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 leputilhbi időben olyan kombinált antivirális kezelési módokat dolgoztak ki, amelyek a szervezetben lévő HIV virionok össz-mennyiségét jelentősen csökkentik, és szükhal az immunrendszer destrukciója megáll, sőt megindulhat ennek helyreállása is. Igen lényegesnek látszik azonban az, hogy az immunrendszer restitúcióját elősegítsük olyan módon, hogy az antiretrovirális kezelést kombináljuk az immunfunkciókat stimuláló gyógyszerekkel. Az egyik leghatásosabb ilyen szer az interleukin-2 (IL-2), amely a lymphocyták és szem a belül a CD4+ lymphocyták differenciálódását is szabályozza. Korábbi, nem kontrollált vizsgálatokban a szerzők azt találták, hogy az IL-2 kezelés erősen megnöveli 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 beteget, akiknek CD4+ sejtszáma 200/l-nél magasabb volt, két csoportba osztottak. Az első csoport 31 betege az antiretrovirális kezelés mellett IL-2 terápiát is kapott, míg a kontroll csoport 29 betege csak antiretrovirális terápiában részesült. Az IL-2-t 10 hónapon keresztül kapták a betegek. Minden második hónapban ismételték náluk 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 (vírul 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 részesültek, ha ezt kérték.

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

Eredmények
Az IL-2 kezelésnek minden betegben volt legalább egy erőhibb vagy súlyosabb mellékhatása. A leggyakoribb mellékhatásnak 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 kontroll 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 csoporthan havi 4,8 sejtes csökkenést észleltek (p0.001). Hasonló különbséget találtak a két csoport között a CD4+ sejtek aránylékarányában is, míg a CD8+ sejtek aránylékaránya az IL-2 csoportban csökkent erősebben. Igen lényeges adat az, hogy a CD25- öt is expresszáló CD4+ sejtek aránylékaránya és abszolút száma is nőtt az IL-2 csoportban, a HLA-DR-t expresszáló CD8+ sejtek aránylékaránya viszont az IL-2-vel kezelteknek csökkent, míg a kontroll csoportban kismértékben 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 értéknél 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 progrediált még a betegség.

A T sejtszubpulációk változásokkal ellentétben, sem a plasma viraemia fokában, sem a p24 antigén szintben nem volt különbség a két csoport között, és a kiefkéki 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 antiretrovirális szervel vagy gyógyszer-kombinációval sem lehet ilyen erős és tartós CD4+ sejtszám növekedést elérni.

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

- A kezeltekben megnőtt az IL-2 receptort (CD25) hordozó CD4+ T sejtek száma
- A lymphocyták proliferációs képessége is nő az IL-2 terápia hatására és a kezeltekben nyirokszervi proliferáció is 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 kezeltekben 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 amélétti érhető el a HIV betegség legfontosabb immunológiai rendellenességének, a CD4+ lymphocyta-szám csökkenésének a visszafordítása, hogy ez a HIV viraemia 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 antiretrovirális terápia hatására, annál jobban hatott az IL-2. Így tehát valószínű az, hogy a jövőben az antiretrovirális és IL-2 terápiát kombináltan alkalmazzák majd.