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 kicserélõdése HIV-1 fertõzésben
3. Beszámoló a 2. nemzetközi "HIV fertõzés 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 kanárihimlõ/HIV vakcinája CTL-t (cytotoxicus T lymphocytákat) indukál
6. A humán immundeficiencia vírus átvitel longitudinális vizsgálata heteroszexuális partnereknél
7. Elõször készült CD egy Nemzetközi AIDS Konferenciáról (Yokohama, 1994)

2. szám

1. Egy attenuált majom immundeficiencia vírus védelmet nyújt macacus majmokban a vírus-fertõzött sejtekkel való infekcióval szemben
2. Különbözõ envelope szubtípusu HIV-1 törzsekkel való kettõs fertõzés emberben
3. Egy új, az O szubtípustól különbözõ HIV-1 variáns elleni atipusos szerológiai profil
4. Az AIDS-szé történõ progresszió elõrejelzése a szérum HIV-1 RNS és a CD4 sejtszám alapján
5. A fertõzések kumulativ száma megközelíti a 20 milliót
6. A HIV-betegség viro-immunopathogenesise: terápiás vonatkozások
7. A HIV-fertõzés és más, a transzplantációval átvihetõ vírus infekciók elõfordulási 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 első Ázsiai és Csendes-Óceániai AIDS Konferenciát 1990-ben Ausztráliában, a másodikat 1992-ben Indiában rendezték, majd ezt követően 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 konferenciára 69 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 elhárítmay kísérletek, a prevenció, valamint a HIV-fertõzés jogi, etikkai 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 négyszeresére 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 betegségi 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 szülõik halála esetén egyre nagyobb számban lesznek kényelmesek 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 népességünnepek közelítenek 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 cúcs 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 legfelsõbb 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 megbetegedéseinek 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, de 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 legrosszabbra következtethetõ koncentrálya 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 szexuális beszélés.

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

Ausztráliában és Új-Zélandon az utóbbi években megtízszerezõdött látszik a HIV-fertõzöttek számának emelkedése. A csendes-óceániai térség fi 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 fõ 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 huzamabb tartózkodás esetén a beutazóknak (tanulóknak, munkavállalóknak) negatív HIV-tesztjtel 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 rezimmel kormányzott országokban (Burma, Laosz) szigorúan és rendszeresen szûrik a high risk csoportokat, prostituáltakat, bórtönlakókat, drogosokat és homoszexuálisokat. Dél-Koreában és Indonéziában a szórakoztatóiparban dolgozók között végeznek idõnkénti kampány szûréseket.

Tuberculosis
A klasszikus tuberculosis és a HIV-fertõzés kapcsolata a fejlõdõ országokban közismert. óvatos becsések 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 tuberculosises esetek aránya 37,9% volt. Az ország legnagyobb fertõzõ kórházában a HIV-szeropozitívak 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, kétségbeejtõ 32%-ban, hasmenést 28%-ban, mesingitist 12%-ban észlelték. 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 kísérletmények
Valószínûleg Kína kitérõ hatású a megoszlottsági több szó eseti 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 elsevezésû 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 nekcsuc csalók és kuruzslók által ajánlott természetgyógyászati készítményeket (havi 100 baht - tízszer forint), hanem a jelentõsen drágább (havi 30.000 baht - százötven ezer forint) antivirális gyógyszereket használják.

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

Klinikai elõadások
Thaiföldi kórházunk 4,5 év 8 hónapos AIDS-es csecsemõk fatális adenovirus infekcióját írták le, melyet elektronmikroszkópos vizsgálatokkal igazoltak.

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

Ellentmondásos eredményeket közöltek tünementes vírus fertõzöttek havonta két alkalommal történõ plazma-feroziseiről, melyet csökkentettek a vérben keringõ antitestek mennyiségét.

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

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

fordíthattak kellõ figyelmet az AIDS terjedésére, és így valószínûleg az ezredfordulóra Ázsia a legfertõzöttebb kontinensé 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 progresszziójának 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 eszenciális 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 sejteken. Ha az aktivált T sejteket CD4+ és CD4+ 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+ sejtek aznában 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. Ehhez a célhoz perifériás vér mononuclearis sejtjein anti-CD4 IR. rekombináns HIV-1 gp120 segítségével keresztkötéseket és így stimulálták a CD4 receptorokat. Ilyen 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 ns g/ml koncentrációban adott Tat fehérje elsõsorban a CD4+ sejtek apoptosisnal történõ pusztulását fokozta.

A következõ kísérletében 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 eszenciális 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 apoptosist növelõ hatását.

Egy következõ kísérletében 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 eszenciális 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 apoptosist növelõ hatását.

Végül arra a kérdésre keresték 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-szeropozitív egyénbõl származó szérummintа 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-szeropozitív 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 expresszójának növelése révén - jelentõs mértékben képes fokozni a T sejt, vagy CD4 receptorainak keresztül stimulált CD4+ sejtek apo-ptózisát. A Tat hatása a HIV-vel nem fertõzött sejte-ken is érvényesül. E folyamat valószínûleg közrevesõ-kédik a HIV-fertõzöttek CD95 receptort is hordozó CD4+ sejtjeinek fokozatos depletációjában. E folyamat részletesebb tovább tisztázása és a CD95 mediált apoptosis esetleges

gátlószereinek meghatározása újabb terápiás lehetõségeket kínál HIV-fertõzetben.

A HIV-betegség viro-immunopathogenesise: terápiás vonatkozások

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

Szerzők az 1994 júliusában Párizsban "Celluláris Approaches to the Control of HIV Disease" címen tartott nemzetközi szimpozium anyagát ismertetik. Alapgondolatuk a következő: az elmúlt évtizedben a HIV-terápia elsősorban az antivirális gyógyszerek alkalmazására alapult. E szerekkel szemben azonban rövid idő alatt rezisztencia fejlődik ki, ezért a velük végzett kezelés csak átmeneti javulást eredményez és a betegek életét csak kevésssel képes meghosszabbítani. Másrészt egyre több olyan adat gyűlik össze, melyek szerint a HIV-fertőzött betegek aktivált immunsejtjei apoptózis 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 szerzők adatai szerint pozitív korrelráció mutatható ki a HLA-DR és a CD25 CD4+ T sejt aktiváción markerek és a betegség súlyossága között, az extrém mértékű T sejt aktiváció pedig T sejt anergiával és apoptózissal jár együtt. A HIV azonban az anergiás T sejteken is képes replikálódni. Az immunaktivációt káros hatásait jól mutatja az a megfigyelés, amely szerint a pneumococcus vakcina beadása által okozott aktiváció a HIV virus mennyiség átmeneti növekedését idézi elő a HIV-fertőzöttekben.

A HIV-betegség immunpathogenezise.
A szerzo svájci immunológus, R.M.Zinkernagel foglalta össze a szimpozionum azokat az adatokat, melyek szerint a HIV-betegség progressziójában az autoimmun folyamatok, a CD4+ T sejtek/nek, ill. a monocytáknak és macrophagoknak a HIV-specifikus cutotoxicus T sejtek által előidézett pusztulása kulcsszerepet játszik.

A HIV betegség virális pathogenezise
Angol szerzők, egér-modellt használva, arra a feltételezésre jutottak, hogy a retrovírusok képesek megváltoztatni egy, Fas-nak nevezett apoptozis antigén ill. ennek ligandjának expresszióját T sejteken. A fokozott expresszió drámaian megnövelheti e sejtek apoptózisát. A Fas antigén fokozott expresszióját a HIV-fertőzöttek CD4+ és CD8+ sejtjein is kimutatható és az expresszió mértéke szoros összefüggést mutat a sejtek apoptózis által okozott pusztulásának mértékével az in vitro tenyészetek során. Bár az in vitro eredmények nem feltétlenül jelentenek egy az egyben megfelelő adatokat a szimpozionum, a Fas expresszió hatása in vivo is összhangban van a HIV betegségben.

Az apoptózissért in vitro és in vivo valószínűleg több faktor is felelős: fokozott apoptózist idéz elő maga a HIV, a gp120 és a CD4 receptorok kölcsönhatása, a CD4 receptoroknak a gp120 és a gp120 ellenanyagok által előidézett keresztkötése, és a HIV egy un. szuperantigénje is. Francia szerzők, Ameisen és Lu adatai szerint a HIV betegség előrehaladott stádiumában észlelhető T sejt anergia két folyamat eredője: a) a funkcióképes CD4+ T sejtek virus okozta deletációja, és b) a HIV-fertőzött macrophagok IL-12 termelőképességének csökkenése, melynek következtében nem képződnek újra a TH1 sejtek a TH0 sejtekből. A TH0 sejtek accumulációja valóban ki is mutatható a 200/ul-nél kisebb CD4+ sejtszámú betegek vérében.

Terápiás vonatkozások
A fenti adatok összegzése arra mutatnak, hogy mind a HIV citopathogén hatása, mind pedig egyes immunpathológiai folyamatok szerepet játszanak a CD4+ sejtek destrukciójában. Ha a cytotoxikus T sejtek valóban közreműködnek az apoptózis indukálása révén a CD4+ sejtek destrukciójában, akkor az apoptózis gátlás terápiásan is hasznos lehet. Másrészt a sejtaktivációt csökkentésének kettős haszna is lehet: csökkentheti mind a virus-replikációt, mind a HIV-replikáció által előidézett apoptózist. A találkozás megoldhatók az apoptózis-gátló és sejt-aktivációgátló szerek alkalmazhatóságát. Két ismert immunszuppresszív szerről, a cyclosporin A-ról és az FK506-ról is bizonyították, hogy gátolja az apoptózist. E mellett a new yorki J. Lahan kimutatta azt is, hogy a cyclosporin A in vitro megakadályozza a HIV-fertőzött sejtekben és így gátolja a virus-replikációt is.

Klinikai adatokat is ismertetnek a szimpozionum. Így francia szerzők, R.Levy és mtsai 27 tünetmentes HIV-betegen (CD4+ sejtszámuk 300-600/ul között volt) átlagosan 11 hónapig kezelték 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 előidézett apoptózisát. Ebből a megfigyelésből kiindulva kezdtek el 44 tünetmentes HIV-fertőzöttben 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 jelentős mellékhatása nem volt, a betegek CD4+ sejtszámában jelentős (medián értük 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-fertőzés kezelésében csak mérsékelt sikereket értek el, az utóbbi időben egyre nagyobb érdeklődés irányul a génterápia felé. A kezelésben a valószínűleg anyagcsere-betegségek korrigálására kifolgozott génterápia lehetséges alkalmazási területei ma már kitetjedtek a daganatos és fertőző megbetegedésekre is. Az utóbbi betegségek esetében a génterápiával elérendő 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-ről készült DNS-provírus bejutott. Valószínűleg ezt a célt sohasem sikerül majd elérni, reálisabb célkitűzésnek látszik olyan genetikai eljárások alkalmazása, amelyekkel meg lehet akadályozni a vírus terjedését a szervezeten belül. Ennek elérése céljából a szervezetből kivett sejtekbe különböző 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 ehhez lehetséges egy olyan megoldás is, amelynek során a vektorokhoz készült gént a vérbe juttatják be és a szervezeten belül megy végbe ennek bejutása a különböző sejtekbe.

Vektorként leggyakrabban különböző fertőző mikro-organizmusokat, ezek közül is elsősorban a állati retro-vírusokat alkalmazzák. A legtöbb génterápiás kísérletben egy defektív 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 (genomatikus gén-puskák) juttatják be a kívánt gént a sejtekbe.
A HIV-vel szembeni intracellularis immunizáció céljára kétféle eljárást fejlesztettek ki, az egyik proteinekét, a másik RNS-t alkalmaz a vírusgátlás céljára. (Táblázat)

A HIV-1 fertőzés génterápiájára alkalmazható eljárások

Fehérje-alapú
Transzdominánsnegatív mutáns fehérjék
Gag
Env
tat
Rev
Intracellularis egyláncú variábilis antitest fragmentumok
Anti-envelope
Anti-Rev
Ösgyilkos konstrukciók
Différia toxin
Herpes simplex vírus thymidin kináz
Csapda mechanizmusok
Intracellularis CD4
Vírus-specifikus inhibitorok
Vpr-toxin kimérák
RNS-alapú
Antisense
Molekuláris csalétkek
Polyfunkcionalitációs response element
Poly-Rev response element
Ribozimek
Kalapácsfej
Hajtű
A Protein-alapú anti-HIV génterápia
A vírus génterméknek, dominális mutánsai
Az ilyen génterméknek által kódolt fehérjék interferálnak az eredeti fehérje funkcióval, mivel a mutáns fehérje és az eredeti proteinek kötődésének eredményeképpen funkcióképtelen multimerek keletkeznek. Egy másik lehetőség az, hogy a mutáns gén által kódolt fehérje nem kötődik 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 transzdominánsnegatív variánsait.

Egyláncú antitestek és más módosított cellularis faktorok
Ilyen fragmentumokat az antitestek antigén-kötő régiójából lehet előállítani, és stabilan expresszáltatni lehet egyes sejtekben. A Rev-ellent egyláncú antitest megakadályozza a Rev regulátor fehérje bevándorlását a sejtmagba, és emiatt elmarad a HIV késői génjeinek az expresszió. Az env-ellenes intracellularis antitestek pedig az endoplasmás reticulumban ejtik csapdába az env fehérjéket, és ezáltal szignifikánsan csökkentik a sejtekből kikerülő virionok infektivitását.
Indukálható toxikus fehérjék
Ennek az eljárásnak az a célja, hogy a fertőzött sejt meg azelőtt elpusztuljon, mielőtt jelentős mennyiségű vírust termelne. A sejtbe toxikus fehérjéket, pl. a herpes simplex vírus thymidin kináz enzimjét vagy a différia toxint kódoló gén-szekvenciákat juttatnak. Ennek azonban csak akkor lépnek működésbe, ha a sejtben megindul a HIV tat fehérje szintézise. A toxin termelődésének megindulása után a sejt gyors ösgyilkossága következik be.

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

Az antisense RNS molekulák olyan oligonucleotidok, melyek felépítése a vírus egyes fehérjét kódoló RNS vagy a DNS provírus egyes szekvenciához viszonyítva komplementerek. Így képesek a HIV-1 RNS egyes részeihez kötődni, ill. a provírus kettős DNS láncához harmadik láncként fiaküdni, és ezáltal gátolni a retrovírusok replikációját. Ilyen antisense molekulákat dolgoztak ki a tat, rev, gag gének, a tat és rev gének által kódolt fehérjék kötőhelyei (TAR, RRE), és az un. LTR (long terminal repeat) ellen. A technika alkalmazása azonban számos nehézsége (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 kötődik a természetes fertőzés során, megakadályozva ily módon, hogy a tat, ill. rev gének termékei a természetes targetjeikhez kötődve megindítsák az új vírusok replikációját a fertőzött sejtekben.
Az anti-HIV génterápiával kapcsolatos általános problémák
A fehérje-alapú génterápiás eljárások fő nehézsége az immunválasz kifejlődésének 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 megnyarvak.

2. A vektorokkal kapcsolatos problémák
A leggyakrabban alkalmazott, defektív retrovírus (MLV) vektorok esetében nem zárható ki teljes biztonsággal fertőző MLV vírusok képződése, ill. az, hogy a vektorok a genom olyan részeibe épülnek be, ahol ennek hatására egyes fontos gazdasejt-gének expresszója és/vagy funkciója károsodik. A retrovírus vektorok használatát korlátozhatja arányfag gyenge hatékonyságuk is. Mivel csak a vektorok csak az osztódó sejtekbe képesek bejutni, és a szervezetben a HIV fő reservoirjai a nem-proliferáló CD4+ lymphocyták és a monocyták/macrophagok, az MLV vektorok használata az anti-HIV génterápia céljára erősen megkérdőjelezhető. Ezért felmerült a non-proliferáló sejtekbe is bejutni képes defektív lentivírusok, előt defektív HIV vektorokat való felhasználása is. Az adenovírus-asszociált vírusok vektorokat való alkalmazása mellett is az utóbbi, hogy nyugvó sejteket is megfertőznek, és az, hogy genomjukat csak néhány kópia vektor képes beépíteni, ezért csökken a celluláris gének funkciója megszervezésnek veszélye is. A jövő valószínűleg a nem-fertőző vektorok, legújabban a HIV génterápia területén is érték már el mikroparticulákkal való génátvitel segítségével pozitív eredményeket.

