faktorokat termelnek, amelyek gátolják a HIV és a SIV szaporodását a fertőzöttekhez frissen izolált CD4+ sejtekben, és a kültenyben sejtvonalakon is. A CD8+ sejteknek ez a vírusgátló hatása valószínűleg a szervezet egyik legfontosabb védekező mechanizmusa a HIV-betegség progressziójával szemben. Ezt igazolja, hogy a tünetmentes oszlopban lévő fertőzöttek CD8+ sejtjeinek antivirális aktivitása magas, a tünetes fertőzöttek sejtjeiéi lényegesen alacsonyabb. A tartósan tünetmentesek CD8+ sejtjeinek esetében igen magas antivirális aktivitást észleltek. Hasonló összefüggést találtak állatmodelleken is: az afrikai zöld majomban, amely természetesen fertőződik SIV-vel, sohasem fejlődik ki az AIDS, és a szervezetében jelenlévő vírusmennyiség is alacsony. Ezekben az állatokban, igen erős vírusgátló faktor aktivitása mutatható ki.

Még 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 szerzői megállapították, hogy az aktivált CD8+ sejtek egy olyan, IL-16-nak nevezett citokint termelnek, amely a CD4 receptoron keresztül a T sejtekhez képes kötődni, és gátolja in vitro mind a HIV, mind a SIV vírusok replikációját.

Afrikai zöld majmok és emberek vér mononuclearis sejtjeit aktivált sznek (ConA+IL-2) jelenlétében tenyésztették. A kulturából izolálták az RNS-t, majd cDNS-t szintetizáltak PCR reakció útján. Végül klónozás és protein-expresszió vektorba való beépítés segítségével előállították 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 arányfag kevés szerkezeti különbséget találtak.

Mindkét fajta IL-16 preparátum erősen 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 valószínűleg a rekombináns készítmények eltérő szerkezeti sajátosságainak tulajdonítható.

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

Természetesen ezek a kísérletek nem bizonyítják, hogy a CD8+ sejtek antivirális hatása egyedül az IL-16-nak tulajdonítható (l. következő cikket). Azonban már a jelen eredmények alapján felmerült az IL-16 terápiás alkalmazásának lehetősége. Óvatosságra int, de ezt a lehetőséget realizmak tartja A.S. Fauci is, aki a Naturenek Baier és mtsai cikkét kommentáló szerkesztőségi 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 korrigáltak:

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

http://www.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 útján 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-szeronegatív 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 szeronegatívak és HIV-1-PCR negatívak 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-expozíciója, 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 szeronegatívak 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 szeronegatívnak 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 szeronegatívnak 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 szeronegatív 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 szubtípusú, 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-expozició 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 szeronegativnak 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 tipusú 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 antiretroviralis 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 defektiv CCR-5 mutánst hordozók arányszámát a HIV-fertõzött és nem fertõzött egyénekben. A defektiv allel szignifikánsan (P< 0.0005) ritkábban fordult elõ a HIV-szeropozitiv (5,4%), mint a HIV-szeronegativ (9,2%) egyénekben. Homozigotát a 723 HIV-fertõzött egyén között egyet sem találtak, míg a 704 vizsgált HIV-szeronegativ 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 felvétele. 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 seropozitiv 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 páviánok 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 gyorsabban 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 találták.

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 mennyiséget 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 Thaifõldön 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 postereken 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 fertőzések 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 elő a kevésbé tapasztalt kategóriába és 24 (29%) vált tapasztalttá az AIDS kezelésében.

Igen jelentős különbségek voltak észlelhetők a különböző tapasztalattal bíró orvosok betegeinek túlélése között. Míg a legkevésbé tapasztalt orvosok 99 betegének medián túlélési ideje 14 hónap, a legtapasztaltabb orvosok 165 betegé viszont 26 hónap volt (p< 0,001), és ez a különbség megmaradt akkor is, ha az eredményeket korrigáltuk a betegség súlyossága és a diagnózis éve szerint. Még nagyobb volt a különbség akkor, ha csak azokat a betegeket vettük 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 első, második ill. harmadik AIDS-es beteg halálozását, akkor (természetesen a megfelelő korrekciók elvégzése után) azt észlelték, hogy a második beteg halálozási esélye 0,73, a harmadiké pedig 0,54 volt az első beteghez hasonlítva.
Végül megállapították, hogy a legkevésbé tapasztalt orvosok a legtapasztaltabbakhoz hasonlítva sokkal ritkábban írták elő betegeiknek prevenitv kezelést a Pneumocystis cartinii pneumonia ellen (30, ill. 78%, p< 0,001), véget
Megbeszélés
Szerzők eredményei előkészítik bizonyítják, hogy az AIDS-es betegek elsődleges kezelését végző orvosoknak a korábbi, ezzel a betegséggel kapcsolatban szerzett tapasztalatai szorosan összefüggnek a beteg túlélésével. Ennek fő oka, szerzők vizsgálatai szerint, a gyakorlat során nyert tapasztalat, minden egyes új eset az orvos praxisában növelte a következő betegek túlélési esélyét. Gyakorlatilag ki tudták zárni az észlelt különbség lehetséges másik okát: azt, hogy a betegségükkel jobban tisztában lévő és így az orvosi utálításokat is jobban betartó betegek elsve a már gyakorlottabb orvosokhoz fordultak.

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

Szerzők adatok elemzése során kiemelik azt, hogy az általuk vizsgált orvosok olyan környben dolgozhattak, amely lehetővé tette a specialistákkal való gyakori konzultációt, és ezt pénzügyi akadályok sem korlátozták. Valószínű, hogy az elsődleges kezelést végző háziorvosok e konzultációk során igen sok ismeretet szerezhetek a specialistáktól.

Kitaluta és mínusi cikket a NEJM ugyanabban a számban Paul A. Volberding, az egyik legismertebb AIDS klinikus kommentálja (334, 729, 1996). Hangsúlyozza a kapott eredmények fontosságát a jövőre vonatkozóan is. Igen lényegesnek érzi azt, hogy a jövőben az AIDS-es betegek elsődleges kezelésében és gondozásában egyre több gyakorlott orvos vegyen részt. Ezt különösen fontosnak teszi az, hogy egyre inkább elterjed, sőt 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 mértékű képzést kapjon a HIV betegség kezelésével kapcsolatban, hanem azokat az orvosokat (akár háziorvosok, akár specialisták lényegek ezek) kell jól kiképezni, akik érdeklődnek az AIDS-es betegek kezelése és gondozása iránt.

Beszámoló a XI. Nemzetközi AIDS Konferenciáról - epidemiológiai szemszögből

Cikk: Vass Ádám dr. (Országos Tisztifőorvosi Hivatal)

A konferencián a NAB támogatásával vettem részt.

Összehasonlítva a XI. AIDS konferenciát az előtűnekkel, megállapítható, hogy nemcsak a konferencián több előadásban demonstrált kombinált kezelési módszerekkel elért kiváló eredmények miatt, hanem a több oszaghban kirobbanott sikeres primer prevenciós programok kedvező eredményei miatt is a konferencia résztvevőiben megerősödött az az érzés, pontosabban remény, hogy már nem utópia az, hogy a pandémia kontrollálhatóvá válik: a vírus előrehaladása hatékony módszerek segítségével lassítható.

A konferencián részt vevő, mintegy 13 ezer különböző nemzetiségű és foglalkozású szakértő járványügyi tájékozottságát nemcsak a négy nap plenáris ülésein elhangzott járványügyi vonatkozású referátumok, hanem a kimondottan epidemiológiai, ill. közegészségügyi vonatkozású, úgynevezett C programblokk meghallgatása is előmozdíthette.

A hallgatóság rendszerezett információkat kapott az STD kontrol igen fontos szerepéről a HIV prevenciójában, és részletes epidemiológiai áttekintést a nyugat-európai országok, valamint a fejlődő országok HIV/AIDS járványügyi helyzetéről.

A délutáni üléseken, valamint a poszter vitákon a pandémia alakulása szempontjából kiemelten fontos járványügyi témák, mint például a HIV heteroszexuális, perinatális és nők közötti terjedése, az intravénás kábítószeresek közötti HIV járvány sajátossága, a homoszexuálisok közötti fertőzés megelőzésének lehetőségei és eredményei, a tuberkulózis és a HIV összefüggései, stb. folyamatosan sorra kerültek.

Élesek érdeklődés kísérte a korszerűsítési kerekasztal üléseket is, ahol például a tűcsere program, a heteroszexuális terjedés jelenlegi tapasztalatai, a járvány monitorozása témájú ülések jelentős hallgatóság mellett számtalan hozzászólással zajlottak le.

A konferencia résztvevőinek járványügyi tájékozottságát előmozdítette az az ?újítás? is, hogy a konferenciát megelőző 2 napon a világ különböző tájairól meghívott 55 epidemiológus, AIDS menedzser, és egyéb közegészségügyi szakértő közös munkájával nemcsak, hogy összegyűjtötték a HIV/AIDS pandémia legfrissebb járványügyi adatait, hanem azokat elemezve a védekezés további irányára is javaslatot tettek. A 29 oldalas jelentés a pandémia járványügyi helyzetéről és trendjeiről már a konferencia első napján nyomtatott formában valamennyi résztvevő kézhezhez kerülhetett.

A világ HIV/AIDS járványügyi helyzetéről a konferencián szerzett információk alapján a következő tájékoztatást tudom adni:

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

Élő HIV/AIDS fertőzöttek száma a világon:

felnőttek	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

nõk	1,9 millió
gyermekek	1,3 millió
Összesen:	5,8 millió

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

A fertõzöttek nemek szerinti megoszlása: 14,9 millió férfi és 10,5 millió nõ.

A WHO szakértõi 1996-ban 3,1 millió új fertõzöttel számolnak (napi 7.500-8.500 felnõtt és legalább 1.000 gyermek).

1995-ben mintegy fél millió HIV fertõzött újszülött született (naponta 1400), akiknek 67%-a Afrikának a Szaharától délre fekvõ 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 felnõtt fertõzõdött meg, naponta több mint 7500 és különösen nagy a kontraszt, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok napi új fertõzöttségi számával, ami 150.

A pandémia kezdete óta a szakértõk becslése szerint 7,7 millió HIV fertõzött felnõttnél alakult ki az AIDS, akik közül 4,5 millió Afrikának a Szaharától délre fekvõ országaiba való, 0,4 millió latin-amerikai vagy karib-tegeri országokban él, 0,75 millió pedig észak-amerikai, európai vagy óceániai lakos.

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

A szakértõk az AIDS beteg gyermekek teljes számát 1 600 000-re becsülik, akik közül 1,4 millió a Afrikának a Szaharától délre fekvõ országaiban él. A WHO egyébként 2000-re 5-10 millió gyermek fertõzõdését valószínûsíti és további 5-10 millió gyermek válhat árvává.

1996 júliusáig a felnõtt AIDS betegek 75%-a, 4,5 millió halt meg. A gyermek AIDS betegek közül pedig 1,3 millió halálozását valószínûsítik.
A fertõzések terjedési módjára világszerte jellemzõ a heteroszexuális terjedési út dominanciája. 100 fertõzött közül 75-85 fertõzõdik szexuális úton, kondom-használat nélküli közösüléssel, míg a homoszexuális fertõzõdés részaránya 5-10%-os. Fertõzött vér transzfúziójával, vagy fertõzött vérkészítményekkel a fertõzések 3-5%-a történik, míg az intravénás kábítószeresek között a fertõzések részaránya 5-10%, de ez a részarány folyamatosan növekszik és több területén a Földnek már dominánssá is vált.

Afrika és Közel-Kelet
1996 elsõ félévének végéig a szakértõk szerint 13,3 millió HIV fertõzött élt Afrikának a Szaharától délre fekvõ országaiban, amely szám 65%-a a világ becsült összes fertõzöttjének. A világon történõ napi 7500 új fertõzõdésnek 50%-a ugyancsak erre a területre koncentrálódik. A prognózis szerint várható, hogy a század végére a HIV fertõzöttek száma 30-40 millióra nõ, akiknek 60%-a valószínûleg a szubszaharai Afrikához tartozik.

A világ mintegy 10 millió nõi HIV fertõzöttje közül jelenleg 8 millió él Afrikának a Szaharától délre fekvõ országaiban, és legalább 1 millió HIV fertõzött gyerek született ezen a területen.

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

A HIV terjedési módjára Afrikának a Szaharától délre fekvõ országaiban egyértelmûen a heteroszexuális út a jellemzõ, de emellett, miután ezeken a területen a transzfúziós vérek szûrését még nem sikerült teljes mértékben megvalósítani, sajnos változatlanul szerepet játszik a vírus átvitelében a vérrel való terjedés is.

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

Dél- és Dél-kelet Ázsia
Napjainkig mintegy 4,7 millió ázsiai fertõzõdése történt meg (minden 1.000 felnõtt közül 5-en már fertõzöttek). A régió legtöbb fertõzöttje Indiában, Thaiföldön, Mianmarban és Kambodzsában él. Az indiai fertõzöttek számát legalább 3 millióra becsülik. Ebben a régióban a jellemzõ a heteroszexuális terjedési mód, amelyet az intravénás kábítószeresek körében történõ fertõzõdések követnek.

Latin-Amerika
A régión belül a legfertõzöttebb terület Brazília és Mexikó. A régióban a pandémia kezdetén a legtöbb fertõzõdés a homoszexuálisok és a biszexuálisok között történt, ma már azonban változott a vírus terjedési módja és jellemzõ a heteroszexuális terjedés, valamint az intravénás kábítószeresek fertõzõdése.

Karib-tengeri országok
A világ össz fertõzöttjének mintegy 1%-a, 250.000 él ebben a régióban, s a vírus terjedésére jellemzõ a heteroszexuális út. A fertõzött felnõtteknek mintegy 40%-a nõ. A régió fertõzöttjeinek 85%-a Haitiben és Dominikai Köztársaságban él.

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

Fejlett országok: Észak-Amerika, Nyugat-Európa, Ausztrália
Mintegy 1,2 millió a megjelölt területeken a HIV fertõzöttek becsült száma. A 10ezer lakosra számított fertõzöttségi 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 fertõzõdése, valamint folyamatosan növekvõ mértékû a heteroszexuális terjedés is. A felsorolt területek több országában 75% fölé nõtt az intravénás kábítószeresek közötti, ill. a heteroszexuális úton történt fertõzõdés részaránya.

Kelet-Európa, Közép-Ázsia
A fertõzöttek 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 fertõzöttek számának gyors emelkedésének hátterében az intravénás kábítószer meghatározott városokban történõ használatának elõretörése áll.

A konferencia alapján levonható járványügyi következtetések:
- Bizonyítottá vált, hogy eredményes megelõzõ tevékenységgel csökkenteni lehet a fiatalok között a HIV terjedését, amelyre példa Thaiföld. Hasonló programoknak köszönhetõen csökkent a HIV fertõzöttség mértéke a homoszexuálisok körében az USA egyes államaiban, Ausztrália, Kanada és Nyugat-Európa meghatározott területein. Egy beghatározott projekttel sikerült megállítani a fiatal nõk közötti robbanásszerû HIV fertõzõdést Uganda egyes területein. Speciális programokkal eredményt értek el az ausztráliai intravénás kábítószeresek közötti HIV fertõzés megelõzésében.

- Egyes fejlett országokban a HIV fertõzés felgyorsulását észlelték meghatározott kisebbségek körében, míg egyes fejlõdõ országokban, elsõsorban Afrikában a fertõzés terjedése elsõsorban a városokból a falvak felé irányul.

- A heteroszexuális terjedés világméretû növekedése jellemzõ tény. Kulcsszerepet játszik a magas HIV fertõzöttség kialakításában a szexipar, a magas arányú STD fertõzöttség, az intravénás kábítószeresek növekvõ száma, példa erre Indonézia, Kína, Nyugat-Afrika több országa, Kelet-Európa, India, és Kambodzsa.

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

- A HIV/AIDS járványügyi helyzet alakulását kedvezõen befolyásolja, ha fokozzák a megelõzõ tevékenységet a nõk, 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 történõ átvitelérõl eddig igen kevés bizonyított adat látott napvilágot. Szerzõk szerint az irodalomban eddig 15 esetet ismertettek, közülük kettõben látszott igazoltnak a fertõzés harapás általi átvitele (Lancet, ii, 694, 1986 és Lancet, ii, 522, 1987), a többi esetben nem vezetett fertõzéshez az, hogy HIV-szeropozitív emberek szeronegatívokat megharaptak.

A szlovén szerzõk egy olyan esetet ismertetnek, amelyben igen valószínûnek látszik az emberi harapás útján történõ HIV-átvitel. Egy 47 éves homoszexuális AIDS-es beteg harapta meg véletlenül szeronegatív szomszédját. A beteg a HIV-fertõzés végstádiumában volt, 40/m l-es CD4+ sejtszámmal és pozitív p24 antigén teszttel. AZT kezelés alatt állt. 11 hónappal ennek megkezdése után otthonában grand mal epilepsziás rohama volt. Megijedt és átment a szomszédba, ahol a roham megismétlõdött. 53 éves szomszédja, aki nem tudott arról, hogy a beteg HIV-fertõzött, bedugta ujjait a beteg szájába, hogy megakadályozza a roham alatt a légutak elzáródását. Ennek során a beteg megharapta, és balkeze mutatóujján egy kisméretû, fognyomokat mutató seb keletkezett, mely azonban láthatóan nem vérzett. A beteg nyála vérrel keveredett, valószínûleg azért, mert a roham közben megharapta a nyelvét.

A megharapott ember egy órán át mosott kezet, de sem szappant, sem detergenst, sem fertõtlenítõ szert nem használt. Azonnal vért vettek tõle, 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 mûtéten, sem más invazív beavatkozáson 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 megfelelõ tünetek (fáradtság, enyhe rossz közérzet, fejfájás, torokfájás) jelentkeztek a megharapott embernél, az egy héttel késõbb 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 egyértelmûen bizonyítja, hogy a HIV-átvitel lehetséges harapás útján. A beteg 13 nappal a baleset után exitált (primer agyi lymphomát találtak nála), tehát az AIDS terminális stádiumában volt, így nagy valószínûséggel magas volt a plazma HIV-RNS szintje is. Ez, valamint a nyál vérrel való keveredése okozhatta azt, hogy az aránylag kisméretû harapás is elég volt a vírus átviteléhez.

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

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

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

ah1005071.jpg

http://www.aidsinfo.hu/sites/default/files/ah1005071.jpg

*módosult adatok

A bejelentett AIDS betegek megoszlása a megbetegedés éve és nemek szerint

ah1005072.jpg

http://www.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, megelõzési és társadalmi vetületeit foglalja magába, melyek elõadásokon, 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 fertõzés kockázata"
A konferencia helyszíne: MEDOSZ SZÁLLODA
Budapest VI. Jókai tér 9.
A konferencia idõpontja:1996.december 5-6.(csütörtök, péntek)
Várjuk mindazok jelentkezését, akik a konferencia iránt érdeklõdnek, elõadást ill. posztert kívánnak bemutatni.
A jelentkezéseket ill. elõadás/poszter kivonatokat kérjük a II.Nemzeti AIDS Konferencia Szervezõ 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 szõlelett amerikai állampolgárok HIV-fertõzéseiről számol be, amelyeket A, D, illetve E szubtípusba tartozó HIV-1 törzsek idéztek elõ.

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

Összesen 34 ilyen esetet választottak ki. A vizsgálat egyének vérmintát a Walter Reed Katonai Kutatóközpontba szállították, ahol vagy az izolált HIV törzsekhöl, vagy a perifériás vér mononuclearis sejtjeiben jelenlévõ DNS-höl kiszvetlenül végezték 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 tartozónak bizonyult. A nem B szubtípussal fertõzõdött 5 fiatal (21-35 éves) férfi közül 4 emlékezett vissza arra, hogy prostituáltakkal nemi kapcsolatot folytatott a külföldi kiküldetés során. Mindhárom E szubtípust hordozó tengerészgyalogos esetében az Thailföldön történt 1993-ban, a D szubtípussal fertõzõdött férfi esetében pedig Kenyában, 1987-ben. Az ötödik, A típusú HIV-1 törzset hordozó katona kétszer (1992-ben és 1994-ben) is Ugandában tartózkodott.

Szerzõk szerint minimális annak az valószínûsége, hogy a fertõzõdött amerikai katonák továbbterjesszék az általuk külföldön aktivált HIV-1 törzseket. Ezt azzal indokolják, hogy a katonáknál folyamatosan végzenek 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 kizárólag 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, amelyet a bemetszést irányította. A beteg 29 éves HIV fertõzött biszexuális férfi volt. A sebész a mûtét alatt egyszerû gumikesztyût viselt.

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

A sebészõl és a betegtõl vett vertek abból a célból, hogy meghatározzuk az ikert megfertõzõ HIV törzsek vizonyát. A perifériás vér mononuclearis sejtjeiben nyert DNS-nek a gp120 V3 kacsának megfelelõ darabját az ún. nested PCR módszerrel amplifikáltuk, és az amplifikált terméket szekvenáltuk. A sebészben és a betegben talált vírus-szekvenciák csak kevésné (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-fertõzõt 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 kórbonczok esetében, boncolás során. Szerzõk helytelennek 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 rendszerre 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 megfertőződött partnerekben a HIV-infekció gyorsan progrediál. Ennek vagy az az oka, hogy a fertőzés átvitel nagy mennyiségű vírusnal történt, vagy az, hogy az átvitt vírus virulensebb. - Az is ismeretes, hogy az AZT rezisztens mutánsok kifejlődése egy HIV-fertőzött betegben együtt jár a gyorsabb klinikai progresszióval. Az elmúlt évek során az < 500/m l CD4+ sejtszámú HIV-betegek jelentős része AZT kezelést kapott. Mind ezeket figyelembe véve szerzők azt feltételezték, hogy azoknak az új HIV-fertőzetteknek legalább is egy részéről, ahol a betegség gyorsan progrediál, az AZT-rezisztens mutánsokkal való fertőzésük a feltétlen. E feltételezés megerősítése céljából végezték a spanyol szerzők vizsgálatukat.

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

A 17-ből 4 betegben mutatták ki AZT-rezisztenciára jellemző RT-mutációt, közülük kettőben a 215 és 70 codon mutáció volt érzékelhető. A négy közül három homozexuális férfi volt, akik ismeretlen klinikai státuszú, ill. biztosan AZT-vel kezelt partnerekkel folytattak védekezés nélküli nemi érintkezést. A negyedik, nőbetegnek AIDS-es szexuális partnere volt, akit legalább két évig kezelnek AZT-vel. A nőbeteg CD4+ sejtszáma drámai gyorsasággal csökkent, és megfertőződése után 2 évon belül nála is AIDS fejlődött ki.

Kontrollként ugyanezt a vizsgálatot elvégezték 13 olyan egyénnél is, akik 1988 előtt fertőződtek, 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.

Szerzők eredményei szerint az utóbbi időben gyakoribbá vált az, hogy az antiretrovirális kezelésben részesülő betegek AZT-rezisztens HIV-1 törzzsel fertőznek meg partnereket. Ennek a veszélyét az is növeli, hogy a javuló profilaktikus és antiretrovirális kezelésnek köszönhetően egyre több HIV-beteg marad tünetmentesen és jó egészségi állapotban. Ha ezek egy része továbbra is védekezés nélkül nemi életet folytat, arra lehet számítani, hogy az új HIV-infekciók egy jelentős hányada AZT-rezisztens törzsekkel történik majd. E törzsek virulensebbek lehetnek, mint a nem-rezisztens törzsek és ezért a vele fertőzött egyénekben a betegség gyorsabban progrediál.

A jelen cikkben leírtak mellett más megfigyelések is megerősítik, hogy az AZT rezisztens variánsok akkor is hosszú ideig fennmaradhatnak, amikor AZT-terápia nem is történik, tehát nem áll fenn a gyógyszer által előidézett szelekció nyomás. Szerzők a cikkben leírtak miatt igen lényegesnek tartják annak a vizsgálatát, hogy az utóbbi évek során fertőzötteknben gyorsabban progrediál-e a HIV-fertőzés, mint ez az AZT-korszak előtti időszakban fertőzötteknben 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 levő, az NIH által irányított vizsgálatban az olyan egészségügyi dolgozóknak, akik HIV-expozíciónak voltak kitéve (különösen akkor, ha az expozíció parenterálisan és látható mennyiségű vérrel történt) kemoprofilaktikus kezelést ajánlanak fel. A kezelés 3 HIV-gátlószer egyrészes 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. AH 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 ddl-vel kombinálva 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 parenterálisan, 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-fertőzéseit is gátolni képes (e sejtek fertőződnek meg valószínűleg először a nyálkahártyára került vírusnal). Egy 1996 januárjában 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 mutattak ki az első E szubtípusú HIV-fertőzést egy német állampolgárban, aki ezt egy thaiföldi állampolgártól aleirsítta 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 tipizálók 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 aleirsítják, 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 születésű egyén volt.

AIDS Hiradó 11. évfolyam (1997)

Cikk: **1. szám**

1. A perifériás vér CD8-pozitív T-sejtjeinek gyakori fertőződése HIV-vel
2. Az AIDS-szel asszociált Kaposi szarkómából származó humán herpesz-vírus tenyésztése
3. A betegség korai progresszója thymus rendellenességben szenvedő HIV fertőzött csecsemőkben
4. Egy kemokin-antagonista szer gátolja a HIV szaporodását
5. Kontrollált kezelés interferon-2 infúziókkal humán immundeficiencia vírusnal fertőzött betegekben
6. A virológiai és immunológiai markerek viszonya a klinikai változásokhoz a mikrolitereenként 200 és 500 közötti CD4+ sejtszámú HIV fertőzött felnőttek nucleozid terápiája után
7. Egy szájnyálkahártya transzdukatumot használó HIV-1 antitest- szűrési és verifikációs vizsgálati rendszer értékelése
8. HIV/AIDS Magyarország, 1996 december 31.

2. szám

1. HIV-infekció a CCR5 deléción allelra homozygota egyénekben
2. A 32 mutációs allél véd a HIV-betegség gyors progresszójával szemben a HIV-fertőzött heterozygotákban
3. Előszór csökkent az AIDS halálozási ráta az USA-ban

4. Nemzetközi egyetértés kezd kialakulni az antiretrovirális terápia használatára vonatkozóan
5. A humán immundeficiencia vírussal szexuális kontaktus vagy intravénás kábítószerezés során érintkezésébe került személyek expozíció utáni kezelése
6. A humán immundeficiencia vírus és a hepatitis C vírus együttes átvitele tűszúrásos sérülés során
7. A körülmetélés és a HIV fertőzés iránti fogékonyság tanzániai férfiak között

3. szám

1. A szervezet HIV-vel fertőzött különböző sejttípusai fertőzöttségi arányának jellegzetes csökkenése a kombinációs kemoterápia ideje alatt
2. A vérplazmában mérhető vírus mennyiség és a betegség progressziója közötti viszony az 1-es típusú humán immundeficiencia vírussal fertőzött csecsemőkben
3. Csimpánzok immunizálásával előtöltött hosszú ideig tartó védettsége nagy dózissal történő HIV-1 fertőzéssel szemben
4. Egy elvesztett lehetőség: a nemzeti tűcsere programok bevezetésének elmulasztására visszavezethető HIV fertőzések száma
5. Segítő kezet nyújt-e egy általánosan elterjedt vírus a HIV-nek?
6. Az AIDS betegek rizikócsoport szerinti megoszlása (Magyarország)
7. Kumulatív AIDS esetek - 1997. június 30 (Kontinensenként)

4. szám

1. Visszapillantás az AIDS Híradó első tíz évfolyamára
2. Segítő kezet nyújt-e egy általánosan elterjedt vírus a HIV-nek?
3. Az antiretrovirális kezelés hatása az ondó HIV-1 tartalmára
4. Az intravénás kábítószer élvezők hosszabb ideig élnek a HIV fertőzés után, mint a homoszexuális férfiak: immunológiai vonatkozások
5. Abnormális hüvelyfűtés morbiditásával és bakteriális vaginosisszal társult HIV-1 fertőzés
6. A kombinált antiretrovirális terápia pozitív hatásai a CD4+ T sejtek homeostasisára és funkciójára előrehaladott HIV betegségben
7. Az AIDS ben meghaltak rizikócsoport szerinti megoszlása

5. szám

1. Első attenuált HIV vakcinák: mennyire biztonságos a biztonságos?
2. El vagyunk kényeztetve a koreceptorok választékával
3. A vírusok hasznosítása gyógyszerekként: harcoljunk a HIV tűze ellen tűzzel
4. A hormonális fogamzásgátlás, az A vitamin deficiencia és HIV-1-nek a fertőzött méhnyáj és a hüvelyi sejtekből való kijutásának egyéb rizikófaktorai
5. Az opportunista fertőzések megelőzése HIV-fertőzött egyénekben, az 1997-es irányelvek
6. Gyermekek egy AIDS által sújtott világban - néhány adat

6. szám

1. Az egész országra kiterjedő HIV esetbejelentés az Egyesült Államokban. Egy meghatározó pillanat a járvány történetében
2. Trendek az AIDS incidenciában - Egyesült Államok, 1996
3. A HIV-1 és a HBV együttes átvitele ékelésben vereskedés során
4. A humán immundeficiencia vírus átvitele nyállal ajakharapás után
5. A HIV-szerokonverzió eset-kontroll vizsgálata egészségügyi dolgozóknál percután expozíció után
6. Egy ál-negatív eredményeket adó HIV antitest mérési módszer: multicentrikus kollaborativ vizsgálat

A betegség korai progressziója thymus rendellenességben szenvedő HIV fertőzött csecsemőkben

Cikk: **Kourtis A.P. és mtsai - New Engl. J. Med. 335, 1431, 1996**

A perinatalis HIV fertőzés progressziója bimodális lefolyást mutat. A csecsemők egy kisebb alcsoportjában igen gyorsan kifejlődik az AIDS, míg a többiben a progresszió sokkal lassabb. A progresszió legfényesebb jelzője, a CD4+ sejtek számának csökkenése elsősorban e sejtek gyors pusztulásának a következménye, de hozzájárulhat ehhez a CD4+ sejtek defektív képződése is a thymusban. Több állatkísérletes vizsgálat és a fertőzöttekben végzett patológiai megfigyelés szerint is a HIV fertőzés következtében a thymusban súlyos rendellenességek eszlelhetők.

A veleszületett immunhiány egy súlyos, thymus abnormalitással kísért formájában, a DiGeorge szindrómában mind a CD4+, mind a CD8+ T sejtek, mind pedig (szerzők legújabb, még nem közölt vizsgálatai szerint) a CD5+ B sejtek száma alacsony. Mivel a HIV fertőzött csecsemők egy részében korábban szintén alacsony CD5+ B sejtszámot észleltek, szerzők érdemesnek látták annak a szistematikus vizsgálatát, hogy előfordul-e a DiGeorge szindrómához hasonló immunológiai rendellenesség a HIV fertőzött csecsemők között is, és ha igen, összefügg-e az a betegség progressziójával.

59 olyan gyermeket vizsgáltak, akik perinatalisan fertőződtek meg HIV-vel. Kontrollcsoportként 168, HIV fertőzött anyától születtek, de végül nem fertőződtek gyermek szolgált. A HIV fertőzés diagnózisát az antitest titerek alakulása, HIV-PCR vizsgálat és p24 assay, valamint a klinikai tünetek alapján állították fel. Összehasonlítás céljából a vizsgálatot elvégezték 5 DiGeorge szindrómában szenvedő csecsemőben is. A HIV fertőzött ill. kontroll gyermekek egy részét (40) születésük óta követték, a több 19 csecsemőnél is megismételt az alsó vizsgálat fiéves koruk előtt. Minthát csoportot rendszeresen vizsgálták klinikai, immunológiai és virológiai módszerekkel.

Az 59 HIV fertõzöttnek bizonyult gyermek közül 19-ben fejlõdött ki AIDS elsõ életévük során. A többi 40 gyermek közül az AIDS csak az elsõ életévük betöltése után alakult ki (17) vagy ez még az utolsó ellenõrzõ vizsgálatsorán sem volt diagnosztizálható (23). Az AIDS diagnózis felállításának medián életkora az elsõ csoportban 4.0, a másodikban 40.5 hónap volt.

A kontroll csoportban végzett mérések szerint a CD4+ és CD8+ sejtszám normál értékének alsó határa (5-ik percentilis) 1900/l, ill. 850/l voltak. Azoknál a gyermekeknél valószínûsítették a thymus rendellenesség fennállását, akiknek mindkét T sejt szubpopuláció értéke ennél alacsonyabb volt. 17 ilyen gyermeket találtak (thymus defektus csoport) és ezeket hasonlították össze a többi 42 gyermekkel (thymus defektus nélküli csoport). A két csoport között jelentõs volt a különbség a CD5+ B sejtek számában (medián: 126, ill. 1594, a kontroll csoportban 1075) is.

A két csoport CD4+ és CD8+ sejtszáma közötti különbség fennmaradt az után vizsgálat során is. A thymus defektus csoportban mért értékek igen alacsonyak voltak, és igen kevéssé különböztek a DiGeorge szindrómásokban mért értékektõl. A thymus defektus nélküli csoportban mért CD4+ és CD8+ sejtszámok különböztek ugyan a kontroll csoportban kapott értékektõl, de ez a különbség csekély volt a két HIV fertõzött csoport közötti különbséghez képest.

A vizsgálat legérdekesebb része az volt, amikor a thymus defektusos ill. e nélküli csoportban hasonlították össze a HIV betegség lefolyását. Az elsõ csoport 17 gyermeke közül az elsõ életév során 14-ben fejlõdött ki az AIDS, egy-egy további gyermekben 13, ill. 20 hónapos korban állították fel az AIDS diagnózist. Ezzel ellentétben a második csoport 42 gyermekek közül csak 5 lett AIDS-es elsõ életéve betöltése elõtt. A túlélési görbe-analízis szerint 12, ill. 24 hónapos korban az AIDS kifejlõdésének kockázata a thymus defektusos csoportban 75, ill. 92%, a thymus defektus nélküli csoportban 14 és 34% volt. Annak a kockázata, hogy a gyermek AIDS-ben meghal egyéves, ill. kétéves koráig az elsõ csoportban 38 és 64%, a másodikban 0 és 3% volt, a különbség mindkét összehasonlítás esetében extrém módon szignifikáns (p0.0001). A Pneumocystis carinii pneumonia is sokkal gyakrabban volt észlelhetõ a thymus rendellenességet mutató HIV fertõzöttekben (47%), mint a fertõzöttek másik csoportjában (14%), az elsõ csoport betegeinek ez volt a fõ haláloka. Gyakrabban fordult elõ a hypogammaglobulinaemia is az elsõ csoportban (3/8), mint a másodikban (0/28). Un. Elispot módszerrel megállapították, hogy az elsõ csoportból vizsgált 8 beteg B sejtjei közül egy se, míg a második csoport vizsgált 21 betege közül 17 termelt in vitro HIV gp160 elleni antitesteket.

