



AIDS Híradó 10. évfolyam (1996)

Cikk:

1. szám

- [1. A HIV gátlása interleukin 16-al](#)
- [2. A RANTES, a MIP-1* és a MIP-1* a legfontosabb CD8+ sejtek által termelt HIV-szuppresszor faktorok](#)
- [3. A Ritonavir, egy HIV-proteáz-inhibitor biztonságosságának, farmakokinetikájának és hatékonyságának rövidtávú vizsgálata](#)
- [4. A Ritonavir, egy HIV proteáz-inhibitor alkalmazása a HIV-1 infekció kezelésére. Előzetes vizsgálat](#)
- [5. A 3TC \(lamivudine\) I/II fázisú vizsgálata HIV-fertőzött, tünetmentes vagy enyhe AIDS-related complexben szenvedő betegekben: a vírus-markerek tartós csökkenése](#)
- [6. A HIV-fertőzéssel szembeni rezisztencia genetikusan meghatározott lehet](#)
- [7. A HIV infekció visszafejlődése 12 perinatálisan fertőzött gyermekben: klinikai, virológiai és immunológiai adatok](#)

2. szám

- [1. A HIV egyre fokozódó genetikai variabilitása. A globális nyomon követés jelentősége a diagnosztika, a kutatás és a prevenció szempontjából](#)
- [2. A HIV-1 E szubtypusának többszörös behurcolása a nyugati féltekére](#)
- [3. Különböző HIV-1 genetikai szubtypusok kimutatása az USA-ban](#)
- [4. Új, nem B szubtypusú HIV-1 fertőzések Németországban](#)
- [5. A HIV-1 tropizmusa a Langerhans sejtekhez összefüggésben áll a HIV heteroszexuális átvitelével](#)
- [6. A fertőző betegségek és a rosszindulatú daganatok előfordulásának változásai a HIV-infekcióban meghalt személyek között az Egyesült Államokban 1987 és 1992 között](#)
- [7. A vér és vércszítmények transzfúziójával kapcsolatos AIDS esetek előfordulásának változásai Európában és az Egyesült Államokban 1985 és 1993 között](#)

3. szám

- [1. A HIV sejtekbe való bejutásának kofaktora: egy hét transz-membrán szegmentumot tartalmazó fehérje klónozása](#)
- [2. Az orvosnak a szerzett immunhiányos szindrómával kapcsolatban nyert tapasztalatai, mint a beteg túlélését meghatározó tényező](#)
- [3. Szikével ejtett sérülés és HIV infekció egy sebésznél](#)
- [4. A HIV reverz transzkriptáz 3TC által szelektált mutánsának megnövekedett másolási pontossága](#)
- [5. A lorivide, lamivudine és zidovudine hármas kombinációjával HIV fertőzött betegekben végzett előzetes vizsgálat virológiai és immunológiai analízise](#)
- [6. A primer HIV-fertőzés: Új orvosi szükséghelyzet?](#)
- [7. A pávián graft nem tapadt meg, de a beteg testsúlya gyarapszik](#)

4. szám

- [1. Beszámoló a XI. Nemzetközi AIDS Konferenciáról - epidemiológiai szemszögből](#)
- [2. Beszámoló a XI. Nemzetközi AIDS Konferenciáról, 1996 július 7-12, Vancouver, Kanada](#)
- [3. A HIV fertőzés immunológiája a XI. Nemzetközi AIDS konferencián](#)
- [4. Beszámoló a XI. Nemzetközi AIDS Konferencia legfontosabb terápiás eredményeiről](#)
- [5. II. Nemzeti AIDS Konferencia \(meghívó\)](#)



kapcsolatos további alapkutató kutatás. A vita két résztvevője: a konferencia és az AIDS kutatás egyik új sztárja, Dr. John Moore (Aaron Diamond Research Center, New York), aki szerint igen, szükségesek az alapkutató kutatások, és Dr. Edward K Mbidde (Uganda), aki szerint minden további kutatás nélkül azonnal el kell kezdeni a hatékonysági vizsgálatokat a fejlődő országokban, ahol erre az igény óriási, és rendelkezésre áll a megfelelő infrastruktúra is.