Egyéb potenciális nehézségek
Az eddig alkalmazott génterápiás protokollok az ex vivo megközelítésen ,felül a genetikailag módosított saját sejtek visszajuttatásán alapul a szervezetbe. Ennél sokkal egyszerűbb 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 megfertőzni. Történtek már próbálkozások ebben az irányban is.
Az ex vivo megközelítés esetén kétségtelenül a csontvelőből, ill. a perifériás vérből származó CD34-pozitív őssejtek lennének az ideális targetsejtek, mivel ezeknek a sejteknek genetikai módosítás utáni visszajuttatása után olyan utódsejtek keletkeznek a szervezetben, melyek rezisztensek a HIV-fertőzésre. 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 fertőzött sejtben accumulálódó HIV-fehérjék káros hatását sem.
Kezdünnk
Az anti-HIV génterápia fokozatosan válik elméleti lehetőségből gyakorlati eszközzé, már több eljárás esetében indultak meg fázis I. vizsgálatok Valószínűleg a HIV-fertőzöttek született újszülöttek esetében lehet majd a génterápiát a legnagyobb sikerrel alkalmazni, mivel náluk sokszor még a fertőzés diszszeminálódása előtt lehetne a terápiát megindítani, elsősorban a kódókvérben nagyszámban előforduló CD34-pozitív őssejtek ex vivo kezelése útján.

Bár az effektív anti-HIV génterápia kidolgozásához még számos jelentős akadályt kell legyőzni, 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 vírusokhoz, ötkerülhet a szerv- és szövetdonorokból a recipiensekbe, Franciaországban is rutinszerűen vizsgálják ezeket a donorokat e vírusmarkerekre. Szerzők célja az volt, hogy meghatározzák a HIV és más vírusfertőzések gyakoriságát a 41 hónap alatt rutinszerűen elvégzett vírus-szerológiai vizsgálatok feldolgozása útján. A vizsgálatot Párizs kórzetében végezték, amely Franciaország HIV-vel erősen fertőzött területei közé tartozik. A szerzők az egyetlen olyan laboratórium mondatásai, amely a szigúk vizsgálatokra szakosodott, e laboratórium végzi a párizsi régióban a szervadók 73%-ának vizsgálatát.

1462, szerv- vagy szövetdonorokból származó szérumminták vizsgálták 1991. január 1. és 1993. május 31. között. A HIV teszthez két szérumreakcióval (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 verifikálhatu HIV-szeropozitívnak. HIV-1 p24 antigént 4 mintában találtak, mindegyikben jelen volt a HIV-antitest is. A 27 verifikálhatu HIV-szeropozitív minta közül 14 (52%) pozitívnak bizonyult más olyan vírusmarkerekre (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 tekinthető, különösen, ha a vérzkörökben nyert adatokhoz hasonlítjuk ezeket. 1992-ben a párizsi régióban csak a véradók 0,028%-a bizonyult verifikálhatu HIV-szeropozitívnak. Az is valószínűnek látszik, hogy a HIV-fertőzöttek valódi száma a szerv- és szövetadók közöt még magasabb, mint amelyet a fenti adatok mutatnak, mert a vérvétel előtt a potenciális donor vérében a beadott sok infúzió és transzfúzió következtében az ellenanyagok felhígulnak, és nem lehet kizárni az újonnan fertőzöttét, de még szeronegatív (akkak pertidoshan lévő) szervadók létezését sem. A véradókkal szemben, akiket életmódjukról, az esetleges rizikótényezők jelenlétéről rendszeresen kikérdeznek, a potenciális szerv- és szövetadók esetében ez az eljárás legtöbbször nem vihető keresztül, mert a betegek öntudatlanok vagy klinikailag halottak.

A fenti megfontolások miatt, azt is figyelembe véve, hogy egy HIV-fertőzött szervadó több recipienst is megfertőzhet, a szerzők fokozott óvatosságot ajánlanak a szerv- és szövetadók vizsgálatánál. Ezért indokolttnak tartják párhuzamosan két enzimimmuno-assayvel történő HIV-ellenanyag vizsgálatot és javasolják a p24 antigén vizsgálat egyidejű elvégzését is. Ők jelen anyagukban nem találtak ugyan p24 pozitív, de HIV-szeronegatív donort, de időnek egy olyan - egy másik párizsi laboratóriumból származó - eredményt, amely szerint egy szervdonor esetében csak a p24 vizsgálat akadályozta meg a HIV-fertőzött szerv átültetését.

Végül javasolják a transzplantálták rendszeres vírus-szerológiai szűrővizsgálatát, a transzplantáció veszélyeinek felhecsülése, és az esetleg fertőzöttét recipienseik szexuális partnereinek megvédése céljából.

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

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

Szerző bevezetőként egy esetről ír, amelyben a New York Timesben megjelent, egy AIDS aktivista által írt cikket idéz. E cikk szerzője, Michelangelo Signorile hangsúlyozza a HIV-fertőzött egyének felelősségét arra vonatkozóan, hogy szexuális partnereiket fel kell világosítaniuk HIV-fertőzöttségükről. Kritizálja a jelenlegi AIDS prevenciós programokat, amelyet az új HIV-infekciók megakadályozásának felelősségét egyoldalúan a még nem fertőzött HIV-szeronegatív partnerre hárítják.

A Lancet-közleményi szerzője, Watters úgy vélj, hogy igen sérgősen 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 élő homoszexuális és biszexuális férfi körében végzett felmérés eredményét. A vizsgáltak 9,4%-a HIV-szeropozitívnak 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 megelőző 6 hónap során. Ugyanakkor a HIV-szeropozitívnak bizonyult fiatal férfiak 70%-a nem tudott fertőzöttségéről!

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

Igen lényeges lenne, hogy a HIV-fertőzöttek felvilágosítsák partnereiket fertőzöttségükről. Ez azonban az ellenvolges társadalmi környezet, a kulturális és pszichés akadályok és a felelősséget mintt legtöbbször komoly nehézségekbe ütközik. Ezért nem igazán valószínű, hogy a HIV-szeropozitív személyek felfedjék fertőzöttségüket szexuális, vagy a velük közös fecskendőt és tűt használó kábítószerrel partnereik előtt.

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 ezektől a programoktól, mert nem biztosak abban, hogy az ipért titkosságot valóban betartják. E programok drágábbak és bevezetésük is nehezebb, mint a felvilágosításon alapuló prevenciós programoké.

Ugyanakkor az utóbbi időben egyre több olyan vizsgálati eredmény látott napvilágot, amelyek bizonyítják: a szexuális és kábítószerrel partnerek felkutatása hatékony módja a korábban nem diagnosztizált HIV-infekciók identifikálásának, és ezáltal a HIV szexuális és vertikális terjedése megelőzésének. A CDC becslése szerint 100 újonnan identifikált HIV-fertőzöttre 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 célszerűnek látszik a partner-notifikációs programok kiterjesztése, elsősorban azokban a közösségekben, ahol a HIV-fertőzés incidenciája a legmagasabb. E programok szervezésénél azonban figyelembe kell venni azokat a társadalmi hátásokat, amelyeket az ilyen programok kiválthatnak, és védeniük kell a résztvevőket 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 először 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 megfelelő DNS szekvencia mutatható ki. A vírust provizórikusan KS-hez asszociált herpesvirusnak (KSHV) nevezték el. Szerzők azt vizsgálták, hogy a KSHV oka-e a KS-nak vagy csak (több más herpesvírushoz hasonlóan) szőles körben elterjedt és csak un. " passenger " vírus szokben a laesiókban. 189 HIV-fertőzött egyén és kontrollként 134 egészséges véradó, valamint 26 HIV-szeronegatív carcinomás beteg perifériás vér mononuclearis sejtjeiben vizsgálták PCR módszer-rel a KSHV DNS jelenlétét. A kontrollok egyikében sem találtak a KSHV DNS-t kimutatni. A HIV-fertőzöttek közül 70 volt AIDS-es a mintavétel időpontjában. Közülük 24-nek volt KS-ja. A többi AIDS-esben és a nem-AIDS-es HIV-fertőzöttek egyikében sem találtak KS-át. A KS-oknak 52%-ában, míg a nem KS-oknak csak 8%-ában volt a KSHV a mononuclearis sejtekben kimutatható. A KSHV detektálás gyakorlatilag negatív korrelációt mutatott a CD4+ sejtszámmal, tehát az immunszuppresszió fokozódása előnyefrette a KSHV kimutathatóságát.

A legérdekesebb adat a cikkben az, hogy a KSHV jelen-léte a HIV-fertőzött, de a mintavétel idején KS-ban nem szenvedő betegekben előre felezte a KS kifejlődését: a 11 KSHV pozitív beteg közül 5-ben fejlődött ki KS a 30 hónapos követési időszak alatt, a 132 KSHV negatívból viszont csak 12-ben.

Ezek a megfigyelések alátámasztják a KSHV károkozó sze-repét KS-ban. A KS gyorsabb progresszió az AIDS-szel asszociált esetekben a klasszikus KS-hoz viszonyítva való-színűleg a HIV-1 tat gén és az immunszuppresszió együttes hatásának tulajdonítható. A HIV+KSHV+ betegek kipusztulnak a KSHV-t kimutatni, de ez csupán 1/27 képet, 1/21 toroksvladéknak esetében szétlétt, 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 cellularis immunválaszt emberekben. A vakcinát rekombináns úton állították elő, úgy, hogy a kanárihimlő vírusba beépítették a HIV MN törzs gp160 fehérjéjének a génjét. Mivel a madárvírus emberekben szaporodni nem képes, biztonságosnak tekinthető. A kanárihimlő vektor ugyanakkor képesné teszi azokat a sejteket, amelyekbe bekerül, hogy HIV antigéneket expresszáljanak, amelyektől várható, hogy a HIV-specifikus CTL-ek termelődését stimulálják. Az I fázisú, a HIV-szeronegatív Önkéntesekben végzett klinikai kipróbálás szerint a vakcina biztonságos és immunogén. Az oltottak egy hónapos időközzel két kanárihimlő/HIV oltást kaptak, majd a 3. és 6. hónapban a HIV LAI, ill. MN törzseinek megfelelő rekombináns gp160 oltóanyaggal végezték a

booster immunizálást. A 17 vakcinált közül 7-ben (4l%) specifikus HIV-ellenese 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 fertőződött meg a HIV-vel 1994-ben. Ezekkel együtt a HIV-fertőzöttek kumulativ száma 19,5 millióra emelkedett a világon, a fertőzöttek közül 1,5 millió a gyermek.

Még ma is Afrikának a Szaharától délre fekvő részét sujtja a legerősebben a HIV járvány, itt a felnőtt HIV-fertőzöttek becsült száma 11 millió. De az arányfag leggyorsabb emelkedést 1994-ben Dél- és Dél-Kelet Ázsiában észlelték, ahol a felnőtt HIV-fertőzöttek száma ebben az évben 2 millióval 3 millióra emelkedett.

Azoknak a fertőzötteknek a becsült száma, akikben a járvány kezdete óta AIDS fejlődött ki, 1994 végére 4,5 millióra nőtt.

Nagyon érdekesnek látszanak azok a legújabban 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 ismétlődni a kambodzsai Phnom Penh-ben, 3-4 év késéssel (a prevalencia az 1991 évi 0%-ról 1994-re 3,5%-ra nőtt). Az is valószínűnek látszik, hogy néhány év multva 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-fertőzött egyén szexuális partnerének veszélyeztetettségét csökkenteni lehet. Máig sincsenek pontos ismereteink azonban a kondom hatékonyságára vonatkozóan. Kevés ilyen vizsgálatot végeztek, ezek többsége is retrospektív jellegű volt.

Szerzők 8 orszag 10 intézetében ill. kórházában gondozott olyan heteroszexuális párokon végeztek vizsgálatokat, akiknek az egyik partner HIV-szeropozitív, a másik szeronegatív volt. Csak olyan párokat vettek be a vizsgálatba, akik hosszabb ideje stabil szexuális kapcsolatban állltak egymással, de kihagytak minden olyan párt, ahol a szeronegatív partnernél a HIV-fertőzés egyéb ismert rizikófaktorai fennálltak.

A vizsgálatot 1987 és 1992 között végezték, a kritériumoknak megfelelő 378 párból 74 nem jelent meg a felévenkénti ellenőrző 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 kordete után, őket 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 bekövetkezésének valószínűségének konfidencia intervallúma: 0 -1,5/személy-év (a vizsgált személyek száma szorozva a követési időszak években kifejezett időtartamával).

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) szerokonverzió valószínűségnek felel meg. 24 hónap időtartamra számítva, e csoportban a szerokonverzió kumulatív előfordulása 12,7% volt, Értekes módon (ennek fi oka valószínűleg a viszonylag alacsony szerokonverzáio rata volt), nem találtak különbséget a férfi és a női partnerek között a fertőzőési 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 orális szex HIV- átviteli kockázata kisebb, mint a vaginalis vagy analis nemi érintkezésé.

A szerokonverzáio rátát néhány tényező lényegesen befolyásolta. Így szignifikánsan (p<0.02) magasabb volt ez a rata olyan pároknál, akiknek a HIV-szeropozitiv partner a betegség előrehaladott stádiumában volt. A nem állandó kondom-használók csoportjában a coitus interruptust minden alkalommal gyakorló párok között szignifikánsan (p<0.02) ritkábban (0%) fordult elő 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 szerkesztőségi cikkében (A kondom és a HIV átvitel, NEJM 331, 391, 1994). Hangsúlyozza ennek az első jól kivitelezett prospektiv vizsgálatnak a fontosságát, mivel az eddigi retrospektiv vizsgálatokból származó adatok értékelhetősége sokszor bizonytalan volt. A vizsgálatból három fő következtetés vonható le:

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

b) Azok a párok is jelentős 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 közöti szerokonverzió nem fordult elő.
Ugyanakkor Johnson azt is hangsúlyozza, hogy el kell, hogy gondolkozzanson minket az a tény, hogy még az európai vizsgálatban részt vevő, állandó tanácsadásban részesülő párok esetében is igen gyakori volt a kondom-használat nélküli nemi érintkezés. Lehetőséget kell arra teremteni, hogy az emberek választhassanak a védekezési módok között. A kondom mellett ezt a célt szolgálhatja az STD-k megfelelő kezelése, a vaginalis microbicid szerek kifejlesztése, a vakcinációi és a magatartás megváltoztatására irányuló felvilágosítás-nevelés is. Az utóbbi hatékonyságát azonban ugyancl yan szigorúan kell kontrollálni, mint a gyógyszeres kezeléseket.

Összefoglalva, az európai munkacsoport tanulmánya alapján ma már biztosabban lehet állítani, hogy a kondom használata valóban életeket menthet meg, de ugyanakkor növelni kell azokat az erőfeszítéseket 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 természetű reverz transcriptáz (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 phosphonate analógok előzetes aktiválást nem igényelnek, ezért többféle fertőzött 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 gátlószereinek bizonyult. Ezeknek az eredményeknek az alapján indítottuk el szervük in vivo kísérleteket, amelyekben azt vizsgáltuk, hogy a PMPA kezelés segítségével kivédhető-e a SIV-fertőzés macacus majmokban.

A kísérleteket 35, korábban más vírusgátlószerekkel nem kezelt hosszúfarkú macacus majmokban (Macaca fascicularis) végeztük. 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, ebből 4-ben végeztek PMPA kezelést, míg az ötödik, kontroll-csoport 10 állata fiziológiás oldalatot kapott naponta subcutan a fertőzés előtti 48 órától kezdve. A kezelt majmok első csoportját (n=5) 20 mg/kg PMPA-val kezelték a SIV inoculatio előtti 48 órától kezdve. A 2.-4. csoport állatai 30 mg/kg dózisban kapták a szert, a 2. csoportban (n=10) 48 órával a vírusfertőzés előtt, a 3. csoportban (n=5) 4 órával, a 4. csoportban (n=5) pedig 24 órával a SIV inoculatio után kezdték el a kezelést.

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

A kontroll-állatokkal ellentétben, a PMPA-val kezelt egyik állatcsoportban sem következett be SIV infekció a vírus-inoculatio után, még abban az 5 majomban sem, akiknél az inoculatió után csak 24 órával kezdtük el a PMPA-kezelést. A vírus nem volt izolálható sem a plazmából, sem a fehérvérsejtekből, 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 időpontban sem tudtak SIV-specifikus antitesteket kimutatni. A PMPA kezelésnek nem volt sem károlsó, sem laboratóriumi módszerekkel igazolható mellékhatása. Valamennyi majom egészséges volt az egész vizsgálati periódus során. Az inoculatió után 40. héten két állatot vizsgálat céljából feláldoztak, az autopsziás mintákból sem lehetett a lejtreakcényes eljárásokkal sem kimutatni a SIV-et.