Megbeszélés
A HIV fertõzött felnõttekben és a gyermekek nagy részében is a CD8+ lymphocyták száma az AIDS végstádiumáig magas. Ezzel ellentétben a thymus aplasia következtében kifejlõdõ veleszületett súlyos immundeficienciában, a DiGeorge szindrómában, szenvedõ csecsemõkben mind a CD4+, mind a CD8+ T sejtek jelentõs mértékben csökken, hiszen mindkét sejttípus képzõdéséhez funkcióképes csecsemõmirigy szükséges. Szerzõk legújabb adatai szerint ehhez társul a CD5+ B sejtek számának csökkenése is. Jelen vizsgálatukban szerzõk elkülönítették a HIV fertõzött csecsemõk egy olyan alcsoportját, akikben megtalálhatók a fenti, a DiGeorge szindrómára jellemzõ lymphocyta szubpopuláció eltérések. Ez arra mutat, hogy e csecsemõkben a HIV fertõzés a thymus funkciók zavarát idézte elõ. Csaknem minden ilyen gyermekben a HIV fertõzés gyorsan progrediált, és még elsõ életévük során AIDS fejlõdött ki. Szerzõk úgy magyarázzák ezt a megfigyelést, hogy a thymus funkciók rendellenessége következtében kevesebb lymphocyta érik ki és kerül a perifériás nyirokszervekbe. Így itt kisebb lesz a lymphocyta-rezervoire. Mivel a HIV infekció által gyors ütemben pusztuló CD4+ sejteket a szervezetnek pótolnia kell, a kisebb rezervoire gyorsabban merül ki, és ezáltal gyorsabban következik be a CD4+ sejtek számának csökkenése és e miatt a HIV betegség progressziója is. Azt még nem lehet pontosan megmondani, hogy a többi HIV fertõzött gyermekben miért nem következett be a thymus dysfunkció, valószínû azonban, hogy e mögött a különbözõ HIV törzsek thymus- károsító hatás közötti eltérések rejlenek.

Szerzõk ebben a csoportban még nem tudták megmérni a plazmában jelen lévõ vírusmennyiséget. Így nem tudják bizonyítani azt az indirekt bizonyítékok alapján valószínûnek látszó feltételezésüket, hogy a thymus dysfunkciós gyermekek az in utero fertõzöttek közül kerülnek ki.

Az eredményekbõl fontos klinikai következtetések adódnak. Érdemesnek látszik a thymus rendellenességgel járó HIV betegség minél korábbi felderítése, mert e gyermekeknél különösen fontos lehet az igen korai, még a 6 hónapos kor elõtt elkezdett Pneumocystis carinii pneumonia preventív kezelés. E csoportban a többi fertõzötthöz viszonyítva agresszívebb antivirális kezelésre és esetleg thymus transzplantációra is szükség lehet.

A perifériás vér CD8-pozitív T-sejtjeinek gyakori fertőződése HIV-vel

Cikk: **Livingstone W.J. és mtsai. - Lancet 348, 649, 1997**

A vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák a perifériás vér különbözõ immun-sejtjei HIV fertõzöttségének mértékét HIV betegekben. Az egyes sejttípusokat standard eljárások segítségével szétválasztották, és ezekben PCR módszerrel mérték a HIV-DNS (provírus) mennyiségét.

A vizsgálatot 16 HIV fertõzött egyénben végezték. Elõször elkülönítették a betegek vérébõl a mononuclearis sejteket, majd ezt a szuszpenziót monoklonalis ellenanyagokkal borított mágneses gyöngyöket használva öt szubpopulációra (CD4+ T sejtek, CD8+ T sejtek, monocyták, B sejtek és dendriticus sejtek) osztották. A szeparált sejtszubpopulációkból izolálták a DNS-t, és a limitált hígításos nested PCR eljárás útján megmérték a specifikus HIV-1 DNS provírus mennyiséget. Kéttípusú primert (a V3 loopot kódoló env-gén darab, ill. a gag gén egyes részei) alkalmaztak. FACS módszer segítségével megállapították a különbözõ szubpopulációk arányát a kiinduló mononuclearis sejt-szuszpenzióban, és így azt is ki tudták számítani, hogy a DNS-provírus mennyiség a betegek vérében hogyan oszlott meg az egyes szubpopulációk között.

Eredmények
A mononuclearis sejt-szuszpenziót elõször két részre osztották a birka vvs-ekkel való rozetta-képzés alapján. A rozetta-képzõ szubpopulációból különítették el anti-CD4 ellenanyaggal fedett gyöngyök segítségével a CD4+ sejteket, majd a maradékból hasonló eljárás útján a CD8+ sejteket. A rozettát nem képzõ szubpopulációból elõször a monocytákat különítették el CD11b és CD14 specifikus monoklonalisokkal bevont mágneses gyöngyök segítségével. A maradék sejtekbõl izolálták CD14 és CD21 antitestekkel fedett gyöngyöket használva a B sejteket. Az ezután még megmaradó sejtek többsége dendriticus sejt volt, amelyeket anti-CD4 és anti-HLA-DR ellenanyagokkal bevont gyöngyök segítségével izolálták.

13 beteg esetében sikerült mind az öt sejt-szubpopuláció szeparálása. 8 betegnél a vizsgálat elõtti idõszakban mért CD4+ sejtszám átlaga 200/l-nél kevesebb (1. csoport), míg 5 beteg esetében (2. csoport) ennél magasabb volt. A kapott eredményeket a CD4+ sejtszám, tehát a HIV betegség progressziója jelentõs mértékben befolyásolta. A szeparált CD4+ sejt szubpopulációban mind a 13 beteg esetében ki lehetett mutatni a HIV-1-DNS-t, ennek mennyisége azonban lényegesen magasabb volt a betegek elsõ csoportjában (39-4882 kópia/106 sejt), mint a másodikban (1-117 kópia/106 sejt). A második csoport betegei vérébõl szeparált CD8+ sejtszubpopulációban HIV-1-DNS nem (n=4) vagy csak minimális mennyiségben (n=1) volt kimutatható, míg az elsõ csoport minden betegétõl elkülönített CD8+ sejtek jól mérhetõ mennyiségben (2-400 kópia/106 sejt) tartalmaztak HIV-1 provírus szekvenciákat. A monocyta szuszpenziókban csak négy esetben lehetett HIV-1-DNS-t detektálni, mind a négy pozitív szuszpenzió a HIV betegség elõrehaladott stádiumában lévõ, igen alacsony CD4+ sejtszámú betegtõl származott. Minden egyes B sejt szuszpenzió negatív volt HIV-1-DNS-re. Ezzel ellentétben a szeparált dendriticus sejt szubpopulációk nagy gyakorisággal tartalmaztak HIV-1 provírust, 10/13 beteg esetében sikerült ezt detektálni, 6-1099 kópia/106 sejt mennyiségben, itt azonban nem volt olyan nagy különbség a két betegcsoport között, mint a CD4+ vagy a CD8+ T sejtek esetében. Azt is kimutatták, hogy az összes mononuclearis sejtpopulációra számítva, a betegség progressziójával párhuzamosan aránylag kevesebb CD4+ sejt és több CD8+ sejt a HIV fertõzött.

Mivel a CD8+ sejtek gyakori HIV fertõzöttségét szerzõk is meglepõ megfigyelésnek találták, egy másik eljárás segítségével is szeparálták a CD8+T sejteket három beteg esetében. Ez az eljárás lehetõvé teszi a sejt-szubpopulációk tisztaságának közvetlen meghatározását: a CD8+ sejtek frakciója csak 0,5 - 1,3%-ban tartalmazott CD4+ T sejteket. Mind a három beteg esetében ki tudták mutatni a CD8+ sejtek HIV-1 fertõzöttségét, 8,7-1400 kópia/106 sejt mennyiségben, a két eljárással kapott értékek jól megegyeztek egymással, és kizárható volt, hogy ez a CD4+ sejtekkel való minimális mértékû kontaminálódás eredménye lenne.

Megbeszélés
A vizsgálat két legfontosabb eredménye annak az igazolása, hogy a HIV-1 megfertõzi a CD8+ T sejteket az elõrehaladott HIV betegségben szenvedõkben és betegség korai és késõi szakában egyaránt kimutatható a dendriticus sejtek HIV fertõzöttsége is. Korábbi adatok szerint (Schnittman et al., Science 245, 305, 1989; Pallidopoulos et al., J.Virol. 63, 4626, 1989) a CD8+ sejtek nem fertõzõdnek meg a vírussal in vivo. E korábbi és jelen megfigyelések közötti különbség fõ oka valószínûleg az, hogy az 1989-es vizsgálatokban még sokkal kevésbé érzékeny PCR eljárásokat alkalmaztak, amelyekkel a kis mennyiségben jelen lévõ vírus nem volt kimutatható.

Különbözõ magyarázatokat vetnek fel a szerzõk a CD8+ sejtek HIV-1-el való fertõzõdésének mechanizmusára vonatkozóan. (Mivel a CD8+ sejteken CD4 receptor nincs jelen, a CD4-gp120 kölcsönhatással kezdõdõ majd a CKR-5, ill. CXCR4 koreceptorok közremûködésével folytatódó fertõzési út kizárható).

- A fertõzött CD4+ sejtekkel együtt tenyésztett CD8+ sejtek megfertõzõdnek a vírussal, így lehetséges, hogy a CD4+ és CD8+ sejtek közötti, fiziológiás immunfolyamatnak tekinthetõ kölcsönhatás során kerül a HIV-1 a CD8+ sejtekbe.
- A másik lehetõség az, hogy a thymusban a T sejtek egy olyan elõ-alakja fertõzõdik meg a vírussal, amely még a CD4 és CD8 receptort együtt hordozza, majd e HIV fertõzött sejtekbõl differenciálódnának a HIV-1-et hordozó CD8+ T sejtek.
- Egy harmadik lehetõség az, hogy a CD8+ sejteket a HIV egy, a CD4-tõl független mechanizmus útján fertõzi meg. E folyamatban szerepet játszhatnak a CKR-5 koreceptorok is, melyek a legújabb adatok szerint jelen vannak a CD8+ sejteken is. - Ezek az eredmények valószínûvé teszik azt a lehetõséget, hogy a CD8+ sejtek számának a HIV betegség végsõ stádiumában észlelhetõ csökkenése a vírus közvetlen cytopathogén hatásának tulajdonítható.

A dendriticus sejtek HIV-fertõzöttségére vonatkozó korábbi irodalmi adatok ellentmondóak: egyes szerzõk ki tudták mutatni, mások nem tudták detektálni a vírust a betegek vérébõl vagy a nyirokcsomóiból szeparált dendriticus sejtekben. Jelen cikk szerzõi a vizsgált betegek többségében (10/13) ki tudták mutatni a HIV-1 provírust a szeparált dendriticus sejtszubpopulációkban. Azt is igazolták, hogy az e sejtekben jelen lévõ vírus V3 kacsának szekvenciája különbözik az ugyanennek a betegnek a CD4+ vagy CD8+ sejtjeiben megtalálható törzsek V3 szekvenciáitól, amely egyértelmûen bizonyítja, hogy e sejtek in vivo valóban megfertõzõdtek a vírussal.

Szerzõk eredményei arra mutatnak, hogy a HIV-1 sejttropizmusa sokkal szélesebb, mint ezt eddig gondolták. E megfigyelések igen lényegesek lehetnek a HIV betegség pathomechanizmusának megértése és az új terápiás stratégiák kidolgozása szempontjából.

A virológiai és immunológiai markerek viszonya a klinikai változásokhoz a mikroliterenként 200 és 500 közötti CD4+ sejtszámú HIV fertőzött felnőttek nucleozid terápiája után

Cikk: **Katzenstein D.A. és mtsai. - New Engl. J. Med. 335, 1091, 1996**

Az utóbbi idõk során egyre inkább a plazma HIV-1 RNS szint változásai alapján ítélik meg a különbözõ antiretrovirális kezelések hatásosságát. Azonban még mindig aránylag kevés olyan vizsgálatot végeztek, amelyekben párhuzamosan tanulmányozták volna az egyes kezelési módoknak az RNS-szint változásokra és a betegség progressziójára gyakorolt hatását. A szerzõk, ezért az un. ACTG 175 vizsgálat keretében (amelynek célja a különbözõ nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor szerekkel végzett monoterápia és kombinált kezelés összehasonlítása volt) a vizsgálatba bevont betegek egy csoportjában megmérték a HIV RNS szérum-koncentrációt, a CD4+ sejtszámot a kezelés elkezdése elõtt és a terápia alatt. Analizálták a az összefüggéseket a virológiai és immunológiai változások, valamint a betegek túlélése és a HIV betegség progressziója között.

A vizsgálatot 366 betegben végezték el. A betegeket véletlenszerûen 4 csoportba osztották, az egyes csoportok betegei csak zidovudint, csak didanosint, zidovudint+didanosint, ill. zidovudint+zalcitabint kaptak. A négy csoportban 8 hetes kezelés után az eredeti érték 56%-ára, 22%-ára, 12%-ára, ill. 13%-ára csökkent le a HIV-1 RNS plazma szintje. Minél magasabb volt a kiinduló érték, annál kevésbé csökkentette le ezt a kezelés. Szoros összefüggést észleltek a HIV-RNS szint nyolchetes terápia után mért változásai és a betegség progressziója (AIDS kifejlõdése és/vagy AIDS okozta halálozás) között. Azokban a betegekben, akikben a különbözõ kezelések hatására az RNS szint a kiinduló érték kevesebb, mint egynegyedére csökkent le, a betegeknek csak 7%-ában következett be a progresszió, míg azokban a betegekben, akiknél ennél kevésbé hatott a kezelés az RNS szintre, 17%-ban következett be progresszió a kb. egyéves követési idõszak során. Hasonló különbségeket észleltek a CD4+

sejtszámban is. Az eredmények tehát arra mutatnak, hogy a nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor szerekkel végzett kezelés után a plazma RNS szint változásai alapján elõre jelezhetõ a betegség klinikai progressziójának gyorsasága is.

Az AIDS-szel asszociált Kaposi szarkómából származó humán herpesz-vírus tenyésztése

Cikk: **Foreman K.E. és mtsai - New Engl. J. Med. 336, 163, 1997**

A Kaposi sarcoma a HIV fertõzöttekben leggyakrabban, kb. 20%-ban elõforduló rosszindulatú daganat. A járványtani adatok arra mutatnak, hogy a Kaposi szarkómát szexuális úton terjedõ fertõzõ ágens okozza. Chang és mtsai. 1994-ben egy herpesz-vírus-szerû DNS szekvenciát mutattak ki az AIDS-szel asszociált Kaposi szarkómából vett szövetmintákban. Feltételezték, hogy a DNS egy új, eddig még nem ismert, a gamma-herpesz-vírusok közé tartozó herpesz-vírusnak felel meg, amelyet Kaposi szarkómához asszociálódott herpesz-vírusnak (KSHV) vagy HHV-8-nak (8-as típusú humán herpesz-vírus) neveztek el. E DNS szekvenciát, azóta kimutatták a Kaposi sarcoma mind a négy ismert formájában (klasszikus, AIDS-hez asszociált, afrikai endémiás, iatrogén) és egyes speciális lymphomákban is.

Mindez ideig nem sikerült a vírus kitenyésztése, így nem volt az eldönthetõ, hogy a DNS-szekvencia egy replikációra képes vírust vagy egy szaporodni nem képes, defektív vírust kódol-e. Szerzõk voltak az elsõk, akik az AIDS-szel asszociálódott Kaposi sarcomás szövetbõl egy sorozatos passzázson is átvihetõ herpesz-vírust tenyésztettek ki, amely tartalmazza a KSHV-t kódoló, korábban leírt DNS-szekvenciát.

Öt Kaposi szarkómás beteg bõr-laesióiból készítettek tenyészetet, az ebbõl származó un. spindle sejteket sorozatosan passzálták. Az elsõ passzázsokból származó spindle sejt kultúrákat egy, 293-as jelzésû emberi embrionális vese epitheliális sejtvonal sejtjeivel tenyésztették együtt. A 293-as sejtekben a tenyésztés során egy vírus vált kimutathatóvá, amelynek DNS szekvenciája a KSHV-al azonosnak bizonyult. A vírus citotoxikus volt a 293-as sejtvonal sejtjeire. A fertõzött sejtekben a KSHV PCR-reakcióval minden esetben kimutatható volt, a vírust nem tartalmazó sejtekben azonban nem. A citotoxikus hatás és PCR-jel legalább 20 sorozatos passzázs után is fennmaradt a 293-as sejtekben. A sejtenként vírus kópia szám aránylag alacsony (1-10 kópia/sejt) volt. Különbözõ molekuláris biológiai és elektronmikroszkópos eljárásokkal is bizonyítani sikerült a szerzõknek azt, hogy a vírus-replikáció a 293-as sejtekben valóban végbemegy. A fertõzött tenyészetek sejtjeinek csak 1%-a tartalmazott vírust az elektronmikroszkópos felvételek tanúsága szerint, ennek okát nem ismerik. Mivel a citotoxikus hatás a sejtek lényegesen nagyobb százalékára terjed ki, valószínûnek látszik, hogy ez a hatás indirekt.

Annak ellenére, hogy a szerzõknek sikerült a KSHV kitenyésztése a Kaposi szarkómás laesiókból, még ma sem lehet biztosan állítani azt, hogy a KSHV a Kaposi szarkóma kórokozója. Azonban a vírus izolálása megkönnyíti majd a diagnosztikai módszerek kifejlesztését, a vírus és a tumor közötti viszony tanulmányozását, és a fertõzöttek szervezetének a KSHV infekcióra adott válaszának vizsgálatát is. A dolgozatot az újság azonos számában tárgyaló szerkesztõségi cikk (Mocarski et al, NEJM 336, 214, 1997) szerint a tenyésztett KSHV-val végzendõ további vizsgálatoktól három fontos kérdés megválaszolása várható:

- Milyen nagy a KSHV infekció prevalenciája a különbözõ népességcsoportokban?
- A KSHV részt vesz-e a daganat keletkezésében vagy csak másodlagosan társul ehhez? és
- Hol és mikor kezd a KSHV a szervezetben replikálódni és ez megelõzi-e a Kaposi szarkóma kifejlõdését?

Végeredményben a szerzõk által elvégzett munka folytatásaként remélhetõ, hogy a KSHV szerepe a Kaposi szarkóma elõidézésében és pathomechanizmusában tisztázható lesz.

Egy kemokin-antagonista szer gátolja a HIV szaporodását

Cikk: **Arenzano-Seisdelos F. és mtsai - Nature 383, 400, 1996**

A legújabb felfedezések, amelyek szerint a különbözõ kemokin-receptorok a HIV-1 CD4+ sejtekbe való bejutásának esszenciális kofaktorai (l. AH....), jelentõs mértékben megváltoztatták a HIV fertõzés mechanizmusáról alkotott korábbi nézeteinket. A CC-kemokinek közé tartozó RANTES, MIP-1 és MIP-1 a CCR5 receptorokkal való kölcsönhatás útján gátolják a macrophagok és lymphocyták fertõzését a macrophag-tropikus HIV izolátumokkal. A CXC kemokin SDF-1 pedig - melyrõl legújabban igazolták, hogy a CXCR4 (korábbi nevei: fusin vagy LESTR) receptor természetes ligandja - a T sejt tropikus HIV izolátumokkal történõ HIV infekciót képes meggátolni.

E megfigyelések szerint a kemokinek vagy ezek származékai felhasználhatók lehetnek a HIV fertõzöttek kezelésében. A kemokinek terápiás alkalmazását azonban megnehezítheti az, hogy ezek az anyagok kemotaktikus hatásúak a leukocytákra, és aktiválják is ezeket a sejteket. Ezért szerzõk, egy francia-kanadai-svájci munkacsoport tagjai, a CC kemokin RANTES egy olyan változatát állították elõ, amelynek sem kemotaktikus, sem leukocyta aktiváló hatása nincsen. A származékot szintetikus úton állították elõ olymódon, hogy az N-terminális elsõ nyolc aminosavat kihagyták. Az új RANTES-analógot ennek megfelelõen RANTES(9-68)-nak nevezték el. Igazolták, hogy a RANTES(9-68), az eredeti kemokinhoz hasonlóan erõsen gátolja a PHA-al aktivált perifériás vér mononuclearis sejtek fertõzését a macrophag-tropikus YU-2 HIV-1 törzzsel, de nem befolyásolja a T-sejt tropikus LAI izolátummal való fertõzésüket. A 90%-os gátláshoz nagyobb mennyiség (30-300 nM) kellett a RANTES származékból, mint a RANTES-bõl (3-30 nM), ennek valószínûleg az az oka, hogy az elõbbinek kisebb az affinitása a kemokin-receptorokhoz, mint az utóbbinak.

Különbözõ kísérleti felállásokban, különbözõ donorok sejtjeit használva észleltek ugyan variabilitást a gátló hatásban, de egy alkalommal se tapasztalták azt, hogy akár a RANTES, akár a RANTES(9-68) fokozta volna a macrophag-tropikus HIV törzsek replikációját az emberi macrophag sejtkultúrákban.

Szerzõk eredményei szerint tehát egy kemokin szerkezeti módosításával elõállítható egy olyan származék, amely bár elveszti kemotaktikus és leukocyta aktiváló képességét, hatékonyan képes a kemokinreceptorokhoz kötõdni, és így gátolni képes a HIV fertõzést is. E megfigyelés szerint a receptorokon keresztül történõ jeltovábbítás és a sejt-aktiváció valószínûleg nem szükséges a HIV gátló hatáshoz, ehhez a receptorok blokkolása elégséges lehet. Mivel kemokin-agonista hatásuk nincs, a CC és

CXC kemokin-antagonisták valószínûleg nem gyulladás-keltõek (e hatásuk korlátozná terápiás felhasználhatóságukat). Jelen eredmények ígéretesek és ezek alapján érdemesnek látszik hasonló kemokin-származékok potenciális HIV gátlószerként való elõállítása.

Egy szájnyálkahártya transsudatumot használó HIV-1 antitest- szûrési és verifikációs vizsgálati rendszer értékelése

Cikk: **Gallo D. és mtsai - JAMA 277, 254, 1997**

Az elmúlt 10 év során számos közlemény jelent meg arról, hogy a HIV-1 ellenes antitestek jelen vannak a fertõzöttek nyálában. Nyilvánvaló, hogy a nyál-tesztnek, mint nem-invazív eljárásnak számos elõnye van a szérummal végzett vizsgálattal szemben. A minták nyerése és kezelése biztonságosabb, könnyebb a vizsgálandók megnyerése is a mintavételhez. Különösen ajánlott ez az eljárás az intravénás kábítószerezõknél, akiktõl vénáik elhasználtsága miatt igen nehéz vérmintát nyerni.

Korábban azonban több olyan szempont is felmerült, amelyek kétséget ébresztettek a nyáltesztek használhatóságát illetõen. A fõ problémák részben abból adódtak, hogy felismerték: a nyálminták antitest koncentrációja erõsen függ a mintavétel módszerétõl. Sokszor azért is tûntek a nyálteszttel kapott eredmények megbízhatatlannak, mert a minták vizsgálatát a nélkül végezték, hogy az eredetileg szérumvizsgálatra kidolgozott eljárásokat adaptálták volna a nyálminták kisebb antitest koncentrációjához.

A legkorábbi vizsgálatokat olyan nyál vagy köpet mintákkal végezték, amelyeket a vizsgálati alanyok közvetlenül a gyûjtõedénybe köptek. A teljes nyálminta a parotis, a submandibularis mirigyek és a kisebb nyálmirigyek secretumának keveréke, de tartalmaz mucint (amely nagy viscositása miatt megnehezítheti a minta pipettázását), baktériumokat (melyek protease enzimjei az IgG antitesteket lebonthatják), levált epithelialis sejteket és nyálkahártya transsudatumot is. A teljes nyál IgG tartalma aránylag kicsi, ez is a szájnyálkahártya transsudatumból származik. A szájnyálkahártya transsudatum (SZNYT) a vérplazma fehérjéinek az ínyen és a szájnyálkahártyán keresztül történõ transsudatiójának eredménye.

A nyálminták használatával kapcsolatos fenti problémák kiküszöbölése céljából szerzõk egy speciális eszközt alkalmaztak a SZNYT-k gyûjtésére. Az eszköz egy olyan ozmotikus grádienst hoz létre, amely elõsegíti az intestitialis folyadék transsudatióját a szájnyálkahártyán és az ínyen át. Korábbi vizsgálatok szerint az ezzel az eszközzel nyert SZNYT kb. 4-szer több IgG-t tartalmaz, mint a teljes nyál. Az eljárás használhatóságát tovább javítja egy nem-toxikus stabilizáló konzerváló folyadék használata, amely megakadályozza a baktériumok elszaporodását a vizsgálati mintában, és ezáltal az IgG degradációját is.

Vizsgálati egyének és módszerek
11 különbözõvizsgálati helyen (véradó állomások, STD klinikák, HIV-betegeket ellátó intézmények, hemofília központ, egyéb egészségügyi intézmények) 3570 egyéntõl gyûjtöttek az általuk kifejlesztett eszközzel SZNYT mintákat. Közülük 2380 alacsony HIV rizikójú egyénektõl, 698 pedig fokozott HIV fertõzési kockázatnak kitett (homo- és biszexuális férfiak, intravénás kábítószerezõk, prostituáltak, hemofíliások, 1985 elõtt vérátömlesztést kapottak, ill. ezek szexuális partnerei) személyektõl származott. 242 AIDS-es betegtõl is vettek SZNYT mintát. 248 minta pedig olyan személyektõl származott, akiknek betegsége (nem-HIV vírus fertõzések, autoimmun betegségek, polyclonalis vagy monoclonalis gammopathia), ill. állapota (korábban több gyermeket szült nõk) ál-pozitív HIV-antitest tesztet eredményezhet. Valamennyi vizsgált egyén esetében az SZNYT minta mellett szérummintából is megtörtént a HIV ellenanyag vizsgálat.

A SZNYT mintákat egy OraSure HIV-1 Oral Specimen Collection Device elnevezésû eszközzel gyûjtötték. Az eszköz egy mûanyag pálcára ráerõsített pamutszálakból készült párnácskából áll, amelyet elõzõleg a transsudatiót elõsegítõ hypertoniás sóoldattal kezeltek. Az eszközt az alsó fogsor ínye és a pofa nyálkahártya közé helyezik, és itt tartják 2 percen keresztül. Ezután a párnácskát nem-toxikus konzerváló oldatot tartalmazó edénybe helyezik. A mintákat a gyártó által elõírt feltételek szerint juttatták el a vizsgáló laboratóriumokba, ahol ezeket 4oC-on tárolták és a gyûjtés után 3 héten belül megvizsgálták.

A minta vizsgálata az Organon Teknika Oral Fluid Vironostika HIV-1 Microelisa System segítségével történt. Ez lényegében azonos a szérumvizsgálatra használt Vironostika kittel, azonban az eljárást úgy módosították, hogy nem 1:75, hanem 1:2 arányban történik a SZNYT minta hígítása. A kapott eredmények verifikálása az Epitope Inc. által kifejlesztett speciális Western blot kit segítségével történt. A teszt érzékenységét különbözõmódszerekkel fokozták. Speciális, az SZNYT-ra erõsen pozitív, gyengén pozitív és negatív kontrollokat is tartalmaz a kit. A minta hígítását a szérumhoz képest itt is jelentõsen, csaknem hetedrészére csökkentették, és a mintával való inkubálás idejét 1 óráról 3 órára növelték meg. A végrehajtott módosítások eredményeképpen minimális mennyiségû SZNYT minta is elegendõ volt a vizsgálathoz.

A vizsgálati protokoll szerint az elsõ EIA tesztben nem-reaktív mintákat HIV antitest negatívnak tekintették. A reaktív mintákat ismételten megvizsgálták. Ha legalább 2/3 esetben reaktív volt a teszt, elvégezték a verifikációs vizsgálatot is a Western blottal. Ha ez utóbbi negatív volt, a mintát HIV-negatívnak minõsítették, ha a Western blot pozitív eredményt adott, a SZNYT mintát HIV pozitívnak tekintették, bizonytalan WB eredmény esetén ismételt mintát kértek a vizsgált egyéntõl.

Eredmények
672 HIV szeropozitív egyén esetében történt meg a SZNYT minta vizsgálata is. 65 esetben pozitív, 7-ben bizonytalan volt az EIA teszt eredménye, negatív eredményt egy esetben kaptak, amelyet a WB vizsgálatban bizonytalannak találtak. Tehát a SZNYT EIA vizsgálat érzékenysége 99,9% (672/673) volt. Mivel a WB vizsgálat elvégzése után valamennyi EIA reaktív mintát vagy pozitívnak vagy bizonytalannak minõsítették, tehát egy minta sem volt verifikáltan ál-negatív, a vizsgálat pozitív prediktív értékét 100%-nak lehetett minõsíteni.

2897 HIV szeronegatív egyéntõl származó SZNYT mintát teszteltek. 2880 egyénnél az EIA non-reaktívnak bizonyult, míg 17 minta (ezek közül 14 alacsony rizikójú, 3 magas rizikójú egyéntõl származott) ismételten reaktív volt az EIA tesztben. Ezek közül a Western blot 13-ban negatív eredményt adott. Így a 2897 HIV-vel nem fertõzött egyén közül 2893-at (99,9%) a SZNYT vizsgálat alapján is nem-fertõzöttnek lehetett minõsíteni. A maradék 4 minta a WB vizsgálatban bizonytalan eredményt adott, így végeredményben a vizsgálat negatív prediktív értéke 99,97% volt.

Amikor az ugyanazon egyénektõl nyert szérum és SZNYT mintákban végzett WB vizsgálat eredményeit összehasonlították, azt találták, hogy a csíkok száma és erõssége általában megegyezik a kétféle minta esetében.

Megbeszélés
A kapott eredmények szerint az alkalmazott eszközzel nyert mintáknak a használt EIA és WB tesztekkel történõ vizsgálata igen pontos eredményt ad, egyetlen (a betegség igen késõi stádiumában lévõ beteg) kivételével mind a 3570 vizsgált egyén esetében korrekt eredményt kaptak. A 3569 személy közül 3558-ban már az elsõ EIA teszt reaktivitása alapján megállapítható volt a helyes HIV-antitest státusz. A vizsgálat pozitív, ill. negatív prediktív értéke igen jó (100, ill. 99,97%) volt. A vizsgált populációban nagy gyakorisággal fordultak elõ HIV fertõzöttek. Kiszámítható, hogy egy alacsony rizikójú populációban (pl. az USA összlakosságában, ahol a HIV-szeroprevalencia 0,4%) a vizsgálat negatív prediktív értéke meghaladná a 99,999%-ot (kevesebb, mint 1 ál-negatív 100 000 lakosra számítva).

Korábban két vizsgálatban használták az itt alkalmazott SZNYT mintavételi eszközt, hasonlóan jó eredménnyel. Ezek az eredmények lényegesen jobbak, mint a közvetlen vizsgálati edénybe köpött vagy más mintavételi eszközzel kapott adatok. Ennek valószínûleg két oka van: a) a SZNYT mintákban az IgG koncentráció (7,2-100 mg/l) lényegesen magasabb, mint az a 0,5 mg/l IgG koncentráció, amely Mortimer és Parry (Clin.Diagn.Virol. 2,231,1994) mérései szerint a HIV-antitestek kimutatásához a nyálmintákban feltétlenül szükséges. A másik elõnye jelen módszernek az, hogy a konzerváló folyadék megakadályozza az IgG lebomlását, amely az egy idõben levett nyálmintákban gyorsan bekövetkezik.

A tanulmány megírása idején a mintavételi eszköz és a használt EIA és WB tesztek volt az egyetlen az FDA által a SZNYT-ok HIV-antitest tartalmának vizsgálatára jóváhagyott módszer. A korábban már leírt elõnyei (non-invazivitása miatt nem áll fenn az egészségügyi dolgozók véletlen sérülésbõl eredõ HIV fertõzõdésének veszélye, a vizsgálandó egyének könnyebben egyeznek bel a SZNYT, mint a vérminta vételébe, az iv. kábítószereseknél is alkalmazható, akiktõl a vérvétel komoly nehézségbe ütközik) a cikkben leírt eljárás könnyen elvégezhetõ, a mintavételi eljárást könnyû betanítani, nem igényel képzett személyzetet. Mivel a minták levétel után stabilak (legalább 3 hetet kibírnak még 37oC-os hõmérsékleten is) nem szükséges a vizsgálandó egyéneknek a mintavételi helyre utazniuk, amely különösen a fejlõdõ országokban igen fontos szempont. Ha mind ezeket az elõnyöket figyelembe vesszük, akkor a SZNYT vizsgálati rendszer költsége nem magasabb, vagy még alacsonyabb is lehet, mint a vérszérum tesztelésén alapuló rendszereké.

Szerzõk hangsúlyozzák, hogy a HIV szerológiai vizsgálatok elvégzésének nemcsak epidemiológiai szempontból van jelentõsége, de ezek igen lényegesek a vizsgált egyének szempontjából is. A negatív vizsgálati eredménye is arra késztetheti a vizsgált egyént, hogy szexuális magatartása megváltoztatásával a további fertõzési veszélyt csökkentse. Ha a vizsgált egyén fertõzöttsége bebizonyosodik, akkor a tanácsadás mellett lehetõvé válik a kombinált terápia korai megindítása is, amely a legújabb

vizsgálatok szerint eredményes lehet és csökkentheti a verticalis átvitelt is. Egy egyszerû, nem-invazív, a vérszérum tesztekkel azonos érzékenységû és specificitású teszt használata a HIV szerológiai vizsgálatok további elterjedését segítheti elõ.

HIV/AIDS Magyarország, 1996 december 31.

Cikk: **(Epiinfo, 4/4, 1997.I.31.)**

Az AIDS betegek rizikócsoport szerinti megoszlása

ah1107081.jpg

http://www.aidsinfo.hu/sites/default/files/ah1107081.jpg

Kontrollált kezelés interleukin-2 infúziókkal humán immundeficiencia vírussal fertőzött betegekben

Cikk: **Kovacs J.A. és mtsai - New Engl. J. Med. 335, 1350, 1996**

Jól ismert, hogy a CD4+ lymphocyták számának egy kritikus érték alá való csökkenése vezet a HIV fertőzött betegekben az opportunista fertőzések és tumorok kifejlődéséhez. A leputtlhbi időben olyan kombinált antivirális kezelési módokat dolgoztak ki, amelyek a szervezetben lévő HIV virionok fesz-mennyiségét jelentősen csökkentik, és ezáltal az immunrendszer destrukciója megáll, sőt megindulhat ennek helyreállása is. Igen lényegesnek látszik azonban az, hogy az immunrendszer restitúcióját elősegítsük olyan módon, hogy az antivirotrovirális kezelést kombináljuk az immunfunkciókat stimuláló gyógyszerekkel. Az egyik leghatásosabb ilyen szer az interleukin-2 (IL-2), amely a lymphocyták differenciálódását is szabályozza. Korábbi, nem kontrollált vizsgálatokban a szerzők azt találták, hogy az IL-2 kezelés esetenként megnövelt a CD4+ sejtek számát, különösen olyan betegekben, akiknek kiindulói CD4+ sejtszáma 200/l-nél magasabb.