Javarészt a HIV-oltóanyagokkal foglalkozott előadásában William E. Paul, az USA AIDS kutatásait (legalább is névlegesen) irányító Office of AIDS Research vezetője is. Ezenkívül a párhuzamos ülésszakok közül csaknem minden időpontban talált az érdeklődő a HIV vakcináció eddigi eredményeivel, problémáival, ill. a további vakcina-kipróbálásokkal kapcsolatos szekciót vagy kerekasztal konferenciát. Az alapkutató, ill. a klinikai kutatás témakörön belül pedig közel 120, a HIV oltóanyagokra vonatkozó posztert mutattak be.

A HIV vakcinációra vonatkozó eredményeket tézisszerűen az alábbiakban foglalhatjuk össze:

1. A betegség természetes lefolyása (tartósan tünetmentes fertőzöttek, a HIV-infekciónak kitett, de nem fertőződött egyének), ill. egyes állatkísérletes eredmények (különösen az élő nef-deléciós SIV vakcina teljes protektív hatása) alátámasztják azt a felfogást, hogy a jövőben lehetséges lesz hatékony HIV vakcinát kidolgozni.
2. A jelenleg rendelkezésünkre álló kísérleti oltóanyagok nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket, további tömeges kipróbálásuk hiba lenne, igen fontos azonban az eddig elvégzett emberi vizsgálatok minél gondosabb analízise, különös tekintettel az ún. áttörései infektációkra (eddig 13 oltott egyénnél észlelték HIV infektáció kifejlődését). A jövőben viszont arra kell törekedni, hogy minél több ígéretes vakcina kerüljön kipróbálásra, és a lehető leggyorsabban el lehessen dönteni azt, hogy az adott vakcinával érdemes-e tovább foglalkozni, vagy sem.
3. A jövő oltóanyagának elsősorban a nem-B (E esetleg E, D, C) szubtipusu HIV törzseken kell alapulniuk.
4. A fő kérdés továbbra is az, hogy sikerül-e megtalálni azt az in vitro immunológiai tesztet, amely alkalmas az oltottak védettségének meghatározására. Moore szerint, amíg ez nincs a kezünkben, addig a sötétben tapogatózunk, és féltő, hogy 10 év múlva sem lesz a kezünkben hatékony oltóanyag. Ha viszont ezt a tesztet (vagy tesztek) sikerül megtalálni (megfelelően végzett állatkísérletek ebben igen sokat segíthetnek) akkor nem zárható ki egy olyan rohamos fejlődés (több hatékony vakcina megjelenése párhuzamosan) sem, mint amelynek a közelmúltban a HIV terápia esetében voltunk tanúi. Így tehát (mint ezt Paul és Moore is hangsúlyozta) alapvető kérdés az AIDS immunológiai kutatások fejlesztése, a legjobb immunológusok „odacsábítása” erre a területre.
5. Alapvető kérdés az immunizálás módszereinek (oltóanyagok alkalmazási útja, adjuvánsok) fejlesztése, mert (mint ezt W.E. Paul elmondta) ma is 50 év előtt kidolgozott immunizálási eljárásokat használunk olyan modern oltóanyagokkal, melyek még 5 évvel ezelőtt is elképzelhetetlenek voltak.
6. A HIV oltóanyag-kutatás területén a cégek csak akkor képesek a fejlesztési munkát folytatni, ha állami garanciát kapnak arra, hogy termékeiket (természetesen megfelelő előzetes eredmények elérése esetében) az állam megvásárolja és ezek kipróbálásra kerülnek.
7. Igen lényeges, hogy a vakcinációra fordított erőfeszítések koordinált formában történjenek. A vakcina kutatás központja (elsősorban anyagi okokból) feltétlenül az USA-ban kell, hogy legyen. John Moore szerint a NIH a legalkalmasabb erre a célra. Léteznek azonban más kezdeményezések is a világ AIDS oltóanyag kutatásának összehangolására. Ilyen (a Rockefeller Alapítvány által indított) ún. International AIDS Vaccine Initiative, melyről Margaret J. Johnston számolt be előadásában (Th.A.280)
8. A fent említett okokból igazi haladásról az új oltóanyagok kidolgozása terén sem lehet beszámolni. bár Johnston előadása szerint több, mint 20 vakcina került már kipróbálásra I fázisú vizsgálat keretében, közülük csak igen kevés jutott el a vizsgálat II fázisába is. Barney S, Graham (Mo.A. 280) ugyanakkor arról számolt be, hogy a NIAID által koordinált AIDS Vaccine Clinical Trials Network eddig több, mint 1700 szeronegatív egyént vakcinált. 16 különböző vakcinát, 12 adjuváns és különböző immunizációs sémákat próbáltak ki több, mint 30 vizsgálat keretében. II fázisú vizsgálat azonban Graham szerint is csak kevés zajlott le. A kevés kivétel egyike a canarypox vektorba épített oltóanyag (Clements et al, Mo.A.281,