Megbeszélés
Az eredmények arra mutatnak, hogy a PMPA az állatok 100 %-ában meg tudta előzni a SIV-infekció kifejlődését, ha a vírus inoculatiója előtt 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) előkezelés 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 viszonlás eredményeket kaptak az AZT-vel, mely 100 mg/testsúlykg dózisban is csak 1/10 előkezelt 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 észlelték mellékhatásokat birtóltünk, ill. haemato-lógiai elváltozások formájában. Tehát a PMPA lényegesen hatékonyabb a SIV-infekció megelőzésére, és ugyanakkor kevésbé toxikus, mint a PMPE vagy az AZT. Szerzők jelenleg azt vizsgálják, hogy meddig az a legkésőbbi időpont a vírus-inoculatió után, amikor a PMPA még meg tudja védeni a majmokat a SIV-fertőzéstől.

A HIV-exposiciói után AZT-vel végzett profilaktikus kezelés széles körben elterjedt gyakorlat, noha számos kitelemény számolt be annak eredményelenné-getől. Jelen vizsgálat arra mutat, hogy a PMPA lényegesen hatékonyabb szer lehet az egészségügyi dolgozók és más, a HIV-fertőzésnek véletlenül kitett személyek megelőzésében, mint az AZT. Emellett a PMPA igéretes szernek látszik a már HIV-fertőzöttek antiviráls 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 vírusölő szerek alkalmazása. Az ilyen szerekkel szembeni fő követelmények: hatékonyan csökkentse a HIV-átvitel kockázatát, ne legyen kontraceptív hatása, coitus után is alkalmazható legyen, és a különböző típusú szexuális életet élő (egyedülálló), házas, prostituált) nők egyaránt használhassák. Egy ilyen új szer kipróbálásos azonban hosszú éveket vehet igénybe, ezért újra meg kell vizsgálni minden a nők 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 előrejelzhető a betegségek felismerésétl. Az N9 in vitro gátló hatását a HIV ellen először 1985-ben bizonyították. Azonban 1988-ban a nairobi prostituáltak vizsgálata során olyan adatokat nyertek, melyek szerint az N9 alkalmazása nem csökkenti, sőt inkább növeli a HIV szexuális átvitelének kockázatát. Jelen cikk szerzője szerint azonban a tanulmány értékelhetőségét bétalgessé 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 tekinthető.

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

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

A fogamzásgátlás a nő részére elfogadható, sőt kívánatos.
A nő állapotan ritkábban kínálnál, mint egyszer naponta.
Az N9 az adott éghajlaton szobahőmérsékleten alkalmazható, és a szükséges közegészségügyi feltételek (víz) in rendelkezésre állnak.
Az N9 egyszerre alkalmazott mennyisége nem haladja meg a 250 mg-ot.
Az N9-et használó nőket fel kell arról világosítani, hogy hüvely-irritáció fellépése esetén forduljanak orvoshoz.

A világon élő nők jelentős része megfelel ezeknek a feltételeknek, szerző szerint e nőknél az N9 a HIV átvitelét hatékonyan és biztonságosan csökkentheti, ezért a szert náluk feltétlenül 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 placebával kontrollált vizsgálatok egyértelműen bizonyították, hogy a HIV-betegség késői stádiumában adott zidovudine (Retrovir) lassítja a betegség progresszióját, és késelteti a halál bekövetkezését. A tünetmentes fertőzöttek zidovudine kezelésének hasznosságát azonban eddig nem sikerült bizonyítani, noha elvileg ez indokolt lenne a vírus igen gyors replikációja miatt (l. ÁH 9/1).
A HIV betegség legkorábbi szakasza, a primer fertőzés során a HIV replikációja igen gyors, és egyúttl jár a vírus disseminációjával a lymphoid rendszeren belül. Ezt a stádiumot a betegek 50-80 %-ában acut retrovirus syndroma kíséri. Szerzők azt vizsgálták, hogy a primer HIV fertőzés korai zidovudine kezelése kedvezően befolyásolja-e a HIV-betegség további lefolyását. A vizsgálatot több intézményben együttesen végzett (multicentrikus), randomizált placebával 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 annél idősebb beteget vontak be. Csak olyan betegeknél végezték el a kezelést, akiknél az acut retrovirus syndroma kifejlődésére észlelhető volt, és akik a megelőző 3 hónapon belül HIV-infekciónak voltak kitéve. Az acut retrovirus syndroma leggyakoribb tünetei a láz (96%), kütések (67%), fejfájás (61%), rossz közérzet (61%) és a letargia (61%) voltak. A vizsgálathan való részvételnek kritériuma volt a p24 antigén kimutathatósága az acut stádium alatt ellenanyag negativitás vagy alacsony antitest titer és bizonyítaln Western blot eredmény mellett. A következő vizitek során szután igazolták a serokonverzió bekövetkezését ELISA és Western blot vizsgálatok segítségével.

A 77 beteget 8 orszag 27 egészségügyi intézményében kezelték. A betegeket véletlenszerűen 2 csoportba osztották, 39 kapott zidovudinet (250 mg naponta kétszer), 38 pedig placebót. Az acut retrovirális syndroma időtartama a kezelt csoportban 27,0 ± 3,3 nap, a placebo csoportban 35,4 ± 5.5. nap volt. A vizsgálatot hathónapos időtartamra tervezték, a zidovudine csoportból 34, a placebo csoportból 29 betegnél sikerült ezt valóban végrehajtani, a többi betegnél kórvisítre (10 beteg), ill. aránylag ritkán (4 beteg) szövődmények kifejlődése miatt a kezelést tőlbe kellett szakítani. A kezelés befejezése után a betegeket elérte lehetsetne, majd háromhavonta, az utolsó két évben félévente ellenőrizték, 19 betegnél ebben az időszakban zidovudine kezelést kellett végezni. A placebo csoport 10 betegében alacsony CD4+ sejtszámuk és/vagy p24 antigenaemia (5 beteg), opportunista fertőzések kifejlődése (2 beteg) vagy erős fogyás (1 beteg) miatt, ill. a beteg kérésére (2 beteg kellett a zidovudine kezelést ellenzései. 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 első jelentkezése után a zidovudine csoportban átlagosan 23,9, a placebo csoportban pedig 26,6 napig kezelték 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 időszakban a zidovudine csoportból 1 betegben, a placebo csoportból 7 betegben fejlődtek ki opportunista fertőzések, az utóbbi 7-ből 1 AIDS-es lett ennek a periódusnak a során. A zidovudine csoportban hajas leukoplakia fejlődött ki a nyelven, a placebo csoport betegei közül pedig 4 esetben orális candidiasis, 2-ben herpes zooster, 1-ben podig hajas leukoplakia jelentkezett. Az opportunista infekciók kifejlődésének gyakoriságában a két csoport között erősen szignifikáns (p = 0,009) volt a különbség.

A CD4 sejtek száma is eltérően alakult a zidovudine-al, ill. a placebóval kezelt csoportokban. A vizsgálat kezdetén az előbbi csoportban alacsonyabb volt a CD4+ sejtek száma, mint az utóbbiban. A kezelés első hat hónapjában a zidovudine csoportban a CD4 sejtszám emelkedési tendenciát mutatott havi 8-98 sejt/ml-el előtt 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 (lineáj CD4+ sejtszám mels következett be.
17 betegben nyomon követték a p24 antigén és a HIV-1 RNS mennyiségét is a vérplazmában, a két paraméter alakulásában azonban nem észlelték szignifikáns különbséget a két csoport között. Zidovudine rezisztencia a kezelés előtt 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 kifejlődése miatt kellett a kezelést félbeszakítani.

Megbeszélés
A New Engl.J. Med.-nek az eredeti közleményt kísérő szerkesztőségi cikke (David D. Ho. Itt az idő, hogy korán és erősen támadjuk a HIV-et, NEJM 333, 450, 1995) szerint több új tudományos felfedezés, és a terápiás lehetőségek bővülése is indokolja a kezelés lehető legkorábbi megkezdését a HIV-fertőzöttekben.
a) Az utóbbi néhány év során kimutatták, hogy az újonnan fertőzöttek relatíve homogén HIV-1 populáción hordoznak. Ez az un. palackmyak effektussal magyarázható: a fertőzés során a fertőzött partner vírusainak csak egy szelektált része kerül át a másik partnerbe. Kevéssé valószínű, hogy ebben a homogén populációban nagy gyakorisággal fordulnának elő a különböző gyógyszerekkel szemben eleve rezisztens variánsok.

b) A HIV igen gyorsan és állandóan replikálódik a szervezetben. Naponta átlagosan 2 milliárd HIV partikula keletkezik, egy típusosan lehlyő HIV-infekció 10 éve során közel 10 billió vírus termelődik. Mivel a HIV reverz transzkriptáz enzimének mutációs rátája bázisonként 1-1000-1-10000, várható, hogy igen gyorsan jönnek létre a különböző vírus variánsok. Könnyen bizonyítható, hogy néhány év alatt a HIV 10 Kb hosszú genomjának minden pozíciójában bekövetkezik mutáció, sőt nem ritkák a kettős mutációk sem. Mivel a monoterápia során 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 antivirális szer kombinált alkalmazásával érhető csak el.

Újabb ismeretesek szerint a primer fertőzés egyhónapos időtartama alatt, kb. ugyanannyi vírus termelődik, mint a tünetmentes periódus évei során összesen. Így várható az, hogy a szerokonverzíós periódusban végzett zidovudine kezelés hatása nagyobb lesz, mint ezt a kezelést, amelyet a tünetmentes periódusban végeznek. Ezzel magyarázható, hogy a tünetmentes periódusban végzett zidovudine kezelés általában negatív eredményről végződik, semmivel sem hosszabbítja meg tovább a tünetmentes időszakot vagy növeli meg a túlélést, mint az aránylag késón kezdett zidovudine terápia. Ezt bizonyítják az un. Concorde vizsgálat eredményei és Volberding és mtsai a NEJM ugyanebben a számában közzétett (333, 401, 1995) lepíjabb adatai is. Ezzel szemben Kinloch-de Loes vizsgálata szerint a szerokonverzíós időszakban végzett zidovudine kezelés eredményesnek tűnik.

Az antivirális kezelés szerokonverzíós időszakban végzett elvileginél indokolja az is, hogy a primer fertőzés során a plazmában sokkal magasabb HIV-1 RNS koncentráció előre jelzi a HIV-betegség kisebb gyorsabb progresszióját. Ha tehát e szakasz alegjobban kezelhetjük a szervezetben jelenlévő vírus össz-mennyiségét, ez várhatóan javítja majd a betegség további klinikai lefolyását.
c) Bár a fenti elméleti megfontolások indokolttá teszik a legkorábbi agressziv kezelést, a legutóbbi időig 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 vírusmennyiség a plazmában még egy-tized részére sem csökkenthető le. Újabban azonban olyan proteáz inhibitorokat is kifejlesztettek, amelyekkel a vírus koncentráció a plazmában egy-század részére is lecsökkenthető, és más hasonló hatékonyságú szerek is rendelkezésre állnak. David Ho szerint, ha Kinloch de-Loes és mtsai egy aránylag kevéssé hatékony szerrel a értékelhető eredményeket tudtak elérni, akkor igen jelentős klinikai hatás várható a primer HIV betegség hatékony szerekkel vagy gyógyszer kombinációkkal végzett kezelésétől. 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 lehetőségessé válik a HIV-1-el fertőzött betegekben is.

A szexuálisan átvihető betegségek (STD) hatékonyabb

kezelésének befolyása a HIV-fertõzés elõfordulására Tanzániában: randomizált kontrollált vizsgálat

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

1994 végére a felnőtt HIV-fertőzöttek becsült kumulatív száma a világon elérte a 18 milliót, és ez a szám az ezredfordulóra várhatóan 30-40 millióra nő. Az új infekciók túlnyomó többsége a fejlődő országokban, heteroszexuális nemi érintkezés útján történik. A fertőzöttek legnagyobb része Afrikának a Szaharától délre eső részén él. A HIV terjedésének megállítására különböző prevenciós programokat indítottak el az utóbbi években, de ezek hatékonysága máig sem tisztázott egyértelműen.

Az egyéb STD-k is nagy számban fordulnak elő azokban az országokban, ahol a HIV-prevalencia magas, és több olyan adat is napvilágot látott, amelyek szerint ezek a betegségek elősegíthetik a HIV átvitelét. Ezért a WHO olyan programok indítását javasolta, melyek célja a HIV-járvány terjedésének az egyéb STD-k hatékonyabb kezelése révén történő csökkentése. Valószínű, hogy ez lehet a fejlődő országokban a költséghez képest a leghatékonyabb beavatkozás, ezt a feltételezést azonban eddig nem bizonyították.

Ezekből a megfontolásokból kiindulva indítottak el a szerzők vizsgálatukat, amelyet 1991 november és 1994 december között végeztek Észak-nyugat Tanzániának a Victoria tótól délre fekvő Mwanza nevű régiójában. 12 falusi jellegű települést vontak be a vizsgálatba, melyeket párosával csoportosítottak, úgy, hogy az egyes településpárokban a HIV és az STD prevalencia kb. megegyezzen. Ezután véletlenszerűen a településpárok egyikében bevezették a hatékonyabb STD kezelést, míg a másikban erre csak a két évvel később végzett kontroll-vizsgálat után került sor. Mind a 12 településen véletlenszerűen annyi háztartást jelöltek ki, hogy eseként településenként legalább 1000 felnőtt (15-54 éves) lakójára be a vizsgálatba. Ezután összehasonlították a településnek két csoportjában a HIV prevalencia és incidencia alakulását egy kétéves vizsgálati periódus során.

Az STD-k hatékonyabb kezelésének a lényege a következő volt:
1) A területi központokban STD referencia klinikát és laboratóriumot létesítettek,
2) Mind a 6 település egészségügyi központjának személyzete részére a klinikán elméleti és gyakorlati továbbképzést tartottak,
3) A központok részére rendszeresen kézbesítették az STD-k kezelésében szükséges gyógyszereket,
4) Rendszeresen ellenőrizték a központok működését, és
5) Egészségügyi felvilágosító szakembereik egy csapata kereste fel az érintett településeket, ahol informálták a lakosságot az STD-kről, és felvilágosították őket arról, hogy miképpúan áll e betegségekkel az egészségügyi központokban kezelhetni.

Eredmények
Az érintett településekről, tehát a 6 olyanról, ahol bevezették az STD-k hatékonyabb kezelését célzó beavatkozást (a továbbiakban: intervenciós településekről), ill. a 6 olyanból, ahol ez nem történt meg (a továbbiakban: kontroll-településekről) összesen 12 537 felnőtt vett részt a felmérésen. Ez a véletlenszerűen kiválasztott háztartások felnőtt tagjainak 85%-át képezi. A két település-csoportban a kezdeti HIV-prevalencia használó volt egymáshoz: az intervenciós településeken átlagosan 3,8% (1,8-6,8%), a kontroll településeken átlagosan 4,4% (1,0-8,6%), és használó volt a szifilisz előfordulási gyakorisága (átlagosan 8,7 ill. 8,3%) is.

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

A kétéves időszak végén elvégzett ellenőrző vizsgálatok az eredetileg vizsgáltak közül 8845 (71%) volt részt, 14%-uk végleges elköltözött a régióból, 6%-uk éppen távol volt a vizsgálat idején, 2%-uk meghalt, még 8%-uk nem volt elérhető 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 ellenőrző vizsgálat során is 8825 esetben végezték el. A 276, már a kezdeti vizsgálatkor is szeropozitívnak bizonyult egyén leszámítása után 8549 kezdetben HIV-szeronegatív egyén (4149 az intervenciós és 4400 a kontroll-települések-ről) esetében tudták a szerokonverzió bekövetkezését nyomon követni. A kétéves követési időszak 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 szerokonverzió aránya 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 valamenyi, 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 nők, ill. a 25-34 éves férfiak csoportjában találták. Az intervenciós településeken pedig éppen ezekben a csoportokban csökkent a legerőteljesebben a HIV incidencia. Mivel azonban a szerokonverzók rátá minden csoportban alacsony volt, a különbségek nem értek 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 (önuz-partnerszám, ill. az alkalmi partnerek száma az előző évben) alakulásában sem. A kondomhasználat gyakorisága igen alacsony, a férfiak esetében 2,4% a nők esetében 2,3% volt.