Jelen vizsgálatukat lényegesen több betegben és kontrollált, randomizált formában végezték. 60 olyan HIV betteget, akiknek CD4+ sejtszáma 200/l-nél magasabb volt, két csoportba osztottak. Az első csoport 31 betege az antivirotrovirális kezelés mellett IL-2 terápiát is kapott, míg a kontroll csoport 29 betege csak antivirotrovirális terápiában részesült. Az IL-2-t 10 hónapon keresztül kapták a betegek. Minden második hónapban ismételték utána az IL-2 infúziókat, tehát összesen 6 terápiás ciklust kaptak a kontrollált kezelés ideje alatt. A kiindulói IL-2 dózis 18 M IU volt, amelyet 5 nap alatt kaptak meg a betegek. Ha ezt a klinikai vagy laboratóriumi toxicitást jelző szükségessé tették, az egy ciklus alatt beadott IL-2 mennyiséget jelentős mértékben, 3-6 M IU-ra csökkentették. A klinikai, virológiai (vírus load mérése a Chiron branched DNS assay-vel és p24 meghatározása) és immunológiai ellenőrző vizsgálatokat havonta végezték el. A 14. hónap letelte után minden beteg, tehát az eredeti kontroll csoport tagjai is IL-2 terápiában részesülhettek, ha ezt kérték.

A két csoport tagjai lényegében azonos antivirotrovirális terápiás kezelésben részesültek, kétharmadukban került sor kombinált terápiára. A két csoport betegei 60, ill. 69 %-ában változtatták a az antivirotrovirális kezelést a vizsgálat időtartama alatt.

Eredmények
Az IL-2 kezelésnek minden betegben volt legalább egy enyhébb vagy súlyosabb mellékhatása. A leggyakoribb mellékhatások a fáradtság, rossz közérzet és egyéb konstitucionális tünetek voltak (ezek összesen a terápiás ciklusok 44%-ában fejlődtek ki). A laboratóriumi rendellenességek közül a bilirubin szint más tünetekkel nem kísért növekedése fordult elő a leggyakrabban (8,3%). A toxikus tünetek gyakorisága csökkent akkor, amikor a kezelési periódus végén az IL-2 dózist csökkentették.

A 14 hónapos vizsgálati periódus alatt az IL-2 csoport egy, a kontrollt csoport 2 betegében fejlődött ki az opportunista infekció, az IL-2 csoportba tartozó beteg esetét.

Az IL-2 kezelés a legjelentősebb hatást a betegek CD4+ lymphocyta számára gyakorolta. Az IL-2 csoport betegeinek CD4 sejtszáma nőtt, átlagosan 36,7 sejttel havonta, míg a kontroll csoportban havi 4,8 sejtes csökkenést észleltek (p0.001). Hasonló különbséget találtak a két csoport között a CD4+ sejtek szám/alékarányában is, míg a CD8+ sejtek szám/alékaránya az IL-2 csoportban csökkent erősebben. Igen lényeges adat az, hogy a CD25-öt is expresszáló CD4+ sejtek szám/alékaránya és abszolút száma is nőtt az IL-2 csoportban, a HLA-DR4 expresszáló CD8+ sejtek szám/alékaránya viszont az IL-2-vel kezelésekben csökkent, míg a kontroll csoportban ismét nőtt.

Az IL-2 terápia CD4+ sejtszám emelő hatása az egész vizsgálat időtartama alatt fennmaradt. Egy éves kezelés után a betegek 57%-ának a kiindulói értékénél több, mint 50%-kal magasabb volt a CD4+ sejtszáma, ez a kontroll csoport egy betegében sem volt észlelhető. A vizsgálat végén az IL-2 csoport betegei átlagos a CD4+ lymphocyta száma 414 96 sejt/l-el magasabb, míg a kontroll csoport betegeiben 48 23 sejt/l-el alacsonyabb volt, mint a kiindulói érték. A CD4+ sejtszám növekedés mértéke szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a kiindulói értékkel, tehát a kezelés annál jobban fokozta a CD4+ lymphocyták számát, minél kevésbé progredált még a betegség.

A T sejtszubpopulációk változásokkal ellentétben, nem a plasma vírusszám fokában, nem a p24 antigén szinthen nem volt különbség a két csoport között, és a kistúlói növekedés a vizsgálati periódus alatt egyforma mértékben következett be a két csoport betegeiben.

A 14. hónap után az IL-2 csoport 21 betege, ill. a kontroll csoport 24 beteg részesült további IL-2 kezelésben. A második, több mint másfél évig tartó megfigyelési periódus alatt 4 beteg esett AIDS-szel összefüggő szövődményekben (az IL-2 csoport egy betege cryptosporidiosisban, az eredeti kontroll-csoport 3 betege pedig progresszív multifocalis encephalopathiában, wasting szindrómában, ill. Pneumocystis carinii pneumoniában). Ezen kívül az eredeti IL-2 csoport egy, az eredeti kontroll csoport két betegében fejlődött még ki az AIDS-diagnózis felállítását indikáló betegség.

Az immunológiai javulás tartósnak bizonyult, az összesen 30 hónapos megfigyelési időszak végére is kb. kétszer magasabb volt az eredeti IL-2 csoport CD4+ sejtszáma a kiindulói értéknél, és a kontrollcsoport azon betegeiben, akik a második szakaszban IL-2 terápiában részesültek is bekövetkezett a CD4+ lymphocyták számának növekedése.

Megbeszélés
Szerzők jelen és korábbi eredményei szerint az IL-2 terápia hatására a CD4+ sejtek száma jelentős mértékben és tartósan növekszik az olyan HIV betegekben, akiknek CD4+ sejtszáma 200 fölött van a terápia kezdetén. Egy évvel a kezelés megkezdése után a CD4+ sejtszám a kiindulói érték kb. kétszeresre volt, és ha az IL-2-t tovább adagolták, a magas CD4+ sejtszám továbbra is fennmaradt. 5 betegben pedig a CD4+ sejtek száma 1000/l fölött maradt 18 hónappal azután is, hogy az IL-2 kezelést abbahagyták. Az eddigi adatok szerint egyetlen antivirotrovirális szerrel vagy gyógyszer-kombinációval sem lehet ilyen erős és tartós CD4+ sejtszám növekedést elérni.

Igen lényeges kérdés, hogy az észlelt a CD4+ lymphocyta szám emelkedés az érett T sejtek fokozott mértékű termelődésének vagy egyszerűen a T sejteknek a nyirokszervekből a perifériára történő áttrendeződésének a következménye-e. Szerzők számos bizonyítékot írnak le, amelyek az első magyarázat mellett szólnak:

- A kezelésben megnőtt az IL-2 receptort (CD25) hordozó CD4+ T sejtek száma
- A lymphocyták proliferációs képessége is nő az IL-2 terápia hatására és a kezelésben nyirokszervi proliferáció észlelhető.
- A csontvelő biopszia eredmények szerint fokozódik a lymphocyták képződése.
- Egyes betegekben a CD4+ sejtek emelkedett száma még 2 évvel az IL-2 terápia abbahagyása után is fennállt.

Érdekes módon az IL-2 terápia hatása nem korlátozódott a CD4+ lymphocytákra, a kezelésben csökkent az aktivált (HLA-DR+, ill. CD38+) CD8+ sejtek száma. Az egyik leglényegesebb eredménye az volt a vizsgálatnak, hogy az IL-2 kezelés hatására nem nőtt meg a plazmában jelenlévő HIV virionok mennyisége. Így tehát az időszakosan ismételt IL-2 kezeléssel anélkül érhető el a HIV betegség legfontosabb immunológiai rendellenességének, a CD4+ lymphocyta-szám csökkenésének a visszafordítása, hogy ez a HIV vírusmia fokát megnövelné.

Az eddigi eredmények alapján nem lehet biztosan állítani azt, hogy az észlelt immunológiai javulás a betegek klinikai prognózisát is kedvezően befolyásolja majd. A legújabb megfigyelések azonban arra mutatnak, hogy az IL-2 terápia és a proteáz inhibitorok együttes alkalmazása az IL-2 terápia hatékonyságát tovább növelheti: minél erősebb volt a vírus-mennyiség csökkenése az antivirotrovirális terápia hatására, annál jobban hatott az IL-2. Így tehát valószínű az, hogy a jövőben az antivirotrovirális és IL-2 terápiát kombináltan alkalmazzák majd.

AIDS Hiradó 9. évfolyam (1995)

Cikk:

1. szám

1. Új módszerek a HIV direkt kimutatására vérplazmában
2. Az 1-es típusú humán immundeficiencia vírus infekció dinamikája - A plazma virionok és a CD4+ lymphocyták gyors kicserélődése HIV-1 fertőzésben
3. Beszámoló a 2. nemzetközi "HIV fertőzés gyógyszeres kezelése" c. konferenciáról, Glasgow, 1994. november 18-22
4. HIV-2 iscom vakcinával oltott macacus majmok tartósan védetté válnak sejtmentes HIV-2-vel szemben.
5. A Virogenetics cég kanárihimlő/HIV vakcinája CTL-t (cytotoxicus T lymphocytákat) indukál
6. A humán immundeficiencia vírus átvitel longitudinális vizsgálata heteroszexuális partnereknél
7. Először készült CD egy Nemzetközi AIDS Konferenciáról (Yokohama, 1994)

2. szám

1. Egy attenuált majom immundeficiencia vírus védelmet nyújt macacus majmokban a vírus-fertőzött sejtekkel való infekcióval szemben
2. Különböző envelope szubtípusu HIV-1 törzsekkel való kettős fertőzés emberben
3. Egy új, az O szubtípustól különböző HIV-1 variáns elleni atipusos szerológiai profil
4. Az AIDS-szé történő progresszió előrejelzése a szérum HIV-1 RNS és a CD4 sejtszám alapján
5. A fertőzések kumulativ száma megközelíti a 20 milliót
6. A HIV-betegség viro-immunopathogenesise: terápiás vonatkozások
7. A HIV-fertőzés és más, a transzplantációval átvihető vírus infekciók előfordulási gyakorisága szerv- és szövetdonorokban Franciaországban
8. Nosocomialis HIV-átvitel és ennek primer prevenciója Romániában

9. A nonoxynol-9 HIV fertõzést megelõzõ képességének újraértékelése
10. ABC Könyvek AIDS

3. szám

1. Az AIDS-kutatás jelenlegi állása a IX. Nemzetközi Immunológiai Konferencia tükrében
2. Beszámoló az Európai Mikrobiológus Társaságok Szövetsége (FEMS) 1995. évi isztanbuli kongresszusáról
3. A 3. Ázsiai és Óceániai AIDS Konferenciáról
4. Az Ötödik Európai HIV Fertõzés Klinikai és Kezelési Vonatkozásai Konferenciáról
5. ABC Könyvek - AIDS (recenzió)
6. HIV/AIDS Magyarország, 1995. június 30 (táblázatok)

4. szám

1. A HIV-fertõzés génterápiái: ígéret a jövõre
2. A primer humán immundeficiencia vírus fertõzés zidovudine kezelésének kontrollált kipróbálása
3. HIV-átvitel egy dialízis központban
4. Az Egyesült Királyság teljes haemophilás populációjának mortalitása a HIV-infekció elõtt és után
5. Megnõhet-e az 1-es típusú humán immundeficiencia vírus replikáció a szeropozitiv betegek vérében influenza vakcináció után?
6. A Kaposi-sarcomával asszociált herpesvirusnak a HIV-fertõzött betegek perifériás vérében való kimutatása és a Kaposi-sarcoma kifejlõdése közötti kapcsolat
7. Hírek

5. szám

1. A macacus majmok SIV-fertõzésének megelõzése (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine-el
2. Passzív immunterápia AIDS-ben: Kettõsen vak randomizált vizsgálat az anti-humán immundeficiencia vírus ellenanyagban gazdag plazma és a szeronegativ plazma transzfúziója hatásának összehasonlítására
3. A HIV-1 Tat és gp120 szenzitizálja a T sejteket a CD95 által mediált apoptosis iránt
4. A szexuálisan átvihetõ betegségek (STD) hatékonyabb kezelésének befolyása a HIV-fertõzés elõfordulására Tanzániában: randomizált kontrollált vizsgálat
5. A HIV-teszt eredménye, a partner notifikáció és a személyes életvitel
6. Szerzett immunhiányos szindróma HIV-fertõzés nélkül: epidemiológia és klinikai kimenetel Olaszországban
7. Magyarországi HIV/AIDS statisztikák

A 3. Ázsiai és Óceániai AIDS Konferenciáról

Cikk: Szlávik János dr. - Szent László Kórház, Immunológiai Osztály

Az elsõ Ázsiai és Csendes-Óceániai AIDS Konferenciát 1990-ben Ausztráliában, a másodikat 1992-ben Indiában rendezték, majd ezt követõen 1995. szeptember 18. és 21. között került sor a harmadik regionális konferencia megrendezésére. A találkozó színhelyéül Thaiföld második legnagyobb városát, Chiang Mait választották, mely az utóbbi években az ország és egyben Ázsia legfertõzöttebb régiójává vált.

A konferencián 60 országból több, mint 2000 kutató, epidemiológus, gyakorló orvos, szociális munkás és az egészségügyi felvilágosításban is szerepet vállaló HIV-fertõzött vett részt. A fõbb témák az epidemiológia, a pandémia szociális és gazdasági hatásai, a gyógyszerkutatás és oltóanyag kísérletek, a prevenció, valamint a HIV-fertõzés jogi, erkölcsi és vallási vonatkozásai voltak. A plenáris üléseken, kerekasztal megbeszéléseken, satellita szimpóziumokon és a tudományos szekciókban 500 tanulmány lett elõadás vagy poszter formájában bemutatva.

Epidemiológia
A becslések szerint az ázsiai és óceániai térségben jelenleg mintegy 3 millió HIV-fertõzött él, közülük 800.000-1 millió fertõzött a 60 millió lakosú Thaiföldön található. Amennyiben az elmúlt években észlelhetõ tendencia folytatódik, Ázsia 2000-re megelõzheti Európát, Amerikát, sõt még Afrikát is. A fertõzés rohamos terjedésére jellemzõ, hogy 1992 és 1994 között Dél-kelet Ázsiában négyszerére emelkedett a HIV-fertõzöttek száma.

Thaiföldön a járvány robbanásszerûen jelentkezett; amíg 1984-ben csak egy, 1994-ben már 17 000 AIDS esetet jelentettek. Eleinte az intravénás kábítószer élvezõk között észlelték a megbetegedések nagy részét, késõbb azonban a terjedés fõ útjává a heteroszexuális transzmisszió vált, amivel párhuzamosan riasztó mértékben kezdett emelkedni az országban a HIV-fertõzött nõk és gyermekek száma. Az AIDS okozta halálozás következtében jelentõs demográfiai változások is várhatók; hasonlóan egyes afrikai területekhez, csökkenni fog a munkaképes korosztály aránya, aminek gazdasági következményei is valószínûsíthetõk. Thaiföldön az AIDS-es esetek száma az ezredfordulóra elérheti a 600 000-t. A betegség költségvonzatait tekintve egy páciens kezelési költsége évente 600-1000 amerikai dollár között van, ami egy átlagos thai család éves bevételének a fele. Ha ehhez hozzátesszük a munkaerõ kiesés költségét is, a veszteség elérheti az évi 22 000 dollárt is.

Bizonyos tényezõket persze nem lehet pénzben kifejezni, például azt, hogy a kiskorú gyermekek szüleik halála esetén egyre nagyobb számban lesznek kénytelenek munkát vállalni. A jelenlegi állapotokra nézve jellemzõ, hogy egy, a konferencia színhelyéhez közeli város, Chian Rai prostituáltjainak 46%-a már HIV-pozitív; a fiatalok szexuális szokásait tekintve pedig semmi jót nem ígér a jövõre, hogy a 20-25 éves thaiföldi férfiak 25-30%-ának volt már kapcsolata prostituálttal egy, vagy több alkalommal.

Óriási népességének köszönhetõen a HIV-infekció tekintetében a térség vezetõ állama India lehet, ahol 2000-re több, mint 4 millió fertõzöttet prognosztizálnak. Statisztikai és demográfiai számítások alapján a csúcs 2005-ben következik be, majd ezt követõen az új fertõzések száma csökkenni kezd.

Kínában 1400 HIV-fertõzöttet és 50 AIDS beteget tartanak nyilván. Az esetek nagy része a legdélebbi Yunnan tartományból származik, amely Burmával, Thaifölddel és Laosszal határos. Egyesek szerint a közegészségügyi szolgálat szervezetlensége és a szûrések hiánya miatt ez a szám jelentõsen alulbecsült. A még nem kellõ ütemben demokratizálódó kínai vezetés hajlamos az egész HIV/AIDS kérdést egy kis etnikai kisebbség megbetegedésének tekinteni, de a konferencia kínai résztvevõi szerint az AIDS országszerte jelentõs problémákat fog okozni. A fertõzöttek nagy része intravénás kábítószer-élvezõ, de az "Aranyháromszög" közelsége miatt nõ a szexuális úton átvitt esetek száma is (fiatal kínai gyereklányokat csempésznek Thaiföldre, akiket évekkel késõbb már HIV-pozitívan visznek vissza Kínába).

Kambodzsában a helyzet kevéssé súlyos, hivatalosan 600 a HIV-fertõzöttek, és 13 az AIDS esetek száma. Azonban az egymillió halálos áldozatot követelõ két évtizedes polgárháború miatt az ipari, mezõgazdasági és egészségügyi infrastruktúra teljesen elpusztult, ami nyílt teret enged a HIV epidémiának. A legveszélyeztetettebb korosztályba tartozó fiatal kambodzsaiak gyakorlatilag semmit nem tudnak a betegségrõl és annak megelõzésérõl, de a rendkívül zárkózott vallási és kulturális világban gyakorlatilag lehetetlen is a biztonságos szexrõl beszélni.

Vietnamban a HIV fertõzések a kambodzsai határ térségében és a turisták által inkább látogatott déli országrészben szaporodnak. 2500 HIV-fertõzés és 131 AIDS beteg szerepel a nyilvántartásban.

Ausztráliában és Új-Zélandon az utóbbi években megtörni látszik a HIV-fertõzöttek számának emelkedése. A csendes-óceániai térség 8 országában még nem észlelték a vírust.

Indonéziában 280 a hivatalos HIV-fertõzött és 69 az AIDS beteg, de a növekvõ prostitúció, a nemi betegségek nagy száma, a populáció nagymértékû mozgása, a virágzó turizmus és a terjedõ kábítószer használat miatt 2000-re fél millió lehet a vírushordozók száma.

Dél-Koreában a fertõzések száma alacsony: 420 HIV-szeropozitív, 27 AIDS-es.

Hivatalos politika
India és Kína a világ más országaihoz hasonlóan bevezette, hogy az országban való hosszabb tartózkodás esetén a beutazóknak (tanulóknak, munkavállalóknak) negatív HIV-teszttel kell rendelkezniük. Más országok törvényeket hoztak a HIV-negatívok védelmében. Ausztrália Új-Dél-Wales államában 5000 dollár pénzbírsággal sújtható az a HIV-fertõzött, aki nem tájékoztatja szexuális partnerét tudott fertõzöttségérõl; Victoria államban 20.000 dollár a kiszabható pénzbírság felsõ határa. A katonai rezsimmel kormányzott országokban (Burma, Laosz) szigorúan és rendszeresen szûrik a high risk csoportokat, prostituáltakat, börtönlakókat, drogosokat és homoszexuálisokat. Dél-Koreában és Indonéziában a szórakoztatóiparban dolgozók között végeznek idõnként kampány szûréseket.

Tuberculosis
A klasszikus tuberculosis és a HIV-fertõzés kapcsolata a fejlõdõ országokban közismert. óvatos becslések szerint is már 1990-ben 3 millió HIV-pozitív személy volt tbc-s világszerte. Nem csoda tehát, hogy Thaiföld legfertõzöttebb városában, Chian Mai-ban az újonnan diagnosztizált tuberculosisos esetek aránya 37,9% volt. Az ország legnagyobb fertõzõ kórházában a HIV-szeropozotívak között a Mycobacterium tuberculosis volt a leggyakoribb opportunista kórokozó (52%). Hosszú ideig fennmaradó láz (100%) és a krónikus súlyvesztés (87%) volt a két leggyakoribb klinikai manifesztáció, köhögést 32%-ban, hasmenést 28%-ban, meningitist 12%-ban észleltek. A betegek 80%-ának a mellkasröntgene kóros eltérést mutatott. A tuberculosis jól reagált a kombinált 9 hónapos kemoterápiára, és a 12 hónapig tartó isoniazid kemoprofilaxis is megfelelõ hatékonyságúnak mondható.

Természetgyógyászati készítmények
Valószínûleg Kína közelsége miatt a megszokottnál több szó esett a különbözõ eredetû természetes gyógymódokról. Kínai tudósok beszámoltak az édesgyökér jótékony hatásáról, mely állítólag több, meg nem nevezett opportunista infekciót képes meggyógyítani. Tradicionális kínai a 806-os elnevezésû növényi kivonat, mely tanzániai AIDS betegeknél "drámai" javulást hozott létre. Hasonló szer a KUN-1 nevû kínai oldat, mely igen népszerû Nyugat-Európában, német, angol és francia HIV-fertõzöttek számoltak be jótékony hatásáról, de a szerrel tudományos vizsgálat még nem történt.

Sajnos nagyon nehéz megmagyarázni a még mindig rendkívül szegény embereknek, hogy ne a sokszor csalók és kuruzslók által ajánlott természetgyógyászati készítményeket (havi 100 baht - ötszáz forint), hanem a jelentõsen drágább (havi 30.000 baht - százötven ezer forint) antivirális gyógyszereket használják.

Nosocomialis fertõzések
Indiában egészségügyi dolgozóknál 4 esetben volt igazolható az egészségügyi beavatkozás során történt fertõzõdés, valamennyi esetben tûsérülésrõl volt szó. Thaiföldön is több nozokomiális esetrõl tudtak, melyek elsõsorban laboratóriumokban és gyermekosztályokon fordultak elõ.

Klinikai elõadások

Thaiföldi klinikusok 4,5 és 8 hónapos AIDS-es csecsemõk fatális adenovírus infekcióját írták le, melyet elektronmikroszkópos vizsgálatokkal igazoltak.

Egy TNF-alfa és IL-6 termelõdést gátló és anti-HIV hatással rendelkezõ japán szer, a vesnarinone thaiföldi betegeknél emelte a CD4+ limfocita számot és javította a páciensek klinikai állapotát.

Ellentmondásos eredményeket közöltek tünetmentes vírus fertõzöttek havonta két alkalommal történõ plazma-ferezisérõl, mellyel csökkentették a vérben keringõ antitestek mennyiségét.

Nagyon sok elõadás, illetve poszter foglalkozott a Thaiföldön gyakori Penicillium marneffei gombák okozta opportunista fertõzések ketokonazole, fluconazole, illetve amphotericin B kezelésével.

Összességében úgy tûnik, hogy Ázsia gazdaságilag, iparilag rohamosan fejlõdõ és modernizálódó országai nem tudnak megbirkózni azzal a kihívással, amit a vallási és kulturális zárkózottság, valamint az urbanizáció és szabadság ellentéte jelent számukra. A kiútkeresés során egyes problémákkal nincs idõ és energia foglalkozni (környezetszennyezés, egészségmegõrzés, prostitúció, kábítószer), így ezek szerves részévé válnak a társadalmi berendezkedésnek. Az eltelt tíz évben a szakemberek nem

fordítottak kellõ figyelmet az AIDS terjedésére, és így valószínûleg az ezredfordulóra Ázsia a legfertõzöttebb kontinenssé válik.

A HIV-1 Tat és gp120 szenzitizálja a T sejteket a CD95 által mediált apoptosis iránt

Cikk: Westerndorp M.O. és mtsai. - Nature, 375, 497, 1995.

A CD4+ sejtek számának fokozatos csökkenése, mely a HIV-fertõzés progressziójának legjellemzõbb markere, a legújabb vizsgálatok szerint elsõsorban e sejtek apoptosis (programozott sejthalál) útján való gyorsabb pusztulásának tulajdonítható. Azonban ma sem ismerjük pontosan ennek a fokozott apoptosisnak a molekuláris mechanizmusát. A korábbi vizsgálatok alapján valószínûnek látszik, hogy a HIV-1 két proteinje, a Tat és a gp120 is részt vesz ebben a folyamatban. A T sejt receptorok stimulálása is apoptosishoz vezet. A legújabb kísérleti eredmények alapján ebben esszenciális szerepet játszik a CD95-el jelzett, a T sejtek felszínén is megtalálható APO-1/Fas receptor.

Szerzõk azt vizsgálták, hogy a HIV-1 Tat fehérjéje hogyan befolyásolja a T-sejt receptorok anti-CD3 antitestekkel való stimulálását követõ apoptosist.(A CD3 fehérje aminosavláncai a T sejt receptor részét képezik) A Tat már igen alacsony, nanogrammos koncentrációban is jelentõsen megnövelte az anti-CD3 okozta apoptosist mind sejtvonalakon, mind pedig a perifériás vérbõl származó aktivált T sejtekben. Ha az aktivált T sejteket CD4+ és CD8+ frakciókra választották szét az anti-CD3 és a Tat hozzáadása elõtt, a Tat apoptosist fokozó hatása mindkét frakcióban érvényesült. Mivel a HIV-fertõzöttekben a CD4+ sejtek száma csökken, a CD8+ sejteké azonban nem, a szerzõk a továbbiakban azt vizsgálták, hogy a Tat befolyásolja-e azokat az ugyancsak apoptosishoz vezetõ folyamatokat is, amelyek elsõsorban a CD4+ sejtekben mennek végbe. Ebbõl a célból perifériás vér mononuclearis sejtjein anti-CD4 ill. rekombináns HIV-1 gp120 segítségével kereszt-kötöttek és így stimulálták a CD4 receptorokat. Egyes kísérletekben a T sejt receptorokhoz kötõdõ és a T sejteket erõsen aktiváló staphylococcus enterotoxin szuper-antigént is adtak a rendszerhez. Ilyen körülmények között az 1 m g/ml koncentrációban adott Tat fehérje elsõsorban a CD4+ sejtek apoptosissal történõ pusztulását fokozta.

A következõ kísérletben szerzõk azt vizsgálták, hogy milyen mechanizmus útján fejti ki a Tat apoptosist fokozó hatását. Bizonyították, hogy a Tat jelenlétében mind az anti-CD3, mind pedig az anti-CD4 által stimulált T sejtekben fokozódott a CD95, az apoptosisban esszenciális szerepet játszó receptor expressziója. Továbbá a Tat fehérje apoptosist növelõ hatását jelentõsen gátolni lehetett anti-CD95 antitest segítségével. Ezek az eredmények arra mutatnak, hogy a Tat elsõsorban a CD95 expresszió fokozása útján fejti ki a stimulált T sejtek apoptosisát növelõ hatását.

Egy következõ kísérletben már az in vivo viszonyokat igyekeztek a szerzõk modellezni. A H9 jelzésû T sejtvonalat úgy fertõzték HIV-vel, hogy az aktívan vírust termelõ sejtek arányszáma 0,8-3,0% között legyen. Anti-CD3 hozzáadása után a sejtek 15%-a apoptosis révén elpusztult, tehát az ilyen úton elpusztult sejtek mennyisége a produktívan fertõzöttekét 4-10-szeresen meghaladta. E kísérletben is jelentõs mértékben gátolni lehetett az apoptosist anti-CD95 és anti-Tat antitestek segítségével.

Végül arra a kérdésre kerestek a szerzõk választ, hogy in vivo létrejöhet-e olyan Tat koncentráció, amely kísérleti rendszerükben fokozta a T sejtek stimulációja által okozott apoptosist. Igazolták, hogy a 33 vizsgált HIV-szeropozitiv egyénbõl származó szérumminta közül 12-ben ugyanolyan Tat koncentráció volt jelen, mint amilyent a fertõzött H9 sejtek felülúszójában lehetett mérni. Ez az adat alátámasztja Ensoli és mtsai (Nature 371, 674, 1995) legújabb eredményét, mely szerint a HIV-szeropozitiv egyének nem-fertõzött sejtjeinek egy részében is kimutatható a Tat fehérje. Különösen magas Tat és gp120 koncentráció várható a HIV-fertõzöttek nyirokcsomóiban, ahol a legnagyobb mennyiségben találhatók meg a produktívan fertõzött sejtek.

Szerzõk adatai igazolják, hogy a Tat fehérje - a CD95 apoptosis receptor expressziójának növelése révén - jelentõs mértékben képes fokozni a T sejt, vagy CD4 receptoraikon keresztül stimulált CD4+ sejtek apo-ptosisát. A Tat hatása a HIV-vel nem fertõzött sejte-ken is érvényesül. E folyamat valószínûleg közremû-ködik a HIV-fertõzöttek CD95 receptort is hordozó CD4+ sejtjeinek fokozatos depletiójában. E folyamat részleteinek további tisztázása és a CD95 mediált apoptosis esetleges

gátlószereinek megtalálása újabb terápiás lehetõségeket kínál HIV-fertõzésben.

A HIV-betegség viro-immunopathogenesise: terápiás vonatkozások

Cikk: Andrieu J.M. és Lu, W. - Immunology Today 16, 5, 1995.

Szerzõk az 1994 júliusában Párizsban "Celluláris Approaches to the Control of HIV Disease" címen tartott nemzetközi szimpozium anyagát ismertetik. Alapgondolatuk a következõ: az elmúlt évtizedben a HIV-terápia elsõsorban az antivirális gyógyszerek alkalmazásán alapult. E szerekkel szemben azonban rövid idõ alatt rezisztencia fejlõdik ki, ezért a velük végzett kezelés csak átmeneti javulást eredményez és a betegek életét csak kevéssel képes meghosszabítani. Másrészt egyre több olyan adat gyûlik össze, melyek szerint a HIV-fertõzött betegek aktivált immunsejtjei apoptisis révén pusztulnak el, és e jelenségnek nagy szerepe lehet a CD4+ sejtszám fokozatos csökkenésében.

Összefüggés az immunrendszer aktivációja és a betegség progressziója között
Angol és amerikai szerzõk adatai szerint pozitiv korreláció mutatható ki a HLA-DR és a CD25 CD4+ T sejt aktivációs markerek és a betegség súlyossága között, az extrém mértékü T sejt aktiváció pedig T sejt anergiával és apoptisissal jár együtt. A HIV azonban az anergiás T sejtekben is képes replikálódni. Az immunaktiváció káros hatását jól mutatja az a megfigyelés, amely szerint a pneumococcus vakcina beadása által okozott aktiváció a HIV vírus mennyiség átmeneti növekedését idézi elõ a HIV-fertõzöttekben.

A HIV-betegség immunpathogenesise.
A neves svájci immunológus, R.M.Zinkernagel foglalta össze a szimpoziumon azokat az adatokat, melyek szerint a HIV-betegség progressziójában az autoimmun folyamatok, a CD4+ T sejteknek, ill. a monocytáknak és macrophagoknak a HIV-specifikus cutotoxicus T sejtek által elõidézett pusztulása kulcsszerepet játszik.

A HIV betegség virális pathogenesise
Angol szerzõk, egér-modellt használava, arra a feltételezésre jutottak, hogy a retrovírusok képesek megváltoztatni egy, Fas-nak nevezett apoptosis antigén ill. ennek ligandjának expresszióját T sejteken. A fokozott expresszió drámaian megnövelheti e sejtek apoptisisát. A Fas antigén fokozott expressziója a HIV-fertõzöttek CD4+ és CD8+ sejtjein is kimutatható és az expresszió mértéke szoros összefüggést mutat a sejtek apoptosis által okozott pusztulásának mértékével az in vitro tenyésztés során.
Bár az in vitro észlelt T sejt apoptosis és a betegség progressziója közötti összefüggésre vonatkozóan ellentmondó adatokat közöltek a szimpoziumon, a Fas expresszió hatása in vivo is észlelhetõ volt: szoros negatív korreláció volt kimutatható a Fas expresszió mértéke és a CD4+ sejtszám között a HIV betegekben.

Az apoptosisért in vitro és in vivo valószínüleg több faktor is felelõs: fokozott apoptosist idézhet elõ maga a HIV, a gp120 és a CD4 receptorok kölcsönhatása, a CD4 receptoroknak a gp120 és a gp120 ellenanyagok által elõidézett keresztkötése, és a HIV egy un. szuperantigénje is. Francia szerzõk, Ameisen és Lu adatai szerint a HIV betegség elõrehaladott stádiumában észlelhetõ T sejt anergia két folyamat eredõje: a) a funkcióképes CD4+ T sejtek vírus okozta deletiójáé, és b) a HIV-fertõzött macrophagok IL-12 termelõképességének csökkenéséé, melynek következtében nem képzõdnek újra a TH1 sejtek a THO sejtekbõl. A THO sejtek accumulatiója valóban ki is mutatható a 200/ul-nél kisebb CD4+ sejtszámu betegek vérében.

Terápiás vonatkozások
A fenti adatok összegezve arra mutatnak, hogy mind a HIV cytopathogén hatása, mind pedig egyes immunpathológiai folyamatok szerepet játszanak a CD4+ sejtek destrukciójában. Ha a cytotoxikus T sejtek valóban közremüködnek az apoptosis indukálása révén a CD4+ sejtek destrukciójában, akkor az apoptosis gátlás terápiásan is hasznos lehet. Másrészt a sejtaktiváció csökkentésének kettõs haszna is lehet: csökkentheti mind a vírus-replikációt, mind a HIV-replikáció által elõidézett apoptosist.
A találkozón megvitatták az apoptosis-gátló és sejt-aktivációgátló szerek alkalmazhatóságát. Két ismert immunszuppresszív szerrõl, a cyclosporin A-ról és az FK506-ról is bizonyították, hogy gátolja az apoptosist. E mellett a new yorki J. Luban kimutatta azt is, hogy a cyclosporin A in vitro meggátolta egy sejtfehérje, a cyclophilin A beépülését a HIV virionokba a fertõzött sejtekben és így gátolta a vírus-replikációt is.