Corey et al., Mo.A.282). A madár vírusba különböző HIV fehérjéket építettek be, és vizsgálták a rekombináns gp120 oltóanyaggal való kombinált alkalmazás lehetőségét. A kapott eredmények (az immunválasz sokrétűsége és erőssége) ígéretesek. A további oltóanyag fejlesztés szempontjából nagyon érdekesek Finkielsztejn et al. (We.A.394) vizsgálatai is, akik szerint szoros korreláció áll fenn a HIV fertőzöttekben a vérben és a különböző testnedvekben mérhető antitestek titere között. Beszámolót hallottunk az első HIV DNS-vakcinával emberekben végzett vizsgálatról is (MacGregor et al, We.B.293). Ezt HIV-szeropozitívokban végezték. Az oltóanyag ártalmatlannak bizonyult, csak enyhe mellékhatásokat idézett elő. Néhány oltott betegben emelkedett a CD4+ sejtszám, a vérben mérhető vírusrészlet mennyisége lényegesen nem változott.

Elméleti szempontból igen érdekesek W.E. Paul elgondolásai, melyek szerint a teoretikus immunológia legújabb felismerései alapján lehetne a vakcinák hatékonyságát fokozni. Ilyen lehetőségek pl.: a) az effektív antigén prezentációt elősegítő CD28 expressziójának fokozása a T sejteken (mint később látni fogjuk, ez valószínűleg a közeljövőben gyakorlati alkalmazásra is kerül) b) az apoptózis csökkentése különböző inhibitorok segítségével és c) az immunizálás IL-4 antitest és/vagy IL-12 jelenlétében való elvégzése, abból a célból, hogy a létrejövő immunválasz ne TH2, hanem TH1 típusú, tehát feltehetően protektív legyen.

Az immunológiai rekonstitúció lehetőségei

A terápiás előadások egyik záró kérdése igen gyakran az volt, hogy ha a HIV replikációt sikerül a szervezetben minimálisra csökkenteni, akkor a károsodott immunrendszer magától is helyre áll-e a fertőzöttek szervezetében, vagy ennek elérésére szükséges-e az immunrendszer rekonstituálását célzó kezelés. Ilyen kezelési módok már ma is rendelkezésünkre állnak. A legtöbb szó ezek közül az IL-2 terápiáról esett. Az IL-2 kezelés első eredményeiről a Fauci munkacsoport már korábban is beszámolt ugyan, de ma már több csoport is nagyobb beteganyagot kipróbálta ezt a terápiát. Davey és mtsai (We.B.290) sc. adták az IL-2-t, így sikeresen csökkentve ennek toxicitását. Antiretrovirális kezeléssel kombinálva, igen nagy dózisban (7.5 millió IU naponta kétszer, 5 napon át, négyhetenként) a CD4 sejtszám csaknem kétszeresére való növekedését (ml-enként 565-ről 1019-re) észlelték 3 hónap alatt. A HIV-RNS szint azonban nem változott ez alatt az idő alatt.

Carr és mtsai (We.B. 292) antiretrovirális kezeléssel együtt iv., ill. PEG-el kombinálva sc. adott

IL-2 és az egymagában alkalmazott antiretrovirális kezelés hatékonyságát hasonlították össze. A CD4 sejtszámot csak az iv. terápia befolyásolta jelentősen (ml-enként 305-ről 520-ra nőtt a CD4 sejtszám a kezelt 27 betegben), a HIV-RNS szintben változást ők sem észleltek. Kedvező klinikai változásokat vagy legalább is a HIV betegség stabilizálódását észlelte IL-2 kezelés hatására két másik csoport (Timmerman és mtsai, Th.B.4175 és Ollila-Pickus és mtsai, We.B.3197) is.