Megbeszélés
Szerzők szerint a világon ez az első olyan kőlcsönös, amely egy HIV-prevenciós beavatkozás hatékonyságának randomizált kontrollált vizsgálat segítségével történő meghatározásáról számol be. Az eredmények alátámasztják azt a feltételezést, hogy az STD, mint biológiai kofaktor elősegíti a HIV átvitelét. A kontroll településeken észlelt ézt 0,9%-os HIV incidencia megfelel a környező régiókban nyert adatoknak, ez a tény növeli a vizsgálat validitását.

Szerzők gondosan végigboncolták mindazokat a lehetséges hibaforrásokat, amelyek eredményeik hitelességét megkérdőjelezhetik.

a) A kétféle település-csoport kiindulói HIV és STD prevalencia adatai kb. megegyeztek egymással, a kisebb különbségeket a statisztikai analízisnél figyelembe vették.
b) Az ellenőrző vizsgálatban résztvevők aránya mind a két település-csoportban igen magas (a meghaltak és elköltözöttek leszámítása után 83%), és kb. azonos volt.
c) A HIV szűrővizsgálati laboratóriumban a bontot vakon végezték, így az esetleges álpozitivitás, ill. álnegativitás várhatóan egyenletesen oszlott el a kétfajta település-csoport között.
d) A legjelentősebb hibaforrás az lehetett volna, ha a kontroll-településeknek lakói is felkeresték volna az intervenciós települések egészségügyi központjait STD-ik kezelésének céljából. Ez azonban az egyes település-párok közötti relative nagy távolság és a közlekedési nehézségek miatt is igen valószínűtlen. Le is ellenőrizték ezt a hibaforrást: a két év alatt a kontroll településeknek csak 59 lakója kereste fel az intervenciós településeik STD központjait, ez az összes kezelt STD eset 0,5%-a.

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

Így a legvalószínűbb magyarázat az, hogy az STD kezelési program az STD-k átlagos időtartamának lerövidítése, és ezáltal a HIV-átvitel valószínűségének csökkentése útján fejtette ki kedvező hatását. A legnagyobb változást éppen azokban a korcsoportokban (15-24 éves nők, és 25-34 éves férfiak) észlelték, ahol a HIV incidencia a legmagasabb volt. Az alkalmazott beavatkozás nem tekinthető drasztikusnak, lényegében csak a magukról is jelentkező tünetes betegek kezeléséből állt, hatására mégis csaknem a felére esett vissza az új HIV fertőzések előfordulási gyakorisága. Valószínű, hogy egy erőszakosabb és intenzívebb stratégiával még jobb eredményeket lehetne elérni.

Mivel a vizsgált régió túlnyomak Afrika keleti és déli részére, és Kelet-Ázsiára (ahol ma a HIV incidencia a világon a legmagasabb) is jellemző az STD-k gyakori előfordulása, valamint a kezelésükre szolgáló intézmények ritkasága és rossz felszereltsége, a szerzők által kapott eredmények valószínűleg a fejlődő országok több részére is érvényesek. Mivel világszerte tapasztalható a HIV prevenciós programokat finanszírozó szervezetek "kifáradása", jelen vizsgálat adatai, mely szerint egy

arányfag enyhe és nem túlzottan költséges beavatkozás segítségével a HIV incidenciát csaknem a felére lehet lecsökkenteni, segíthet abban, hogy e prevenciós program iránti érdeklődés 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 nyelvű 3. kiadás magyar fordítása. A könyv fejezetei eredetileg a BMJ-ban jelentek meg. A könyv célja a "Tűzvész" szerint az, hogy gyakorlati útmutatást nyújtson az alapellátásban és a klinikai gyakorlatban dolgozó orvosoknak, egészségügyi dolgozóknak a kórház felismeréséhez, kezeléséhez és a betegek gondozásához.

Az ABC könyvek - AIDS a fenti célokat ékért, az olvasó átfogó képet kap a HIV-fertőzés legfontosabb epidemiológiai, diagnosztikai, klinikai vonatkozásairól, és a vírus terjedését gátolni képes prevenciós módszerekről is. Ezen belül talán szervezetesebb lett volna egy kissé részletesebben írni azokról a tünetekről, melyek alapján a gyakorló orvosban a HIV infekció gyanája már az enyhe tünetek szakaszában (PGL, ARC) fel kell hogy merüljön, és amelyek a HIV vizsgálat elvégeztetésére készíthetik az orvost. Rövidebben lehetett volna írni viszont az AIDS klinikai manifesztációiról és ezek kezeléséről, hiszen a betegek gondozása és terápiája használóan ma még egyetlen kórházi osztály igen jól képzett orvosainak és ápolónőinek feladata.

Didaktikai szempontból kiemelendők a könyv igen jó minőségű fényképei és ábrái, valamint a tárgyalt bonyolult kérdések megértését megkönnyítő, minden fejezetben megtalálható táblázatok.

Az ABC könyvek - AIDS részletes ismertetésére számra, a könyv 18 fejezetből áll, melyek közül az utolsó kettő (HIV-asztinet pozitív vagyok, AIDS-es vagyok) megrázó szubjektív vallomás. Ezek a fejezetek feltétlenül alkalmasak lehetnek az egészségnevelők mindennapi munkájának elősegítésére, mivel a szenvedő ember élményeinek megismerése a leghatásosabb eszköz arra, hogy a közvélemény felfogását az AIDS-ről és ennek áldozatairól megváltoztassa.

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

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

A negyedik fejezet a korai HIV-fertőzés természetes kórfolyásáról és kezeléséről szól, valamennyen szerint a könyv állagánál alacsonyabb színvonalon. A következő négy fejezet rendkívül informatív, teljességre törekvő ismertetést ad az AIDS különböző klinikai megnyilvánulásairól (Daganatok, Az AIDS és a tüdő, Gastrointestinalis és májmanifesztációk, Neurológiai manifesztációk). A következő, I.V.D. Weller által írt rész az opportunista infekciók kezeléséről és a HIV-ellenes szerekkel foglalkozik.

Lényegében klinikai jellegűnek tekinthető a következő, számos rendkívül magas színvonalon megírt három fejezet, melyek a HIV-infekció sajátosságait ismertetik a fejlődő világban, az intravénás kábítószerezők között, ill. a gyermekkorban. Igen fontos kérdéssel foglalkozik a következő, a tanácsadásról szóló rész, amelyet David Miller klinikai pszichológus írt, valamennyi egészségnevelő 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-szeropozitívok esetében. Mivel minden tanácsadó szolgálat kliensenek jelentős részét az un. 'aggódó egészséges'-ek teszik ki, ezért igen hasznosnak érzem a vellük kapcsolatos alfejezetet és táblázatot. A fejezet a közigazgatási és törvényhozási szervekkel való kapcsolatlartatás, a pszichoncziális gondozás és a stressz-levezetés tárgyalásával zárul.

A HIV-fertőzöttek ápolásával kapcsolatos rövid, de minden lényeges problémára kitérő rész után két fejezet tárgyalja a HIV fertőzés prevenciját. Az első az egészségügyi intézményekben való terjedés megakadályozására szolgáló módszereket foglalkozik, míg a második tárgya az általános prevenciós stratégiák. Az előbbi, egyébként jól megírt részből hiányolom az OKI által megjelentetett, a HIV-fertőzés elkerülését szolgáló óvórendszabályokról szóló kiadvány említését (hasonló kiegészítésekkel más helyen 4ft a könyv szerkesztője). A megelőzés stratégiát tárgyaló részt nem éreem nagyon sikerűlnek. Minden érintett kérdéskomplexum (általános egészségnevelés, a szexuális transzmisszió megelőzése, az átvitel megelőzése az intravénás kábítószer élvezők körében, a vertikális transzmisszió megelőzése, a véradók és a szervdonorok által történő HIV-átvitel megakadályozása) lényegesen részletesebb, és a biztosan felmerülő egyéni és társadalmi problémákra is jobban kiterjedő tárgyalást igényelt volna. Különösen hiányolom az újabban körében végzett AIDS-prevenció optimális módszereinek ismertetését.

Összefoglalva: az ABC könyvek AIDS igen magas színvonalú és bővagyúító kiadvány, hiszen az első és máig is utolsó AIDS-ről szóló orvosi könyv 1987-ben jelent meg használóan. Ezért igen lényegesnek érzem, hogy a könyvet a NEVI ingyen eljuttatta az AIDS-ezel foglalkozó orvosok és egyéb szakemberek jelentős részéhez. A könyv fordítója és szakmai lektora jó munkát végzett, a szöveg gördülékenyen olvasható és - elsőkintve néhány vitathatót megjelöltél, mint pl. az intravénásokábítószerélvező) egy szűkan, vagy a páciens szó erőltetése a beteg helyett - ill. az igen ritka félrefordításról (pl. a 17.old. táblázatában szereplő a bőr energiájának csökkenése valóban a bőrpróbák negatívvá válását jelenti) a könyv magyar szövege szakmailag is helytálló.

Végül egy javaslat, mely elsősorban a kiadónak szól. Egy olyan gyorsan fejlődó területen, mint az AIDS-kutatás, egy két évvel ezelőtt megjelent könyv fordításának kiadása azzal a veszéllyel jár, hogy a legújabb ismeretek a könyvből kimaradnak. Ez a jelen könyv esetében is tetten érhető volt. Három példát szeretnék ezzel kapcsolatban említeni:
1) Ma már tudjuk, hogy az ezzel HIV-betegség lényegesen gyakrabban (a fertőzöttek 60-80%-ában) fordul elő, és jelentősége a HIV-betegség progressziójának előrejelzésében sokkal nagyobb, mint ezt a könyv megyedik fejezetében olvashatjuk.
2) Ámik a könyvben még lehetőségként említett laboratóriumi próbák, amelyekkel a HIV mennyiség pontosan meghatározható a vérplazmában, ill. a véregtekben, ma már bevonulnak az anti-HIV gyógyszerek kipróbálásánál alkalmazott rutin eljárások közé. (Lelőtt cikket).

3) A vakcina fejlesztésében is számos új ismeret látott napvilágot, és sok olyan kudarc is beköverkezett, melyekről a könyv 1993-ban még nem számolhatott be. Ezért azt javasolom, hogy az AIDS könyv esetleges új kiadásánál vagy más témájú ABC könyvek fordításakor az adott területet egy szakértőt 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 alábbiakban közöljük a frissen megjelent könyvről a kiadó által készített ismertetést, a könyvről előzetesen következő számunkban részletesebb recenziót jelentetünk meg. - a szerk.)

Az ABC Könyvek AIDS a British Medical Association igen népszerű ABC-könyvsorozatának első magyarul megjelent kötete. A könyv átfogó képet nyújt az AIDS betegekkel és a HIV-vírussal fertőzöttekkel 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, egészségügyi dolgozóknak, szociális gondozóknak a kórház felismeréséhez, kezeléséhez és a betegek gondozásához.

Gazdag képanyaggal illusztrált fejezetek szólnak a kórház virológiai és immunológiai hátteréről, az általános tünetekről, valamint az érintett szervek és szervrendszerek (Pl. a tüdő, az idegrendszer, a gastrointestinalis rendszer, a máj) megbetegedéseiről.

Jól működő szervezetek - gondozóhálózat, tanácsadó hálózat, segítő csoportok - nélkül elképzelhetetlen hatékony megelőzés, illetve gondozás. E szervezetek felépítéséről és működéséről további fejezetek szólnak hangsúlyozva a megelőzés, ismeretterjesztés, tanácsadás, gondozás egységét.

A kötet megrendelhető: Literatura Medica Kiadó, 1051 Bp, Frankel Leo út 11, Pf. 663 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 követő oldalakon megjelent két közleménny szerzői (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 fertőzött sejtek pusztulása és az új sejtek fertőződése sokkal gyorsabban megy végbe, mint ezt korábban gondolták. A vizsgálatokban két olyan betegséget használtak ki, melyek korábban nem álltak rendelkezésre.

Klinikai vizsgálatok folynak igen bátékony, de a rezisztencia kifejlődése miatt hatékonyságukat igen gyorsan elvesztő gyógyszerek kipróbálására.
Igen érzékeny és pontos eljárások állnak ma már rendelkezésre, melyekkel a vérplazmában jelenlevő HIV vírusok, ill. a HIV-vel fertőzött sejtek száma meghatározható (1. előző cikket).
Wei és mtsai. egy olyan klinikai vizsgálat keretében végzték kísérleteiket, melynek célja három antivirális szer, egy nem-nukleosida természetű revers-transzkriptáz inhibitor, a Nevirapine, és 2 proteáz gátlószer, az AET-538, ill. az L-735,524 kipróbálása volt. A kezelt 22 beteg előrehaladott HIV betegségben szenvedett, CD4+ sejtszámuk 18 és 251/ul között volt. Hó és mtsai, 20 olyan HIV fertőzöttben (CD+ sejtszám: 36-490/ul) végezték el a vizsgálatot, akiket a fenti szerek egyikével, az AET-538-cal kezeltek. Mindkét kutatócsoport (különböző vírus RNS meghatározási eljárásokat használva) megmérte a betegek vérplazmájában a HIV-1 virionok számát a kezelés előtt, majd folyamatosan, életük hetente, majd hosszabb intervallumokkal megismételték a mérést. A különböző eljárásokkal végzett mérések eredményei igen jó egyezést mutatnak.

Eredmények
A betegek vérplazmájában a kezelés előtt átlagosan 300000 virion/ml (Wei és mtsai.) ill. 15000-550000 virion /ml (Ho és mtsai.) vírusmennyiséget mértek. Mindkétszer antivirális szer nagyságrendekben és igen gyorsan lecsökkentette a vírusmia mértékét, a virionok száma a vérplazmában néhány héttel a kezelés megkezdése után érte el minimális értékét. Ez alatt az idő alatt a betegek vérplazmájában a vírusmennyiség exponenciálisan csökkent. Ez lehetővé tette a csökkenés, és ebből vírusfelezkedési idő kiszámítását. Mindkét munkacsoport ebből a felezkedési időből kiindult ki, hogy a kezelés kezdeti időszakában új sejtek nem fertőződnek a HIV-vel. Ilyen körülmények között a plazmában mérhető vírusmennyiség csökkenése két folyamat együttes hatásának az eredménye: a vírusterméső sejtek eliminációja és a HIV-1 eliminációja. Wei és mtsai. vizsgálatai szerint a két proteáz-gátló szerrel kezelt betegekben a terápia alkalmazásának kezdeti periódusában átlagosan nyolcvanad részére (maximális csökkenés 8000-szeresi) a Nevirapinnal kezelhetően pedig átlagosan a kétnapi érték negyvened részére csökkent a HIV-1 RNS mennyisége. Ho és mtsai. az AET538 proteáz-gátlószerrel kezelhetően átlagosan tízszeres csökkenést mértek. Matematikai számításokkal igazolták, hogy a kezelés megkezdése és a minimális vírusmia elérése közötti időszakban mind a szabad virionok, mind pedig a vírusterméső sejtek eliminációja igen gyors: átlagosan kb. 2 nap szükséges mindkét munkacsoport számítása szerint ahhoz, hogy a plazmában jelenlévő szabad virionok, ill. a szervezetben található HIV-vel fertőzött sejtek száma a felére csökkenjen. Wei és mtsai. nem találtak szignifikáns különbséget a háromféle szervel kezelt betegek között a vírus-eliminációt illetően, és egyik kutatócsoport sem talált összefüggést a vírus-eliminációt gyorsaság, ill. a betegekben a kezelés megkezdése előtt mért CD4+ sejtszámok között. Wei és mtsai. többféle molekuláris biológiai módszerrel is igazolták, hogy a kezelt betegekben jelenlévő vírusfőrmsékben igen gyorsan bekövetkeznek azok a mutációk, melyek rezisztenssé teszik a törzseket az adott szerrel szemben. Megbátározták azt is, hogy mennyi idő szükséges ahhoz, hogy a rezisztenssé vált törzsek koncentrációja a vérplazmában elérje az eredetileg a szerre érzékeny törzsek kezdés előtt mért koncentrációját. A fenti mérések alapján végzett számításaik szerint a

mutáns vírus-mennyiség megkötvenszeresével, illetve a vírus-eliminációt (törlődését) követően a fertőzött szervezetben igen nagy. Kb. 2 nap alatt a szervezetben levő összes HIV-mennyiség 50%-a keletkezik. Mivel maga a kezelés valószínűleg nem befolyásolja jelentősen a vírus-eliminációt, feltehető, hogy a fertőzött szervezetben a kezelés előtt is ugyanilyen sebességgel zajlott végbe a vírusok keletkezése és eliminációja. Látnyegében a HIV-fertőzött megfertőzött alkalmazható a vírustermelő sejtjeire is mintát a first hírt szimbiónok szerint ezek fél életideje is két nap, egyensúlyi állapot (betelep-hőmérséklet) alatt vagy csak kissé változott CD4+ sejtszámú csak akkor lehetséges, ha ugyanannyi új sejt keletkezik, mint amennyi elpusztul. Tehát a CD4+ sejtekenek az a része, melyet a HIV képes megfertőzni, még az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők szervezetében is igen nagy mennyiségben képződik. Ezt az elmúlott megfontolást támasztják alá a betegekben elvégzett mérések is. Minthett 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 cca CD4+ sejtszám különbsége jelentős: 41-630 sejt/µl, átlagosan 268%. Hasonló eredményeket kapott a másik munkacsoport is. A CD4+ sejtszám növekedési dinamikájának matematikai elemzésével kiszámították, hogy a HIV- fertőzöttek szervezetében naponta átlagosan 2459 CD4+ sejt (fél- és mtsai.) (0,1-0,2-fel)89 CD4+ sejt (fél- és mtsai.) keletkezik és pusztul el. Ez a szervezetben levő Összes CD4+ sejtszámjelzés 5%-ának felel meg. A fertőzöttek közöti azonban jelentős különbségek vannak. Ho és mtsai. pl. az egyes betegekben 9.,2a09%napjá 5.4a09%napig terjedő értéket kaptak. Érdekes Ho és mtsainak az a megfigyelése is, hogy a CD4+ sejt-produkció rátája fordítottan arányos a kiindulá sejtszámmal, amiből szerzők arra következtetnek, hogy a CD4+ sejt degradá a HIV-fertőzésben elsősorban a fokozott sejtpusztulás és nem a csökkent képződés következménye.