Klinikai adatokat is ismertettek a szimpoziumon. Igy francia szerzõk, R.Levy és mtsai 27 tünetmentes HIV-beteget (CD4+ sejtszámuk 300-600/ul között volt) átlagosan 11 hónapig kezeltek 7.5 mg/kg cyclosporin A-val. A betegeket átlagosan 67 hónapig követték nyomon. A cyclosporin A kezelés alatt a betegek CD4+ sejtszáma stabil maradt, majd ennek abbahagyása után a szokásos mértékben (50 sejt/ul/év) csökkent.

A cyclosporin A-hoz hasonlóan a glycocorticoidokról is leírták, hogy meggátolják az érett T sejtek aktiváció ill. HIV által elõidézett apoptosisát. Ebbõl a megfigyelésbõl kiindulva kezdték el 44 tünetmentes HIV-fertõzöttben Andrieu és mtsai a glycocorticoid terápia alkalmazásának kipróbálását. A kezelés megkezdésekor a betegek CD4+ sejtszáma 200-799/ul volt. Hat hónapon keresztül napi 0.5 mg/kg, majd további 6 hónapon át napi 0.3 mg/kg prednisolonnal kezelték a betegeket. A kezelésnek

jelentõs mellékhatása nem volt, a betegek CD4+ sejtszámában jelentõs (medián érték 119 sejt/ul) növekedést, a betegség aktiválásának immunológiai és virológiai markereiben pedig stabilizálódást vagy javulást észleltek.

A HIV-fertőzés génterápiái: ígéret a jövőre

Cikk: Pomerantz, R.J. és Trono, D. - AIDS, 9, 985, 1995

Mivel a jelenleg rendelkezésre álló gyógyszerekkel a HIV-fertõzés kezelésében csak mérsékelt sikereket értek el, az utóbbi idõben egyre nagyobb érdeklõdés irányul a génterápia felé. A kezdetben a veleszületett anyagcsere-betegségek korrigálására kidolgozott génterápia lehetséges alkalmazási területei ma már kiterjednek a daganatos és fertõzõ megbetegedésekre is. Az utóbbi betegségek esetében a génterápiával elérendõ cél az intracellularis immunizáció. Ennek lényege: egyes sejtek genetikai állományát abból a célból módosítják, hogy bennük nem vagy csak csökkent mértékben menjen végbe egy adott patogén ágens szaporodása

A HIV-betegség terápiájára alkalmas genetikai módszerek
Az ideális HIV terápia eredményeképpen valamennyi olyan sejt elpusztulna, amelybe a HIV-RNS-rõl készült DNS-provírus beépült. Valószínûleg ezt a célt sohasem sikerül majd elérni, reálisabb célkitûzésnek látszik olyan genetikai eljárások alkalmazása, amelyekkel meg lehet akadályozni a vírus terjedését a szervezeten belül. Ennek elérése céljából a szervezetbõl kivett sejtekbe különbözõ vektorok segítségével olyan génszekvenciát juttatnak, amely gátolja egy adott patogén ágens szaporodását, majd az így kezelt sejteket visszajuttatják a szervezetbe. Ezen az un. ex vivo eljáráson kívül elvileg lehetséges egy olyan megoldás is, amelynek során a vektorokhoz kötött gént a vérbe juttatják be és a szervezeten belül megy végbe ennek beépülése a különbözõ sejtekbe.

Vektorként leggyakrabban különbözõ fertõzõ mikro-organizmusokat, ezek közül is elsõsorban a állati retro-vírusokat alkalmaznak. A legtöbb génterápiás kísérletben egy defektiv állati retrovírust, a murin leukaemia vírust használták. Újabban terjed az adenovírus és az adeno-asszociált vírus vektorok használata is. Végül olyan eljárásokat is kidolgoztak, amelyek fiziológiás membránfúzió útján (liposomák) vagy mechanikus úton (pneumatikus gén-puska) juttatják be a kívánt gént a sejtekbe.
A HIV-vel szembeni intracelluláris immunizáció céljára kétféle eljárást fejlesztettek ki, az egyik proteineket, a másik RNS-t alkalmaz a vírusgátlás céljára. (Táblázat)

A HIV-1 fertõzés génterápiájára alkalmazható eljárások

Fehérje-alapú
Transzdomináns negatív mutáns fehérjék
Gag
Env
tat
Rev
Intracelluláris egyláncú variábilis antitest fragmentumok
Anti-envelope
Anti-Rev
Öngyilkos konstrukciók
Diftéria toxin
Herpes simplex vírus thymidin kináz
Csapda mechanizmusok
Intracelluláris CD4
Vírus-specifikus inhibitorok
Vpr-toxin kimérák
RNS-alapú
Antisense
Molekuláris csalétkek
Polytranszaktivációs response element
Poly-Rev response element
Ribozimek
Kalapácsfej
Hajtû
A Protein-alapú anti-HIV génterápia
A vírus géntermékek domináló mutánsai
Az ilyen géntermékek által kódolt fehérjék interferálnak az eredeti fehérje funkcióival, mivel a mutáns fehérje és az eredeti proteinek kötõdésének eredményeképpen funkcióképtelen multimerek keletkeznek. Egy másik lehetõség az, hogy a mutáns gén által kódolt fehérje nem kötõdik ugyan a vírus proteinhez, de vetélkedik ezzel a csak korlátozott mennyiségben rendelkezésre álló kofaktorokért, vagy szubsztrátokért. Mind egyes strukturális (gag, env), mind pedig a regulátor géneknek (tat, rev) elkészítették a transzdomináns negatív variánsát.

Egyláncú antitestek és más módosított cellularis faktorok
Ilyen fragmentumokat az antitestek antigén-kötõ régiójából lehet elõállítani, és stabilan expresszáltatni lehet egyes sejtekben. A Rev-elleni egyláncú antitest megakadályozza a Rev regulátor fehérje bevándorlását a sejtmagba, és emiatt elmarad a HIV késõi génjeinek az expressziója. Az env-ellenes intracelluláris antitestek pedig az endoplasmás reticulumban ejtik csapdába az env fehérjéket, és ezáltal szignifikánsan csökkentik a sejtekbõl kikerülõ virionok infektivitását.
Indukálható toxikus fehérjék
Ennek az eljárásnak az a célja, hogy a fertõzött sejt meg azelõtt elpusztuljon, mielõtt jelentõs mennyiségû vírust termelne. A sejtbe toxikus fehérjéket, pl. a herpes simplex vírus thymidin kináz enzimjét vagy a diftéria toxint kódoló gén-szkvenciákat juttatnak. Ezek azonban csak akkor lépnek mûködésbe, ha a sejtben megindul a HIV tat fehérje szintézise. A toxin termelõdésének megindulása után a sejt gyors öngyilkossága következik be.

B. RNS alapú génterápia
Ribozimek
A ribozimek speciális rövid RNS molekulák, melyek két doménbõl állnak. Az egyik domén egy specifikus RNS molekulát ismer fel, a másik domén pedig ennek hasítását katalizálja. Két különbözõ prototípus molekulából (kalapácsfej, hajtû) származó anti-HIV ribozimet fejlesztetek ki, melyek a vírus genom különbözõ részeit ismerik fel, és így különbözõ mértékben gátolják a vírus replikációt. A ribozimek azért lehetnek értékes eszközei az anti-HIV génterápiának, mert mind a sejtbe bekerülõ vírusok RNS-ét, mind pedig az újonnan átíródó vírus mRNS-t hasítani képesek.
Antisense RNS

Az antisense RNS molekulák olyan oligonocleotidok, melyek felépítése a vírus egyes fehérjéit kódoló RNS vagy a DNS provírus egyes szekvenciáihoz viszonyítva komplementerek. Így képesek a HIV-1 RNS egyes részeihez kötõdni, ill. a provirus kettõs DNS láncához harmadik láncként fixálódni, és ezáltal gátolni a retrovírusok replikációját. Ilyen antisense molekulákat dolgoztak ki a tat, rev, gag gének, a tat és rev gének által kódolt fehérjék kötõhelyei (TAR, RRE), és az un. LTR (long terminal repeat) ellen. A technika alkalmazása azonban számos nehézségbe (a sejtbe juttatás problémái, escape mutánsok keletkezése) ütközik.

RNS csalétkek
Az eljárás alapja: genetikai úton a sejtben megnövelik az olyan RNS részeknek (pl. TAR, RRE) a mennyiségét, amelyhez a regulátor gének fehérjéi kötõdik a természetes fertõzés során, megakadályozva ily módon, hogy a tat, ill. rev gének termékei s természetes targetjeikhez kötõdve megindítsák az új vírusok replikációját a fertõzött sejtekben.
Az anti-HIV génterápiával kapcsolatos általános problémák
A fehérje-alapú génterápiás eljárások fõ nehézsége az immunválasz kifejlõdése, ill. az idegen fehérjék toxicitása. Újabban lehetõség nyílik az immunválasz kifejlõdésének gátlására.
Az RNS-alapú anti-HIV génterápia esetében immunválasz kialakulásától nem kell tartani, azonban fennáll annak a veszélye, hogy a ribozimek, ill. az antisense nucleotidok egyes normál sejtfunkciókat is megzavarnak.

2. A vektorokkal kapcsolatos problémák
A leggyakrabban alkalmazott, defektív retrovírus (MLV) vektorok esetében nem zárható ki teljes biztonsággal fertõzõ MLV vírusok képzõdése, ill. az, hogy a vektorok a genom olyan részeibe épülnek be, ahol ennek hatására egyes fontos gazdasejt-gének expressziója és/vagy funkciója károsodik. A retrovírus vektorok használatát korlátozhatja aránylag gyenge hatékonyságuk is. Mivel ezek a vektorok csak az osztódó sejtekbe képesek beépülni, és a szervezetben a HIV fõ rezervoárjai a nem-proliferáló CD4+ lymphocyták és a monocyták/macrophagok, az MLV vektorok használata az anti-HIV génterápia céljára erõsen megkérdõjelezhetõ. Ezért felmerült a nem-proliferáló sejtekbe is bejutni képes defektív lentivírusok, sõt defektív HIV vektorként való felhasználása is. Az adenovírus-asszociált vírusok vektorként való alkalmazása mellett is az szól, hogy nyugvó sejteket is megfertõznek, és az, hogy genomonként csak néhány kópia vektor képes beépülni, ezért csökken a celluláris gének funkciója megzavarásának veszélye is. A jövõ valószínûleg a nem-fertõzõ vektoroké, legújabban a HIV génterápia területén is értek már el mikropartikulákkal való génátvitel segítségével pozitív eredményeket.

Egyéb potenciális nehézségek
Az eddig alkalmazott génterápiás protokollok az ex vivo megközelítésen ,tehát a genetikailag módosított saját sejtek visszajuttatásán alapul a szervezetbe. Ennél sokkal egyszerûbb megközelítésnek látszik az in vivo génterápia, amikor a vektor magába a betegbe juttatják be. Azonban ehhez az eljáráshoz olyan vektorok szükségesek, amelyek a szervezeten belül képesek egyes sejttípusokat megtalálni és szelektíve megfertõzni. Történtek már próbálkozások ebben az irányban is.
Az ex vivo megközelítés esetén kétségtelenül a csontvelõbõl, ill. a perifériás vérbõl származó CD34-pozitív õssejtek lennének az ideális targetsejtek, mivel ezeknek a sejteknek genetikai módosítás utáni visszajuttatása után olyan utódsejtek keltkeznének a szervezetben, melyek rezisztensek a HIV-fertõzésre. Ebben az irányban számos ígéretes kísérlet folyik.

Végül felmerülnek más, elméletileg lehetséges veszélyek is. Így nem lehet kizárni a kemoterápiához hasonlóan a génterápiára rezisztens escape-mutánsok keletkezését, ill. a csak részlegesen gátolt HIV-replikáció miatt a fertõzött sejtben accumulálódó HIV-fehérjék káros hatását sem.
Konklúziók
Az anti-HIV génterápia fokozatosan válik elméleti lehetõségbõl gyakorlati eszközzé, már több eljárás esetében indultak meg fázis I. vizsgálatok Valószínûleg a HIV-fertõzötten született újszülöttek esetében lehet majd a génterápiát a legnagyobb sikerrel alkalmazni, mivel náluk sokszor még a fertõzés disszeminálódása elõtt lehetne a terápiát megindítani, elsõsorban a köldökvérben nagyszámban elõforduló CD34-pozitív õssejtek ex vivo kezelése útján.

Bár az effektív anti-HIV génterápia kidolgozásához még számos jelentõs akadályt kell legyõzni, az eddigi gyors haladás reményt ad arra, hogy ez sikerülni fog. Bizonyos az is, hogy a gyógyszeres kemoterápia kombinálható lesz a génterápiás eljárásokkal.

A HIV-fertőzés és más, a transzplantációval átvihető vírus infekciók előfordulási gyakorisága szerv- és szövetdonorokban Franciaországban

Cikk: Sellami, F. és mtsai - J. AIDS 7, 874, 1994.

Mivel a HIV, hasonlóan a hepatitis B és C virusokhoz, átkerülhet a szerv- és szövetdonorokból a recipiensekbe, Franciaországban is rutinszerüen vizsgálják ezeket a donorokat e virusmarkerekre. Szerzõk célja az volt, hogy meghatározzák a HIV és más virusfertõzések gyakoriságát a 41 hónap alatt rutinszerüen elvégzett virus-szerológiai vizsgálatok feldolgozása útján. A vizsgálatot Párizs körzetében végezték, amely Franciaország HIV-vel erõsen fertõzött területei közé tartozik. A szerzõk az egyetlen olyan laboratórium menkatársai, amely a sürgõs vizsgálatokra szakosodott, e laboratórium végzi a párizsi régióban a szervadók 73%-ának vizsgálatát.

1462, szerv- vagy szövetdonorokból származó szérummintát vizsgáltak 1991. január 1. és 1993. május 31. között. A HIV tesztet két szûrõreakcióval (Biotest és Abbott gyorsteszt) végezték, a verifikációhoz Western blotot használtak. A mintákat megvizsgálták még HIV-1 p24 antigénre, HTLV I/II és anti-HCV ellenanyagra, HBsAg-re, anti-HBc-re és CMV ellenanyagok jelenlétére.

Eredmények
Az 1990 és 1993 között vizsgált 1462 szérumminta közül 27 (1,8%) bizonyult verifikáltan HIV-szeropozitivnak. HIV-1 p24 antigént 4 mintában találtak, mindegyikben jelen volt a HIV-antitest is. A 27 verifikáltan HIV-szeropozitiv minta közül 14 (52%) pozitivnak bizonyult más olyan virusmarkerekre (anti-HTLV I/II, HBsAg, anti-HCV) is, melyek a szervek átültetését a francia törvények szerint kizárják.

A potenciális szerv- és szövetdonorokban észlelt 1,8%-os HIV prevalencia igen magasnak tekinthetõ, különösen, ha a véradókban nyert adatokhoz hasonlítjuk ezeket: 1992-ben a párizsi régióban csak a véradók 0,028%-a bizonyúlt verifikáltan HIV-szeropozitivnak. Az is valószínûnek látszik, hogy a HIV-fertõzöttek valódi száma a szerv- és szövetadók között még magasabb, mint amelyet a fenti adatok mutatnak, mert a vérvétel elõtt a potenciális donor vérében a beadott sok infuzió és transzfúzió következtében az ellenanyagok felhigulnak, és nem lehet kizárni az újonnan fertõzõdött, de még szeronegativ (ablak periódusban lévõ) szervadók létezését sem. A véradókkal szemben, akiket életmódjukról, az esetleges rizikófaktorok jelenlétérõl rendszeresen kikérdeznek, a potenciális szerv- és szövetadók esetében ez az eljárás legtöbbször nem vihetõ keresztül, mert a betegek öntudatlanok vagy klinikailag halottak.

A fenti megfontolások miatt, azt is figyelembe véve, hogy egy HIV-fertõzött szervadó több recipienst is megfertõzhet, a szerzõk fokozott óvatosságot ajánlanak a szerv- és szövetadók vizsgálatánál. Ezért indokoltnak tartják párhuzamosan két enzimimmuno-assayvel történõ HIV-ellenanyag vizsgálatot és javasol-ják a p24 antigén vizsgálat egyidejû elvégzését is. Õk jelen anyagukban nem találtak ugyan p24 pozitiv, de HIV-szeronegativ donort, de idéznek egy olyan - egy másik párizsi laboratóriumból származó - eredményt, amely szerint egy szervdonor esetében csak a p24 vizsgálat akadályozta meg a HIV-fertõzött szerv átültetését.

Végül javasolják a transzplantáltak rendszeres virus-szerológiai szûrõvizsgálatát, a transzplantáció veszélyeinek felbecslése, és az esetleg fertõzõdött recipiensek szexuális partnereinek megvédése céljából.

A HIV-teszt eredménye, a partner notifikáció és a személyes életvitel

Cikk: Watters J.K. - Lancet, 346, 326, 1995.

Szerzõ bevezetésként egy nemrégiben a New York Timesben megjelent, egy AIDS aktivista által írt cikket idéz. E cikk szerzõje, Michelangelo Signorile hangsúlyozza a HIV-fertõzött egyének felelõsségét arra vonatkozóan, hogy szexuális partnereiket fel kell világosítaniuk HIV-fertõzöttségükrõl. Kritizálja a jelenlegi AIDS prevenciós programokat, amelyet az új HIV-infekciók megakadályozásának felelõsségét egyoldalúan a még nem fertõzött HIV-szeronegativ partnerre hárítják.

A Lancet-közlemény szerzõje, Watters úgy véli, hogy igen sürgõsen újra kell gondolni az AIDS prevenció prioritásait és javítani kell a beavatkozások hatékonyságát. Példaként idéz egy , a közelmúltban 425, 17-22 éves San Franciscoban és környékén élõ homoszexuális és biszexuális férfi körében végzett felmérés eredményét. A vizsgáltak 9,4%-a HIV-szeropozitivnak bizonyult, és igen gyakori volt a kockázatos magatartás: a megkérdezettek 32,7%-a vett részt kondomhasználat nélküli anális közösülésben, és 11,8%-uk használt iv. kábítószert a felmérést megelõzõ 6 hónap során. Ugyanakkor a HIV-szeropozitivnak bizonyult fiatal férfiak 70%-a nem tudott fertõzöttségérõl!

Különösen súlyos a helyzet az afrikai-amerikai és a hispán lakosok között, mivel az új HIV-fertõzések zöme mind a homoszexuális férfiak, mind pedig a nõk és gyermekek között elsõsorban e két etnikai csoport, közülük is leggyakrabban az afrikai-amerikaiak körében fordulnak elõ.

Igen lényeges lenne, hogy a HIV-fertõzöttek felvilágosítsák partnereiket fertõzöttségükrõl. Ez azonban az ellenséges társadalmi környezet, a kulturális és psychés akadályok és a félelemérzet miatt legtöbbször komoly nehézségekbe ütközik. Ezért nem igazán várható el, hogy a HIV-szeropozitiv személyek felfedjék fertõzöttségüket szexuális, vagy a velük közös fecskendõt és tût használó kábítószerezõ partnereik elõtt.

A megoldás a kontaktus-kutatási és partner-notifikációs programok bevezetése lehet. Az ilyen programok azonban szenvedélyes vitákat váltottak ki, amelyek során két elv: az emberi jogok, ill. a közegészségügy kötelessége a kockázatnak kitett egyének védelmére áll egymással szemben. Az érintettek azért is idegenkednek ezektõl a programoktól, mert nem biztosak abban, hogy az ígért titkosságot valóban betartják. E programok drágábbak és bevezetésük is nehezebb, mint a felvilágosításon alapuló prevenciós programoké.

Ugyanakkor az utóbbi idõben egyre több olyan vizsgálati eredmény látott napvilágot, amelyek bizonyítják: a szexuális és kábítószerezõ partnerek felkutatása hatékony módja a korábban nem diagnosztizált HIV-infekciók identifikálásának, és ezáltal a HIV szexuális és vertikális terjedése megelõzésének. A CDC becslése szerint 100 újonnan identifikált HIV-fertõzöttre számítva 20 új infekciót lehet elkerülni a titkosság szigorú betartásával végrehajtott partner-notifikációs programok, ill. az ezeket együtt végzett HIV-tesztelés és tanácsadás révén. A CDC szerint ily módon 1 USD befektetésével 20 USD takarítható meg a társadalom számára.

Watters szerint ezért célszerûnek látszik a partner-notifikációs programok kiterjesztése, elsõsorban azokban a közösségekben, ahol a HIV-fertõzés incidenciája a legmagasabb. E programok szervezésénél azonban figyelembe kell venni azokat a társadalmi hatásokat, amelyeket az ilyen programok kiválthatnak, és védeniük kell a résztvevõket a pszichés és fizikai ártalmaktól.

A Kaposi-sarcomával asszociált herpesvirusnak a HIV-fertőzött betegek perifériás vérében való kimutatása és a Kaposi-sarcoma kifejlődése közötti kapcsolat

Cikk: Whitby D és mtsai - Lancet, 346, 799, 1995

1994-ben közölték elõször Chang és mtsai (Science 266, 1865), hogy az AIDS-szel kapcsolatos és a "klasszikus " Kaposi-sarcomás (KS) betegek laesióiból vett biopsziás min-ták túlnyomó többségében egy új herpesvirusnak megfelelõ DNS szekvencia mutatható ki. A vírust provizórikusan KS-hoz asszociált herpesvirusnak (KSHV) nevezték el. Szerzõk azt vizsgálták, hogy a KSHV oka-e a KS-nak vagy csak (több más herpesvirushoz hasonlóan) széles körben elterjedt és csak un. " passenger " vírus ezekben a laesiókban. 189 HIV-fertõzött egyén és kontrollként 134 egészséges véradó, valamint 26 HIV-szeronegativ carcinomás beteg perifériás vér mononuclearis sejtjeiben vizsgálták PCR módszer-rel a KSHV DNS jelenlétét. A kontrollok egyikében sem tudták a KSHV DNS-t kimutatni. A HIV-fertõzöttek közül 70 volt AIDS-es a mintavétel idõpontjában. Közülük 24-nek volt KS-ja. A többi AIDS-esben és a nem-AIDS-es HIV-fertõzöttek egyikében sem találtak KS-át. A KS-oknak 52%-óban, míg a nem KS-oknak csak 8%-ában volt a KSHV a mononuclearis sejtekben kimutatható. A KSHV detektálás gyakorisága negatív korrelációt mutatott a CD4+ sejtszámmal, tehát az immunszuppresszió fokozódása elõsegítette a KSHV kimutathatóságát.

A legérdekesebb adat a cikkben az, hogy a KSHV jelen-léte a HIV-fertõzött, de a mintavétel ideién KS-ban nem szenvedõ betegekben elõre felezte a KS kifejlõdését: a 11 KSHV pozitív beteg közül 5-ben fejlõdött ki KS a 30 hónapos követési idõszak alatt, a 132 KSHV negatívból viszont csak 12-ben.

Ezek a megfigyelések alátámasztják a KSHV kórokozó sze-repét KS-ban. A KS gyorsabb progressziója az AIDS-szel asszociált esetekben a klasszikus KS-hoz viszonyítva való-színûleg a HIV-1 tat gén és az immunszuppresszió együttes hatásának tulajdonítható. A HIV+KSHV+ betegek köpetében, torokváladékában és székletében is megpróbálták a KSHV-t kimutatni, de ez csupán 1/27 köpet, 1/21 torokváladék esetében sikerült, a 18 székletminta közül pedig egyben sem. Ez a megfigyelés

magyarázza, hogy a KSHV terjedése miért korlátozott a lakosság körében.

A Virogenetics cég kanárihimlõ/HIV vakcinája CTL-t (cytotoxicus T lymphocytákat) indukál

Cikk: AIDS Weekly - August 29, l994, p. l2.

A párizsi Pasteur intézet kutatója, Y. Riviere által a yokohamai X. Nemzetközi AIDS Konferencián ismertetett vizsgálatok szerint a Virogenetics és Pasteur Merieux Connaught cégek által kifejlesztett vakcina stimulálja a virus-specifikus celluláris immunválaszt emberekben. A vakcinát rekombináns úton állították elõ, úgy, hogy a kanárihimlõ vírusba beépítették a HIV MN törzs gpl60 fehérjéjének a génjét. Mivel a madárvírus emberekben szaporodni nem képes, biztonságosnak tekinthetõ. A kanárihimlõ vektor ugyanakkor képessé teszi azokat a sejteket, amelyekbe bekerül, hogy HIV antigéneket expresszáljanak, amelyektõl várható, hogy a HIV-specifikus CTL-ek termelõdését stimulálják. Az I fázisú, a HIV-szeronegatív Önkéntesekben végzett klinikai kipróbálás szerint a vakcina biztonságos és immunogén. Az oltottak egy hónapos idõközzel két kanárihimlõ/HIV oltást kaptak, majd a 3. és 6. hónapban a HIV LAI, ill. MN törzseinek megfelelõ rekombináns gpl60 oltóanyaggal végezték a

booster immunizálást. A 17 vakcinált közül 7-ben (4l%) specifikus HIV-ellenes cytotoxikus T lymphocyta aktivitást mértek 2, 4, 7 és 12 hónappal az immunizálás után.

A fertőzések kumulativ száma megközelíti a 20 milliót

Cikk: Global AIDS News 1995, No.1, p.5.

A WHO Globális AIDS Programjának 1995 januárjában közzétett becslése szerint kb. 2,5 millió ember fertõzõdött meg a HIV-vel 1994-ben. Ezekkel együtt a HIV-fertõzöttek kumulativ száma 19,5 millióra emelkedett a világon, a fertõzöttek közül 1,5 millió a gyermek.

Még ma is Afrikának a Szaharától délre fekvõ részét sujtja a legerõsebben a HIV járvány, itt a felnõtt HIV-fertõzöttek becsült száma 11 millió. De az aránylag leggyorsabb emelkedést 1994-ben Dél- és Dél-Kelet Ázsiában észlelték, ahol a felnõtt HIV-fertõzöttek száma ebben az évben 2 millióról 3 millióra emelkedett.

Azoknak a fertõzötteknek a becsült száma, akikben a járvány kezdete óta AIDS fejlõdött ki, 1994 végére 4,5 millióra nõtt.

Nagyon érdekesnek látszanak azok a leujabban közzétett adatok, melyek jól illusztrálják a HIV-járvány földrajzi terjedését Dél-Kelet Ázsiában. A HIV-prevalencia a véradók között a thaiföldi Chiang Mai-ban 1988 és 1993 között 1%-ról 7%-ra emelkedett. Ugyanez a trend látszik ismétlõdni a kambodzsai Phnom Penh-ben, 3-4 év késéssel (a prevalencia az 1991 évi 0%-ról 1994-re 3,5%-ra nõtt). Az is valószínûnek látszik, hogy néhány év mulva hasonló emelkedésnek lehetünk tanúi Vietnamban is.

A humán immundeficiencia vírus átvitel longitudinális vizsgálata heteroszexuális partnereknél

Cikk: de Vincenzi I. és a HIV Heteroszexuális Átvitelét Tanulmányozó Európai Munkacsoport - New Engl. J. Med. 331, 341, 1994.

A kondom-használat jelenleg az egyetlen olyan ismert módszer, amellyel a HIV-fertõzött egyén szexuális partnereinek veszélyeztetettségét csökkenteni lehet. Máig sincsenek pontos ismereteink azonban a kondom hatékonyságára vonatkozóan. Kevés ilyen vizsgálatot végeztek, ezek többsége is retrospektív jellegû volt.

Szerzõk 8 ország 10 intézetében ill. kórházában gondozott olyan heteroszexuális párokon végezték vizsgálataikat, akiknél az egyik partner HIV-szeropozitív, a másik szeronegatív volt. Csak olyan párokat vettek be a vizsgálatba, akik hosszabb ideje stabil szexuális kapcsolatban álltak egymással, de kihagytak minden olyan párt, ahol a szeronegativ partnernél a HIV-fertõzés egyéb ismert rizikófaktorai fennálltak.

A vizsgálatot 1987 és 1992 között végezték, a kritériumoknak magfelel6 378 párból 74 nem jelent meg a félévenkénti ellenõrzõ vizsgálatokon. A 304 pár közül, akikre végül a vizsgálat kiterjedt, 130-an megszakították a szexuális kapcsolatot a vizsgálati periódus alatt, a szeropozitív partner halála, AIDS-essé válása, vagy egyéb okok miatt. Mivel a 130 párból 82 legalább 3 hónapig folytatta a nemi életet a vizsgálat kezdete után, õket is beszámították az analízisbe. Így összesen 256 párnál kapott eredményeket dolgoztak fel, akiket átlagosan 20 hónapig követtek.

A 256 párt a kondom-használat szempontjából két csoportra lehetett osztani. 124 pár (48,4%) minden vaginalis és analis közösülés során kondomot használt (állandó kondom-használók), 121 pár (47,3%) nem mindig (61), ill. igen ritkán vagy soha (60) nem használt kondomot (nem-állandó kondom-használók). 11 pár nem volt hajlandó a szexuális szokásaikra vonatkozó kérdésekre válaszolni.

A 124 állandó kondom-használó pár egyetlen HIV- szeronegatív tagjánál sem következett be a szerokonverzió, noha összesen kb. 15 000 esetben közösültek a vizsgálati periódus során. A szerokonverzió bekövetkezése valószínûségének konfidencia intervalluma: 0- 1,5/személy-év (a vizsgált személyek száma szorozva a követési idõszak években kifejezett idõtartamával).

Ezzel ellentétben a 121 nem-állandó kondom-használó pár szeronegatív tagjai közül 12-nél szerokonverzió következett be, amely 4, 8/személy-év (95%-os konfidencia intervallum: 2,5-8,4) szerokonveziós valószínûségnek felel meg. 24 hónap idõtartamra számítva, e csoportban a szerokonverzió kumulatív elõfordulása 12,7% volt, Érdekes módon (ennek fõ oka valószínûleg a viszonylag alacsony szerokonverziós ráta volt), nem találtak különbséget a férfi és a nõi partnerek között a fertõzõdési arányban.

A közösülésnél állandóan kondomot használók egy kis csoportja, 39 pár kondom-nélküli orális szexet (fellatio) folytatott a vizsgálati periódus alatt. Az a tény, hogy szerokonverzió e párok esetében sem következett be, arra mutat, hogy az oralis szex HIV- átviteli kockázata kisebb, mint a vaginalis vagy analis nemi érintkezésé.

A szerokonverziós rátát néhány tényezõ lényegesen befolyásolta. Így szignifikánsan ($p<0.02$) magasabb volt ez a ráta olyan pároknál, akiknél a HIV-szeropozitiv partner a betegség elõrehaladott stádiumában volt. A nem állandó kondom-használók csoportjában a coitus interruptust minden alkalommal gyakorló párok között szignifikánsan ($p<0.02$) ritkábban (0%) fordult elõ a szerokonverzió, mint azokban, akik ezt a módszert igen ritkán vagy sohase alkalmazták (32,4%).

Megbeszélés
A vizsgálat tanulságait Anne M.Johnson elemzi a lap szerkesztõségi cikkében (A kondom és a HIV átvitel, NEJM 331, 391, 1994). Hangsúlyozza ennek az elsõ jól kivitelezett prospektív vizsgálatnak a fontosságát, mivel az eddigi retrospektív vizsgálatokból származó adatok értékelhetõsége sokszor bizonytalan volt. A vizsgálatból három fõ következtetés vonható le:

a) Azoknak a pároknak csaknem fele, akik tudták, hogy az egyik partner HIV-fert6zött, az ismételt tanácsadás ellenére is folytatta a nem-biztonságos szexuális életet.

b) Azok a párok is jelentõs kockázatnak vannak kitéve, akik használják ugyan a kondomot, de nem minden közösülés alkalmával.
c) Az adatok bizonyítják a kondom hatékonyságát, hiszen az állandóan kondomot használók között szerokonverzió nem fordult elõ.
Ugyanakkor Johnson azt is hangsúlyozza, hogy el kell, hogy gondolkoztasson minket az a tény, hogy még az európai vizsgálatban részt vevõ, állandó tanácsadásban részesülõ párok esetében is igen gyakori volt a kondom-használat nélküli nemi érintkezés. Lehetõséget kell arra teremteni, hogy az emberek választhassanak a védekezési módok között. A kondom mellett ezt a célt szolgálhatja az STD-k megfelelõ kezelése, a vaginalis microbicid szerek kifejlesztése, a vakcináció és a magatartás megváltoztatására irányuló felvilágosítás-nevelés is. Az utóbbi hatékonyságát azonban ugyano1yan szigorúan kell kontrollálni, mint a gyógyszeres kezelésekét.

Összefoglalva, az eutópai munkacsoport tanulmánya alapján ma már biztosabban lehet állítani, hogy a kondom használata valóban életeket menthet meg, de ugyanakkor növelni kell azokat az erõfeszítéseket is, melyek célja új, hatékony stratégiák kidolgozása a HIV-átvitel megakadályozására.

A macacus majmok SIV-fertőzésének megelőzése (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine-el

Cikk: Tsai C-C. és mtsai. - Science, 270, 1197, 1995.

Az aciklikus nucleoside phosphonate analógok a nucleoside természetû reverz transzkriptáz (RT) inhibitorok közé tartoznak. Az eddig használt nucleoside RT inhibitorok, pl. az AZT csak olyan sejtekben képesek vírusgátló hatásukat kifejteni, amelyek képesek e vegyületeket foszforilálás útján aktiválni. Ezzel ellentétben a nucleoside phophonate analógok elõzetes aktiválást nem igényelnek, ezért többféle fertõzött sejtben is képesek a retrovírusok szaporodását gátolni. E vegyületek egyike, az (R)-9-(2-phosphony-lmethoxypropyl)adenine (PMPA) in vitro kísérletekben a HIV-1 és a SIV hatékony gátlószerének bizonyult. Ezeknek az eredményeknek az alapján indították el szerzõk in vivo kísérleteiket, amelyekben azt vizsgálták, hogy a PMPA kezelés segítségével kivédhetõ-e a SIV-fertõzés macacus majmokban.

A kísérleteket 35, korábban más vizsgálatokhoz még nem használt hosszúfarkú macacus majomban (Macaca fascicularis) végezték. Minden állatot 103 infekciós dózis SIVmne-vel oltottak be. A PMPA-t naponta egyszer adták subcutan, 20 vagy 30 mg/testsúlykg dózisban 4 héten keresztül. Az állatokat 5 csoportba osztották, ebbõl 4-ben végeztek PMPA kezelést, míg az ötödik, kontroll-csoport 10 állata fiziológiás sóoldatot kapott naponta subcutan a fertõzés elõtti 48 órától kezdve. A kezelt majmok elsõ csoportját (n=5) 20 mg/kg PMPA-val kezelték a SIV inoculatió elõtti 48 órától kezdve. A 2.-4. csoport állatai 30 mg/kg dózisban kapták a szert, a 2. csoportban (n=10) 48 órával a vírusfertõzés elõtt, a 3. csoportban (n=5) 4 órával, a 4. csoportban (n=5) pedig 24 órával a SIV inoculatió után kezdték el a kezelést.