Elméleti szempontból igen érdekes volt Lempicki et al. (Tu.A.382) előadása, akik bizonyították, hogy az IL-2 kedvező terápiás hatását valószínűleg azáltal fejtik ki, hogy megakadályozza a CD8 sejtek (az immunaktiváció következtében létrejövő) osztódásra és ezáltal működésre képtelenné válását. Skolnik et al. (Mo.A.141) vizsgálatai szerint pedig az IL-15 cytotoxikus T sejteket stimuláló hatása legalább olyan erős, mint az IL-2-é, de in vitro a fertőzött sejtek HIV-termelését ez a citokin kevésbé fokozza.

Más immunrekonstitúciós lehetőségekről is beszámoltak a konferencián. Így érdekes a dinitrochloro-benzene (DNCB) ismételt bőrön való alkalmazása útján elért rendkívül kifejezett in vivo antivirális hatás (Stricker et al., Th.B.4182), és a leukocyták dialízis-érzékelő extractumából kivont IMREG-1 és IMREG-2 erőteljes immunstimuláló aktivitása (Gottlieb és mtsai, Tu.A.270). A leglényegesebb eredménynek kétségen kívül az látszik, melyek szerint immobilizált anti-CD28 segítségével tenyészetben a CD4 sejtek száma nagymértékben megnövelhető, és e sejtek a kezelés hatására rezisztenssé válnak a HIV-vel szemben (StLouis és mtsai, Tu.A.271). Szerzők szerint az így „előállított” HIV-re rezisztens sejtek a visszajuttathatók a szervezetbe az immunrendszer helyreállítása, ill. génterápia céljából.

Végül még egy lehangoló eredményről kell beszámolnom ezen a téren. Hosszú idő óta él a remény, hogy a fertőzöttek vakcinációjával a HIV betegség lefolyása lassítható. Két nagy (csaknem 300, ill.



azonban egyértelműen kijelöli a gyógyszerfejlesztés, valamint a racionális, ám agresszív kezelések fontosságát.

A HIV betegség patogenezisének klinikai vonatkozásai:

David Ho (Aaron Diamond AIDS Research Centre, USA) plenáris előadásában ismertette a HIV dinamikáját, azaz vizsgálatai szerint a viraemia 99%-a két naponta újratermelődik, a virionok fele 6 óránál gyorsabban tűnik el a keringésből, az aktívan vírustermelő sejtek pusztulási félideje 1,6 nap. Mindez napi 10 milliárd vírus újratermelését jelenti. A vírusrészecske klinikai jelentőségét támasztják alá azon adatai, melyek szerint a HIV fertőzést követően mintegy kilenc hónap múlva egy egyensúlyi állapot (set point) alakul ki, melyért maga a vírus, valamint a fertőzött szervezet immunrendszere együttesen felelősek. Az ebben az időben mért plazma vírusrészecske prognosztikus, nevezetesen minél nagyobb a vírusrészecske, annál nagyobb a valószínűsége a HIV betegség gyors progressziójának, minél alacsonyabb, annál lassabb a progresszió. Adatai szerint egy vizsgált csoporton a 36300 vírusrészecske/ml-nél magasabb vírusrészecske esetén az AIDS progressziója 5 éven belül 62%-os valószínűségű, míg a 4530 alatti vírusrészecske esetén ennek valószínűsége csupán 8%. Ezen adatok függetlenek az ebben az időpontban mért CD4+ sejtek számától. Mindezen adatok tükrében a plazma vírusrészecske mérése nagyon hatékony prognosztikai eszköz a klinikus kezében.

Újabb antiretrovirális vegyületek és gyógyszerek a klinikai vizsgálatok tükrében.

1. Nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok.

Két újabb NRTI analóggal bővült ez a csoport, az USA-ban regisztrálták a lamivudine-t, 3TC, Epivir (Glaxo Wellcome) és a stavudine-t, d4T, Zerit, (ezen vegyületek közül a 3TC már rendelkezésünkre áll, a d4T reményeink szerint még ebben az évben szintén hozzáférhetővé válik). új, fázis II vizsgálatban lévő purinanalog a 1592U82, melynek dóziseszkalációs vizsgálatai most folynak.