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

1. Az a tény, hogy az előrehaladott 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 előrehaladottabb 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 megfertőz, és amelyek ilyen gyors ütemben pusztulnak. Wei és mtsai. vizsgálatai szerint e sejtek semmiképpen sem származhatnak a vérben keringő, latensen fertőződött CD4+ lymphocyták aktivációjából, mivel az utóbbiak fél életideje igen hosszú, 50-800 nap. Tehát a gyorsan keletkező és pusztuló CD4+ sejtek valahol a perifériás nyirokszervekben, valószínűleg 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 fertőződött sejtek ilyen nagy sebességgel? Mivel még sem ismertünk pontos adatot arra nézve, hogy mennyi idő szükséges az egészséges emberek szervezetében a CD4+ sejtek kicserélődéséhez, teljes bizonyossággal az sem zárható ki, hogy a HIV-fertőzöttek szervezetében miért gyors CD4+ sejt képződés és pusztulás nem hozható összefüggésbe a HIV-infekcióval. Az egyes fertőzöttek között az ebben a sejtkeletkezési és pusztulási rátában mért nagy, több mint 25-szörös egyéni különbségek azonban mégis valószínűvé teszik, hogy a gyors sejtpusztulás valamilyen módon összefüggésbe hozható a HIV-fertőzéssel. Elképzelhető, hogy a HIV idézi elő közvetlen vagy közvetett módon a sejtek pusztulását és az is, hogy az immunrendszer. Ez utóbbi véleményt képviseli Simon Wain-Hobson, aki e témáról szerkesztőségi cikket írt a Nature-ben ahhan a számában, ahol a két dolgozat megjelent (Nature, 373, 102, 1995). Véleménye szerint a sejtpusztulás a szervezetben kifejlődő specifikus cytotoxikus T sejtoknek köszönhető. E sejtek azonnal elpusztítják a fertőzött sejteket, ahogy ezek részükre a vírus-fehérjük expressziója következtében - felismerhetőkké válnak. Mivel a vírus-fehérjék expressziója még a vírus-produkció megindulása előtt bekövetkezik, várható, hogy a HIV-fertőzött sejtek pusztulása gyakran már azelőtt megtörténik, mielőtt e sejtek elkezdik a HIV-et termelni. Így érthető az a látszólagos paradoxon, hogy Wei és mtsai. ill. Ho és mtsai. mérései szerint is naponta több sejt képződik és fertőződik meg HIV-vel, mint ahány vírus-partikula keletkezik. Wain Hobson optimista módon fejezi be szerkesztőségi cikkét.

Véleménye szerint az AIDS-kutatásban új korszak kezdődik, "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 következőkben a teljesség igénye nélkül szeretnék az elhangzott előadásokból 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 immunpatogenezisről szóló bevezetőjében ismertette a nyirokcsomók centrum germinativumában lezajló immunológiai folyamatokat, amelyek a CD4+ sejtek aktivációjához, deplécójához 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 anergiásná válhatnak vagy apoptosis révén elpusztulhatnak. Ennek szabályozásában különböző folyamatok játszanak szerepet:

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

a sejt-sejt kölcsönhatások (a CD8+ szuppresszor sejtek, amelyek fékezik az aktivációt),
a külső antigén hatások (pl. bizonyított, hogy aktív tuberkulózisban megnövekszik a szervezetben jelenlévő HIV mennyisége, az un. viral-load).
Szerepe van még az autokrin-parakrin loop-regulációnak és a gyors CD4+ sejt kicserélődésnek is (l. AIDS Hirado 9/1 száma). Ez utóbbiról D. Ho szólt előadásában. Eredményeiből megtudhattuk, hogy milyen hihetetlenül gyors a virionok életciklusa és a CD4+ sejtek megújulása. Egy szabad HIV virus in vivo félélettideje 5,8 óra, egy megfertőzött CD4+ sejté 1,7 nap. Egy szabad vírusnak a fagélony sejt megfertőzéséhez és elpusztításához 2,8 napra van szüksége. Ha mindezeket az adatokat összevetjük, kiszámítható, hogy a tünetmentes szakasszban naponta 9,7x109 vírion keletkezik, ami egy 10 éves tünetmentes periódussal számolva 3,6x1013 vírus pactikula összesen. Mivel minden vírusreplikáció során számos mutáció következik be, ennek az adatok értelmében teszik azokat a megfigyeléseket, hogy a HIV variabilitásának döntő szerepe van a patogenezisben.

F. Miedema a T-sejt funkcióról, ezen belül is a HIV-ellenes CTL-válaszról tartott előadást. Két csoportot vizsgált, az én, tartósan tünetmentesnek (long term asymptoma-tic, LTA) és a gyorsan progredálókat (rapid progressors, RP). Az előbbi csoportba tartozó személyeket a következő kritériumok alapján válogatta ki: több mint 8 éve hiszegi-tett anti-HIV pozitivitás, 500/m l-nél magasabb CD4+ szám, tünetmentesség, antivirális kezelésről nem szó. A két csoportban a HLA I osztály által kerített anti-gag CD8+ CTL-választ mérte és megállapította, hogy a LTA csoportot stabil immunfunkciók, erős, persistens anti-gag CTL-válasz és a HIV-fertőzött sejtek relatív alacsony aránya jellemzi. Az RP csoportban azt találta, hogy a progressziával párhuzamosan fokozatosan fejlődik ki az immundeficiencia, növekszik a viral load és csökken az anti-gag CTL-válasz. Mindezek alapján azt a következtetést vonta le, hogy az erős anti-gag CTL-válasz hozzájárul a tünetmentes periódus fenntartásához.

Reinhardt Kurth munkacsoportjának az afrikai zöldmajmokon (african green monkeys, AGM) tett megfigyeléseiről számolt be. Nagy lépéssel jutunk 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 fertőzés nem vezet sem betegséghez, sem az állatok elhullásához. Posztfi-pentra végigvette az ellató azokat a lehetőségeket, amelyek akár a gazdaszervezet (AGM), akár a vírus (SIVAGM) részéről hozzájárulhatnak az állatok egészségének fennmaradásához.

1. A vírus-specifikus immunválasz. A fertőzött majmokban nincs szignifikáns neutralizáló, citotoxikus, komplemenlaktiváló 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 (HIVner 583-599).
3. A sejt-tropizmus. A SIVAGM is képes megfertőzni monocitákat, de a sejtekben mérhető, a mikroorganizmusok sejten belüli pusztulásával arányos respiratory burst tűnzer erősebb, mint a HIV esetében mérhető. A virionok nem okoznak a sejtek apoptózisát.

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

7. Immundeficiency-virus suppressing lymphokine. Ezt az afrikai zöldmajmokban újonnan leírt limfokint CD8+, CD11b-, HLA DR+ sejtek termelik és képes kapcsolódni CD4+ sejtekhez, ahol nem litikus, dózisfüggő, HLA nem-korlátozott módon képes gátolni az immundeficiencia vírusok termelődését. A limfokin széles reaktivitást mutat, és korrelál a klinikai státusszal. A molekula nem hasonlít más limfokinre, kicsi, hőtol és pH-val szemben stabilis, hatása valószínűleg RNS szinten érvényesül. Feltehető, hogy ellenerhas ez a molekula a felelős az afrikai zöldmajmok egészségének fenntartásáért.

D. Bolognesi az oltóanyag kutatást összegezve kiemelte, hogy a ma létező (főleg burok alegységet tartalmazó) vakcinákkal csak azt tudtuk elérni, hogy laboratóriumi tűrzsek ellen hatékony, főként neutralizáló ellenanyagok termelődését kiváltó immunválaszt indítunk be. Mindennek okaként az állatmodell és in vitro assay hiányát, valamint azt a tényt hozta fel, hogy a különböző 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 fertőzés ellen, kontrollálnia kell a betegség progresszióját és meg kell akadályoznia a transzmissziót. Elfadását azzal a gondolattal fejezte be, hogy feltehetően 1997-re lesz olyan vakcina, amely hatásos CTL-választ is előidéz, és 1999-re olyan, amely mindenek mellett nyálkahártya-immunitást is kivált.

J. Berzofsky a peptid ill. alegység vakcinák fejlődését fogalta össze. A mai, első generációsnak nevezett vakcinákkal elkerült célzni, hogy az immunitásként 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 előbbiek mellett szuppresszor sejtek, autoantitestek, enhancing antitestek és Th2 citokin válasz). Munkacsoportjának sikerült előállítania olyan (általuk második generációsnak nevezett) konstrukciót, amely több epitóp összekapcsolásával ill. szekvenciacserével erősebb immunválasz betelődására képes.

Susan Zolla-Pazner előadásában a neutralizáló antitestek (NAb) titerének, hatásának mérésével szólva egy buktatóra hívta fel a figyelmet. Ha PHA-val stimulált sejtekkel mérjük a neutralizáló antitestek hatását, az az időrel 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 dolgoztak 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 előadásból, de mint a világkonferenciákon megszokott (és most is így volt), a részvevők a párhuzamos programok miatt még egy szűk 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 fő marker, amelyet a HIV-betegség AIDS-szé való progressziójának előrejelzésére 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 prediktív marker(ek) használatára is.

Szerzők egy általuk kidolgozott HIV-1 vírus RNS mérési módszer prediktív értékét tanulmányozták. Az eljárás azoknak a HIV-1 vírusoknak a számát határozza meg a betegek vérében, melyek az intakt HIV-1 envelope-ot belül tartalmazzák RNS-t. Az eljárással kapott eredmények szoros korrelációt mutatnak a plazmából végzett vírusizolálás eredményeivel. A módszer számos előnnyel, mint az igazsan kifejezett kereskedelmi teszt.

104, kezeletlenen lamivudine-ot (3TC) kezelt HIV-fertőzött 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 idő alatt a 85-ből 16 betegben fejlődött ki AIDS.

A kezelés kezdetekor a betegek átlagos CD4+ sejtszáma 236/ul volt, szérumukban átlagosan 890 HIV-1 RNS kópiát találtak mi-nekünt. Mind a CD4+ sejtszám (p<0.002), mind a HIV-1 RNS szérumkoncentrációi (p<0.001) szoros összefüggést mutatott az AIDS kifejlődésével a kb. kétéves megfigyelési periódus alatt. Ezzel ellentétben a betegcsoportban nem észlelték korrelációt a HIV-betegség AIDS-szé történő progressziója és a szabad vagy immunkomplexbe nyjtott p24 antigén, ill. a beta2-mikroglobulin szintek között. A CD4+ sejtszám és a HIV-1 RNS mennyiség együttes értékelése bizonyult a legerősebb (p<0.0001) prediktív markernek, és a több vizsgálattal való kombinált analízis 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 fejlődött 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 kiindulói CD4+ sejtszáma <200/ul, HIV-1 RNS koncentrációja pedig >500 kópia/ml volt, 48%-ában két éven belül AIDS alakult ki.

Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a HIV-betegség progressziójának előrejelzésével meg lehet találni azokat a betegeket, akiknél magas az AIDS kifejlődésének kockázata. E betegeknél indokolt a korai antiretrovirális terápia és az opportunista fertőzések profilaktikus kezelésének megkezdése. Természetesen ezek az eredmények további, nagyobb betegcsoportokon való megerősítést 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 regiszterre 1976 óta nyilvántart minden A haemophilián (VIII. faktor deficiens) és B haemophilián (IX. faktor deficiens) betegel. 1977 és 1991 között a regiszterben 2448 súlyos haemophilián és 3820 közepúlyos és enyha haemophilián férfi szerepelt a regiszterben. Az 1993 január 1-i adatok szerint közülük 82%-a volt életben, 15% halt meg, és csupán 3% nem volt elérhető a követésre vizsgálat során.
Az 1979 és 1986 között a haemophilia betegek kezelésére használt vérkészítmények egy része HIV-vel volt fertőzve. Ilyen plotencsiálisan fertőző készítmennyel 4043 betegel (2037 súlyos és 2006 közepúlyos-enyhe haemophíliát) kezeltek. 1985 decemberevég a súlyos haemophíliások 78%-ánál, 1993 január 90%-ánál, a közepúlyos-enyhe haemophíliásoknak pedig 52%-ánál, ill. 74%-ánál végeztek el a HIV-ellenanyag vizsgálatot. 1020 súlyos és 207 közepúlyos-enyhe betegbe bizonyult HIV-szerpozitívnak. A szeropozitívnek közül 441-nél rendelkezésre állt egy előző szeronegatív eredmény is, így a szerokonverzió időpontja is beszűrhető volt. A két csoport esetében a szerokonverzió időpontjának becsült medián értéke 1986 október, ill. 1986 december volt.

A súlyos haemophíliás betegek évi mortalitása 1977 és 1984 között állandó, 8 esetről volt, amely 1991-92-re fokozatosan 28 esetekre nőtt. Ha a HIV-fertőzöttséget és a szeronegatívokat külön-külön értékelték, nyilvánvalóvá vált a két csoport mortalitása közötti jelentős különbség. A szeropozitívek évi mortalitása fokozatosan 81 esetekre nőtt 1991-92-re, míg a szeronegatívoké továbbra is az 1977-84 közötti értéken, 8 esetekben maradt. Hasonló különbséget észleltek a HIV-fertőzöttség szerint a közepúlyos-enyhe haemophíliás betegek csoportjában is. A szeronegatívok évi mortalitása még 1991-92-ben is csak 4,1% volt, míg a szeropozitívoké esetében fokozatos növekedést találtak. 1991-92-ben már évi 84,7% volt a betegek halálozási rátája.Abban a csoportban, ahol HIV-ellenanyag vizsgálat nem történt, az évi mortalitás kb. azonos volt a HIV szeronegatívok csoport jában talált mortalitással.

Nagyon lényeges megfigyelésnek kínálnak az, hogy bár a súlyos haemophíliások általában lényegesen több faktor-koncentrátumot kaptak, mint a közepúlyos-enyhe betegséghez szorosítik, a HIV-fertőzöttek évi halálozása hasonlóan alakult a két csoport ban. A HIV szeronegatívok között a halálozás a haemophíliás betegek esetében már korábban is ismert okokra (kapcsolyan belüli vérzés, hepatitis és következményes májbetegségek, májrák, stb) volt továbbra is visszavesthető, a többi halálok nem fordult elő gyakrabban e csoport ban, mint az összlakosság körében. Ezzel ellentétben a HIV-fertőzöttek között az 1985 és 1992 között bekövetkezett 403 esetes közül 235-esetben az AIDS-t regisztrálták halálokként, a többi 168félkéről is több halálozás oka a HIV-fertőzéssel asszociált betegség, pl. non-Hodgkin lymphoma (12), indikárok (11) vagy pneumonia (12) volt.