Eredmények
A kontroll-csoport mind a 10 állata a vírus beoltása után 3 héttel viraemiás lett, és a viraemia a teljes, több, mint egyéves (56 hetes) vizsgálati periódus során fennállt. Mind a sejtmentes, mind a sejtekhez asszociált SIV mennyisége magas volt ezekben az állatokban. A SIV-specifikus antitestek már a 3. héten kimutathatóvá váltak, és perzisztáltak az egész vizsgálati periódus folyamán. Az ágyéki nyirokcsomókból vett valamennyi biopsziás mintában igazolni lehetett a SIV jelenlétét, izolálás, PCR-reakció és immunhiszto-kémiai módszerek segítségével is. Az állatokban átmenetileg bõrkiütések, hasmenés és a 20-36. hét között nyirokcsomó megnagyobbodás volt észlelhetõ.

A kontroll-állatokkal ellentétben, a PMPA-val kezelt egyik állatcsoportban sem következett be SIV infekció a vírus-inoculatió után, még abban az 5 majomban sem, akiknél az inoculatió után csak 24 órával kezdték el a PMPA-kezelést. A vírus nem volt izolálható sem a plazmából, sem a fehérvérsejtekbõl, és SIV-DNS az egész vizsgálat során nem volt az állatok vér mononuclearis sejtjeiben detektálható. A nyirokcsomó biopsziás mintákban sem volt jelen a SIV. Egyetlen PMPA-kezelt állatban, egyetlen idõpontban sem tudtak SIV-specifikus antitesteket kimutatni. A PMPA kezelésnek nem volt sem klinikai, sem laboratóriumi módszerekkel igazolható mellékhatása. Valamennyi majom egészséges volt az egész vizsgálati periódus során. Az inoculatió utáni 40. héten két állatot vizsgálat céljából feláldoztak, az autopsziás mintákból sem lehetett a legérzékenyebb eljárásokkal sem kimutatni a SIV-et.

Megbeszélés
Az eredmények arra mutatnak, hogy a PMPA az állatok 100 %-ában meg tudta elõzni a SIV-infekció kifejlõdését, ha a vírus inoculatiója elõtt vagy az inoculatió után 24 órán belül megkezdték a kezelést. Ezek az eredmények lényegesen jobbak, mint azok, amelyeket korábban ugyanezen a modellen más szerekkel kaptak. Például egy másik aciklikus nucleoside phosphonate analóg, a 9-(2-phosphonylmethoxyethyl) adenine (PMPE) elõkezelés csak az állatok 83%-ában volt hatásos, és az inoculatió után 5 órával elkezdett PMPE terápia pedig csak 1/5 majomban védte ki a SIV-infekciót. Még rosszabb eredményeket kaptak az AZT-vel, mely 100 mg/testsúlykg dózisban is csak 1/18 elõkezelt majomban volt preventív hatású, és egyetlen olyan állatban sem védte ki a SIV infekciót, amelyeket csak 4 órával az inoculatió után kezdtek el AZT-vel kezelni. Mind a PMPE, mind az AZT-kezelés során észleltek mellékhatásokat bõrkiütések, ill. haemato-lógiai elváltozások formájában. Tehát a PMPA lényegesen hatékonyabb a SIV-infekció megelõzésére, és ugyanakkor kevésbé toxikus, mint a PMPE vagy az AZT. Szerzõk jelenleg azt vizsgálják, hogy melyik az a legkésõbbi idõpont a vírus-inoculatió után, amikor a PMPA még meg tudja védeni a majmokat a SIV-fertõzéstõl.

A HIV-expozíció után AZT-vel végzett profilaktikus kezelés széles körben elterjedt gyakorlat, noha számos közlemény számolt be ennek eredménytelensé-gérõl. Jelen vizsgálat arra mutat, hogy a PMPA lényegesen hatékonyabb szer lehet az egészségügyi dolgozók és más, a HIV-fertõzésnek véletlenül kitett személyek megfertõzõdésének megelõzésére, mint az AZT. Ezenkívül a PMPA ígéretes szernek látszik a már HIV-fertõzöttek antivirális kezelésében, helye lehet a kombinációs terápiás

protokollokban.

A nonoxynol-9 HIV fertőzést megelőző képességének újraértékelése

Cikk: Wittkowski, K.M. - AIDS 9, 310, 1995

Az AIDS prevenció egyik hatékony módja lehet a hüvelyben ható virucid szerek alkalmazása. Az ilyen szerekkel szembeni fõ követelmények: hatékonyan csökkentse a HIV-átvitel kockázatát, ne legyen kontraceptiv hatása, coitus után is alkalmazható legyen, és a különbözõ típusu szexuális életet élõ (egyedülálló, házas, prostituált) nõk egyaránt használhassák. Egy ilyen új szer kipróbálása azonban hosszú éveket vehet igénybe, ezért újra meg kell vizsgálni minden a nõk által alkalmazható, és már korábban ismert szer hatékonyságát.

A nonoxynol-9-et (N9) világszerte évtizedek óta használják fogamzásgátlási célokra. A szer néha hüvely-irritációt okoz, ez azonban sokszor fel nem ismert STD következménye, így jelentkezése elõsegítheti e betegségek felismerését. Az N9 in vitro gátló hatását a HIV ellen elõször 1985-ben bizonyították. Azonban 1988-ban a nairobi prostituáltak vizsgálata során olyan adatokat nyertek, melyek szerint az N9 alkalmazása nem csökkenti, sõt inkább növeli a HIV szexuális átvitelének kockázatát. Jelen cikk szerzõje szerint azonban a tanulmány értékelhetõségét kétségessé teheti az, hogy más módon alkalmazták az N9-et (szivacsba itatva) és a placebot (kúp formájában). További megfontolások is arra mutatnak, hogy a kapott eredmény artefaktumnak tekinthetõ:

1. A placebo csoportban a nõk gyakrabban használnak kondomot.
2. Az N9-el átitatott szivacsok alkalmazásához sokszor nem álltak rendelkezésre megfelelõ körülmények (víz), és nem zárható ki, hogy a szivacsokat ismételten felhasználták.
3. A szivacsokból extrém mennyiségû (1000mg) N9 is felszabadulhatott, különösen az ezeket egész nap alkalmazó prostituáltak esetében. Egy újabb, 1994-es vizsgálat szerint az N9 valóban in vivo is hatásosan csökkenteni képes a HIV-átvitel kockázatát. Továbbá matematikai modellek segítségével végzett számítások, és újabban in vivo vizsgálatok is arra mutatnak, hogy az N9 HIV-prevenciós hatékonysága, amennyiben egyszerüen használható módon, pl. kúp formájában alkalmazzák, nem marad el a kondométól.

Szerzõ ezért azt javasolja, hogy az N9-et, mint a HIV átvitel kockázatát csökkenteni képes stratégiák (eszközök) egyikét alkalmazni kell olyan nõk esetében, akik az alábbi feltételeknek megfelelnek:

A fogamzásgátlás a nõ részére elfogadható, sõt kívánatos.
A nõ átlagosan ritkábban közösül, mint egyszer naponta.
Az N9 az adott éghajlaton szobahõmérsékleten alkalmazható, és a szükséges közegészségügyi feltételek (víz) is rendelkezésre állanak.
Az N9 egyszerre alkalmazott mennyisége nem haladja meg a 250 mg-ot.
Az N9-et használó nõket fel kell arról világosítani, hogy hüvely-irritáció fellépése esetén forduljanak orvoshoz.

A világon élõ nõk jelentõs része megfelel ezeknek a feltételeknek, szerzõ szerint e nõknél az N9 a HIV átvitelét hatékonyan és biztonságosan csökkentheti, ezért a szert náluk fetétlenül alkalmazni kell.

A primer humán immundeficiencia vírus fertőzés zidovudine kezelésének kontrollált kipróbálása

Cikk: Kinloch-de Loës S és mtsai. - New Engl. J. Med. 333, 408, 1995.

A placebóval kontrollált vizsgálatok egyértelmûen bizonyították, hogy a HIV-betegség késõi stádiumában adott zidovudine (Retrovir) lassítja a betegség progresszióját, és késelteti a halál bekövetkezését. A tünetmentes fertõzöttek zidovudine kezelésének hasznosságát azonban eddig nem sikerült bizonyítani, noha elvileg ez indokolt lenne a vírus igen gyors replikációja miatt (l. AH 9/1).
A HIV betegség legkorábbi szakasza, a primer fertõzés során a HIV replikációja igen gyors, és együtt jár a vírus disszeminációjával a lymphoid rendszeren belül. Ezt a stádiumot a betegek 50-80 %-ában acut retrovírus syndroma kiséri. Szerzõk azt vizsgálták, hogy a primer HIV fertõzés korai zidovudine kezelése kedvezõen befolyásolja-e a HIV-betegség további lefolyását. A vizsgálatot több intézményben együttesen végzett (multicentrikus), randomizált placebóval kontrollált formában hajtották végre. A korai zidovudine kezelés hatását a klinikai állapot, továbbá az immunológiai és a virológiai markerek alakulása alapján ítélték meg.

A vizsgálatba 77, 18 éves vagy ennél idõsebb beteget vontak be. Csak olyan betegeknél végezték el a kezelést, akiknél az acut retrovirus syndroma kifejlõdése észlelhetõ volt, és akik a megelõzõ 3 hónapon belül HIV-infekciónak voltak kitéve. Az acut retrovirus syndroma leggyakoribb tünetei a láz (96%), kiütések (67%), fejfájás (61%), rossz közérzet (61%) és a letargia (61%) voltak. A vizsgálatban való részvételnek kritériuma volt a p24 antigén kimutathatósága az acut stádium alatt ellenanyag negativitás vagy alacsony antitest titer és bizonytalan Western blot eredmény mellett. A következõ vizitek során ezután igazolták a szerokonverzió bekövetkezését ELISA és Western blot vizsgálatok segítségével.

A 77 beteget 8 ország 27 egészségügyi intézményében kezelték. A betegeket véletlenszerûen 2 csoportba osztották, 39 kapott zidovudinet (250 mg naponta kétszer), 38 pedig placebót. Az acut retroviralis syndroma idõtartama a kezelt csoportban 27,0 ± 3,3 nap, a placebo csoportban 35,4 ± 5.5. nap volt. A vizsgálatot hathónapos idõtartamra tervezték, a zidovudine csoportból 34, a placebo csoportból 29 betegnél sikerült ezt valóban végrehajtani, a többi betegnél kérésükre (10 beteg), ill. aránylag ritkán (4 beteg) szövõdmények kifejlõdése miatt a kezelést félbe kellett szakítani. A kezelés befejezése után a betegeket eleinte kéthetente, majd háromhavonta, az utolsó két évben félévente ellenõrizték, 19 betegnél ebben az idõszakban zidovudine kezelést kellett végezni. A placebo csoport 10 betegében alacsony CD4+ sejtszámuk és/vagy p24 antigenaemia (5 beteg), opportunista fertõzések kifejlõdése (2 beteg) vagy erõs fogyás (1 beteg) miatt, ill. a beteg kérésére (2 beteg kellett a zidovudine kezelést elkezdeni. A zidovudine csoportból 9 betegnél kellett folytatni vagy újrakezdeni a zidovudine terápiát a követési periódus alatt alacsony CD4+ sejtszám és/vagy p24 antigenaemia miatt (7 beteg), ill. a beteg kívánságára (2 beteg).

A tünetek elsõ jelentkezése után a zidovudine csoportban átlagosan 23.9, a placebo csoportban pedig 26,6 nappal kezdték el a kezelést. 43 betegnél lehetett meghatározni a tünetes periódus hosszát a terápia megkezdése után meghatározni, ez nem különbözött a zidovudine csoport (15,0 ± 4,1 nap) és a placebo csoport (15,8 ± 3,6 nap) között.
A követési idõszakban a zidovudine csoportból 1 betegben, a placebo csoportból 7 betegben fejlõdtek ki opportunista fertõzések, az utóbbi 7-bõl 1 AIDS-es lett ennek a periódusnak a során. A zidovudine csoportban hajas leukoplakia fejlõdött ki a nyelven, a placebo csoport betegei közül pedig 4 esetben orális candidiasis, 2-ben herpes zooster, 1-ben pedig hajas leukoplakia jelentkezett. Az opportunista infekciók kifejlõdésének gyakoriságában a két csoport között erõsen szignifikáns (p = 0,009) volt a különbség.

A CD4 sejtek száma is eltérõen alakult a zidovudine-al, ill. a placebóval kezelt csoportokban. A vizsgálat kezdetén az elõbbi csoportban alacsonyabb volt a CD4+ sejtek száma, mint az utóbbiban. A kezelés elsõ hat hónapjában a zidovudine csoportban a CD4 sejtszám emelkedési tendenciát mutatott havi 8-98 sejt/ml-el nõtt a kezelt betegek sejtszáma, míg a placebo csoportban 12 sejt/ml-es CD4+ sejtszám csökkenést regisztráltak havonta. A kezelés befejezése után mindkét csoportban kb. azonos ütemû CD4+ sejtszám esés következett be.
17 betegben nyomon követték a p24 antigén és a HIV-1 RNS mennyiségét is a vérplazmában, a két paraméter alakulásában azonban nem észleltek szignifikáns különbséget a két csoport között. Zidovudine rezisztencia a kezelés elõtt 6 betegnél volt kimutatható, a kezelés során újabb rezisztens törzsek kialakulását nem észlelték.

A zidovudine kezelés mellékhatásai aránylag ritkán jelentkeztek, 2 betegben hányinger, 1-ben pedig neutropenia kifejlõdése miatt kellett a kezelést félbeszakítani.

Megbeszélés
A New Engl.J. Med.-nek az eredeti közleményt kisérõ szerkesztõségi cikke (David D. Ho: Itt az idõ, hogy korán és erõsen támadjuk a HIV-et, NEJM 333, 450, 1995) szerint több új tudományos felfedezés, és a terápiás lehetõségek bõvülése is indokolja a kezelés lehetõ legkorábbi megkezdését a HIV-fertõzöttekben.
a) Az utóbbi néhány év során kimutatták, hogy az újonnan fertõzöttek relatíve homogén HIV-1 populációt hordoznak. Ez az un. palacknyak effektussal magyarázható: a fertõzés során a fertõzött partner vírusainak csak egy szelektált része kerül át a másik partnerbe. Kevéssé valószínû, hogy ebben a homogén populációban nagy gyakorisággal forduljanak elõ a különbözõ gyógyszerekkel szemben eleve rezisztens variánsok.

b) A HIV igen gyorsan és állandóan replikálódik a szervezetben. Naponta átlagosan 2 milliárd HIV partikula keletkezik, egy típusosan lefolyó HIV-infekció 10 éve során közel 10 billió vírus termelõdik. Mivel a HIV reverz transzkriptáz enzimének mutációs rátája bázisonként 1:1000-1:10000, várható, hogy igen gyorsan jönnek létre a különbözõ vírus variánsok. Könnyen bizonyítható, hogy néhány év alatt a HIV 10 Kb hosszú genomjának minden pozíciójában bekövetkezik mutáció, sõt nem ritkák a kettõs mutációk sem. Mivel a monoterápia iránt a vírus már egyetlen mutáció bekövetkezése után is rezisztenssé válhat, a hatásos kezelés csak olyan lehet, amely egyetlen vírus genom több helyén is mutációra kényszeríti a vírust. Ez többféle hatékony antiviralis szer kombinált alkalmazásával érhetõ csak el.

Újabb ismereteink szerint a primer fertõzés egyhónapos idõtartama alatt, kb. ugyanannyi vírus termelõdik, mint a tünetmentes periódus évei során összesen. Így várható az, hogy a szerokonverziós periódusban végzett zidovudine kezelés hatása nagyobb lesz, mint azé a kezelésé, amelyet a tünetmentes periódusban végeznek. Ezzel magyarázható, hogy a tünetmentes periódusban végzett zidovudine kezelés általában negatív eredménnyel végzõdik, semmivel sem hosszabbítja meg tovább a tünetmentes idõszakot vagy növeli meg a túlélést, mint az aránylag késõn kezdett zidovudine terápia. Ezt bizonyítják az un. Concorde vizsgálat eredményei és Volberding és mtsai a NEJM ugyanebben a számában közzétett (333, 401, 1995) legújabb adatai is. Ezzel szemben Kinloch-de Loes vizsgálata szerint a szerokonverziós idõszakban végzett zidovudine kezelés eredményesnek tûnik.

Az antiviralis kezelés szerokonverziós idõszakban végzett elvégzését indokolja az is, hogy a primer fertõzés során a plazmában mért magas HIV-1 RNS koncentráció elõre jelzi a HIV-betegség késõbbi gyorsabb progresszióját. Ha tehát e szakasz idején lecsökkentjük a szervezetben jelenlévõ vírus össz-mennyiségét, ez várhatóan javítja majd a betegség további klinikai lefolyását.
c) Bár a fenti elméleti megfontolások indokolttá teszik a legkorábbi agresszív kezelést, a legutóbbi ideig hiányoztak az ehhez szükséges eszközök. A jelenleg alkalmazott reverz transzkriptáz inhibitorok, a zidovudine, a ddC, ddI vagy a stavudine aránylag kevéssé hatékony vírusgátló szerek, amelyekkel a virusmennyiség a plazmában még egy-tized részére sem csökkenthetõ le. Újabban azonban olyan proteáz inhibitorokat is kifejlesztettek, amelyekkel a vírus koncentráció a plazmában egy-század részére is lecsökkenthetõ, és más hasonló hatékonyságú szerek is rendelkezésre állnak. David Ho szerint, ha Kinloch de-Loes és mtsai egy aránylag kevéssé hatékony szerrel is értékelhetõ eredményeket tudtak elérni, akkor igen jelentõs klinikai hatás várható a primer HIV betegség hatékony szerekkel vagy gyógyszer kombinációkkal végzett kezelésétõl. Analógiaként kínálkozik a gyermekkori leukaemia és a tuberculosis példája, amelyekben a monoterápia csak átmeneti javulást hozott, és csak az

agresszív kombinációs kemoterápia vezetett gyógyuláshoz. Ha optimisták vagyunk - hangsúlyozza David Ho - akkor remélhetjük, hogy ez a megközelítés lehetségessé válik a HIV-1-el fertõzött betegekben is.

A szexuálisan átvihető betegségek (STD) hatékonyabb kezelésének befolyása a HIV-fertõzés előfordulására Tanzániában: randomizált kontrollált vizsgálat

Cikk: Grosskurth H. és mtsai - Lancet 346, 530, 1995

1994 végére a felnõtt HIV-fertõzöttek becsült kumulatív száma a világon elérte a 18 milliót, és ez a szám az ezredfordulóra várhatóan 30-40 millióra nõ. Az új infekciók túlnyomó többsége a fejlõdõ országokban, heteroszexuális nemi érintkezés útján történik. A fertõzöttek legnagyobb része Afrikának a Szaharától délre esõ részén él. A HIV terjedésének meggátlására különbözõ prevenciós programokat indítottak el az utóbbi években, de ezek hatékonysága máig sem tisztázott egyértelmûen.

Az egyéb STD-k is nagy számban fordulnak elõ azokban az országokban, ahol a HIV-prevalencia magas, és több olyan adat is napvilágot látott, amelyek szerint ezek a betegségek elõsegíthetik a HIV átvitelét. Ezért a WHO olyan programok indítását javasolta, melyek célja a HIV-járvány terjedésének az egyéb STD-k hatékonyabb kezelése révén történõ csökkenése. Valószínû, hogy ez lehet a fejlõdõ országokban a költségekhez képest a leghatékonyabb beavatkozás, ezt a feltételezést azonban eddig nem bizonyították.

Ezekbõl a megfontolásokból kiindulva indították el a szerzõk vizsgálatukat, amelyet 1991 november és 1994 december között végeztek Észak-nyugat Tanzániának a Victoria tótól délre fekvõ Mwanza nevû régiójában. 12 falusi jellegû települést vontak be a vizsgálatba, melyeket párosával csoportosítottak, úgy, hogy az egyes település-párokban a HIV és az STD prevalencia kb. megegyezzen. Ezután véletlenszerûen a település-párok egyikében bevezették a hatékonyabb STD kezelést, míg a másikban erre csak a két évvel késõbb végzett kontroll-vizsgálat után került sor. Mind a 12 településen véletlenszerûen annyi háztartást jelöltek ki, hogy ezekbõl településenként legalább 1000 felnõtt (15-54 éves) kerüljön be a vizsgálatba. Ezután összehasonlították a települések két csoportjában a HIV prevalencia és incidencia alakulását egy kétéves vizsgálati periódus során.

Az STD-k hatékonyabb kezelésének a lényege a következõ volt:
1) A terület központjában STD referencia klinikát és laboratóriumot létesítettek,
2) Mind a 6 település egészségügyi központjának személyzete részére e klinikán elméleti és gyakorlati továbbképzést tartottak,
3) A központok részére rendszeresen biztosították az STD-k kezeléséhez szükséges gyógyszereket,
4) Rendszeresen ellenõrizték a központok mûködését, és
5) Egészségügyi felvilágosító szakemberek egy csapata kereste fel az érintett településeket, ahol informálták a lakosságot az STD-krõl, és felvilágosították õket arról, hogy módjukban áll e betegségeiket az egészségügyi központokban kezeltetni.

Eredmények
Az érintett településekrõl, tehát a 6 olyanról, ahol bevezették az STD-k hatékonyabb kezelését célzó beavatkozást (a továbbiakban: intervenciós települések), ill. a 6 olyanból, ahol ez nem történt meg (a továbbiakban: kontroll-települések) összesen 12 537 felnõtt vett részt a felmérésen. Ez a véletlenszerûen kiválasztott háztartások felnõtt tagjainak 85%-át képezi. A két település-csoportban a kezdeti HIV-prevalencia hasonló volt egymáshoz: az intervenciós településeken átlagosan 3,8% (1,8-6,8%), a kontroll településeken átlagosan 4,4% (1,6-8,6%), és hasonló volt a szifilisz elõfordulási gyakorisága (átlagosan 8,7 ill. 8,3%) is.

Az STD-k hatékonyabb diagnosztizálását és kezelését sikeresen bevezették mind a 6 településen, a kétéves idõ alatt 11 632 STD esetet láttak el, kb. 90%-ban volt a terápia sikeres.

A kétéves idõszak végén elvégzett ellenõrzõ vizsgálaton az eredetileg vizsgáltak közül 8845 (71%) vett részt, 14%-uk véglegesen elköltözött a régióból, 6%-uk éppen távol volt a vizsgálat idején, 2%-uk meghalt, míg 8%-uk nem volt elérhetõ vagy visszautasította a részvételt. A két településcsoportban gyakorlatilag azonos (70%, ill. 71%) volt az utánvizsgálatban való részvételi arány.

A HIV-ellenanyag vizsgálatot mind a két alkalommal, tehát a kezdeti és az ellenõrzõ vizsgálat során is 8825 esetben végezték el. A 276, már a kezdeti vizsgálatkor is szeropozitivnak bizonyult egyén leszámítása után 8549 kezdetben HIV-szeronegativ egyén (4149 az intervenciós és 4400 a kontroll-település-rõl) esetében tudták a szerokonverzió bekövetkezését nyomon követni. A kétéves követési idõszak során az intervenciós csoportban 48 esetben (1,2%), a kontroll településeken pedig 82 esetben (1,9%) következett be szerokonverzió. Mind a 6 település-pár esetében az intervenciós közösségekben volt a szerokonverziós arány az alacsonyabb (0,9-1,4%, 0,5-0,8%, 2,6-3,2%, 1,8-3,0%, 0,5-1,5%, 0,7-1,4%). Ha valamennyi, a két csoport között fennálló kisebb különbséget figyelembe vették és ezekkel korrigálták az eredményeket, akkor az intervenciós közösségekben a HIV-szerokonverzió relatív kockázata a kontroll településekhez képest 0,58 (konfidencia intervallum: 0,42-0,79; p=0,007) volt.

Amikor nem és korcsoport szerint analizálták az eredményeket, a kontroll településeken a legmagasabb HIV incidenciát a 15-24 éves nõk, ill. a 25-34 éves férfiak csoportjában találták. Az intervenciós településeken pedig éppen ezekben a csoportokban csökkent a legerõsebben a HIV incidencia. Mivel azonban a szerokonverziós ráta minden csoportban alacsony volt, a különbségek nem érték el a statisztikai szignifikanciát.

Az STD prevalencia valamivel alacsonyabb volt ugyan az intervenciós településeken, a különbség a kontroll településekhez viszonyítva azonban nem volt statisztikailag szignifikáns. Nem találtak lényeges különbséget a két település-csoport között a lakosság szexuális szokásainak (össz-partnerszám, ill. az alkalmi partnerek száma az elõzõ évben) alakulásában sem. A kondomhasználat gyakorisága igen alacsony, a férfiak esetében 2,4% a nõk esetében 2,3% volt.

Megbeszélés
Szerzõk szerint a világon ez az elsõ olyan közlemény, amely egy HIV-prevenciós beavatkozás hatékonyságának randomizált kontrollált vizsgálat segítségével történõ meghatározásáról számol be. Az eredmények alátámasztják azt a feltételezést, hogy az STD, mint biológiai kofaktor elõsegíti a HIV átvitelt. A kontroll településeken észlelt évi 0,9%-os HIV incidencia megfelel a környezõ régiókban nyert adatoknak, ez a tény növeli a vizsgálat validitását.

Szerzõk gondosan végigelemzik mindazokat a lehetséges hibaforrásokat, amelyek eredményeik hitelességét megkérdõjelezhetik.

a) A kétféle település-csoport kiinduló HIV és STD prevalencia adatai kb. megegyeztek egymással, a kisebb különbségeket a statisztikai analízisnél figyelembe vették.
b) Az ellenõrzõ vizsgálatban résztvevõk aránya mind a két település-csoportban igen magas (a meghaltak és elköltözöttek leszámítása után 83%), és kb. azonos volt.
c) A HIV szûrõvizsgálati laboratóriumban a tesztet vakon végezték, így az esetleges ál-pozitivitás, ill. ál-negativitás várhatóan egyenletesen oszlott el a kétfajta település-csoport között.
d) A legjelentõsebb hibaforrás az lehetett volna, ha a kontroll-települések lakói is felkeresték volna az intervenciós települések egészségügyi központjait STD-ik kezeltetése céljából. Ez azonban az egyes település-párok közötti relatíve nagy távolság és a közlekedési nehézségek miatt is igen valószínûtlen. Le is ellenõrizték ezt a hibaforrást: a két év alatt a kontroll településeknek csak 59 lakója kereste fel az intervenciós települések STD központjait, ez az összes kezelt STD eset 0,5%-a.

A következõ kérdés az, hogy milyen módon csökkentette a szerzõk által végzett beavatkozás a HIV incidenciát az intervenciós településeken. Az egyik lehetõség az, hogy a hatékonyabb STD felvilágosítás hatására a lakosság szexuális szokásaiban következett be a HIV átvitelét megnehezítõ változás. Ezt a feltételezést azonban az adatok nem támasztják alá: az intervenciós közösségekben a követési idõszak során nem következett be a szexuális magatartás lényeges változása, és a kondomhasználat is igen alacsony volt és maradt.

Így a legvalószínûbb magyarázat az, hogy az STD kezelési program az STD-k átlagos idõtartamának lerövidítése, és ezáltal a HIV-átvitel valószínûségének csökkentése útján fejtette ki kedvezõ hatását. A legnagyobb változást éppen azokban a korcsoportokban (15-24 éves nõk, és 25-34 éves férfiak) észlelték, ahol a HIV incidencia a legmagasabb volt. Az alkalmazott beavatkozás nem tekinthetõ drasztikusnak, lényegében csak a maguktól is jelentkezõ tünetes betegek kezelésébõl állt, hatására mégis csaknem a felére esett vissza az új HIV fertõzések elõfordulási gyakorisága. Valószínû, hogy egy erõszakosabb és intenzívebb stratégiával még jobb eredményeket lehetne elérni.

Mivel a vizsgált régió tipikusnak tekinthetõ Afrika keleti és déli részére, és Kelet-Ázsiára (ahol ma a HIV incidencia a világon a legmagasabb) is jellemzõ az STD-k gyakori elõfordulása, valamint a kezelésükre szolgáló intézmények ritkasága és rossz felszereltsége, a szerzõk által kapott eredmények valószínûleg a fejlõdõ országok többi részére is érvényesek. Mivel világszerte tapasztalható a HIV prevenciós programokat finanszírozó szervezetek "kifáradása", jelen vizsgálat adatai, mely szerint egy

aránylag enyhe és nem túlzottan költséges beavatkozás segítségével a HIV incidenciát csaknem a felére lehet lecsökkenteni, segíthet abban, hogy e prevenciós program iránti érdeklõdés ismét megnövekedjen.

ABC Könyvek - AIDS

Cikk: (szerk.: M.W. Adler; a magyar kiadás szerkesztője: Barczi Judit), 86 old. - Literatura Medica Kiadó, Budapest, 1995.

A könyv a British Medical Journal Publishing Group által 1993-ban kiadott angol nyelvû 3. kiadás magyar fordítása. A könyv fejezetei eredetileg a BMJ-ban jelentek meg. A könyv célja a "fülszöveg" szerint az, hogy gyakorlati útmutatást nyújtson az alapellátásban és a klinikai gyakorlatban dolgozó orvosoknak, egészségügyi dolgozóknak a kórkép felismeréséhez, kezeléséhez és a betegek gondozásához.

Az ABC könyvek - AIDS a fenti célokat eléri, az olvasó átfogó képet kap a HIV-fertõzés legfontosabb epidemiológiai, diagnosztikai, klinikai vonatkozásairól, és a vírus terjedését gátolni képes prevenciós módszerekrõl is. Ezen belül talán szerencsésebb lett volna egy kissé részletesebben írni azokról a tünetekrõl, melyek alapján a gyakorló orvosban a HIV infekció gyanúja már az enyhe tünetek szakaszában (PGL, ARC) fel kell hogy merüljön, és amelyek a HIV vizsgálat elvégeztetésére késztethetik az orvost. Rövidebben lehetett volna írni viszont az AIDS klinikai manifesztációiról és ezek kezelésérõl, hiszen a betegek gondozása és terápiája hazánkban ma még egyetlen kórházi osztály igen jól képzett orvosainak és nõvéreinek feladata.

Didaktikai szempontból kiemelendõk a könyv igen jó minõségû fényképei és ábrái, valamint a tárgyalt bonyolult kérdések megértését megkönnyítõ, minden fejezetben megtalálható táblázatok.

Az ABC könyvek - AIDS részletes ismertetésére rátérve, a könyv 18 fejezetbõl áll, melyek közül az utolsó kettõ (HIV-antitest pozitív vagyok, AIDS-es vagyok) megrázó szubjektív vallomás. Ezek a fejezetek feltétlenül alkalmasnak látszanak az egészségnevelõk mindennapi munkájának elõsegítésére, mivel a szenvedõ ember élményeinek megismerése a leghatásosabb eszköz arra, hogy a közvélemény felfogását az AIDS-rõl és ennek áldozatairól megváltoztassa.

A könyv elsõ fejezete a HIV-fertõzés járványtanával foglalkozik, leírja az AIDS epidémia történetét, az AIDS definíció változásait, majd analizálja a legfontosabb járványügyi adatokat az 1992 végi állapot szerint.

A második fejezet a HIV-fertõzöttség igazolására használt laboratóriumi próbákat, a harmadik pedig az AIDS immunológiáját ismerteti. Külön ki szeretném emelni az utóbbi, Peter Beverley által írott részt, aki igen röviden, négy oldalban képes volt összefoglalni a HIV és az immunrendszer kapcsolatának bonyolult kérdéskörét, nem hallgatva el a HIV-fertõzés immunológiájának számos megoldatlan problémáját sem.

A negyedik fejezet a korai HIV-fertõzés természetes kórlefolyásáról és kezelésérõl szól, véleményem szerint a könyv átlagánál alacsonyabb színvonalon. A következõ négy fejezet rendkívül informatív, teljességre törekvõ ismertetést ad az AIDS különbözõ klinikai megnyilvánulásairól (Daganatok, Az AIDS és a tüdõ, Gastrointestinalis és májmanifesztációk, Neurológiai manifesztációk). A következõ, I.V.D. Weller által irt rész az opportunista infekciók kezelésével és a HIV-ellenes szerekkel foglalkozik.

Lényegében klinikai jellegûnek tekinthetõ a következõ, szintén rendkívül magas színvonalon megirt három fejezet, melyek a HIV-infekció sajátosságait ismertetik a fejlõdõ világban, az intravénás kábítószerezõk között, ill. a gyermekkorban. Igen fontos kérdéssel foglalkozik a következõ, a tanácsadásról szóló rész, amelyet David Miller klinikai pszichológus irt, valamennyi egészségnevelõ számára hasznos formában. Külön foglalkozik a tanácsadás fogalmának meghatározásával, felteszi és meg is válaszolja azokat a kérdéseket, hogy miért és mikor van szükség tanácsadásra, és összefoglalja azt, hogy a tanácsadásnak mely témákra kell kiterjednie általában, és a HIV-szeropozitivok esetében. Mivel minden tanácsadó szolgálat klienseinek jelentõs részét az un. ?aggódó egészséges?-ek teszik ki, ezért igen hasznosnak érzem a velük kapcsolatos alfejezetet és táblázatot. A fejezet a közigazgatási és törvényhozási szervekkel való kapcsolattartás, a pszichoszociális gondozás és a stressz-levezetés tárgyalásával zárul.

A HIV-fertõzöttek ápolásával kapcsolatos rövid, de minden lényeges problémára kitérõ rész után két fejezet tárgyalja a HIV fertõzés prevencióját. Az elsõ az egészségügyi intézményekben való terjedés megakadályozására szolgáló módszerekkel foglalkozik, míg a második tárgya az általános prevenciós stratégiák. Az elõbbi, egyébként jól megírt részbõl hiányolom az OKI által megjelentetett, a HIV-fertõzés elkerülését szolgáló óvórendszabályokról szóló kiadvány említését (hasonló kiegészítésekkel más helyen élt a könyv szerkesztõje). A megelõzés stratégiáit tárgyaló részt nem érzem nagyon sikerültnek. Minden érintett kérdéskomplexum (általános egészségnevelés, a szexuális transzmisszió megelõzése, az átvitel megelõzése az intravénás kábítószer élvezõk körében, a vertikális transzmisszió megelõzése, a véradók és a szervdonorok által történõ HIV-átvitel megakadályozása) lényegesen részletesebb, és a biztosan felmerülõ egyéni és társadalmi problémákra is jobban kiterjedõ tárgyalást igényelt volna. Különösen hiányolom az ifjúság körében végzett AIDS-prevenció optimális módszereinek ismertetését.