Megbeszélés
Ezek az első olyan közölt adatok, amelyek egy olyan csoport mortalitására vonatkoznak, melyben csaknem minden potenciálisan HIV-fertőzött egyén fertőzöttségét ellenőrizték. Így egy nagy és teljes populációban lehetett bizonyítani, hogy azokna a betegeknek a halálozása, akik a kezelés következtében HIV-vel fertőzöttek, több, mint tízszeresére nőtt, míg azoké a betegeké, akik elkerülték a fertőzést, változatlan maradt. Kiszámítható, hogy a HIV-fertőzöttek csoport jában a 403 esitáit beteg közül 343 nem halt volna meg a vizsgált időszakban, ha elkerülte volna a HIV-fertőzést. A halálozás növekedése független volt a haemophíliás súlyosságától, így tehát a kezelésre alkalmazott véralvadási faktor készítmények össz-mennyiségétől is.

Ezek az adatok egyértelműen bizonyítják a HIV-1 fertőzés jelentős hatását a mortalitásra. Nem véletlen tehát, hogy a Nature szerkesztőségi cikke (377, 1, 1995, Meggyőző adatok a HIV és az AIDS kapcsolatára vonatkozóan), ill. a Lancet R. Horton által írt kommentárja (346, 656, 1995, Beismert-e végre P. Duesberg a versségét?) azt hangsúlyozzák, hogy ezek az adatok egyértelműen igazolják a HIV kórokozó szerepét az AIDS-ben. Ideje lenne annak - írják e cikke -, hogy Peter Duesberg és követői,

akik hosszú évek óta hangoztatják az ezzel kapcsolatos nézeteiket, tévedéseiket 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 kerülő 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 előtt és alatt több speciális szimpóziumot is rendeztek, egy-egy új kezelési eljárásról, ilyen volt pl. a Roche cég ganciclovir, valamint szquinavir, a Glaxo/Wellcome Sea of science, valamint a NoXstar cég liposzomális szimpóziuma.

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

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

A konferencia anyagát 3 téma köré lehet csoportosítani. Az első az opportunista betegségek megjelenése, diagnosztikája, megelőzése és kezelése. Ebben a témakörben a liposzomális gyógyszerek hatékonysága, farmakokinetikája, elsősorban az amphotericin B különböző "csomagolás technikai" módszerei, valamint a CMV elleneo orális ganciclovir klinikai vizsgálatainak eredményei (S. Danner, Academic Medical Centre, Amsterdam, Hollandia) voltak a legjelentősebbek. Külön hangsúlyt kapott a Mycobacterium fertőzések 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 helyiről és hatékonyságáról szóló előadások és posterek 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 fertőzött szervezetben, melyek cirkulus 6-40 órs és a vírus átlag félélettideje 2 nap, a mutációk gyakorisága (az RNS-DNS átírásnál 5-10 hiba keletkezik), a latensen fertőzött CD4 pozitív sejtek nagy száma, valamint az a tény, hogy az aktívan vírus termelő CD4 sejtek félélettideje két nap, szemben a latensen fertőzött, vagy HIV-mentes CD4 sejtek 100 napos becsült félélettidejével. A CD4 sejtek mintegy 5-7 %-ának napi pusztulása és pótlása azt jelenti, hogy a HIV-fertőzést követően a vírus és a szervezet immunrendszere között a harc sokkal dinamikusabb és élesebb mint azt előzetesen gondoltuk. Ezen adatok matematikai modellezéséről A. N. Phillips, (Royal Free Hospital, London, UK) számolt be. A vírus mennyisége elsősorban a plazmában, ill. a keringő mononaclearis sejtekben nagyobb, mint azt korábban becsülték. Ez elsősorban az akut elsődleges HIV fertőzésre (az első 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.

Kiskáult a HIV fitnessnig 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 progressziját vonta 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 előadást.

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

A konferencián ismertették (D. Hammer, A. Tani) először az ACTG 175, és a Delta vizsgálatok eredményeit, melyek egybehangzóan igazolták, hogy a kombinációban alkalmazott nucleosid analóg reverz transkriptáz gátlók (ZDV+DDC, ill. ZDV+DDI) hatékonyabbak a ZDV monoterápiánál és mind az AIDS indikátor betegségének megjelenését, mind a halál időpontját képesek kitolni. J. A. Lange (Academic Medical Centre, Amsterdam, Hollandia), és J. Weller (London Medical School, London, UK) az antiretrovirális kezelés időpontjának megválasztásáról, a döntésben segítő markervizsgálatok megválasztásáról és értékeléséről tartott vitaülésokat.

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

Ezúton is szeretném köszönni a Hoffmann La Roche Hungary Kft.-nek, hogy anyagi támogatásuk lehetővé 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 lehetőséget nyújtsanak a HIV betegség kezelése jelenlegi stratégiáinak áttekintésére, a jelenleg folyó klinikai vizsgálatok eredményeinek megismertetésére, valamint az eljövendő klinikai kutatási elképzelések megvitatására. A konferencia egyben kiváló lehetőséget kínált a személyes, baráti megbeszélésekre. A konferencia külön előnye volt, hogy csak egy plenáris szekcióban zajlott, 68, részben összefoglaló, részben előadás, valamint 131 poszter formájában. Ez a "limitált" ismeret mennyiség lehetővé tette, hogy a konferencia végig lélvetteti volt, és nem kényszerültem a választás szükszer fájdalmas lépésére. A konferencia anyaga lényegében két fő téma köré csoportosult, az első és nagyobb rész az antiretrovirális kezelésnél foglalkozott, a második az opportunista fertőzésekkel és daganatokkal. Az antiretrovirális kezelés rendkívül izgalmas kérdéskörét tárgyalt, melyek közül csak néhányat emelnék ki. Mikor, mivel, meddig kezdjük a kezelést?

Monoterápia vagy kombinációs (multidrug) kezelés legyen-e a választás? Milyen klinikai, immunológiai, laboratóriumi vizsgálatok állnak rendelkezésre a hatékonyság mérésére, az egyes markerekneek mi az értéke, mennyire megbízhatók? Ez külön hangsúlyt kapott az egyre 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 nukleosid (N) és non-nukleosid (NN) reverz transkriptáz inhibitorok (RT) mellett, mint a ZDV, a DDI, a DDC illetve a nevirapine, atevordine, TIBO vegyületek, stb. külön hangsúlyt kaptak a proteáz inhibitorok (PI), mint a saquinavir. De természetesen újabb NRTI-ktől 3TC, d4T is beszámoltak. Külön hangsúlyt kapott az egyre vegyületek toxicitásának, és a "meddig érdemes antiretrovirális kezelést alkalmazni" kérdése. Ez annál is inkább, mivel az AIDS végstádiumában a betegek jelentős mennyiségű gyógyszer szedésére lényszerűnek az opportunista fertőzések gyógyítására, illetve másodlagos megelőzésére. Ezzel kapcsolatban a gyógyszer interakciókkal kapcsolatos megfigyelések is új adatokat szolgáltattak. A károsodott immunrendszer helyreállására, az immunmodulációra vonatkozó előadások (pákb sziduitot jelentettek, azonban a részletesebb véleményt szerint csak a hosszabbtávú eredmények dönthetik el ezek az irányzatnak a létjogosultságát. Elsősorban a szód adatok remányt nyújtottak a korai terápiás vakcinációs hasznosságára vonatkozóan, azonban kétejelt alkalmazására még nincsen várnunk kell. A preventív vakcinák területén lényeges továbblépés nem történt. Az opportunista betegségek kezelésére vonatkozóan néhány fertőzés kezelésénél, ismerve annak korlátait, lényegében "klasszikus" utmák alkalmak ki. A részvevők többsége egyetértett azzal, hogy ezen betegségek megelőzése, kezelése jelentősen javítja a betegek túlélését és főleg életminőségük javulását. Külön szekció foglalkozott az orális gancicloviv hatékonyságával. Az egyre fontosabb Mycobacterium avium complex fertőzés kezelése területén elsősorban a DOX-SL készítményről elért eredmények voltak imponálóak. A konferenciára jellemző volt a részvevők rendkívüli aktivitása, melyet jól mutattak az egyes előadásokat követő parázs viták is. Néhány interaktív szekcióban azonban kiderült, hogy a részvevők többsége, beleértve az amerikai, ausztrál klinikusokat is, inkább konzervatív nézeteket vall. Hasznos megbeszéléseket nkeztt folytatnom a már folyamatban lévő klinikai vizsgálatainak bólgyorsítása, elindítása, valamint a további, még csak a tervezés stádiumában lévő klinikai trükkhoz való részvételek tárgyában. Ezen vizsgálatok mindegyike európai központok bevonásával folyó fázis 3 vizsgálat.

Végezetül ezúton is szeretném megköszönni a szervezőknek a meghívást, és külön köszönöm a Hoffmann-La Roche Budapest-nek az anyagi támogatását, mely lehetővé 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 "Virus-betegségek diagnózisának újabb módszerei" címmel. A megvitatásra kerülő előadásokat és posztereket az alábbi témakörökbe sorolták:

A. A virus-betegségek diagnózisa

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

B. Vírusbetegségek diagnózisa "speciális beteganyag"-nál

1.Kongenitális és perinatális vírusinfekciók
2.Sérült immunrendszerű betegek vírusfertőzéseinek diagnózisa

C. Diagnosztikus kitek és reagensek értékelése

D. Különböző vírusbetegségek diagnózisa

1.Légúti fertőzést okozó vírusok
2.Hepatitiszek
3.Retrovírus fertőzések
4.Herpesz vírusok
5.Vírusos gastroenteritis
6.Rubeo

Az elsősorban a retrovírusokkal, ill. a HIV-vel foglalkozó előadások közül kiemelkedett a finn P.O.Leinikki és mtsai molekuláris epidemiológiai tárgyú előadása.

A szerzők kidolgoztak egy vizsonylag egyszerű módszert a HIV-1 vírusok genetikai szubtípus meghatározására és ezzel a finn HIV fertőzöttekben circuláló vírustörzseket analizálták. A törzsek harmada nem tartozott a B szubtípusba, közülük 11 C szubtípusnak bizonyult. B szubtípusú törzseket elsősorban homoszexuálisokból mutattak ki, külön alcsoportként azonosíthatóak az intravénás drogfogyasztókból izolált törzsek.

A Thaiföldről importált fertőzésből származó törzsek a Thai A/E referenciatörzsekkel voltak azonosíthatóak. A szubtípus elosztás jól korrelált a betegekről származó háttérinformációkkal. A szubtípus besorolás hasznos molekuláris epidemiológiai szempontból, de a pathogenesis megértésében és a prevenciós stratégia kidolgozásában is segíthet.

Egymástól függetlenül két munkacsoport (Schüpbach, J., Svöjc és Heseine, W., USA) is ismertetett szérumból vagy pharmából kiindult érzékeny, kvantitatív reverz transcriptáze enzim kimutatási módszert PERT (product enhanced reverse transcriptase), ill. AMP-RT néven. Reméltetőleg a közeljövőben sikerül a svájci módszert átvenni, ami mind a diagnózis felállításában, mind a kutatás különböző területein nagy lépést jelentene előre.

Több teszt-összehasonlító előadás 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 specifitását.

Az olasz Sorin cég képviseletében V. Benanzio és munkatársai a cég újonnan kifejlesztett és régebbi HIV ellenanyag detektáló, indirekt EIA tesztjeit hasonlította össze három különböző gyártmányú kettős antigén szendvics elven működő harmadik generációs teszttel, több, a Boston Biomedica Inc.cég által forgalmazott szerokonverzión és érzékenységi panelen, bigtikai soroksn, és random véradó donorok mintáin.

Indiai kollégák donor vérmintáik pozitivitásával jelentősen csökkentették (60%) a HIV szérés költségeit. (Újra és újra vizsgálták hiena a donor vérmintát pozitivnak mint költségkímélő lehetőség, legutóbb McMahon,E.J. és munkatársai írtak erről a Vox Sang.1995; 68 kötetében). Szintén indiai munkacsoport hasonlította össze párhuzamosan levett vér- és nyálmintát HIV ellenanyag vizsgálati eredményeit, ennek alapján a nyálmintát és tesztet meghirdető szérőmódszernek tartják. Thyagarajan S.P. 1992-94 között 137 intravénás drogfogyasztó HIV, HCV és HIV ellenanyag szérését végezte el. A fenti populáció 18,5%-a HBsAg, 3,6%-a HIV Ig és 57,0%-a HCV Ig pozitív volt.

Fontos előadást tartott Süpbach J. (Svájc) a kereskedelmi forgalomban lévő HIV tesztek orvosján belüli engedélyeztetésének szempontjairól. A vizsgálatokat a gyártó és a felhasználó szempontjait egyaránt figyelembe vevő kritériumok alapján végzik, hogy az értékelést követően tárgylagos és elfogulatlan véleményt alakíthassanak ki. (Hasonló módon végezték az OHVH HIV Immunológiai Diagnosztikai Laboratóriumában az újonnan forgalmazni kívánt HIV tesztek vizsgálatait).

Fenti szerző újszülöttkori HIV fertőzések érzékeny, meghitható és megfizethető (a PCR-rel összehasonlítva) diagnózisára ajánlja a hő-kezelhetlette immunkomplex disszociáció követő p24 antigén tesztet, rövidítve HD-Ag. Az immunkomplex lebontás a HIV vírusfertőzésekben az antigén kimutathatóságát negatívan befolyásolja. Az immunkomplex szétválasztásának egyik módszere a hődenaturáció. A denaturációt követő neutralizáció után mérték három különböző teszten a szabad p24 antigént. Eredményeik szerint a vizsgált tesztek érzékenysége szerencsére a következő volt: DuPont, Coulter, Abbott. Összesen 321 gyermek (0-127 hónapos, átlagéletkor 7,5 hónap) vérmintáját vizsgálták provirus 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 követően negatív lett. 15 minta határeset volt (cut off értték közelében), közülük 12 a neutralizációt követően 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, vizonylag olcsó és a fertőzött gyermekek nyomonkövetésére is használható.

A hazai szinteket Gyuris Ágnes, Segesdi Judit, Minárovits János, Füldes István, Jelenik Zsuzsanna, OKI Mikrobiológiai Kutató Csoport, Szent László Kórház."HIV fertőzöttség bizonyítása 6 hónapos csecsemő esetében, különböző módszerek felhasználásával." és Tarján Veronika, Újbelyi Eszter, Kellner Róbert, Gyuris Ágnes, Mihály Ilona, Flint György, OHVH, OKI, Bajai Vértranszfúziós Állomás, Szent László Kórház." HIV verifikáció nehézségei EBV fertőzött betegnél." című munkái képviseltek.

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 virussal (SIV) való fertőzése az emberi HIV-infekció modelljének tekinthető. Ehhez a modellhez (egyetlen oltóanyag kivételével) eddig nem sikerült alegység vagy rekombináns vakcina alkalmazásával az állatokat védetté tenni majomsejtekben fenntartott SIV-sel való felülfertőzéssel szemben.

Daniel és mtsai 1992-ben közölt (Science 258, 1938) kísérletei szerint azonban egy - molekuláris biológiai módszerekkel és klonozással előállított, a nef gén jelentős részére kiterjedő deletiot mutató - attenuált SIV törzzsel, a SIVmac239-el való infekció megakadályozta a homológ, nem klonozott vad vírussal való felülfertőzést. Az Almond és mtsai. közleményét diszkutáló szerkesztőségi cikk (Beale, J.: Lancet 345, 1318, 1995) arról is beszámol, hogy a SIVmac239-el fertőzött 6 rhesus majom még 2,25 évvel (két egyes állatok több, mint 5 évvel) az infekció után is egészségesek maradt. Ezzel ellentétben a 12 nem attenuált vírussal oltott állat közül 11 elpusztult SIV-fertőzésben. Az attenuált SIV törzs még 2 és negyed évvel az állatok fertőzése után is védett a homológ, ill. egy ezzel rokon SIV törzzsel való fertőzéssel szemben, az ebben a kísérletsorozatban fertőzött mind a 4 kontroll állat viszont 36 héten belül elpusztult.