Összefoglalva: az ABC könyvek AIDS igen magas színvonalú és hézagpótló kiadvány, hiszen az elsõ és máig is utolsó AIDS-rõl szóló orvosi könyv 1987-ben jelent meg hazánkban. Ezért igen lényegesnek érzem, hogy a könyvet a NEVI ingyen eljuttatta az AIDS-szel foglalkozó orvosok és egyéb szakemberek jelentõs részéhez. A könyv fordítója és szakmai lektora jó munkát végzett, a szöveg gördülékenyen olvasható és - eltekintve néhány vitatható megoldástól, mint pl. az intravénáskábítószerélvezõ egy szóban, vagy a páciens szó erõltetése a beteg helyett - ill. az igen ritka félrefordítástól (pl. a 17.old. táblázatában szereplõ a bõr energiájának csökkenése valóban a bõrpróbák negatívvá válását jelenti) a könyv magyar szövege szakmailag is helytálló.

Végül egy javaslat, mely elsõsorban a kiadónak szól. Egy olyan gyorsan fejlõdõ területen, mint az AIDS-kutatás, egy két évvel ezelõtt megjelent könyv fordításának kiadása azzal a veszéllyel jár, hogy a legújabb ismeretek a könyvbõl kimaradnak. Ez a jelen könyv esetében is tetten érhetõ volt. Három példát szeretnék ezzel kapcsolatban említeni:
1) Ma már tudjuk, hogy az acut HIV-betegség lényegesen gyakrabban (a fertõzöttek 60-80%-ában) fordul elõ, és jelentõsége a HIV-betegség progressziójának elõrejelzésében sokkal nagyobb, mint ezt a könyv negyedik fejezetében olvashatjuk.
2) Azok a könyvben még lehetõségként említett laboratóriumi próbák, amelyekkel a HIV mennyiség pontosan meghatározható a vérplazmában, ill. a versejtekben, ma már bevonultak az anti-HIV gyógyszerek kipróbálásánál alkalmazott rutin eljárások közé. (l.elõzõ cikket).

3) A vakcina fejlesztésben is számos új ismeret látott napvilágot, és sok olyan kudarc is bekövetkezett, melyekrõl a könyv 1993-ban még nem számolhatott be. Ezért azt javaslom, hogy az AIDS könyv esetleges új kiadásánál vagy más témájú ABC könyvek fordításakor az adott terület egy szakértõjét kérjék fel egy bevezetés megírására, melyben összefoglalja az eredeti könyv megjelenése óta napvilágot látott új ismereteket. (Dr. Füst György)

ABC Könyvek AIDS

Cikk: (Literatura Medica Kiadó, 1995, 92.o., 1994 Ft)

(Az alábbiaikban közöljük a frissen megjelent könyvrõl a kiadó által készített ismertetést, a könyvrõl elõreláthatóan következõ számunkban részletesebb recenziót jelentetünk meg. - a szerk.)

Az ABC Könyvek AIDS a British Medical Association igen népszerû ABC-könyvsorozatának elsõ magyarul megjelent kötete. A könyv átfogó képet nyújt az AIDS betegekkel és a HIV-vírussal fertõzöttekkel kapcsolatos problémákról, a tanácsadástól és morális támogatástól az ápoláson keresztül az orvosi kezelésig.

A könyv célja, hogy gyakorlati útmutatást nyújtson az alapellátásban és a klinikai gyakorlatban dolgozó orvosoknak, egyészségügyi dolgozóknak, szociális gondozóknak a kórkép felismeréséhez, kezeléséhez és a betegek gondozásához.

Gazdag képanyaggal illusztrált fejezetek szólnak a kórkép virológiai és immunológiai hátterérõl, az általános tünetekrõl, valamint az érintett szervek és szervrendszerek (Pl. a tüdõ, az idegrendszer, a gastrointestinalis rendszert, a máj) megbetegedéseirõl.

Jól mûködõ szervezetek - gondozóhálózat, tanácsadó hálózat, segítõ csoportok - nélkül elképzelhetetlen hatékony megelõzés, illetve gondozás. E szervezetek felépítésérõl és mûködésérõl további fejezetek szólnak hangsúlyozva a megelõzés, ismeretterjesztés, tanácsadás, gondozás egységét.

A kötet megrendelhetõ: Literatura Medica Kiadó, 1051 Bp, Frankel Leo út 11, Pf. 603 1539, fax: 135-9600

Az 1-es típusú humán immundeficiencia vírus infekció dinamikája - A plazma virionok és a CD+ lymphocyták gyors kicserélődése HIV-1 fertőzésben

Cikk: Wei, X. és Mtsai. - Ho, D.D. és mtsai, Nature, 373, 371, ill. 123, 1995.

A folyóirat ugyanabban a számában, egymást követõ oldalakon megjelent két közlemény szerzõi (az alabamai Birminghamban dolgozó George M. Shaw, ill. a new yorki Aaron Diamond Center munkatársa, David D. Ho által vezetett munkacsoportok tagjai) igen hasonló megközelítést alkalmazva, gyakorlatilag azonos következtetésre jutottak: a HIV-1 keletkezése és eliminációja, ill. a HIV-vel fertõzött sejtek pusztulása és az új sejtek fertõzõdése sokkal gyorsabban megy végbe, mint ezt korábban gondoltuk. A vizsgálatokban két olyan lehetõséget használtak ki, melyek korábban nem álltak rendelkezésre.

Klinikai vizsgálatok folynak igen hatékony, de a rezisztencia kifejlõdése miatt hatékonyságukat igen gyorsan elvesztõ gyógyszerek kipróbálására.
Igen érzékeny és pontos eljárások állnak ma már rendelkezésre, melyekkel a vérplazmában jelenlevõ HIV virionok, ill. a HIV-vel fertõzött sejtek száma meghatározható (1. elõzõ cikket).
Wei és mtsai. egy olyan klinikai vizsgálat keretében végezték kísérleteiket, melynek célja három antivirális szer, egy nem-nukleosida természetû reverz-transzkriptáz inhibitor, a Nevirapine, és 2 proteáz gátlószer, az ABT-538, ill. az L-735,524 kipróbálása volt. A kezelt 22 beteg elõrehaladott HIV betegségben szenvedett, CD4+ sejtszámuk 18 és 251/ul között volt. Ho és mtsai, 20 olyan HIV fertõzöttben (CD+ sejtszám: 36-490/ul) végezték el a vizsgálatot, akiket a fenti szerek egyikével, az ABT-538-cal kezeltek. Mindkét kutatócsoport (különbözõ vírus RNS meghatározási eljárásokat használva) megmérte a betegek vérplazmájában a HIV-1 virionok számát a kezelés elõtt, majd folyamatosan, eleinte hetente, majd hosszabb intervallumokkal megismételték a mérést. A különbözõ eljárásokkal végzett mérések eredményei igen jó egyezést mutattak.

Eredmények
A betegek vérplazmájában a kezelés elõtt átlagosan 300000 virion/ul (Wei és mtsai.) ill. 15000-550000 virion /ul (Ho és mtsai.) vírusmennyiséget mértek. Mindhárom antivirális szer nagymértékben és igen gyorsan lecsökkentette a viraemia mértékét, a virionok száma a vérplazmában néhány héttel a kezelés megkezdése után érte el minimális értéket. Ez alatt az idõ alatt a betegek vérplazmájában a vírusmennyiség exponenciálisan csökkent. Ez lehetõvé tette a csökkenés, és ebbõl visszakövetkeztetve a vírus termelõdés idõbeli kinetikájának a meghatározását. Mindkét munkacsoport abból a feltételezésbõl indult ki, hogy a kezelés kezdeti idõszakában új sejtek nem fertõzõdnek a HIV-vel. Ilyen körülmények között a plazmában mérhetõ vírusmennyiség csökkenése két folyamat együttes hatásának az eredménye: a vírustermelõ sejtek számának a csökkenéséé ill. a HIV-1 eliminálásáé. Wei és mtsai. vizsgálatai szerint a két proteáz-gátló szerrel kezelt betegekben a terápia alkalmazásának kezdeti periódusában átlagosan nyolcvanad részére (maximális csökkenés 8000-szeres) a Nevirapinnal kezeltekben pedig átlagosan a kiinduló érték negyvened részére csökkent a HIV-l RNS mennyisége. Ho és mtsai. az ABT538 proteáz gátlószerrel kezeltekben átlagosan 66szoros csökkenést mértek. Matematikai számításokkal igazolták, hogy a kezelés megkezdése és a minimális viraemia elérése közötti idõszakban mind a szabad virionok, mind pedig a vírustermelõ sejtek eliminációja igen gyors: átlagosan kb. 2 nap szükséges mindkét munkacsoport számítása szerint ahhoz, hogy a plazmában jelenlévõ szabad virionok, ill. a szervezetben található HIV-vel fertõzött sejtek száma a felére csökkenjen. Wei és mtsai. nem találtak szignifikáns különbséget a háromféle szerrel kezelt betegek között a vírus-elimináció ütemében, és egyik kutatócsoport sem talált összefüggést a vírus-elimináció gyorsasága, ill. a betegekben a kezelés megkezdése elõtt mért CD4+ sejtszámok között. Wei és mtsai. többféle molekuláris biológiai módszerrel is igazolták, hogy a kezelt betegekben jelenlévõ vírustörzsekben igen gyorsan bekövetkeznek azok a mutációk, melyek rezisztenssé teszik e törzseket az adott szerrel szemben. Meghatározták azt is, hogy mennyi idõ szükséges ahhoz, hogy a rezisztenssé vált törzsek koncentrációja a vérplazmában elérje az eredetileg a szerre érzékeny törzsek kezelés elõtt mért koncentrációját. A fenti mérések alapján végzett számításaik szerint a mutáns vírus-mennyiség megkétszerezõdéséhez (hasonlóan a vírus-elimináció rátájához) kb. 2 nap szükséges. Ezek az adatok egybehangzóan arra mutatnak, hogy a vírus-kicserélõdés (turrlover) sebessége a fertõzöttek szervezetében igen nagy, kb. 2 nap alatt a szervezetben lévõ összes HIV-mennyiség 50%-a kicserélõdik. Mivel maga a kezelés valószínûleg nem befolyásolja jelentõsen a vírus-eliminációt, feltehetõ, hogy a fertõzöttek szervezetében a kezelés elõtt is ugyanilyen sebességgel ment végbe a vírusok keletkezése és eliminációja. Lényegében hasonló megfontolás alkalmazható a vírustermelõ sejtekre is: mivel a fent leírt számítások szerint ezek fél-életideje is két nap, egyensúlyi állapot (hetekig-hónapokig stabil vagy csak kissé változó CD4+ sejtszám) csak akkor lehetséges, ha ugyanannyi új sejt keletkezik, mint amennyi elpusztul. Tehát a CD4+ sejteknek az a része, melyet a HIV képes megfertõzni, még az elõrehaladott HIV-betegségben szenvedõk szervezetében is igen nagy mennyiségben képzõdik. Ezt az elméleti megfontolást támasztják alá a betegekben elvégzett mérések is. Mindkét munkacsoport azt találta, hogy a kezelés megkezdése után a CD4+ sejtek száma a betegek vérében igen gyorsan emelkedni kezd, majd - a rezisztens vírusok megjelenésével párhuzamosan - gyors csökkenés következik be. Wei és mtsai. mérései szerint a kiindulási és a csúcs CD4+ sejtszám különbsége jelentõs: 4l-830 sejt/ul, átlagosan 268%. Hasonló eredményeket kapott a másik munkacsoport is. A CD4+ sejtszám növekedési dinamikájának matematikai elemzésével kiszámították, hogy a HIV- fertõzöttek szervezetében naponta átlagosan 2xl09 CD4+ sejt (Wei és mtsai.) ill. l,8-2,6xl09 CD4+ sejt (Ho és mtsai.) keletkezik és pusztul el. Ez a szervezetben lévõ Össz CD4+ sejtmennyiség 5%-ának felel meg. A fertõzöttek között azonban jelentõs különbségek vannak. Ho és mtsai. pl. az egyes betegekben 0,2xl09/naptól 5,4xl09/napig terjedõ értéket kaptak. Érdekes Ho és mtsainak az a megfigyelése is, hogy a CD4+ sejt-produkció rátája fordítottan arányos a kiinduló sejtszámmal, amibõl szerzõk arra következtetnek, hogy a CD4+ sejt depléció a HIV-fertõzésben elsõsorban a fokozott sejtpusztulás és nem a csökkent képzõdés következménye.

Megbeszélés
A két munkacsoport rendkívüli mértékben összehangzó eredményei számos érdekes következtetés levonását teszik lehetõvé, de felvetnek több, ma még megválaszolatlan új kérdést is.

1. Az a tény, hogy az elõrehaladott HIV-fertõzésben szenvedõ betegekben a HIV-l vírus-partikulák, ill.a HIV-fertõzött sejtek igen gyorsan, néhány nap alatt teljesen kicserélõdnek, új sejtek képzõdnek, fertõzõdnek, majd pusztulnak el, elsõsorban azért veszélyes a beteg szempontjából, mert a gyors, tömeges produkció során nagy az esély a mutációra, és így a különbözõ szerekkel szemben rezisztens mutánsok keletkezésére és kiszelektálódására is. A gyakorlat arra mutat, hogy ez a szelekció valóban igen nagy sebességgel megy végbe, legalábbis a vizsgált antivirális szerek esetében. Ismeretes, hogy a vérplazmában jelenlévõ vírusok száma a fertõzés korai tünetmentes szakaszában sokkal kisebb, mint az elõrehaladottabb szakaszban. Ezért lehetséges, hogy a korai, esetleg azonnal a szerokonverzió után elkezdett kezelés hatékonyabb lehet, mint a késõbb megindított terápia. Ehhez azonban, mint ezt Wei és mtsai. is hangsúlyozzák, meg kell határozni a vírus keletkezésének és eliminációjának, ill. a fertõzõdött sejtek képzõdésének és pusztulásának kinetikáját a HIV fertõzés korai stádiumában szenvedõ betegekben is.

2. A másik kérdés az, hogy hol találhatók a szervezetben azok a CD4+ sejtek, melyeket a HIV megfertõz, és amelyek ilyen gyors ütemben pusztulnak. Wei és mtsai. vizsgálatai szerint e sejtek semmiképpen sem származhatnak a vérben keringõ, latensen fertõzõdött CD4+ lymphocyták aktivációjából, mivel az utóbbiak fél életideje igen hosszú, 50-l00 nap. Tehát a gyorsan keletkezõ és pusztuló CD4+ sejtek valahol a perifériás nyirokszervekben, valószínûleg a

   nyirokcsomókban találhatók, pontos lokalizációjukra vonatkozóan azonban még nincs adat.

3. Végül a talán legérdekesebb, de még megválaszolatlan kérdés az, hogy miért pusztulnak el a HIV-vel fertõzõdött sejtek ilyen nagy sebességgel? Mivel máig sem ismerünk pontos adatot arra nézve, hogy mennyi idõ szükséges az egészséges emberek szervezetében a CD4+ sejtek kicserélõdéséhez, teljes bizonyossággal az sem zárható ki, hogy a HIV-fertõzöttek szervezetében mért gyors CD4+ sejt képzõdés és pusztulás nem hozható összefüggésbe a HIV-infekcióval. Az egyes fertõzöttek között az ebben a sejtkeletkezési és pusztulási rátában mért nagy, több mint 25-szörös egyéni különbségek azonban mégis valószínûvé teszik, hogy a gyors sejtpusztulás valamilyen módon összefüggésbe hozható a HIV-fertõzéssel. Elképzelhetõ, hogy a HIV idézi elõ közvetlen vagy közvetett módon a sejtek pusztulását és az is, hogy az immunrendszer. Ez utóbbi véleményt képviseli Simon Wain-Hobson, aki e témáról szerkesztõségi cikket írt a Nature-nek abban a számában, ahol a két dolgozat megjelent (Nature, 373, 102, 1995). Véleménye szerint a sejtpusztulás a szervezetben kifejlõdõ specifikus cytotoxikus T sejteknek köszönhetõ. E sejtek azonnal elpusztítják a fertõzött sejteket, ahogy ezek részükre a vírus-fehérjék expressziója következtében - felismerhetõkké válnak. Mivel a vírus-fehérjék expressziója még a vírus-produkció megindulás elõtt bekövetkezik, várható,

   hogy a HIV-fertõzött sejtek pusztulása gyakran már azelõtt megtörténik, mielõtt e sejtek elkezdik a HIV-et termelni. Így érthetõ az a látszólagos paradoxon, hogy Wei és mtsai. ill. Ho és mtsai. mérései szerint is naponta több sejt képzõdik és fertõzõdik meg HIV-vel, mint ahány vírus-partikula keletkezik. Wain Hobson optimista módon fejezi be szerkesztõségi cikkét.

Véleménye szerint az AIDS-kutatásban új korszak kezdõdik, "a dolgok végre kezdenek érdekessé válni".

Az AIDS kutatás jelenlegi állása a IX. Nemzetközi Immunológiai Konferencia tükrében

Cikk: Dr. Prohászka Zoltán - (SOTE III. Belklinika)

1995. július 23. és 29. között rendezték a IX. Nemzetközi Immunológiai Konferenciát San Franciscóban, az Egyesült Államokban. A konferencián három workshop és három szimpózium keretében foglalkoztak a HIV/AIDS problémakörrel (szimpóziumok: Immunopathogenesis of AIDS, Viral patho-genesis of HIV infection, HIV therapy and vaccination; workshopok: Immunity to HIV, The immunopathogenesis of AIDS, Vaccination against HIV). A következõkben a teljesség igénye nélkül szeretnék az elhangzott elõadásokból néhány érdekes eredményt felvillantani, ugyanakkor megemlítem, hogy az Immunology Today 1995/7. száma (Vol. 16) congress perspective cikkeket tartalmaz, melyek között A.G. Dalgleish cikke (p. 356) a HIV/AIDS problémakörrel foglalkozik.

A. Fauci az immunpatogenezisrõl szólva bevezetõjében ismertette a nyirokcsomók centrum germinativumában lezajló immunológiai folyamatokat, amelyek a CD4+ sejtek aktivációjához, depléciójához és a vírusexpresszióhoz vezetnek. A folyamatos T- és B-sejt aktiváció eredményeként a CD4+ sejtek krónikus, perzisztens aktivációban vannak (ami vírustermelést is jelent), és ennek következtében anergiássá válhatnak vagy apoptosis révén elpusztulhatnak. Ennek szabályozásában különbözõ folyamatok játszanak szerepet:

a citokin-mintázat (a Th1-Th2 egyensúly eltolódása, az IL-6, TNF-alfa termelés megnövekedése, melyek az aktiváció, vírus expresszió, apoptosis útvonalat indítják be),

a sejt-sejt kölcsönhatások (a CD8+ szuppresszor sejtek, amelyek fékezik az aktivációt),
a külsõ antigén hatások (pl. bizonyított, hogy aktív tuberkulózisban megnövekszik a szervezetben jelenlévõ HIV mennyisége, az un. viral-load).
Szerepe van még az autokrin-parakrin loop regulációnak és a gyors CD4+ sejt kicserélõdésnek is (l. AIDS Híradó 9/1 szám). Ez utóbbiról D. Ho szólt elõadásában. Eredményeibõl megtudhattuk, hogy milyen hihetetlenül gyors a virionok életciklusa és a CD4+ sejtek megújulása. Egy szabad HIV vírus in vivo féléletideje 5,8 óra, egy megfertõzött CD4+ sejté 1,7 nap. Egy szabad vírusnak a fogékony sejt megfertõzéséhez és elpusztításához 2,8 napra van szüksége. Ha mindezeket az adatokat összevetjük, kiszámítható, hogy a tünetmentes szakaszban naponta 9,7x109 virion keletkezik, ami egy 10 éves tünetmentes periódussal számolva 3,6x1013 vírus partikula összesen. Mivel minden virusreplikáció során számos mutáció következik be, ezek az adatok érthetõvé teszik azokat a megfigyeléseket, hogy a HIV variabilitásának döntõ szerepe van a patogenezisben.

F. Miedema a T-sejt funkcióról, ezen belül is a HIV-ellenes CTL-válaszról tartott elõadást. Két csoportot vizsgált, az ún. tartósan tünetmentesekét (long term asymptoma-tic, LTA) és a gyorsan progrediálókét (rapid progressors, RP). Az elõbbi csoportba tartozó személyeket a következõ kritériumok alapján válogatta ki: több mint 8 éve bizonyí-tott anti-HIV pozitivitás, 500/m l-nél magasabb CD4+ szám, tünetmentesség, antivirális kemoterápiára még nem került sor. A két csoportban a HLA I osztály által korlátozott anti-gag CD8+ CTL-választ mérte és megállapította, hogy a LTA csoportot stabil immunfunkciók, erõs, perzisztens anti-gag CTL-válasz és a HIV-fertõzött sejtek relatív alacsony aránya jellemzi. Az RP csoportban azt találta, hogy a progresszióval párhuzamosan fokozatosan fejlõdik ki az immundeficiencia, növekszik a viral load és csökken az anti-gag CTL-válasz. Mindezek alapján azt a következtetést vonta le, hogy az erõs anti-gag CTL-válasz hozzájárul a tünetmentes periódus fenntartásához.

Reinhardt Kurth munkacsoportjának az afrikai zöldmajmokon (african green monkeys, AGM) tett megfigyeléseirõl számolt be. Nagy lépéssel jutnánk közelebb a HIV pato-genezisének megértéséhez, ha sikerülne felfedni az afrikai zöldmajmok titkát. Ezek a majmok természetes gazdái ugyanis a SIVAGM vírusnak, (amely közeli rokona a HIV-nek) de ez a fertõzés nem vezet sem betegséghez, sem az állatok elhullásához. Pontról-pontra végigvette az elõadó azokat a lehetõségeket, amelyek akár a gazdaszervezet (AGM), akár a vírus (SIVAGM) részérõl hozzájárulhatnak az állatok egészségének fennmaradásához:

1. A vírus-specifikus immunválasz. A fertõzött majmokban nincs szignifikáns neutralizáló, citotoxikus, komplementaktiváló vagy enhancing antitest képzés, viszont minden állatban kimutatható a vírus-specifikus ADCC reakció, NK és CTL sejtek jelenléte.
2. A SIV burkában megtalálható az immunszuppresszív domén, de ez in vitro nem oly hatékony, mint a HIV analóg doménja (HIVenv 583-599).
3. A sejt-tropizmus. A SIVAGM is képes megfertõzni monocitákat, de a sejtekben mérhetõ, a mikroorganizmusok sejten belüli pusztulásával arányos respiratory burst tízszer erõsebb, mint a HIV esetében mérhetõ. A virionok nem okozzák a sejtek apoptózisát.

4. Variabilitás. Jóllehet a SIV reverz transzkriptáz enzime 2-20-szor pontosabban dolgozik, mint HIV-é, a variabilitás mindkét esetben 0,1-15 % között mozog.
5. A SIVAGM esetében a viral-load alacsonyabb, mint tünetmentes HIV-pozitív személyekben.
6. A vírusszaporodás szuppressziója a fertõzött sejtekben. Az egyik döntõ különbség itt mutatkozik a két gazdaszervezet között, mert míg embereknél a T-sejteknek csak kb. a harmada CD8+, addig az afrikai zöldmajmokban négyszer annyi CD8+ T-sejt van, mint CD4+. (A CD4/CD8 arány emberekben 2.2, rhesus fajokban 0.8, csimpánzban 0.6, AGM-ben és mangabeyben 0.13).

7. Immunodeficiency-virus suppressing lymphokine. Ezt az afrikai zöldmajmokban újonnan leírt limfokint CD8+, CD11b-, HLA DR+ sejtek termelik és képes kapcsolódni CD4+ sejtekhez, ahol nem lítikus, dózisfüggõ, HLA nem-korlátozott módon képes gátolni az immundeficiencia vírusok termelõdését. A limfokin széles reaktivitást mutat, és korrelál a klinikai státusszal. A molekula nem hasonlít más limfokinre, kicsi, hõvel és pH-val szemben stabilis, hatása valószínûleg RNS szinten érvényesül.
Feltehetõ, hogy elõsorban ez a molekula a felelõs az afrikai zöldmajmok egészségének fenntartásáért.

D. Bolognesi az oltóanyag kutatást összegezve kiemelte, hogy a ma létezõ (fõleg burok alegységet tartalmazó) vakcinákkal csak azt tudtuk elérni, hogy laboratóriumi törzsek ellen hatékony, fõként neutralizáló ellenanyagok termelõdését kiváltó immunválaszt indítunk be. Mindennek okaként az állatmodell és in vitro assay hiányát, valamint azt a tényt hozta fel, hogy a különbözõ rendszerekben tett megfigyeléseket nem lehet egységesen emberre lefordítani. Új koncepciót kell találnunk, hangsúlyozta, ha a vad vírusok ellen is hatékony oltóanyagot akarunk konstruálni. Ennek a vakcinának védenie kell a fertõzés ellen, kontrollálnia kell a betegség progresszióját és meg kell akadályoznia a transzmissziót. Elõadását azzal a gondolattal fejezte be, hogy feltehetõen 1997-re lesz olyan vakcina, amely hatásos CTL-választ is elõidéz, és 1999-re olyan, amely mindezek mellett nyálkahártya-immunitást is kivált.

J. Berzofsky a peptid ill. alegység vakcinák fejlõdését foglalta össze. A mai, elsõ generációsnak nevezett vakcinákkal sikerült elérni, hogy az immunizálásra használt molekula csak azokat az immunválaszokat váltsa ki (neutralizáló antitestek, CTL-válasz és Th1 típusú citokin válasz), amelyek valóban optimálisak a védelem szempontjából, és ne az összest, amit egy HIV burokfehérje-konstrukció kiválthat (az elõbbiek mellett szuppresszor sejtek, autoantitestek, enhancing antitestek és Th2 citokin válasz). Munkacsoportjuknak sikerült elõállítania olyan (általuk második generációsnak nevezett) konstrukciót, amely több epitóp összekapcsolásával ill. szekvenciacserével erõsebb immunválasz beindítására képes.

Susan Zolla-Pazner elõadásában a neutralizáló antitestek (NAb) titerének, hatásának mérésérõl szólva egy buktatóra hívta fel a figyelmet. Ha PHA-val stimulált sejtekkel mérjük a neutralizáló antitestek hatását, az az idõvel is változni fog. Ezt a sejtfelszín folyamatos változásával magyarázta, ami a vírus-sejt kapcsolatban is változást okozhat. A neutralizáló hatás ugyanis csak akkor érvényesülhet, ha a CD4-gp120 kapcsolat létrejön. A jelenség kiküszöbölésére az ún. nyugvó sejt (resting cell) assay-t dolgozták ki, melyben nem blasztokon, hanem nyugvó sejteken mérik a neutralizáló hatást. Az új assay birtokában lehet, hogy át kell értékelnünk az eddigi eredményeinket, hangsúlyozta.

A fenti néhány kivonat igazán csak szemelvény a rengeteg elõadásból, de mint a világkonferenciákon megszokott (és most is így volt), a résztvevõk a párhuzamos programok miatt még egy szûk témakörben sem tudnak mindent áttekinteni.

Az AIDS-szé történő progresszió előrejelzése a szérum HIV-1 RNS és a CD4 sejtszám alapján

Cikk:

Jelenleg a CD4+ sejtszám az a fõ marker, amelyet a HIV-betegség AIDS-szé való progressziójának elõrejelzésére alkalmaznak. A legtöbb betegnek 200/ul-nél alacsonyabb a CD4+ sejtszáma az AIDS diagnózis felállítása idején. Azonban az alacsony CD4+ sejtszámú betegeknek létezik egy olyan alcsoportja, akik hosszú ideig klinikailag tünetmentesek maradnak, ezért a CD4+ sejtszám meghatározás mellett szükség van más prediktiv marker(ek) használatára is.

Szerzõk egy általuk kidolgozott HIV-1 vírus RNS mérési módszer prediktiv értékét tanulmányozták. Az eljárás azoknak a HIV-1 virionoknak a számát határozza meg a betegek vérében, melyek az intakt HIV-1 envelope-on belül tartalmaznak RNS-t. Az eljárással kapott eredmények szoros korrelációt mutatnak a plazmából végzett vírusizolálás eredményeivel. A módszer százszor-ezerszer érzékenyebb, mint az újonnan kifejleszett kereskedelmi tesztek.

104, kisérletesen lamivudine-al (3TC) kezelt HIV-fertõzött betegben kezdték el a vizsgálatot 1992-ben. A betegek vérében meghatározták a CD4+ sejtszámot, a
HIV-1 RNS mennyiségét a szérumban, saját módszerüket használva, valamint egyéb indirekt immunológiai markereket. Végül 85 beteg eredményeit tudták értékelni, akiket átlagosan 713 napig követtek. Ez alatt az idõ alatt a 85-bõl 16 betegben fejlõdött ki AIDS.

A kezelés kezdetekor a betegek átlagos CD4+ sejtszáma 236/ul volt, szérumukban átlagosan 890 HIV-1 RNS kópiát találtak ml-enként. Mind a CD4+ sejtszám ($p<0.002$), mind a HIV-1 RNS szérumkoncentráció ($p<0.001$) szoros összefüggést mutatott az AIDS kifejlõdésével a kb. kétéves megfigyelési periódus alatt. Ezzel ellentétben e betegcsoportban nem észleltek korrelációt a HIV-betegség AIDS-szé történõ progressziója és a szabad vagy immunkomplexbe rejtett p24 antigén, ill. a beta2-mikroglobulin szintek között. A CD4+ sejtszám és a HIV-1 RNS mennyiség együttes értékelése bizonyult a legerõsebb ($p<0.0001$) prediktiv markernek, és a többi vizsgálattal való kombinált analizis se fokozta ezt tovább.

Hasonló eredményeket kaptak akkor is, amikor a betegekben kapott adatokat egyénileg értékelték. A kezelés megkezdésekor 16 olyan beteg közül, akikben két éven belül AIDS fejlõdött ki, 14-nek a CD4+sejtszáma 200/ul-nél kevesebb volt, szérumukban 500 kópia/ml HIV-1 RNS-nél magasabb értékeket találtak. Annak a 29 betegnek, akiknek kiinduló CD4+ sejtszáma <200/ul, HIV-1 RNS koncentrációja pedig >500 kópia/ml volt, 48%-ában két éven belül AIDS alakult ki.

Ezek az adatok arra mutatnak, hogy a CD4+ sejtszám és a HIV-1 RNS mennyiség együttes mérésével meg lehet találni azokat a betegeket, akiknél magas az AIDS kifejlõdésének kockázata. E betegeknél indokolt a korai antiretrovirális terápia és az opportunista fertõzések profilaktikus kezelésének megkezdése. Természetesen ezek az eredmények további, nagyobb betegcsoportokon való megerõsítést igényelnek.

Az Egyesült Királyság teljes haemophilás populációjának mortalitása a HIV-infekció előtt és után

Cikk: S.C. Darby és mtsai. - Nature 377, 79, 1995

Az Egyesült Királyság Nemzeti Haemophilia regisztere 1976 óta nyilvántart minden A haemophilás (VIII. faktor deficiens) és B haemophilás (IX. faktor defieciens) beteget. 1977 és 1991 között a regiszterben 2448 súlyos haemophilás és 3820 középsúlyos és enyha haemophilás férfi szerepelt a regiszterben. Az 1993 január 1-i adatok szerint közülük 82%-a volt életben, 15% halt meg, és csupán 3% nem volt elérhetõ a követéses vizsgálat során.
Az 1979 és 1986 között a haemophilás betegek kezelésére használt vérkészítmények egy része HIV-vel volt fertõzve. Ilyen põtenciálisan fertõzõ készítménnyel 4043 beteget (2037 súlyos és 2006 középsúlyos-enyhe haemophilást) kezeltek. 1985 decembereréig a súlyos haemophilások 78%-ánál, 1993 januárig 90%-uknál, a középsúlyos-enyhe haemophilásoknak pedig 52%-ánál, ill. 74%-ánál végezték el a HIV-ellenanyag vizsgálatot. 1020 súlyos és 207 középsúlyos-enyhe beteg bizonyult HIV-szerpozitívnak. A szeropozitívok közül 441-nél rendelkezésre állt egy elõzõ szeronegatív eredmény is, így a szerokonverzió idõpontja is becsülhetõ volt. A két csoport esetében a szerokoverzió idõpontjának becsült medián értéke 1986 október, ill. 1986 december volt.

A sûlyos haemophilás betegek évi mortalitása 1977 és 1984 között állandó, 8 ezrelék volt, amely 1991-92-re fokozatosan 38 ezrelékre nõtt. Ha a HIV-fertõzötteket és a szeronegatívokat külön-külön értékelték, nyilvánvalóvá vált a két csoport mortalitása közötti jelentõs különbség. A szeropozitívok évi mortalitása fokozatosan 81 ezrelékre nõtt 1991-92-re, míg a szeronegatívoké továbbra is az 1977-84 közötti értéken, 8 ezreléken maradt. Hasonló különbséget észleltek a HIV-fertõzöttség szerint a középsúlyos-enyhe haemophilás betegek csoportjában is. A szeronegatívok évi mortalitása még 1991-92-ben is csak 4,1% volt, míg a szeropozitívok esetében fokozatos növekedést találtak. 1991-92-ben már évi 84,7% volt e betegek halálozási rátája.Abban a csoportban, ahol HIV-ellenanyag vizsgálat nem történt, az évi mortlitás kb. azonos volt a HIV szeronegatívok csoport jában talált mortlitással.

Nagyon lényeges megfigyelésnek látszik az, hogy bár a súlyos haemophilások általában lényegesen több faktor-koncentrátumot kaptak, mint a középsúlyos-enyhe betegségben szenvedõk, a HIV-fertõzöttek évi halálozása hasonlóan alakult a két csoport ban. A HIV szeronegatívok között a halálozás a haemophilás betegek esetében már korábban is ismert okokra (koponyán belüli vérzés, hepatitis és következményes májbetegeségek, májrák, stb) volt továbbra is visszavezethetõ, a többi halálok nem fordult elõ gyakrabban e csoport ban, mint az összlakosság körében. Ezzel ellentétben a HIV-fertõzöttek között az 1985 és 1992 között bekövetkezett 403 exitus közül 235 esetben az AIDS-t regisztrálták halálokként, a többi 168közül is több halálozás oka a HIV-fertõzéssel asszociált betegség, pl. non-Hodgkin lymphoma (12), infekciók (11) vagy pneumonia (12) volt.

Megbeszélés
Ezek az elõs olyan közölt adatok, amelyek egy olyan csoport mortlitására vonatkoznak, melyben csaknem minden potenciálisan HIV-fertõzött egyén fertõzöttségét ellenõrizték. Így egy nagy és teljes populációban lehetett bizonyítani, hogy azokna a betegeknek a halálozása, akik a kezelés következtében HIV-vel fertõzõdtek, több, mint tízszeresére nõtt, míg azoké a betegeké, akik elkerülték a fertõzést, változatlan maradt. Kiszámítható, hogy a HIV-fertõzöttek csoport jában a 403 exitált beteg közül 343 nem halt volna meg a vizsgált idõszakban, ha elkerülte volna a HIV-fertõzést. A halálozás növekedése független volt a haemophilás súlyosságától, így tehát a kezelésre alkalmazott véralvadási faktor készítmények össz-menniségétõl is.