Almond és mtsai. hasonló megközelítést választottak és hasonló eredményeket is kaptak. Ők cynomolgus macacus majmokban végeztek kísérleteket, két molekuláris biológiai módszerekkel előállított SIV klont, a Δ5 (lit. C8) törzzsel hasonlítva. Mindkét törzs krónikus infekciót hoz létre a cynomolgus majmokban, de az általuk előállított fertőzés lefolyása igen különböző. A C8 attenuált SIV törzsként viselkedik: már két héttel az infekció után is 10-100-szor alacsonyabb a SIV fertőzött sejtek száma a Δ5-fertőzött majmokban vizsonylva. 8-12 héttel az infekció után a C8 törzs már csak alkalmankénti reizsálható, és az általuk antitest titer is 10-szer alacsonyabb a C8-fertőzött majmokban a Δ5-fertőzött állatokban vizsonylva. A C8 törzzsel fertőzött állatok egyikében sem fejlődtek ki AIDS-szerű tünetek 2 évvel az infekció után. A C8 és a Δ5 vírusok 7, a nef génben, ill. a SIV LTR-jén elhelyezkedő különbségeket mutatnak.

A szerzők két kísérletsorozatot végeztek. Az elsőben 4 macacus majmot 10 000 TCID50 (50%-os szövetkultúra infektiv dózis), emberi sejtekben fenntartott C8 törzzsel oltottak. Az infekció mind a 4 állatban megerősítette, alkalmankénti a vírust is izolálni lehetett, és PCR-el ismételten igazolni tudtak a vírus-infekció fennállását. A SIV cure és env antigénjeivel szemben alacsony, 1:1000 titerben mérték ELISA-val kimutatható, és 1:100 titerben mérték neutralizáló ellenanyagot. A C8 infekció után 39 héttel az immunizált majmokat és 4 kontroll állatot 10 medián infektiv dózis Δ5 vírussal fertőzték belül. Az oltáskor macacus perifériás vér mononuclearis sejtekben termelt sejtmentes Δ5 vírust használtak. Mind a 4 kontroll állatban a Δ5 vírus viszonzalóllapú volt a fertőzés után, és az erre a törzzre jellemző nef szekvencia is kimutatható volt a PCR technika segítségével. Ezzel ellentétben a C8-al krónikusan fertőzött majmokból a Δ5 törzzsel nem vissazanyálási, sem PCR-el kimutatni nem sikerült. A SIV env antigénnel szemben sem volt anamnesztikus antitest válasz kimutatható, míg a Δ5-el oltott kontroll állatokban a fertőzés után 8 héttel legalább 10-szeres antitest titer növekedés következett be.

A második kísérletsorozatban is négy, C8-al előinfektesen megfertőzött és 4 kontroll cynomolgus majmot használtak. A C8 infekció után 49 héttel az állatokat SIV-fertőzött sejtekkel oltották, melyeket egy JR2 j. SIV törzzsel fertőzött majom lépsejtjéből állítottak elő. E kísérletben is minden kontroll állat megfertőzödött. 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 fertőzött állatokban a JR2 törzs nem volt kimutatható és anamnesztikus antitest választ sem észleltek. Ez a kísérletsorozat az első bizonyítók arra nézve, hogy a vírusfertőzött sejtekkel való SIV-fertőzés ellen is védetté lehet majmokat tenni.

Megbeszélés
Daniel és mtsai. 1992-es és Almond és mtsai. jelen cikkben leírt eredményei is azt mutatják, hogy élő attenuált SIV-vel hatékony védőhatást lehet elérni a nem-klonozott "vad" SIV vírussal szemben. Szerzők azonban úgy vélik, hogy egy élő attenuált HIV vakcina alkalmazása emberben igen komoly biztonsági problémákat vetne fel. A nef gén pontos funkciója in vivo máig sem ismert, ennek hiányában pedig nehéz megítélni az attenuált vakcina stabilitását, és kizárni a "visszavadulás" esélyét. (A szerkesztőségi cikk egy olyan kísérleti eredményt ismertet, amely szerint a C8 in vivo valóban revertálódhat Δ5-ös betegséget okozó alakká.)

Ezt figyelembe véve, emberben sokkal reálisabbnak tűnik a szerzők által javasolt másik megközelítés alkalmazása. E szerint tisztázni kell azt, hogy az élő attenuált vakcina modellen milyen mechanizmusok biztosítják azt, hogy az általuk védetté válnak a sejtmentes vírussal, sőt a vírus-fertőzött sejtekkel való felülfertőzéssel szemben is. Nem valószínű, hogy ez a védőhatás ellenanyagoknak volna tulajdonítható, hiszen a C8 törzzsel króniksuan fertőzött állatokban mind az ELISA-val mérhető, mind a neutralizáló antitestek titere tízszer alacsonyabb volt, mint azok a titerek, melyeket olyan rekombináns vakcinával oltott állatokban mértek, melyek nem bizonyultak védettnek. Továbbá a perzisztensen fertőzött, magas neutralizáló antitest titerű macacusok véréből izolált antitestek passzív átvitelével nem lehetett a SIV fertőzést megakadályozni. Valószínűnek látszik az is, hogy az élő attenuált vakcina védőhatása nem az env fehérjékkel, hanem a vírus más proteinjeivel szembeni immunválasznak tulajdonítható, mivel az élő attenuált SIV-vel fertőzött majmok védettnek bizonyultak olyan kimeru vírusokkal szemben is, amelyekben a SIV env, tat és rev génjeit a HIV-1 hasonló génjeivel helyettesítették. Almond és mtsai. valószínűnek tartják, hogy a cellularis immunitás felelős a védőhatásért, noha erre közvetlen bizonyítékot saját kísérleteikben nem nyertek.

A végső, az emberi vakcinációra vonatkozó konklúzió, melyet szerzők kísérleteikből levonnak, az, hogy elvileg lehetséges hatékony AIDS vakcina kidolgozása. Azonban biztonsági megfontolások miatt igen való-színűtlen, hogy élő, attenuált HIV-vakcina emberben valaha is alkalmazásra kerülhet. Ha azonban megismerjük, és kevésbé kockázatos módszerrel reprodukálni tudjuk azokat a mechanizmusokat, amelyek a védőhatásért felelősek, ez nagymértékben elősegítheti a hatékony AIDS-vakcinák 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 szubtípustól erősen különböző O (outlier) szubtípus. A cikk francia szerzői egy tünetmentes HIV-fertőzött zaire-i nő szérumában atipusos szerológiai eredményeket kaptak. Bár a szérum pozitív eredményt adott számos HIV-1 ELISA tesztben és a HIV-1 Western blot-tal is, nem reagált egy olyan, env-peptid antigéneket alkalmazó tesztben (PEPTILAV), melyet a HIV-1 és a HIV-2 fertőzés megkülönböztetésére fejlesztettek ki.

A fenti eredmények alapján felmerült a HIV-1 O szubtípussal való infekció gyanuja. Ezért a beteg szérumát megvizsgáltak olyan HIV-1 gp120 V3-kacs peptidekkel szemben is, melyek a különböző, kiterjk az O szubtípusu törzseknek felelnek meg. Egyik peptidtől szemben sem észlelték pozitív reakciót, egyetlen afrikai eredetű, MAL-al jelzett törzs kivételével.

Ezután PCR reakció segítségével összehasonlították a betegben jelenlévő, MAD-nak jelölt törzs gp120 kacsának ill. a gp41 immundominánsa régiójának aminosav szekvenciáját más ismert HIV törzsekével. A MAD törzs gp120 fehérjéje V3 kacsának szerkezete jelentősen különbözött a HIV-es általánosan jellemző (konszenzus) 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 törzzsével sem azonos. A HIV-1 esetében csak néhány aminosav esetében észlelték változást a konszenzus szekvenciákhoz képest, azonban már 4 aminosavban bekövetkező változás elég volt ahhoz, hogy a MAD törzzsel fertőzött beteg széruma a többi törzs gp41 peptidjével ne reagáljon.

A HIV szerológiai szűrővizsgálatokra használt tesztek továbbfejlesztésakor arra törekedtek, hogy az élő-pozitív reakciók gyakoriságát csökkentsék, meghartva ugyanakkor a korábbi tesztek érzékenységét. Ennek a célnak az elérésére a HIV-1 env fehérjéinek néhány olyan peptidjét alkalmazták általában, melyek valamennyi vizsgált HIV-1 törzshen előfordulnak (konszenzus peptidek). Az O szubtípus felfedezése azonban kétségessé tette ezt a megközelítést, mivel az O szubtípusu törzsekkel fertőzött szérumai a peptid tesztek egy részében élő-negatív eredményt adtak. Hasonló ál-negatív reakciók fordulhak most elő a MAD törzs esetében, noha e törzs gp120 és gp41 régiói csak kismértékben különböznek a konszenzus szekvenciáktól.

A szerzők konklúziója: az eddig már karakterizált HIV-1 törzsek néhány peptidje keverékének antigénként való alkalmazása a szérővizsgálati tesztekben elégtelen 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.

Elõször 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 részletező teljes címét, telefon és fax-számát A főbb 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 szervep, egyetemi kutatás, stb.

Különösen hasznosnak tenzi a lemezt az, hogy a yokohamai konferencia összefoglalóit tartalmazó könyv nem tartalmaz tárgymutatót, viszont a CD lemezen részletes index található, mely alapján a keresett témát tárgyalő absztraktok könnyen kikeresehetők. A CD ára 295 USS 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 vakcinában letiltók antigént alkalmaztak:

a) tisztított, detergenssel kezelt teljes HIV-2 SBL-6669 virionokat 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.
Mindkét fajta antigént un. iscom (immunstimuláló komplex) formájában használták. A desintegrált 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 ellenőr teljes vírus iscom oltóanyaggal, összesen 5 alkalommal l6 hónap alatt. A lll. és a 20. hónapban mind a 4 állat v3 peptidekkel conjugált iscom-mal lett immunizálva. Az utolsó oltást követően a 4 oltott állatot és kontrollként 4 sem immunizált állatot cynomolgus sejtekben fenntartott, l0 majom infekción dózis (MID50) HIV-2 SBL-6669-el fertőzték meg. Mind a 4 kontroll állat megfertőzödött, a 4 oltott majomból azonban 3 védettnek bizonyult. Ismételten sem lehetett belőlük 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 egyben a dominális HIV-2 antigén-determinános ellen anamnesztikus antitest választ lehetett észlelni, ami arra mutat, hogy ebben az állatban átmeneti vírusreplikáció mont végbe. Az első próba után l2, l5 és l8 hónappal ismételten elvégezték a felülfertőzést, 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

https://www.aidsinfo.szovetseg.eu/sites/default/files/ah0903061.jpg

Bejelentett AIDS betegek megoszlása a megbetegedés éve és nemek szerint

ah0903062.jpg

https://www.aidsinfo.szovetseg.eu/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 dialízált betegtől 3 havonta történik ilyen minta vétele HBsAg vizsgálat céljából, de rutin anti-HIV tesztet 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 vizsgált 12 betegnél egyértelmű, Western blot vizsgálattal is igazolt 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 október között. HIV-szeropozitivitás csak a krónikus hemodializálton levőknél (13/23, 57%) volt észlelhető, a peritoneális dialízisnél, vagy csak rövid idejű dialízisnél kezelt 12 beteg közül egynél sem.

Szignifikáns összefüggést találtak a szerokonverzók bekövetkezése, és annak az új betegnek a dialízis központban való kezdésének kezdete között, akit eredetileg tévesen HIV-pozitívnak. Azt is igazolták, hogy a központban súlyosan megsértették a sterilizálási előírásokat: a különböző betegek vénájába beírt tűket mosás után ugyanabba a konténerbe helyezték. A dezinficiálást használtosium klorid ,16%-os oldatával végezték, bár a szert tartalmazó edény címkéjén 1%-os oldat használata volt előírva. Az oldatot csak hetenként egyszer cserélték.

Bár a bemutatott klorid már a 0,05%-os oldatától 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 dilitzéséi használtra. E mellett a magyarázat mellett szól az is, hogy az a HBsAg pozitív beteg, aknek az esetében a dialízisnél használt tűt külön kezelték, nem fertőződött meg HIV-vel, míg egy másik HBsAg pozitív beteg, aknek a tőjét együtt kezelték a többi betegével, igen. Négy szerokonvertált betegtől izolált törzs DNS szekvenálásával azt is bizonyították, hogy a betegek törzsei hasonlóak voltak egymáshoz, de különbözték az ugyanabban a városban más HIV-fertőzöttektől izolált törzsektől.

Más országokból, pl. Argentínából is jelentették már HIV-átvitelt hemodialízis 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%-ak (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 törzzsel való együttes infekció. Ez a megfigyelés arra mutat, hogy az egyik szubtípusu törzzsel szemben kifejlődő antivirális immunitás nem nyújt teljes védőhatást egy másik szubtípusu törzzsel szemben.

Szerzők vizsgálatukat Thaiföldön végezték, ahol a HIV-1 járványt elsősorban két env szubtípus, a B és az E fedelék. Thaiföldi HIV-1 szeropozitívnek vérmintáit vizsgálták PCR és szerológiai tipizálás segítségével. Két olyan egyént találtak, akik egyedjelég B és E env szubtípusu törzzsel is fertőzöttek. A kettős fertőzés tényét szubtípus specifikus próbákkal való kolónia-hibridizációval ill. a gp120 egy fragmentuma nukleotid szekvencia analízisével is megerősítették. Továbbá az egyik kettősen fertőzött egyén vérából mindkét szubtípusu törzzet sikerült egyidejűleg izolálniuk.

Természetesen az eddig ézzlelt kis esetszám nem teszi lehetővé, hogy a kettős fertőzésnek a HIV-1 infekció lefolyására gyakorolt hatását megítéljük, 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 felismert új HIV-1 szubtípusok száma folyamatosan nő. Az az egyik szubtípussal való fertőzés nem véd egy másik szubtípusu HIV-1 törzzsel

való infekcióval szemben, akkor feltétlenül 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

https://www.aidsinfo.szovetseg.eu/sites/default/files/ah0905071.jpg

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

ah0905072.jpg

https://www.aidsinfo.szovetseg.eu/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 fertőzés átlagosan 10 évig tartó tünetmentes idő-szakában is aktív vírus szaporodás folyik a fertőzöttek szervezetében. A vérplazmában és a CD4+ sejtekben mérhető magas HIV-I-RNS szint előrejelzi a betegség gyors progresszióját. Nem tudjuk azonban ma sem pontosan, hogy a szervezetben lévő HIV-1 mennyiségét milyen tényezők szabá-lyozzák.

Az egyik olyan folyamat, amely a vírusmennyiség növekedéséhez vezethet, az immunrendszer aktiválója. 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-mányunkra céljából ezért szerzők influenza vakcináció után határozták meg a HIV-mennyiség változását HIV-fertőzöttek vérében. Mivel a HIV-betegekben nagyobb az elhúzódó és sú-lyos influenza infekció kockázata, indokolt náluk az éves influenza vakcináció elvégzése.

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

A vakcinálhatóról és a nem-vakcinált kontrollokról az oltás előtt két alkalommal, a vakcináció napján, ill. a vé-dőoltást követő első 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 időszakban egyik beteg esetében sem észleltek olyan infekciókat, amelyek az immunrendszer akti-válójára vezethettek volna.

A HIV-1 DNS mennyiségében (egyetlen beteg kivételével) nem észlelték változást a vakcinációt utáni időszakban az el-tás előtti periódushoz viszonyítva. A mononuclearis sejtek HIV-1 RNS tartalmában azonban jelentős 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), 11,8 ± 5-szörösére (median öt-tők: 2,7) alti, a betegek felében több, mint négyszeres emelkedés következett be. Az emelkedés a legtöbb beteg ese-tében átmeneti volt, a maximális értéket általában a vakcinációt utáni első-második héten észlelték, és a HIV-1 RNS szint visszatért a kiindulói értékre az utolsó vizsgálat időszakában. Ezzel ellentétben a nem-vakcinált kontrollokban az észlelt 2,4 ± 1,6-szoros (median: 1) emelkedés nem volt szignifikáns (p=0.24), és a 14 beteg közül csak 2-ben re-gisztrálnak 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 tanulmányoztuk az influenza vakcinációt, ill. a HIV-1 RNS szint változások és a HIV-betegség további lefo-lyása (AIDS kifejlődésének gyakorisága, CD4+ sejtszám csökkenése) közötti összefüggéseket, egyértelmű következtetések levonását azonban a kapott adatok nem tették lehetővé.