Ezek az adatok egyértelmûen bizonyítják a HIV-1 fertõzés jelentõs hatását a mortalitásra. Nem véletlen tehát, hogy a Nature szerkesztõségi cikke (377, 1, 1995, Meggyõzõ adatok a HIV és az AIDS kapcsolatára vonatkozóan), ill. a Lancet R. Horton által írt kommentárja (346, 656, 1995, Beismeri-e végre P. Duesberg a vereségét?) azt hangsúlyozzák, hogy ezek az adatok egyértelmûen igazolják a HIV kórokozó szerepét az AIDS-ben. Ideje lenne annak - irják e cikke -, hogy Peter Duesberg és követõi,

akik hosszû évek óta hangoztatják az ezzel kapcsolatos nézeteiket, tévedésüket végre nyilvánosan beismerjék.

Az Ötödik Európai HIV Fertőzés Klinikai és Kezelési Vonatkozásai Konferenciáról

Cikk: Bánhegyi Dénes - Fővárosi Szent László Kórház, Immunológiai Osztály, Budapest

A két évente megrendezésre kerülõ immár ötödik European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection-t 1995 szeptember 26. és 29. között tartották Koppenhágában.

A konferencia hivatalos megnyitója elõtt és alatt több speciális szimpóziumot is rendeztek, egy-egy új kezelési eljárásról, ilyen volt pl. a Roche cég ganciclovir, valamint saquinavir, a Glaxo/Wellcome: Sea of science, valamint a NeXstar cég liposzomális szimpóziumja.

A rendkívül jól szervezett konferencia, - mintegy 1500 résztvevõvel - négy plenáris ülésbõl, 10 szimpóziumból (két téma párhuzamosan futott), 15 munkaértekezletbõl és 15 poszter bemutató ülésbõl állt.

Ez utóbbiakon a kiállított 700 poszter közül mintegy 150-170 került megvitatásra, 5 párhuzamos szekcióban témánkénti felosztásban.

A konferencia anyagát 3 téma köré lehet csoportosítani. Az elsõ az opportunista betegségek megjelenése, diagnosztikája, megelõzése és kezelése. Ebben a témakörben a liposzomális gyógyszerek hatékonysága, farmakokinetikája, elsõsorban az amphotericin B különbözõ "csomagolás technikai" módszerei, valamint a CMV ellenes orális ganciclovir klinikai vizsgálatainak eredményei (S. Danner, Academic Medical Centre, Amsterdam, Hollandia) voltak a legjelentõsebbek. Külön hangsúlyt kapott a Mycobacterium fertõzések diagnosztikája, (J. M. Gatell, Hospital Clinic, Barcelona, Spanyolország), a multi-drug rezisztens TBC (MDR TB) helyi járványos megjelenései, (S. Carbonara, University of Bari, Bari, Olaszország), a respirációs izoláció szükségessége. A TB és MAC profilaxis helyérõl és hatékonyságáról szóló elõadások és poszterek fontos információkat közöltek.

Rendkívül izgalmasak voltak a korábban hipotézisként kezelt, a HIV-re vonatkozó dinamikai vizsgálatok eredményei. Mára már tankönyvi adat a vírus rendkívüli replikációs készsége, naponta 109-nél több vírus keletkezik a fertõzött szervezetben, melyek ciklusa 6-40 óra és a virion átlag féléletideje 2 nap, a mutációk gyakorisága (az RNS-DNS átírásnál 5-10 hiba keletkezik), a latensen fertõzött CD4 pozitív sejtek nagy száma, valamint az a tény, hogy az aktivan vírus termelõ CD4 sejtek féléletideje két nap, szemben a latensen fertõzött, vagy HIV-mentes CD4 sejtek 100 napra becsült féléletidejével. A CD4 sejtek mintegy 5-7 %-ának napi pusztulása és pótlása azt jelenti, hogy a HIV-fertõzést követõen a vírus és a szervezet immunrendszere között a harc sokkal dinamikusabb és élesebb mint azt elõzetesen gondoltuk. Ezen adatok matematikai modellezésérõl A. N. Phillips, (Royal Free Hospital, London, UK) számolt be. A vírus mennyisége elsõsorban a plazmában, ill. a keringõ mononuclearis sejtekben nagyobb, mint azt korábban becsülték. Ez elsõsorban az akut elsõdleges HIV fertõzésre (az elsõ 3-12 hónapra) (T. Katzenstein Hvidovre Hospital, Koppenhága, Dánia és B. Hirschel University Hospital, Genf, Svájc), valamint az AIDS stádiumra (R. Schooley University Colorado, Denver, USA) vonatkozik.

Kialakult a HIV fitneszség fogalma (J. Goudsmit Academic Medical Centre, Amsterdam, Hollandia), mely egyrészt a nagyszámú HIV mutáns következtében kialakuló gyógyszer-rezisztenciát, valamint fokozott pathogenitású HIV mutánsok létrejöttét és elszaporodását jelenti, a betegség gyorsuló progresszióját vonva maga után. B. A. Larder (Wellcome Research Laboratories, Beckenham, UK) a gyógyszer-rezisztens HIV mutánsok kialakulásának folyamatáról, valamint egyes "szerencsés" kombinációk mechanizmusáról (nevezetesen a ZDV/3TC) tartott elõadást.

Korábbi in vitro vizsgálatok igazolták, hogy a jelenleg rendelkezésre álló vegyületek a HIV replikációt csak részben és idõlegesen képesek gátolni, ezek kombinációi azonban a HIV replikációt csaknem teljesen és tartósan gátolni képesek. Ezen in vitro adatok helyességét igazolják az antiretroviralis vegyületekkel és kombinációival végzett klinikai vizsgálatok.

A konferencián ismertették (D. Hammer, A. Yani) elõször az ACTG 175, és a Delta vizsgálatok eredményeit, melyek egybehangzóan igazolták, hogy a kombinációban alkalmazott nucleozid analóg reverz transzkriptáz gátlók (ZDV+DDC, ill. ZDV+DDI) hatékonyabbak a ZDV monoterápiánál és mind az AIDS indikátor betegségének megjelenését, mind a halál idõpontját képesek kitolni. J. A. Lange (Academic Medical Centre, Amsterdam, Hollandia), és J. Weller (London Medical School, London, UK) az antiretrovirális kezelés idõpontjának megválasztásáról, a döntésben segítõ markervizsgálatok megválasztásáról és értékelésérõl tartott vitaelõadást.

A klinikai vizsgálatok értékelésénél bizonyító erejû adatok váltak ismertté, hogy a betegség klinikai javulását, stagnálását vagy progresszióját a CD4+ sejtszám vizsgálata mellett a betegek szérumában mért HIV-RNS kópiák száma jelzi a legjobban. Ezen eredmények tükrében egyre sürgetõbb az az igény, hogy végre itthon is meghonosodjanak ezen már rutinban alkalmazott metodikák, melyek a vírusmennyiség mérésére szolgáló módszerek mellett a vírus pathogenitását vizsgáló eljárások és az egyes gyógyszerekkel szemben rezisztens HIV mutánsok kimutatásának lehetõségeit foglalják magukba. Ezek nélkül ma már nehéz értékelni az egyes antiretrovirális gyógyszer-kombinációk hatékonyságát.

Ezúton is szeretném kifejezni a Hoffmann La Roche Hungary Kft.-nek, hogy anyagi támogatása lehetõvé tette a konferencián való részvételemet.

Beszámoló a 2. nemzetközi "HIV fertőzés gyógyszeres kezelése" c. konferenciáról, Glasgow, 1994. november 18-22.

Cikk: Dr. Bánhegyi Dénes - Szt. László Kórház

Második alkalommal került megrendezésre az a konferencia, melyre a világ minden tájáról hívtak meg a klinikai vizsgálatokban érdekelt kutatókat, hogy lehetõséget nyújtsanak a HIV betegség kezelése jelenlegi stratégiáinak áttekintésére, a jelenleg folyó klinikai vizsgálatok eredményeinek megismerésére, valamint az eljövendõ klinikai kutatási elképzelések megvitatására. A konferencia egyben kiváló lehetõséget kínált a személyes, baráti megbeszélésekre. A konferencia külön elõnye volt, hogy csak egy plenáris szekcióban zajlott, 68, részben összefoglaló, részben elõadás, valamint 131 poszter formájában. Ez a "limitált" ismeret mennyiség lehetõvé tette, hogy a konferencia végig követhetõ volt, és nem kényszerültem a választás sokszor fájdalmas tényére. A konferencia anyaga lényegében két fõ téma köré csoportosult, az elsõ és nagyobb rész az antiretrovirális kezeléssel foglalkozott, a második az opportunista fertõzésekkel és daganatokkal. Az antiretrovirális kezelés rendkívül izgalmas kérdéseket tárgyalt, melyek közül csak néhányat emelnék ki. Mikor, mivel, meddig kezdjük a kezelést?

Monoterápia vagy kombinációs (multidrog) kezelés legyen-e a választás? Milyen klinikai, immunológiai, laboratóriumi vizsgálatok állnak rendelkezésre a hatékonyság mérésére, az egyes markereknek mi az értéke, mennyire megbízhatók? Ez külön hangsúlyt kapott az egyes virológiai markerek értékelésénél, úgymint, plazma HIV-RNS mennyiség, HIV burden DNS mennyiség, HIV cytopatogenitás, HIV cytotropizmus, és a gyógyszer rezisztens HIV-mutánsok mérése. A már korábban is ismert nukleozid (N) és non-nukleozid (NN) reverz transzkriptáz inhibitorok (RT) mellett, mint a ZDV, a DDI, a DDC illetve a nevirapine, ateverdine, TIBO vegyületek, stb. külön hangsúlyt kaptak a proteáz inhibitorok (PL), mint a saquinavir. De természetesen újabb NRTI-krõl 3TC, d4T is beszámoltak. Külön hangsúlyt kapott az egyes vegyületek toxicitásának, és a "meddig érdemes antiretrovirális kezelést alkalmazni" kérdése. Ez annál is izgalmasabb, mivel az AIDS végstádiumában a betegek jelentõs mennyiségû gyógyszer szedésére kényszerülnek az opportunista fertõzések gyógyítására, illetve másodlagos megelõzésére. Ezzel kapcsolatban a gyógyszer interakciókkal kapcsolatos megfigyelések is új adatokat szolgáltattak. A károsodott immunrendszer helyreállítására, az immunmodulációra vonatkozó elõadások újabb színfoltot jelentettek, azonban a résztvevõk véleménye szerint csak a hosszabbtávú eredmények dönthetik el ennek az irányzatnak a létjogosultságát. Elsõsorban a svéd adatok reményt nyújtottak a korai terápiás vakcináció hasznosságára vonatkozóan, azonban kiterjedt alkalmazására még szintén várnunk kell. A preventív vakcinák területén lényeges továbblépés nem történt. Az opportunista betegségek kezelésére vonatkozóan néhány fertõzés kezelésénél, ismerve annak korlátait, lényegében "klasszikus" sémák alakultak ki. A részvevõk többsége egyetértett azzal, hogy ezen betegségek megelõzése, kezelése jelentõsen javítja a betegek túlélését és fõleg életminõségük javulását. Külön szekció foglalkozott az orális ganciclovir hatékonyságával. Az egyre fontosabb Mycobacterium avium complex fertõzés kezelése területén elsõsorban a DOX-SL készítménnyel elért eredmények voltak imponálóak. A konferenciára jellemzõ volt a résztvevõk rendkívüli aktivitása, melyet jól mutattak az egyes elõadásokat követõ parázs viták is. Néhány interaktív szekcióban azonban kiderült, hogy a résztvevõk többsége, beleértve az amerikai, ausztrál klinikusokat is, inkább konzervatív nézeteket vall. Hasznos megbeszéléseket sikerült folytatnom a már folyamatban lévõ klinikai vizsgálataink felgyorsítása, elindítása, valamint a további, még csak a tervezés stádiumában lévõ klinikai triálokban való részvételek tárgyában. Ezen vizsgálatok mindegyike európai központok bevonásával folyó fázis 3 vizsgálat.

Végezetül ezúton is szeretném megköszönni a szervezõknek a meghívást, és külön köszönöm a Hoffmann-La Roche Budapest-nek az anyagi támogatását, mely lehetõvé tette a kongresszuson való részvételemet..

Beszámoló az Európai Mikrobiológus Társaságok Szövetsége (FEMS) 1995. évi isztanbuli kongresszusáról

Cikk: Dr. Tarján Vera -(OHVII, HIV Immunológiai Laboratórium)

Az FEMS 1995 júliusában, Isztambulban tartotta soros szimpóziumát a "Vírus-betegségek diagnózisának újabb módszerei" címmel. A megvitatásra kerülõ elõadásokat és posztereket az alábbi témakörökbe sorolták:

A. A vírus-betegségek diagnózisa

1.Vírus antigén kimutatás
2.Ellenanyag kimutatás
3.Amplifikációs módszerek
4."In situ" és "post mortem" diagnózis
5.Szintetikus peptidek és bioszenzor technológia felhasználása a vírusdiagnosztikában 6.Nukleinsav analízisen alapuló molekuláris epidemiológia

B. Vírusbetegségek diagnózisa "speciális beteganyag"-nál

1.Kongenitális és perinatális vírusinfekciók
2.Sérült immunrendszerû betegek vírusfertõzéseinek diagnózisa

C. Diagnosztikus kitek és reagensek értékelése

D. Különbözõ vírusbetegségek diagnózisa

1.Légúti fertõzést okozó vírusok
2.Hepatitisek
3.Retrovírus fertõzések
4.Hantaan vírusok
5.Vírusos gastroenteritis
6.Rabies

Az elsõsorban a retrovirusokkal, ill. a HIV-vel foglalkozó elõadások közül kiemelkedett a finn P.O.Leinikki és mtsai molekuláris epidemiológiai tárgyú elõadása.

A szerzõk kidolgoztak egy viszonylag egyszerû módszert a HIV-1 vírusok genetikai szubtípus meghatározására és ezzel a finn HIV fertõzöttekben cirkuláló vírustörzseket analizálták. A törzsek harmada nem tartozott a B szubtípusba, közülük 11 C szubtípusnak bizonyult. B szubtípusú törzseket elsõsorban homoszexuálisokból mutattak ki, külön alcsoportként azonosíthatóak az intravénás drogfogyasztókból izolált törzsek.

A Thaiföldrõl importált fertõzésbõl származó törzsek a Thai A/E referenciatörzsekkel voltak azonosíthatóak. A szubtipus eloszlás jól korrelált a betegektõl származó háttérinformációkkal. A szubtipus besorolás hasznos molekuláris epidemiológiai szempontból, de a pathogenezis megértésében és a prevenciós stratégia kidolgozásában is segíthet.

Egymástól függetlenül két munkacsoport (Schüpbach, J., Svájc és Heneine, W., USA) is ismertetett szérumból vagy plazmából kiinduló érzékeny, kvantitatív reverz transzkriptáz enzim kimutatási módszert PERT (product enhanced reverse transcriptase), ill. AMP-RT néven. Remélhetõleg a közeljövõben sikerül a svájci módszert átvenni, ami mind a diagnózis felállításában, mind a kutatás különbözõ területein nagy lépést jelentene elõre.

Több teszt-összehasonlító elõadás is szerepelt a programban, pl.: a román A. Benzonana 470 válogatott szérumminta vizsgálati eredményeinek birtokában hasonlította össze az Abbott IMx HIV 1/2, a Biomerieux VIDAS HIV 1+2 és az Organon Teknika HIV Uniform II. tesztek érzékenységét és specificitását.

Az olasz Sorin cég képviseletében V. Benanzio és munkatársai a cég újonnan kifejlesztett és régebbi HIV ellenanyag detektáló, indirekt EIA tesztjeit hasonlította össze három különbözõ gyártmányú kettõs antigén szendvics elven mûködõ harmadik generációs teszttel, több, a Boston Biomedica Inc.cég által forgalmazott szerokonverziós és érzékenységi panelen, hígítási sorokon, és random véradó donorok mintáin.

Indiai kollégák donor vérminták poolozásával jelentõsen csökkentették (66%) a HIV szûrés költségeit. (Újra és újra visszatérõ téma a donor vérminták poolozása mint költségkímélõ lehetõség, legutóbb McMahon,E.J. és munkatársai írtak errõl a Vox Sang.1995:,68 kötetében). Szintén indiai munkacsoport hasonlította össze párhuzamosan levett vér- és nyálminták HIV ellenanyag vizsgálati eredményeit, ennek alapján a nyálmintát és tesztet megbízható szûrõmódszernek tartják. Thyagarajan S.P. 1992-94 között 137 intravénás drogfogyasztó HBV, HCV és HIV ellenanyag szûrését végezte el. A fenti populáció 18,5%-a HBsAg, 3,6%-a HIV Ig és 57,0%-a HCV Ig pozitív volt.

Fontos elõadást tartott Süpbach J. (Svájc) a kereskedelmi forgalomban lévõ HIV tesztek országán belüli engedélyeztetésének szempontjairól. A vizsgálatokat a gyártó és a felhasználó szempontjait egyaránt figyelembe vevõ kritériumok alapján végzik, hogy az értékelést követõen tárgyilagos és elfogulatlan véleményt alakíthassanak ki. (Hasonló módon végezzük az OHVII HIV Immunológiai Diagnosztikai Laboratóriumában az újonnan forgalmazni kívánt HIV tesztek vizsgálatait).

Fenti szerzõ újszülöttkori HIV fertõzések érzékeny, megbízható és megfizethetõ (a PCR-rel összehasonlítva) diagnózisára ajánlja a hõ-közvetítette immunkomplex disszociációt követõ p24 antigén tesztet, rövidítve HD-Ag. Az immunkomplex képzõdés a HIV vírusfertõzésekben az antigén kimutathatóságát negatívan befolyásolja. Az immunkomplex szétválasztásának egyik módszere a hõdenaturáció. A denaturációt követõ neutralizáció után mérték három különbözõ teszten a szabad p24 antigént. Eredményeik szerint a vizsgált tesztek érzékenysége sorrendben a következõ volt: DuPont, Coulter, Abbott. Összesen 321 gyermek (0-127 hónapos, átlagéletkor 7,5 hónap) vérmintáját vizsgálták provírus DNS PCR módszerrel, fenti minták közül 105-öt RNS PCR-rel is.

Mind a 68 provirus DNS-pozitív és mind a 26 RNS-pozitív minta HD-Ag tesztje is pozitív volt. A 252 provirus DNS PCR-negatív minta közül 236 negatív volt HD-Ag-re is, egyik pozitív minta a neutralizációt követõen negatív lett. 15 minta határeset volt (cut off érték közelében), közülük 12 a neutralizációt követõen negatív eredményt adott, 3 pozitív minta további vizsgálata illetve a páciensek nyomonkövetése folyamatban van. A fenti eredmények szerint a HD-Ag kimutatás érzékenysége megegyezett a DNS és RNS PCR módszerekével, ugyanakkor a HD-Ag kvantitatív, viszonylag olcsó és a fertõzött gyermekek nyomonkövetésére is használható.

A hazai színeket Gyuris Ágnes, Segesdi Judit, Minárovits János, Földes István, Jelenik Zsuzsanna, OKI Mikrobiológiai Kutató Csoport, Szent László Kórház:"HIV fertõzöttség bizonyítása 6 hónapos csecsemõ esetében, különbözõ módszerek felhasználásával." és Tarján Veronika, Újhelyi Eszter, Kellner Róbert, Gyuris Ágnes, Mihály Ilona, Füst György, OHVII, OKI, Bajai Vértranszfúziós Állomás, Szent László Kórház:" HIV verifikáció nehézségei EBV fertõzött betegnél." címû munkái képviselték.

Egy attenuált majom immundeficiencia vírus védelmet nyújt macacus majmokban a vírus-fertõzött sejtekkel való infekcióval szemben

Cikk: Almond N. és mtsai - Lancet, 345, 1342, 1995.

A macacus majmok simian immundeficiencia vírussal (SIV) való fertõzése az emberi HIV-infekció modelljének tekinthetõ. Ebben a modellben (egyetlen oltóanyag kivételével) eddig nem sikerült alegység vagy rekombináns vakcina alkalmazásával az állatokat védetté tenni majomsejtekben fenntartott SIV-vel való felülfertõzéssel szemben.

Daniel és mtsai 1992-ben közölt (Science 258, 1938) kisérletei szerint azonban egy - molekuláris biológiai módszerekkel és klonozással elõállított, a nef gén jelentés részére kiterjedõ deletiot mutató - attenuált SIV törzzsel, a SIVmac239-el való infekció megakadályozta a homológ, nem klonozott vad vírussal való felülfertõzést. Az Almond és mtsai. közleményét diszkutáló szerkesztõségi cikk (Beale, J.: Lancet 345, 1318, 1995) arról is beszámol, hogy a SIVmac239-el fertõzött 6 rhesus majom még 2,25 évvel (sõt egyes állatok több, mint 5 évvel) az infekció után is egészségesek maradt. Ezzel ellentétben a 12 nem attenuált virussal oltott állat közül 11 elpusztult SIV-fertõzésben. Az attenuált SIV törzs még 2 és negyed évvel az állatok fertõzése után is védett a homológ, ill. egy ezzel rokon SIV törzzsel való fertõzéssel szemben, az ebben a kisérletsorozatban fertõzött mind a 4 kontroll állat viszont 36 héten belül elpusztult.

Almond és mtsai. hasonló megközelitést választottak és hasonló eredményeket is kaptak. Ök cynomolgus macacus majmokban végezték kisérleteiket, két molekuláris biológiai módszerekkel elõállított SIV klont, a J5 ill. C8 j. törzseket használva. Mindkét törzs krónikus infekciót hoz létre a cynomolgus majmokban, de az általuk elõidézett fertõzés lefolyása igen különbözõ. A C8 attenuált SIV törzsként viselkedik: már két héttel az infekció után is 10-100-szor alacsonyabb a SIV fertõzött sejtek száma a J5-fertõzött majmokhoz viszonyítva. 8-12 héttel az infekció után a C8 törzs már csak alkalmanként reizolálható, és az átlagos antitest titer is 10-szer alacsonyabb a C8-fertõzött majmokban a J5-fertõzõ9tt állatokhoz viszonyítva. A C8 törzzsel fertõzött állatok egyikében sem fejlõdtek ki AIDS-szerü tünetek 2 évvel az infekció után. A C8 és a J5 vírusok 7, a nef génben, ill. a SIV LTR-jén elhelyezkedõ különbséget mutatnak.

A szerzõk két kisérletsorozatot végeztek. Az elsõben 4 macacus majmot 10 000 TCID50 (50%-os szövetkultúra infektiv dózis), emberi sejtekben fenntartott C8 törzzsel oltottak. Az infekció mind a 4 állatban megeredt, alkalmanként a vírust is izolálni lehetett, és PCR-el ismételten igazolni tudták a vírus-infekció fennállását. A SIV core és env antigénjeivel szemben alacsony, 1:1000 titerben mértek ELISA-val kimutatható, és 1:100 titerben neutralizáló ellenanyagot. A C8 infekció után 39 héttel az immunizált majmokat és 4 kontroll állatot 10 medián infektiv dózis J5 vírussal fertõztek felül. Az oltáshoz macacus perifériás vér mononuclearis sejtekben termelt sejtmentes J5 vírust használtak. Mind a 4 kontroll állatban a J5 vírus visszaizolálható volt a fertõzés után, és az erre a törzsre jellemzõ nef szekvencia is kimutatható volt a PCR technika segítségével. Ezzel ellentétben a C8-al krónikusan fertõzött majmokból a J5 törzset sem visszaizolálni, sem PCR-el kimutatni nem sikerült. A SIV env antigénnel szemben sem volt anamnesztikus antitest válasz kimutatható, míg a J5-el oltott kontroll állatokban a fertõzés után 8 héttel legalább 10-szeres antitest titer növekedés következett be.

A második kisérletsorozatban is négy, C8-al elõzetesen megfertõzött és 4 kontroll cynomolgus majmot használtak. A C8 infekció után 49 héttel az állatokat SIV-fertõzött sejtekkel oltottak, melyeket egy J82 j. SIV törzzsel fertõzött majom lépsejtjeibõl állítottak elõ. E kisérletben is minden kontroll állat megfertõzõdött. Két héttel az infekció után a perifériás vér mononuclearis sejtjeinek 0,5-1 %-ában lehetett a SIV-et kimutatni. Ezzel ellentétben, a krónikusan C8-al fertõzött állatokban a J82 törzs nem volt kimutatható és anamnesztikus antitest választ sem észleltek. Ez a kisérletsorozat az elsõ bizonyíték arra nézve, hogy a vírusfertõzött sejtekkel való SIV-fertõzés ellen is védetté lehet majmokat tenni.

Megbeszélés
Daniel és mtsai. 1992-es és Almond és mtsai. jelen cikkben leírt eredményei is azt mutatják, hogy élõ attenuált SIV-vel hatékony védõhatást lehet elérni a nem-klonozott "vad" SIV vírussal szemben. Szerzõk azonban úgy vélik, hogy egy élõ attenuált HIV vakcína alkalmazása emberben igen komoly biztonsági problémákat vetne fel. A nef gén pontos funkciója in vivo máig sem ismert, ennek hiányában pedig nehéz megitélni az attenuált vakcína stabilitását, és kizárni a "visszavadulás" esélyét. (A szerkesztõségi cikk egy olyan kisérleti eredményt ismertet, amely szerint a C8 in vivo valóban revertálódhat J5-é és betegséget idézhet elõ.)

Ezt figyelembe véve, emberben sokkal reálisabbank tünik a szerzõk által javasolt másik megközelités alkalmazása. E szerint tisztázni kell azt, hogy az élõ attenuált vakcina modellen milyen mechanizmusok biztosítják azt, hogy az állatok védetté válnak a sejtmentes vírussal, sõt a vírus-fertõzött sejtekkel való felülfertõzéssel szemben is. Nem valószínü, hogy ez a védõhatás ellenanyagoknak volna tulajdonítható, hiszen a C8 törzzsel krónikusan fertõzött állatokban mind az ELISA-val mérhetõ, mind a neutralizáló antitestek titere tizszer alacsonyabb volt, mint azok a titerek, melyeket olyan rekombinás vakcinával oltott állatokban mértek, melyek nem bizonyultak védettnek. Továbbá a perzisztensen fertõzött, magas neutralizáló antitest titerü macacusok vérébõl izolált antitestek passziv átvitelével nem lehetett a SIV fertõzést megakadályozni. Valószínünek látszik az is, hogy az élõ attenuált vakcína védõhatása nem az env fehérjékkel, hanem a vírus más proteinjeivel szembeni immunválasznak tulajdonítható, mivel az élõ attenuált SIV-vel fertõzött majmok védettnek bizonyultak olyan kimera vírusokkal szemben is, amelyekben a SIV env, tat és rev génjeit a HIV-1 hasonló génjeivel helyettesítették. Almond és mtsai. valószínünek tartják, hogy a celluláris immunitás felelõs a védõhatásért, noha erre közvetlen bizonyítékot saját kisérleteikben nem nyertek.

A végsõ, az emberi vakcinációra vonatkozó konklúzió, melyet szerzõk kisérleteikbõl levonnak, az, hogy elvileg lehetséges hatékony AIDS vakcina kidolgozása. Azonban biztonsági megfontolások miatt igen való-színûtlen, hogy élõ, attenuált HIV-vakcina emberben valaha is alkalmazásra kerülhet. Ha azonban megismerjük, és kevésbé kockázatos módszerrel reprodukálni tudjuk azokat a mechanizmusokat, amelyek a védõhatásért felelõsek, ez nagymértékben elõsegítheti a hatékony AIDS-vakcínák

kifejlesztését.

Egy új, az O szubtípustól különböző HIV-1 variáns elleni atipusos szerológiai profil

Cikk: Cohen, J.H.M. és mtsai - Lancet, 345, 857, 1995.

A HIV-1-nek idáig 8 szubtípusát ismerték meg, ezek egyike a többi szubtípusától erősen különböző O (outlier) szubtípus. A cikk francia szerzői egy tünetmentes HIV-fertőzött zaire-i nő szérumában atípusos szerológiai eredményeket kaptak. Bár a szérum pozitív eredményt adott számos HIV-1 ELISA teszthen és a HIV-1 Western blot-tal is, nem reagált egy olyan, env-peptid antigénnelet alkalmazó teszthen (PEPTILAV), melyet a HIV-1 és a HIV-2 fertőzés megkülönböztetésére fejlesztettek ki.

A festi eredmények alapján felmerült a HIV-1 O szubtípussal való infekció gyanúja. Ezért a beteg szérumát megtizsgálták olyan HIV-1 gp120 V3-kacs peptidekkel szemben is, melyek a különböző, kiterjt az O szubtípusu törzsekenek felelnek meg. Egyik peptiddel szemben sem észlelnek pozitív reakciót, egyetlen afrikai eredetű, MAL-al jelzett törzs kivételével.

Ezután PCR reakció segítségével összehasonlították a betegben jelenlévő, MAD-nak jelölt törzs gp120 kacsának él. a gp41 immundomináns régiójának aminosav szekvenciáját más ismert HIV törzsekével. A MAD törzs gp120 fehérjéje V3 kacsának szerkezete jelentősen különbözött a HIV-es általánosan jellemző (konzenzus) aminosav szekvenciától. Bár ez a különbség nem volt olyan nagy mértékű, mint az O szubtípus esetében, de megállapítható volt, hogy a MAD törzs gp120 V3 kacsának szerkezete egyetlen eddig vizsgált HIV-1 törzsével sem azonos. A HIV-1 esetében csak néhány aminosav esetében észlelnek változást a konzenzus szekvenciákhoz képest, azonban már 4 aminosavban bekövetkező változás elég volt ahhoz, hogy a MAD törzzsel fertőzött beteg szérruma a többi törzs gp41 peptidjével ne reagáljon.

A HIV szerológiai szűrővizsgálatokra használt teszttek továbbfejlesztésekor arra törekedtek, hogy azál-pozitív reakciók gyakoriságát csökkentsék, megtartva ugyanakkor a korábbi teszttek érzékenységét. Ennek a célnak az elérésére a HIV-1 env fehérjéinek néhány olyan peptidjét alkalmazták állásban, melyek valamennyi vizsgált HIV-1 törzsben előfordulnak (konzenzus peptidek). Az O szubtípus felfedezése azonban kétségessé tette ezt a megközelítést, mivel az O szubtípusu törzsekkel fertőzöttek szérumai a peptid teszttel egy részében ál-negatív eredményt adtak. Hasonló ál-negatív reakciók fordultak most elő a MAD törzs esetében, noha e törzs gp120 és gp41 régiói csak kismértékben különböztek a konzenzus szekvenciáktól.

A szerzők konklúziója: az eddig már karakterizált HIV-1 törzsek néhány peptidje keverékének antigénként való alkalmazása a szűrővizsgálati teszteknen előégtelen lehet a még nem karakterizált variánsokkal szembeni ál-negatív eredmények elkerülésére. Megfelelőbb megoldásnak kínálkozik a több epitopot tartalmazó rekombináns fehérjék vagy a még többféle peptidet tartalmazó keverékek alkalmazása.

Először készült CD egy Nemzetközi AIDS Konferenciáról (Yokohama, 1994)

Cikk: AIDS Weekly - September 12, 1994, p.2.

A Japánban tartott X. Nemzetközi AIDS Konferenciáról a C.W. Henderson Kiadó egy olyan CD lemezt készített, mely tartalmazza a konferencia több, mint 3300 összefoglalóját, valamint a legtöbb résztvevő teljes címét, telefon és fax-számát A fő témakörök : az AIDS gyógyszeres kezelése kapcsán elért eredmények, a tuberculosis, a vérek biztonságossága, a kórház hygiene és a kórházi fertőzések csökkentésére irányuló rendszabályok, a génterápia, az epidemiológia, a gyógyszerrezisztencia, a vakcina-kérdés, az AIDS-szel kapcsolatos malignus tumorok, a kormányzati szerepe, egyetemi kutatás, stb.

Különösen hasznosnak teszi a lemezt az, hogy a yokohamai konferencia összefoglalót tartalmazó könyv nem tartalmaz tárgymutatót, viszont a CD lemezen részletes index található, mely alapján a keresett témát tárgyaló absztraktok könnyen kikereshetők. A CD ára 295 UDS dollár.

A CD lemezek kétféle olyan változata is készült, amely számítógépre installálható, az egyik DOS, a másik pedig Windows alatt futtatható.

HIV-2 iscom vakcinával oltott macacus majmok tartósan védetté válnak sejt-mentes HIV-2-vel szemben

Cikk: Putkonen P. és mtsai - J.AIDS l994, 7,. 55l.

Az eddig végzett HIV-vakcina kísérletek problematikus eredményei (l. AH 8/3 és 8/4) egyértelműen szükségessé teszik új típusú oltóanyagok kifejlesztését. Az erre irányuló vizsgálatok során változtatják a vakcina antigén-összetételét és új adjuvánsokat próbálnak ki. Az állatkísérletes vizsgálatok eredményei (kellő kritikával kezelve ezeket) lényegesek lehetnek a HIV-oltóanyagok új generációjának megítélésében. Szerzők HIV-2 vakcinával immunizáltak cynomolgus majmokat (HIV-l-el ezek az állatok nem fertőzhetők). A vakcinákban kétféle antigént alkalmaztak:

a) tisztított, detergenssel kezelt teljes HIV-2 SBL-6669 vírusokat és
b) a HIV-2 SBL-6669 törzse gp125 v3 régiójának egyes olyan részeit reprezentáló peptideket, melyek korábbi vizsgálatok szerint magas titerű neutralizáló antitesteket és erős ADCC aktivitást indukáltak.
Minden fajta antigénet un. iscom (immunostimuláló komplex) formájában használtak. A desztillált teljes vírust Quil-A-val keverték össze és a keverékből alakultak ki az immunstimuláló complexek. A peptideket kémiai úton conjugálták az iscomokhoz. Négy cynomolgus majmot immunizáltak előzőtt teljes vírus iscom oltóanyaggal, összesen 5 alkalommal l6 hónap alatt. A l8. és a 20. hónapban mind a 4 állat v3 peptiddekkel conjugált iscom-mal lett immunizálva. Az utolsó oltást követően a 4 oltott állatot és kontrollként 4 nem immunizált állatot cynomolgus majmokban fertőztett, l0 majom infekciós dózis (MID50) HIV-2 SBL-6669-el fertőzték meg. Mind a 4 kontroll állat megfertőződött, a 4 oltott majomból azonban 3 védettnek bizonyult. Ismételten ezen lehetett beállítani vírust izolálni, PCR-el HIV-2 DNS-t kimutatni, és vérükkel, ill. nyirokcsomó sejtjeikkel nem lehetett a HIV-2 infekciót más cynomolgus majmokra átvinni. A három állat közül egyiben a dominánsló HIV-2 antigén-determináns ellen anamnesztikus antitest választ lehetett észlelni, ami arra utalt, hogy ebben az állatban átmeneti vírusreplikáció ment végbe. Az első próba után l2, l5 és l8 hónappal ismételten ellenőrzték a fertőződést, ez a három állat azonban továbbra is ellenállónak bizonyult a HIV-2 infekció iránt. Az eredmények arra mutatnak, hogy a szerzők által alkalmazott vakcinával tartós védettség érhető el, a sejt-mentes HIV-2-vel szemben cynomolgus majmokban. Ezek a megfigyelések esetleg felhasználhatók

lehetnek az emberi HIV-l oltóanyagok tervezésénél is.