Megbeszélés

Szerzők eredményei arra mutatnak, hogy a HIV-1 expresszió megnő 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 jelentős mértékű megnövekedése citokinek hatására különösen HIV-fertőzött sejtekben) néhány korábbi in vivo megfigyelés is alátá-masztja az immunaktiváció és a HIV-1 expresszió közötti kap-csolatot. hogy pl. HIV-fertőzött csimpánzokban a különböző vakcinák, sőt az adjuvánsok hatására is átmeneti emelkedést észleltek a fertőzött mononuclearis sejtek számában. Újabb vizsgálatok szerint a recurrens herpes simplex vírus fertő-zés is nagymértékben megnöveli a HIV-expresszió a fertőzött-tekben. A cikkben közölt adatokból nem lehet egyértelmű kö-vetkeztetést levonni arra vonatkozóan, hogy az influenza ol-tás gyorsítaná a betegség lefolyását. Az átmeneti vírus in-dukció jelentőségét más tesztekkel (különösen a HIV-1 RNS plazmában való mérésével), és hosszú távú klinikai megfigye-lések segítségével kell tovább vizsgálni. Szerzők óvatosság-ból azt ajánlják, hogy az oltások után antiretrovirális ke-zelést kell alkalmazni a HIV-fertőzöttekben azért, hogy a potenciális vírusmennyiség növekedést kivédjék. Mivel nem lehet kizárni, hogy a HIV replikáció influenzafertőzés ha-tására is megnő, 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-fertőzése nosocomialis átvitelnek tulajdonítható. Ezek az adatok azonban keresztmetszeti vizsgálatokból származnak. Ezért a szerzők egy olyan vizsgálatsorozatot indítottak 1992-ben, melynek célja a HIV prevalencia és incidencia meghatározása volt az árvák és elhagyott gyermekek nevelőotthonaiban. 2673 ilyen, lasi kórnyéki otthonban lakó 0-15 éves gyermeket vizsgáltak. Közülük 100 (3,74%) bizonyult szeropozitívnak. A pozitivitás korrelációban azonban igen egyenetlen volt: még a 962 0-4 éves gyermek közül 97 (10,1%) bizonyult szeropozitívnak, addig a 868 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 elő HIV-esetek. 48 olyan anyát tudtak megvizsgálni, akiknek gyermeke HIV-fertőzöttnek bizonyult, valamennyit szeronegatívnak találtak.

A gyermekek közötti nagy szeropozitivitási arány éles ellentétben áll a lasi régióban első felállításkor talált igen alacsony HIV-prevalenciával. 5000 kockázati csoportba tartozó (transzfúzós recipiensek, STD betegek, hemodializáltak, the-seki) felnőtt személy és 70 000 véradó közül összesen 3 egyénben találtak vertifikált HIV fertőzést, ami 0,004%-os HIV prevalenciának felel meg a felnőttek között.

A magas prevalencia mellett valószínűleg a HIV incidencia is magas volt a vizsgált nevelőotthonokban lakó gyermekek között, hiszen a 100 szeropozitívból 44 1990 után született.

Az átvitel módjára és egyúttal ennek megelőzésére a legérdekesebb adatok a következő vizsgálatokból származtak. Az első vizsgálatot követően félévente HIV-szerológiai vizsgálatot végeztek annál a 353 gyermeknél, akik az első vizsgálat során szeronegatívnak bizonyultak, és annál a 243 gyermeknél, akiket az első vizsgálat után vettek fel abba a 6 nevelőotthonba, ahol szeropozitívitás előfordult. A 6 otthon közül 5-ben szigorú rendrabályokat vezettek be a nosocomialis átvitel megelőzésére: ha lehetséges volt, a gyógyszereket nem injekcióban, hanem szájon át adagolták, a mégis szükségesnek vélt injekciók kezelésekor egyszer használatos tűvel és fecskendővel végezték, és egyszer használatos kesztyűket és szondákat alkalmaztak. A sterilizálást kémiai és mikrobiológiai módszerekkel ellenőrizték. A hatodik árvaházban ezeket az óvórendszabályokat nem vezették be. Igen jelentős különbségeket észleltek a HIV-incidenciában az egyes otthonok között. Abban az 5 otthonban, ahol bevezették az óvórendszabályokat, új HIV-fertőzés nem fordult elő, noha a HIV-fertőzött és a szeronegatív gyermekeket nem izolálták egymástól. Ezzel ellentétben, a hatodik, a biztonsági rendszabályokat mellőző otthonban, ahol összesen 60 gyermeket gondoztak, 19 új infekció észlelték az 1991 és 1992-ben született gyermekek között. A 19 gyermek közül 6-ot már az eredeti vizsgálat során is ellenőriztek, akkor szeronegatívnak vallak, a szerokonverzió a következő időszak során következett be, a többi 13 gyermek pedig az első vizsgálat elvégzése után érkezett az otthonba.

Ezek az adatok egyértelműen megerősítik, hogy Romániában a gyermekek között észlelt HIV járvány elsősorban a nosocomialis terjedésnek tulajdonítható. Az adatok ugyanakkor azt is bizonyítják, hogy megfelelő rendszabályok alkalmazásával a HIV terjedése hatékonyan megakadályozható még akkor is, ha a HIV-fertőzött és nem fertőzött 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 először olyan szerzett immunhiányos szindrómában szenvedő betegekről, akiknek a CD4+ sejtek depletítja nem járt együtt HIV-fertőzéssel. Szerzők célja e betegség olaszországi prevalencí-jának és kimenetelének tisztázása volt.

Levelet küldtek minden olyan orvos, elsősorban klinikai immunológusok és infektológusok részére, akiknél gyakran jelentkeznek immunhiányos betegek. (Az AIDS-esek legnagyobb részét is ezek az orvosok jelentik be). Ebben arra kérték őket, hogy egy standardizált kérdőív 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 kiegészítő tesztben kapott negatív HIV-szerológiai eredmény.

1993 januárja és 1994 június közötti összesen 13 esetet jelentettek be ezúton Olaszországból. Ezek közül leírtak azonnal kizártak a vizsgálatból, mert nem feleltek meg a fenti kritériumoknak, egyet pedig azért, mert a betegnél rövid idő alatt sarcoidosis fejlődött ki. Így összesen 10 esetet (7 férfi, 3 nő) analizáltak, a betegek életkora 38 és 59 év között volt.
A szerzett immunhiányy diagnózist leggyakrabban opportunista fertőzések alapján állították fel, 3 betegben 1, 7-ben több indikátor betegséget is találtak. 4 betegben diagnosztizálták oesophagus vagy orális candidiasist, 2-2-ben pedig herpes simplex vagy disszeminált cytomegalovirus infekciót.

Egyik beteg sem volt intravénás kábítószerező, amely pedig a HIV-fertőzés 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-szeronegatívnak 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 6-60 hónapos követési idő (medián érték: 31,5 hónap) alatt négy beteg halt meg.(Az arányfaj hosszú követési idő azzal magyarázható, hogy a 10 eset közül 5-öt még a szisztematikus vizsgálat megindítása előtt bejelentették). A halálok: opportunista infekciók: (2 beteg), ill. lymphoma és stroke. A túlélési idő medián értéke 50 hónap volt. A 6 túlélő közül csak 1-ben észlelték a CD4+ sejtszám további jelentős mértékű csökkenését.

Az eredmények azt igazolják, hogy a HIV-fertőzésre vissza nem vezethető szerzett immunhiányos szindróma Olaszországban igen ritka. Mivel az esetek sporadikusan fordultak elő, nagy valószínűséggel nem ugyanaz a fertőző ágens idézte elő ezeket a megbetegedéseket. A betegek további élték, mint a HIV-fertőzéssel azonosított AIDS-esek, akiknek túlélési ideje átlagosan 15 hónap Olaszországban. Szerzők szerint további vizsgálatok szükségesek a HIV-infekcióra vissza nem vezethető szerzett

immunhiányos szindróma klinikai jellemzőinek tisztázására.

Új módszerek a HIV direkt kimutatására vérplazmában

Cikk: Dr. Ujhelyi Eszter (OHVII, Budapest)

A HIV fertőzés igazolása még ma is elsősorban a specifikus ellenanyagok kimutatásán alapul. Ez azzal magyarázható, hogy a szerokonverzió után, a betegség egész időtartama során ezek az antitestek jelen vannak, míg szabad vírus antigén csak a szerokonverzió előtt igen rövid ideig, néhány napig, és a betegség előrehaladott 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 következők 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 kifejlődése, az AIDS okozta halálozás) alapján ítélnék meg, mivel ebben az esetben hosszú évekig kell az eredményre várni. Ha a szer hatékony, akkor az várható tőle, hogy gyorsan és jelentős mértékben csökkenti a HIV szervezetben lévő desz-mennyiségét, amelyet jól tükröz a vérplazmában lévő HIV partikulák, ill. a HIV-RNS mennyisége. Ugyanakkor a kezelésre használt szer iránti rezisztencia kifejlődését a HIV mennyiségének ismételt növekedése kíséri a szervezetben (l. a következő cikket).

b) A legújabb vizsgálatok szerint, a HIV deszmennyiség emelkedése a szervezetben a HIV betegség progresszójával a legerősebben korreláló laboratóriumi marker, ezért a plazmában jelenlévő HIV mennyiség meghatározására felhasználható prediktív eljárásokat is.

c) A HIV direkt mérésével a betegben, és állatkísérletes modellekben igen könnyen, a betegség mechanizmusára vonatkozó ismeretek nyerhetők.
d) Elméleti szempontból, és egyes esetekben, a gyakorlatban is fontos lehet a vírus vagy a vírus antigének közvetlen kimutatása a HIV fertőzés igazolására a szerokonverzió előtti időszakban.
e) Az anyai eredetű antitestek jelenléte miatt az ellenanyag kimutatásán alapuló diagnosztika nem alkalmas annak az eldöntésére, hogy egy HIV fertőzött anya újszülöttje fertőzöttnek született-e vagy nem. Ilyenkor is a vírus vagy a vírus-antigén direkt kimutatása a leghasználhatóbb eljárás.

A HIV-sek 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 elsőnerben a p24 core antigén vérvaxóból való kimutatása terjedt el, mivel a p24 megjelenése a betegség késői stádiumában régóta ismert prognosztikai, az AIDS kifejlődését előrejelző 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 történő kezelés segítségével - az immunkomplexből felszabadítják, és mérhetővé teszik. Ezek a módszerek általában azon az elven alapulnak, hogy a szekrendek az antitesteket elroncsolja, a p24 antigén azonban teljesen vagy részben intakt marad. Az ilyen eljárásokat, pl. a Coulter cég kitjét eredményesen alkalmazzák a HIV fertőzöttség igazolására HIV pozitív anyák újszülöttjeiben, azonban a módszerek nem eléggé érzékenyek az antivirális terápia monitorozására.

A vérplazma HIV tartalmának meghatározására a jövőben nagy valószínűséggel elsősorban 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 megfelelő eljárás segítségével a HIV-RNS meghatározott, un. primerek által kijelölt szakaszait megsokszorozzák (egy molekulából kb. 1 millió másolatot készítenek), és az amplifikált termléket mérik.
A PCR eljárásnak azonban több hátránya van: a) speciális, gyors hőmérsékletváltoztatásokat lehetővé tevő készülékket igényel, b) nehezen tehető kvantitatívvá, c) minimális szennyezés is álpozitív eredményeket okozhat. Ezt followerre, a különböző célpek a legutóbbi időben olyan eljárásokat dolgoztak ki, melyek a PCR technika hátrányait kiküszöbölik, és ugyanakkor előrik, ott meg is haladják annak érzékenységét. Két ilyen eljárást szeretnék a továbbiakban ismertetni, melyek valószínűleg már a közeljövőben nagy jelentőségűek lesznek a klinikai gyakorlatban:

1. A HIV-1 RNS humán plazmában történő kimutatására szolgáló egyik eljárást az amerikai CHIRON cég dolgozta ki. A módszer az un. ?branched DNA signal amplification assay?-o alapul és a kit Quantiplex TM HIV-RNA assay néven került forgalomba.
A branched (elágazásokat tartalmazó) DNA (bDNA) amplifikációs eljárás elvileg különbözik a PCR reakciótól. Az utóbbi módszer azon alapul, hogy a vírus genom nukleinsavcsait 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 sokszorozzuk meg, hanem a vizsgálandó anyagban (pl. a vérplazmában) természetesen jelenlévő koncentrációban szilárd fázisokhoz kötik. Az amplifikációt ezután úgy érik el, hogy egy RNS molekulához hozzá specifikusan kötődő elágazatlott 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 lumineszcencia reakció segítségével mutatják ki, és mérik ilyen módon a vizsgált mintában jelenlévő specifikus RNS mennyiségét.

A cég eddig a HIV-RNS-en kívül a HCV-RNS és a HBV-DNS kimutatására hozott forgalomba a bDNA assay-o alapuló kitéket. A módszer előnyei: minimálisnál vállk 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 következő:
a) a plazma centrifugálása 23500 g-n, hűtett asztali centrifugában,
b) az üledékben lévő vírus lizálása, az RNS-t bontó enzimek elroncsolása, és az RNS felszabadítása. Az így kezelt mintát centrifugálás után azonnal 96 lyukat tartalmazó mikrotitrált lemezek a HIV-RNS-t specifikusan kötő un. capture reagensekkel fedett mélyedésibe kell pipettázni. 53 oC-on történő, éjszakán át tartó inkubálás során a vírus-RNS a lízátumból a lemezekhez kötődik,

c) mosás után a megsokszorozőkiot (amplifier) szolgáló elágazatlott DNS molekulákat pipettázzuk a mélyedésekbe, melyek specifikusan kapcsolódnak a lemezhez kötött vírus RNS-hez,
d) újabb mosás után hegypettázzuk az alkalikus foszfatázzal jelzett reagenst, melyek az elágazódó DNS ?hokor?-hoz kapcsolódnak,
e) végül a chemilumineszcenciás szubsztrát (dioxetan) adagolása föny felvillanást eredményez, amely luminométeren leolvasható.A fénykibocsátás a vizsgált mintában jelenlévő vírus-RNS mennyiségével egyenesen arányos.

2. Az ORGANON TEKNIKA cég 1994-es nagy metodikai áttörése volt a NASBA (nucleic acid sequence-based amplification) módszeren alapuló HIV-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 képiát lehet kimutatni alkalmazásával, és igen pontos kvantitatív meghatározást tesz lehetővé széles dózistartományban.

A két variánshan alkalmazott kezdeti lépések azonosak. Ezeknek lényege, az alapul szolgáló NASBA módszernek megfelelően, a következő: különböző enzimek és a HIV-1 RNS egy adott szakaszának két végéhez kapcsolódni képes primerek keverékét adják a vizsgálati mintához. Ezután a mintában jelenlévő 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-ről kb. 100 RNS másolat készül egy másik enzim segítségével. Ekkor az egész folyamat előről kezdődik. Ily módon 4-5 ciklus után 1 RNS molekuláról 1 milliárd kópia készül.

A módszer 3 fő előnye: a) Nem érzékeny a DNS kontaminációra, ezért igen specifikus, b) a PCR reakcióval szemben, amely minden ciklus során hőmérséklet változtatásokat igényel, a NASBA reakció végig azonos hőmérsékleten, 42 oC-on játszódik le, c) Lényegesen kevesebb ciklussal ér el azonos mértékű amplifikációt, mint a PCR, és így csökken a ciklusok számával egyenesen arányos hibás kópiák száma.

A két HIV-1 NASBA próba még egy speciális ?trükkö67 alkalmaz: a vizsgálati mintában található ?vad típusú? RNS-sel együtt megsokszorozva (ko-amplifikál) háromféle, a vad típustól csak néhány nucleotidban különböző, 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 amplifikált minta- és kalibrátor-RNS termékeket. A detektálás formaa-peroxidáz próbával való hibridizációson alapul, a leolvasás szabad szemmel történik.

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

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

A cikk elején részletesen ismertetett felhasználási lehetőségek érthetővé teszik a cégek érdeklődését a HIV-1 RNS mérési eljárások iránt. Ezért már a közeljövőben várható ugyanerre a célra szolgáló másféle diagnosztikai készletek forgalomba hozatala.