HIV-AIDS Magyarország, 1995. június 30.

Cikk: (Epiinfo, 2/28, 1995.VII.21.)

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

ah0903061.jpg

http://www.aidsinfo.hu/sites/default/files/ah0903061.jpg

Bejelentett AIDS betegek megoszlása a megbetegedés éve és nemek szerint

ah0903062.jpg

http://www.aidsinfo.hu/sites/default/files/ah0903062.jpg

HIV-átvitel egy dialízis központban

Cikk: Velandia, M. és mtsai - Lancet, 345, 1417, 1995

1995 augusztusában 3, ugyanabban a kolumbiai dialízis központban kezelt beteget HIV-szeropozitívnak találtak. Ennek alapján szerzők járványtani vizsgálatokat kezdtek. Retrospektív megvizsgálták HIV-ellenanyagok jelenlétére minden 1988 óta levett és fagyasztva tárolt szérummintát. Minden dializált betegtől 3 havonta történik ilyen minta vétele HBsAg vizsgálat céljából, de rutin anti-HIV teszret nem végeztek. 1988 januárja és 1993 decembere között 86 betegtől levett 216 szérummintát vizsgáltak HIV antitest jelenlétére. 1992 januárjáig egyetlen pozitív szérummintát sem találtak. 1992-93-ban vincent 13 betegnél egyértelmű Western blot vizsgálattal is ipszoli HIV-szeropozitivitást tudtak igazolni. Három betegnél bizonytalan volt a vizsgálat eredménye, a többi beteg valamennyi széruma szeronegatívnak bizonyult. A 13 szeropozitív beteg közül 10-nél szerokonverzió a vizsgálati időszak, tehát, 1992 január és 1993 december között következett be, közülük is 9-nél 1992 május és okt.ber között. HIV-szeropozitívitás csak a kritikus hemodializáns leveleket (13/23, 57%) volt eszlelhető, a peritoneális dialízisnel, vagy csak rövid ideji dialízisnel kezelt 12 beteg közül egynél sem.

Szignifikáns összefüggést találtak a szerokonverziók bekövetkezése, és annak az új betegnek a dialízis központban való kezelésének kezdete között, akit eleinket találtak szeropozitívnak. Azt is igazolták, hogy a központban súlyosan megsértették a sterilizálási előírásokat: a különböző betegek vénájába került tűket mosás után ugyanabba a konténerbe helyezték. A dezinficiálást bennalkoholum klorid ,16%-os oldatával végezték, bár a szert tartalmazó edény cimkéjén 1%-os oldat használata volt előírva. Az oldatot csak hetenként egyszer cserélték.

Bár a bennalkoholum kloridnak már a 0,05%-os oldatával kimutatták, hogy a HIV-et inaktiválja, ugyanannak az oldatnak egy hétig való használata a kritikus érték alá csökkenthette a szer hatékonyságát. Így lehetővé vált a HIV átkerülése az egyik beteg kezeléséhez használt tűről a másik beteg dializisnél használtra. E mellett a magyarázat mellett szól az is, hogy az a HBsAg pozitív beteg, akinek az esetében a dializisnél használt tűt külön kezelték, nem fertőződött meg HIV-vel, míg egy másik HBsAg pozitív beteg, akinek a tűjét együtt kezelték a többi betegével, igen. Négy szerokonverziót betegtől izolált törzs DNS szekvenálásával azt is bizonyították, hogy a betegek törzsei hasonlóak voltak egymáshoz, de különböztek az ugyanabban a városban más HIV-fertőzöttektől izolált törzsektől.

Más országokból, pl. Argentinából is jelentettek már HIV-átvitelt hemodializis központból, az USA-ban azonban ez eddig nem fordult elő. Ugyanakkor a HIV-szeropozitív betegeket is kezelő dialízis központok száma fokozatosan emelkedik: 1985-ben az USA-ban a központok 11%-a (134/1254), 1991-ben már 29%-sk (601/2046) kezelt HIV-fertőzött beteget. Ez a tény, a cikkben közölt és korábbi hasonló adatokkal együtt felhívja a figyelmet a fertőzés átvitelének megakadályozására szolgáló

óvórendszabályok szigorú betartásának fontosságára

Különböző envelope szubtípusu HIV-1 törzsekkel való kettős fertőzés emberben

Cikk: Artenstein A.W. és mtsai. - J.Infect.Dis.171, 805, 1995. (AIDS Weekly, May 8, 1995, p.2)

A washingtoni Walter Reed Katonai Kutatóintézet munkatársai elsőként bizonyították, hogy emberben lehetséges két különböző szubtípusu HIV-1 törzssel való egyittes infekció. Ez a megfigyelés arra mutat, hogy az egyik szubtípusu törzssel szemben kifejlődő antivirális immunitás nem nyújt teljes védőhatást egy másik szubtípusu törzssel szemben.

Szerzők vizsgálataikat Thailáldán végezték, ahol a HIV-1 járványért elsősorban két env szubtípus, a B és az E felelős. Thailáldi HIV-1 szeropozitívrek vérmintáit vizsgálták PCR és szerológiai tipizálás segítségével. Két olyan egyént találtak, akik egyedejűleg B és E env szubtípusu törzset is hordoztak. A kettős fertőzés tényét szubtípus specifikus próbákkal való kolónia-hibridizációval ill. a gp120 egy fragmentuma nukleotid szekvencia analizisével is megerősítették. Továbbá az egyik kettősen fertőzött egyén vérből mindkét szubtípusu törzset sikerült egyidejűleg izolálniuk.

Természetesen az eddig ismelt kis esetszám nem teszi lehetővé, hogy a kettős fertőzésnek a HIV-1 infekció lefolyására gyakorolt hatását megítéljék, ehhez további, nagyobb számu fertőzöttön végzett vizsgálatok szükségesek. A kettős fertőzés lehetőségének bizonyítása azonban igen lényeges a HIV-1 oltóanyag fejlesztése szempontjából, annál is inkább, mert a feltámert új HIV-1 szubtípusok száma folyamatosan nő. Az az egyik szubtípusnal való fertőzés nem véd egy másik szubtípusu HIV-1 törzssel

való infekcióval szemben, akkor felvétlenül polivalens vakcinára lesz szükség a globális AIDS járvány elleni küzdelemben - írják a cikk szerzői.

Magyarországi HIV/AIDS statisztikák

Cikk:
Bejelentett AIDS esetek MAGYARORSZÁGON 1995. december 31-ig
(Országos Közegészségügyi Intézet)

ah0905071.jpg

http://www.aidsinfo.hu/sites/default/files/ah0905071.jpg

DETEKTÁLT HIV-SZEROPOZITÍV SZEMÉLYEK MAGYAR- ORSZÁGON 1995. DECEMBER 31-IG
(Országos Közegészségügyi Intézet)

ah0905072.jpg

http://www.aidsinfo.hu/sites/default/files/ah0905072.jpg

*ANGLIA: 2, ANGOLA: 2, ARGENTINA: 1, AUSZTRIA: 2, BELARUSZ: 1, BRAZILIA: 1, DÉL-AFRIKAI KÖZT.: 1, ETIÓPIA: 5, GÁNA: 2, HORVÁTORSZ.: 1, JUGOSZLÁVIA: 3, KAMBODZSA: 1, KAMERUN: 1, KUBA: 1, LENGYELORSZÁG: 1, LIBANON: 2, LIBIA: 2, MEXIKO: 1, MOZAMBIK: 1, NAMIBIA: 4, NIGÉRIA: 1, NSZK: 6, OLASZORSZ.: 1, ROMÁNIA: 33, RUANDA, 1, SPANYOLORSZ.: 1, SVÁJC: 2, SVÉDO.: 1, SWAZIFÖLD: 1, SZLOVÁKIA: 1, SZOMÁLIA: 1, TANZÁNIA: 3, USA: 10, ZAMBIA: 5, ZIMBABVE: 1, ISMERETLEN: 1

Megnőhet-e az 1-es típusú humán immundeficiencia vírus replikáció a szeropozitiv betegek vérében

influenza vakcináció után?

Cikk: O'Brien W.A. és mtsai - Blood, 86, 1082, 1995

A HIV fertõzés átlagosan 10 évig tartó tünetmentes idõ-szakában is aktív vírus szaporodás folyik a fertõzöttek szervezetében. A vérplazmában és a CD4+ sejtekben mérhetõ magas HIV-I-RNS szint elõrejelzi a betegség gyors progresszióját. Nem tudjuk azonban ma sem pontosan, hogy a szervezetben lévõ HIV-1 mennyiségét milyen tényezõk szabá-lyozzák.

Az egyik olyan folyamat, amely a vírusmennyiség növekedéséhez vezethet, az immunrendszer aktivációja. Ezzel kap-csolatban számos in vitro kísérletet végeztek, a betegekben végzett vizsgálatok száma azonban igen kevés. Az immunrend-szer aktiválódása és HIV replikáció közötti kapcsolat tanul-mányozása céljából ezért szerzõk influenza vakcináció után határozták meg a HIV-mennyiség változásait HIV-fertõzöttek vérében. Mivel a HIV-betegekben nagyobb az elhúzódó és sú-lyos influenza infekció kockázata, indikált náluk az éves influenza vakcináció elvégzése.

A 34 HIV-szeropozitiv beteg, akikben a vizsgálatot vé-gezték, nem szenvedett olyan betegségben, amelynek alapján az AIDS diagnózis felállítható lett volna. Többségük CD4+ sejtszáma 200/1 és 5001 között volt. A betegek maguk hatá-rozták meg, részesüljenek-e (n=20) vagy sem (n=14) influenza védõoltásban. A két csoport CD4+ sejtszáma nem különbözött szignifikánsan egymástól.

A vakcináltaktól és a nem-vakcinált kontrolloktól az oltás elõtt két alkalommal, a vakcináció napján, ill. a vé-dõoltást követõ elsõ és második héten, majd a 4.-6. héten vért vettek és kvantitatív PCR módszerrel meghatározták a mononuclearis sejtekben a HIV-1 RNS és a HIV-1 DNS mennyisé-gét. Az egész vizsgálati idõszakban egyik beteg esetében sem észleltek olyan infekciókat, amelyek az immunrendszer akti-vációjára vezethettek volna.

A HIV-1 DNS mennyiségében (egyetlen beteg kivételével) nem észleltek változást a vakcináció utáni idõszakban az ol-tás elõtti periódushoz viszonyítva. A mononuclearis sejtek HIV-1 RNS tartalmában azonban jelentõs változások következ-tek be. HIV-1 RNS-t minden beteg esetében ki tudtak mutatni legalább egy mintában. A 20 influenza vakcinával oltott be-teg mononuclearis sejtjeinek HIV-1 RNS tartalmaszignifikánsan ($p < 0,002$), 11,6 ± 5-szörösére (medián ér-ték: 2,7) nõtt, a betegek felében több, mint négyszeres emelkedés következett be. Az emelkedés a legtöbb beteg ese-tében átmeneti volt, a maximális értéket általában a vakcináció utáni elsõ-második héten észlelték, és a HIV-1 RNS szint visszatért a kiinduló értékre az utolsó vizsgálat idõszakában. Ezzel ellentétben a nem-vakcinált kontrollokban az észlelt 2,4 ± 1,6-szoros (medián: 1) emelkedés nem volt szignifikáns {p=0.24), és a 14 beteg közül csak 2-ben re-gisztráltak a négyszeresnél nagyobb HIV-1 RNS koncentráció növekedést. A PCR módszer mellett kvantitatív vírus izolá-lási módszerrel is mérték a vírus koncentrációt a betegek mononuclearis sejtjeiben, a két eljárással kapott eredmények hasonlóak voltak.

Végül tanulmányozták az influenza vakcináció, ill. a HIV-1 RNS szint változások és a HIV-betegség további lefo-lyása (AIDS kifejlõdésének gyakorisága, CD4+ sejtszám csökkenése) közötti összefüggéseket, egyértelmû következtetések levonását azonban a kapott adatok nem tettek lehetõvé.

Megbeszélés

Szerzõk eredményéi arra mutatnak, hogy a HIV-1 expresszió megnõ a vér mononuclearis sejtjeiben influenza vakcináció után. Az emelkedés azonban csak átmeneti, általá-ban nem követi tartós vírus replikáció növekedés. Az in vitro eredmények mellett (a HIV-expresszió jelentõs mértékû megnövekedése citokinek hatására krónikusan HIV-fertõzött sejtekben) néhány korábbi in vivo megfigyelés is alátá-masztja az immunaktiváció és a HIV-1 expresszió közötti kap-csolatot. hogy pl. HIV-fertõzött csimpánzokban a különbözõ vakcinák, sõt az adjuváns hatására is átmeneti emelkedést észleltek a fertõzött mononuclearis sejtek számában. Újabb vizsgálatok szerint a recurrens herpes simplex vírus fertõ-zés is nagymértékben megnöveli a HIV-expressziót a fertõzöt-tekben. A cikkben közölt adatokból nem lehet egyértelmû kö-vetkeztetést levonni arra vonatkozóan, hogy az influenza ol-tás gyorsítaná a betegség lefolyását. Az átmeneti vírus in-dukció jelentõségét más tesztekkel (különösen a HIV-1

RNS plazmában való mérésével), és hosszú távú klinikai megfigye-lések segítségével kell tovább vizsgálni. Szerzõk óvatosság-ból azt ajánlják, hogy az oltások után antiretroviralis ke-zelést kell alkalmazni a HIV-fertõzöttekben azért, hogy a potenciális vírusmennyiség növekedést kivédjék. Mivel nem lehet kizárni, hogy a HIV replikáció influenzafertõzés ha-tására is megnõ, gondosan mérlegelni kell, hogy az influenza oltás vagy az infekció lehet-e ártalmasabb a HIV-betegség lefolyására.

Nosocomialis HIV-átvitel és ennek primer prevenciója Romániában

Cikk: Apetrei C. és mtsai. - Lancet, 344, 1028, 1994.

A korábbi adatok arra mutatnak, hogy a romániai gyerekek tömeges HIV-fertõzése nosocomialis átvitelnek tulajdonítható. Ezek az adatok azonban keresztmetszeti vizsgálatokból származnak. Ezért a szerzõk egy olyan vizsgálatsorozatot indítottak 1992-ben, melynek célja a HIV prevalencia és incidencia meghatározása volt az árvák és elhagyott gyermekek nevelõotthonaiban. 2673 ilyen, Iasi környéki otthonban lakó 0-15 éves gyermeket vizsgáltak. Közülük 100 (3,74%) bizonyult szeropozitivnak. A pozitivitás koreloszlása azonban igen egyenetlen volt: míg a 962 0-4 éves gyermek közül 97 (10,1%) bizonyult szeropozitivnak, addig a 860 5-9 éves gyermek közül 2 (0,23%), a 851 vizsgált 10-15 éves gyermek közül pedig csak 1 (0,12%). A 23 otthon közül csak 6-ban fordultak elõ HIV-infekciók. 48 olyan anyát tudtak megvizsgálni, akiknek gyermeke HIV-fertõzöttnek bizonyult, valamennyit szeronegativnak találtak.

A gyermekek közötti nagy szeropozitivitási arány éles ellentétben áll a Iasi régióban élõ felnõttekben talált igen alacsony HIV-prevalenciával. 5000 kockázati csoportba tartozó (transzfúziós recipiensek, STD betegek, hemodializáltak, tbc-sek) felnõtt személy és 70 000 véradó között összesen 3 egyénben találtak verifikált HIV fertõzést, ami 0,004%-os HIV prevalenciának felel meg a felnõttek között.

A magas prevalencia mellett valószínûleg a HIV incidencia is magas volt a vizsgált nevelõotthonokban lakó gyermekek között, hiszen a 100 szeropozitivból 44 1990 után született.

Az átvitel módjára és egyúttal ennek megelõzésére a legérdekesebb adatok a követéses vizsgálatokból származtak. Az elsõ vizsgálatot követõen félévente HIV-szerológiai vizsgálatot végeztek annál a 353 gyermeknél, akik az elsõ vizsgálat során szeronegativnak bizonyultak, és annál a 243 gyermeknél, akiket az elsõ vizsgálat után vettek fel abba a 6 nevelõotthonba, ahol szeropozitivitás elõfordult. A 6 otthon közül 5-ben szigorú rendszabályokat vezettek be a nosocomialis átvitel megelõzésére: ha lehetséges volt, a gyógyszereket nem injekcióban, hanem szájon át adagolták, a mégis szükségessé váló injekciós kezeléseket egyszer használatos tûvel és fecskendõvel végezték, és egyszer használatos katétereket és szondákat alkalmaztak. A sterilizálást kémiai és mikrobiológiai módszerekkel ellenõrizték. A hatodik árvaházban ezeket az óvórendszabályokat nem vezették be. Igen jelentõs különbségeket észleltek a HIV-incidenciában az egyes otthonok között. Abban az 5 otthonban, ahol bevezették az óvórendszabályokat, új HIV-fertõzés nem fordult elõ, noha a HIV-fertõzött és a szeronegativ gyermekeket nem izolálták egymástól. Ezzel ellentétben, a hatodik, a biztonsági rendszabályokat mellõzõ otthonban, ahol összesen 60 gyermeket gondoztak, 19 új infekciót észleltek az 1991 és 1992-ben született gyermekek között. A 19 gyermek közül 6-ot már az eredeti vizsgálat során is ellenõrizték, ekkor szeronegativak voltak, a szerokonverzió a követési idõszak során következett be, a többi 13 gyermek pedig az elsõ vizsgálat elvégzése után érkezett az otthonba.

Ezek az adatok egyértelmûen megerõsítik, hogy Romániában a gyermekek között észlelt HIV járvány elsõsorban a nosocomialis terjedésnek tulajdonítható. Az adatok ugyanakkor azt is bizonyítják, hogy megfelelõ rendszabályok alkalmazásával a HIV terjedése hatékonyan megelõzhetõ még akkor is, ha a HIV-fertõzött és nem fertõzött gyermekek együtt élnek.

Szerzett immunhiányos szindróma HIV-fertőzés nélkül: epidemiológia és klinikai kimenetel Olaszországban

Cikk: Rezza G. és mtsai - Brit.Med.L. 311, 785, 1995.

1989-ben számoltak be elõször olyan szerzett immunhiányos szindrómában szenvedõ betegekrõl, akiknek a CD4+ sejtek depletiója nem járt együtt HIV-fertõzéssel. Szerzõk célja e betegség olaszországi prevalenci-ájának és kimenetelének tisztázása volt.

Levelet küldtek minden olyan orvos, elsõsorban klinikai immunológusok és infektológusok részére, akiknél gyakran jelentkeznek immunhiányos betegek. (Az AIDS-esek legnagyobb részét is ezek az orvosok jelentik be). Ebben arra kérték õket, hogy egy standardizált kérdõív segítségével jelentsék minden olyan esetüket, amelynek az alábbi kritériumoknak megfelelnek: a) egy vagy több, súlyos immunszuppresszióra utaló megbetegedés, b) 300/m l-nél alacsonyabb abszolút CD4+ sejtszám, ill. 20%-nál kevesebb CD4+ százalékarány, c) az immunszuppresszió ismert oka nem áll fenn és d) legalább egy ELISA és egy kiegészítõ tesztben kapott negatív HIV-szerológiai eredmény.

1993 januárja és 1994 júniusa között összesen 13 esetet jelentettek be egész Olaszországból. Ezek közül kettõt azonnal kizártak a vizsgálatból, mert nem feleltek meg a fenti kritériumoknak, egyet pedig azért, mert a betegnél rövid idõ alatt sarcoidosis fejlõdött ki. Így összesen 10 esetet (7 férfi, 3 nõ) analizáltak, a betegek életkora 38 és 59 év között volt.
A szerzett immunhiány diagnózist leggyakrabban opportunista fertõzések alapján állították fel, 3 betegben 1, 7-ben több indikátor betegséget is találtak. 4 betegben diagnosztizálták oesophagus vagy oralis candidiasist, 2-2-ben pedig herpes simplex vagy disszeminált cytomegalovirus infekciót.

Egyik beteg sem volt intravénás kábítószerezõ, amely pedig a HIV-fertõzés leggyakoribb oka Olaszországban. Egyéb rizikófaktorokról is csak egy beteg számolt be, egy másik pedig Etiópiából érkezett Olaszországba. Nyolc betegnek volt rendszeres szexuális partnere, közülük négyet vizsgáltak meg, és mind a 4 HIV-szeronegativnak bizonyult. Egyik beteg szérumában sem lehetett HIV-antitestet, vagy HIV-1 p24 antigént kimutatni. 5 esetben virustenyésztés, ill. PCR reakció segítségével is megpróbálták a HIV jelenlétét igazolni, azonban az eredmény minden esetben negatív volt.

A 6-66 hónapos követési idõ (medián érték: 31,5 hónap) alatt négy beteg halt meg.(Az aránylag hosszú követési idõ azzal magyarázható, hogy a 10 eset közül 5-öt még a szisztematikus vizsgálat megindítása elõtt bejelentettek). A halálok: opportunista infekciók: (2 beteg), ill. lymphoma és stroke. A túlélési idõ medián értéke 50 hónap volt. A 6 túlélõ közül csak 1-ben észlelték a CD4+ sejtszám további jelentõs mértékû csökkenését.

Az eredmények azt igazolják, hogy a HIV-fertõzésre vissza nem vezethetõ szerzett immunhiányos szindróma Olaszországban igen ritka. Mivel az esetek sporadikusan fordultak elõ, nagy valószínûséggel nem ugyanaz a fertõzõ ágens idézte elõ ezeket a megbetegedéseket. A betegek tovább éltek, mint a HIV-fertõzéssel asszociált AIDS-esek, akiknek túlélési ideje átlagosan 15 hónap Olaszországban. Szerzõk szerint további vizsgálatok szükségesek a HIV-infekcióra vissza nem vezethetõ szerzett

immunhiányos szindróma klinikai jellemzõinek tisztázására.

Új módszerek a HIV direkt kimutatására vérplazmában

Cikk: Dr. Ujhelyi Eszter (OHVII, Budapest)

A HIV fertõzés igazolása még ma is elsõsorban a specifikus ellenanyagok kimutatásán alapul. Ez azzal magyarázható, hogy a szerokonverzió után, a betegség egész idõtartama során ezek az antitestek jelen vannak, míg szabad vírus antigén csak a szerokonverzió elõtt igen rövid ideig, néhány napig, és a betegség elõrehaladott stádiumában mutatható ki. Az AIDS kutatás eredményei és az anti-HIV terápia igényei azonban nyilvánvalóvá tették, hogy szükség van a HIV vírus közvetlen kimutatására és mennyiségének meghatározására is a betegek vérében. Ennek indokai a következõk lehetnek:

a) Az új antivirális szerek kipróbálását rendkívüli mértékben meggyorsíthatja az, ha e szerek hatékonyságát nem csak a klinikai paraméterek (a CD4+ sejtszám alakulása, az AIDS kifejlõdése, az AIDS okozta halálozás) alapján ítélnék meg, mivel ebben az esetben hosszú évekig kell az eredményre várni. Ha a szer hatékony, akkor az várható tõle, hogy gyorsan és jelentõs mértékben csökkenti a HIV szervezetben lévõ össz-mennyiségét, amelyet jól tükröz a vérplazmában lévõ HIV partikulák, ill. a HIV-RNS mennyisége. Ugyanakkor a kezelésre használt szer iránti rezisztencia kifejlõdését a HIV mennyiségének ismételt növekedése kíséri a szervezetben (l. a következõ cikket).

b) A legújabb vizsgálatok szerint, a HIV össz-mennyiség emelkedése a szervezetben a HIV betegség progressziójával a legerõsebben korrelláló laboratóriumi marker, ezért a plazmában jelenlévõ HIV mennyiség meghatározására felhasználható prediktív eljárásként is.

c) A HIV direkt mérésével a betegben, és állatkísérletes modelleken igen lényeges, a betegség mechanizmusára vonatkozó ismeretek nyerhetõk.
d) Elméleti szempontból, és egyes esetekben, a gyakorlatban is fontos lehet a vírus vagy a vírus antigének közvetlen kimutatása a HIV fertõzés igazolására a szerokonverzió elõtti idõszakban.
e) Az anyai eredetû antitestek jelenléte miatt az ellenanyag kimutatásán alapuló diagnosztika nem alkalmas annak az eldöntésére, hogy egy HIV fertõzött anya újszülöttje fertõzötten született-e vagy sem. Ilyenkor is a vírus vagy a vírus-antigén direkt kimutatása a leghasználhatóbb eljárás.

A HIV-nek a vérplazmában való mérésére többféle eljárás is lehetséges:
A legspecifikusabb eljárás természetesen a vírus izolálása, azonban tömeges alkalmazhatóságának határt szab relatíve alacsony szenzitivitása, munkaigényessége és költségessége.
A HIV-antigének közül elsõsorban a p24 core antigén vérsavóból való kimutatása terjedt el, mivel a p24 megjelenése a betegség késõi stádiumában régóta ismert prognosztikai, az AIDS kifejlõdését elõrejelzõ marker. A HIV-betegség tünetes stádiumában, ill. a HIV pozitív anyák újszülöttjeiben azonban a p24 antigén nincs jelen szabad formában, hanem ellenanyaghoz kötve, immunkomplex formájában kering. Ezért több cég is kidolgozott olyan eljárásokat, melyek a p24 antigént - alacsony pH-n történõ kezelés segítségével - az immunkomplexból felszabadítják, és mérhetõvé teszik. Ezek a módszerek általában azon az elven alapulnak, hogy a savkezelés az antitesteket elroncsolja, a p24 antigén azonban teljesen vagy részben intakt marad. Az ilyen eljárásokat, pl. a Coulter cég kitjét eredményesen alkalmazzák a HIV fertõzöttség igazolására HIV pozitív anyák újszülöttjeiben, azonban e módszerek nem eléggé érzékenyek az antiviráis terápia monitorozására.

A vérplazma HIV tartalmának meghatározására a jövõben nagy valószínûséggel elsõsorban a HIV-RNS mérését fogják alkalmazni. E célra a kísérletes és klinikai vizsgálatokban is már hosszú évek óta használják az un. PCR (polymerase chain reaction) módszert. Ennek lényege az, hogy megfelelõ eljárás segítségével a HIV-RNS meghatározott, un. primerek által kijelölt szakaszát megsokszorozzák (egy molekulából kb. 1 millió másolatot készítenek), és az amplifikált terméket mérik.
A PCR eljárásnak azonban több hátránya van: a) speciális, gyors hõmérsékletváltoztatásokat lehetõvé tevõ készüléket igényel, b) nehezen tehetõ kvantitatívvá, c) minimális szennyezés is ál-pozitív eredményeket okozhat. Ezt felismerve, a különbözõ cégek a legutóbbi idõben olyan eljárásokat dolgoztak ki, melyek a PCR technika hátrányait kiküszöbölik, és ugyanakkor elérik, sõt meg is haladják ennek érzékenységét. Két ilyen eljárást szeretnék a továbbiakban ismertetni, melyek valószínûleg már a közeljövõben nagy jelentõségûek lesznek a klinikai gyakorlatban:

1. A HIV-1 RNS humán plazmában történõ kimutatására szolgáló egyik eljárást az amerikai CHIRON cég dolgozta ki. A módszer az un. ?branched DNA signal amplification assay?-n alapul és a kit Quantiplex TM HIV-RNA assay néven kerül forgalomba.
A branched (elágaztatott) DNA (bDNA) amplifikációs eljárás elvileg különbözik a PCR reakciótól. Az utóbbi módszer azon alapul, hogy a vírus genom nukleinsavait enzimatikus reakció segítségével sokszorozzuk meg, hasonlóan ahhoz, ahogy ez a sejten belül, a vírus-replikáció során történik. Ezzel ellentétben a bDNA assay az un. jel-amplifikációs problémák közé tartozik. A reakció folyamán a vírus nukleinsavakat, pl. a HIV-RNS molekulákat nem sokszorozzák meg, hanem a vizsgálandó anyagban (pl. a vérplazmában) természetesen jelenlévõ koncentrációban szilárd fázisokhoz kötik. Az amplifikációt ezután úgy érik el, hogy egy RNS molekulához hozzá specifikusan kötõdõ elágaztatott DNS struktúrán keresztül nagyszámú, több, mint 1000 jel-molekulát, pl. alkalikus foszfatázt kötnek. Végül az enzimmel jelzett DNS struktúrákat egy szubsztrát hozzáadása után az igen érzékeny chemil lumineszcenciás reakció segítségével mutatják ki, és mérik ilyen módon a vizsgált mintában jelenlévõ specifikus RNS mennyiségét.

A cég eddig a HIV-RNS-en kívül a HCV-RNS és a HBV-DNS kimutatására hozott forgalomba a bDNA assay-n alapuló kiteket. A módszer elõnyei: minimálissá válik a contaminatio által okozott ál-pozitív reakciók veszélye, az eljárás olcsóbb, mint a PCR, és az eredmények kvantitatívak. A bDNA assay segítségével már 1000 vírus partikula jelenléte is kimutatható a vizsgált plazmamintában.
A Quantiplex TM assay-val végzett vizsgálat menete a következõ:
a) a plazma centrifugálása 23500 g-n, hûthetõ asztali centrifugában,
b) az üledékben lévõ vírus lizálása, az RNS-t bontó enzimek elroncsolása, és az RNS felszabadítása. Az így kezelt mintát centrifugálás után azonnal 96 lyukat tartalmazó mikrotitráló lemezek a HIV-RNS-t specifikusan kötõ un. capture reagensekkel fedett mélyedéseibe kell pipettázni. 53 oC-on történõ, éjszakán át tartó inkubálás során a vírus-RNS a lizátumból a lemezekhez kötõdik,

c) mosás után a megsokszorozóként (amplifier) szolgáló elágaztatott DNS molekulákat pipettázzuk a mélyedésekbe, melyek specifikusan kapcsolódnak a lemezhez kötött vírus RNS-hez,
d) újabb mosás után bepipettázzuk az alkalikus foszfatázzal jelzett reagenst, melyek az elágazódó DNS ?bokor?-hoz kapcsolódik,
e) végül a chemilumineszcenciális szubsztrát (dioxetan) adagolása fény felvillanást eredményez, amely luminométeren leolvasható.A fénykibocsátás a vizsgált mintában jelenlévõ vírus-RNS mennyiségével egyenesen arányos.

2. Az ORGANON TEKNIKA cég 1994-es nagy metodikai áttörése volt a NASBA (nucleic acid sequence-based ampification) módszeren alapuló HV-RNS mérési kit bevezetése.

A NASBA rendszer, hasonlóan a Chiron Quantiplex tesztjéhez, a HIV-1 RNS-t plazmából mutatja ki. Két változatát hozták forgalomba. Az egyik, a HIV-1 NASBTM kvalitatív módszer, a HIV-RNS igen kis mennyiségét (10-100 HIV-1 RNS molekulát) képes detektálni, de kvantitatív meghatározásra nem alkalmas. A másik variáns, a NASBA HIV-1 RNA QT szintén igen érzékeny, mintánként 600 HIV-1 RNS kópiát lehet kimutatni alkalmazásával, és igen pontos kvantitatív meghatározást tesz lehetõvé széles dózistartományban.

A két variánsban alkalmazott kezdeti lépések azonosak. Ezeknek lényege, az alapul szolgáló NASBA módszernek megfelelõen, a következõ: különbözõ enzimek és a HIV-1 RNS egy adott szakaszának két végéhez kapcsolódni képes primerek keverékét adják a vizsgálati mintához. Ezután a mintában jelenlévõ HIV-RNS-nek a primerek által kiválasztott szakaszához DNS hibridizálódik, melynek lánca az RNS-sel komplementer. Ezután az eredeti RNS-t enzimatikusan elroncsolják, majd a DNS-rõl kb. 100 RNS másolat készül egy másik enzim segítségével. Ekkor az egész folyamat elölrõl kezdõdik. Ily módon 4-5 ciklus után 1 RNS molekuláról 1 milliárd kópia készül.

A módszer 3 fõ elõnye: a) Nem érzékeny a DNS kontaminációra, ezért igen specifikus, b) a PCR reakcióval szemben, amely minden ciklus során hõmérséklet váltztatásokat igényel, a NASBA reakció végig azonos hõmérsékleten, 42 oC-on játószódik le, c) Léyegesen kevesebb ciklussal ér el azonos mértékû amplifikációt, mint a PCR, és így csökken a ciklusok számával egyenesen arányos hibás kópiák száma.

A két HIV-1 NASBA próba még egy speciális ?trükköt? alkalmaz: a vizsgálati mintában található ?vad típusú? RNS-sel együtt megsokszoroz (ko-amplifikál) háromféle, a vad típustól csak néhány nucleotidban különbözõ, kalibrátorként szolgáló RNS molekulát is, és ezek arányából következtet vissza a HIV-1 RNS eredeti mennyiségére a vizsgált mintában.

A kvalitatív teszt az un. ELGA (enzyme linked gel assay) segítségével mutatja ki az amlifikált minta- és kalibrátor-RNS termékeket. A dektálás torma-peroxidáz próbával való hibridizáláson alapul, a leolvasás szabad szemmel történik.

A kvantitatív tesztben az amplifikált vad típusú és kalibrátor RNS reagenseket egy rendkívül érzékeny eljárás, az un. electro-chemilumineszcencia segítségével mutatjuk ki. A mérés speciális automata készüléken történik.

A gyártó cég szerint a kvantitatív eljárás alkalmas a betegség progressziójának monitorozására és elõrejelzésére, valamint a gyógyszer- és vakcinakipróbálások céljára. Mindkét eljárás rövid idõ, 5 óra alatt végrehajtható.

A cikk elején részletesen ismertetett felhasználási lehetõségek érthetõvé teszik a cégek érdeklõdését a HIV-1 RNS mérési eljárások iránt. Ezért már a közeljövõben várható ugyanerre a célra szolgáló másféle diagnosztikai készletek forgalomba hozatala.