A Delta klinikai vizsgálat, - mely elsőnek igazolta, hogy a NRTI kombinációi (mind a ZDV/DDC, mind a ZDV/DDI) klinikailag és túlélés szempontjából is előnyösebb a ZDV monoterápiánál, - virológiai vizsgálatai a betegek mintegy felénél mutattak ki ZDV rezisztens vírus mutánsokat, ugyanakkor csak ritkán DDC vagy DDI rezisztenciát (Diane Descamps, Bichat, Franciaország). Ezzel párhuzamosan a rezisztens mutánsok megjelenésével emelkedett a plazma vírusrészecske is. Újabb NRTI kombinációkról is beszámoltak a már ismert ZDV/DDC, ZDV/DDI és ZDV/3TC mellett. A DDI/d4T és a d4T/3TC tűnnek a legígéretesebbeknek. Korlátozottan hatékonynak bizonyult a DDI/hydroxylurea kombináció is. Néhány családorvosi centrum a teljes NRTI spektrum együttdása (ZDV/DDC/DDI/3TC/d4T) mellett a vírusreplikáció nagymértékű csökkenéséről számolt be rövid idejű vizsgálatokban.

2. Proteáz inhibitorok.

Az (aspartyl)-proteáz egyike a négy HIV-kódolt enzimeknek, mely lehetséges támadáspontja lehet egy antiretrovirális kezelésnek. A vírus transzláció során szintetizálódó gag és gag-pol polyproteinek ezen enzim segítségével darabolódnak fel funkcionáló struktúr és enzim fehérjékké (p17, p24, p7, p6, proteáz, reverz transzkriptáz, ribonukleáz és integráz). Amennyiben ez lépés nem következik be, úgy a képződő, éretlen HIV nem rendelkezik fertőzőképességgel. A proteáz aktív kötőhelyét gátló vegyületek szintézise mintegy öt évvel ezelőtt kezdődött és most számoltak be részletesen klinikai alkalmazásuk első eredményeiről. A legjobban vizsgált három vegyület ma már gyógyszerre vált. Ezek a következők: saquinavir, SQV, Inviráz (Roche); ritonavir, RTV, Norvir (Abbott); és indinavir, IDV, Crixivan (MSD).

A SQV a legjobban vizsgált PI, bioavailabilitása alacsony (4%), a plazma fehérjékhez erősen kötődik (98%), alacsony toxicitással, relatív lassan kialakuló rezisztenciával. Két nagy klinikai vizsgálatot végeztek, az egyik az ACTG 229, a másik az európai SV14604 (ez utóbbi még folyik, és osztályunk is részese a vizsgálatnak). A SQV leghatékonyabbnak 3 x 600 mg-os adagban bizonyult ZDV és DDC kombinációban. A legalább 48 hetes vizsgálatban a CD4+ sejtszám átlag 33 sejt/ml-el emelkedett, a plazma vírusrészecske tartósan csökkent (0,74 - 0,23 log₁₀) előzetesen tartósan ZDV-vel előkezelt betegeken. Monoterápiában 3-6 x 1200 mg-os adagban vizsgálták, ez utóbbiban átlag 100 sejt/ml



CD4+ emelkedést találtak, 24 héten át.

A RTV klinikai vizsgálatai még jelenleg is folynak, a SQV-vel összehasonlítva a bioavailabilitása jobb (60-70%), szintén erősen kötődik a plazmafehérjékhez, mellékhatásai közül a hányinger, perioralis paresthesia említendő. Sven Danner (Academic Medical Centre) és Christine Katlama (Hospital Pitie-Salpetriere, Franciaország) adatai alapján ZDV/DDC nukleozid kombináció mellé adott 2 x 600 mg RTV hatására 100 - 160 sejt/ml CD4+ emelkedést észleltek és a plazma vírusmennyiség átlag 2,4 log₁₀-zel csökkent. Jelentősen kötődik a cytochrom p450-hez (CYP-3A4), ezért számos gyógyszer metabolizációját megváltoztatja. Rezisztenciát észleltek, azonban profilja különbözik a SQV-tól. SQV-vel együttadva emeli ennek plazmaszintjét, és a későbbiekben a PI-kal történő kombinációs kezelésében ezen kombináció alkalmazása szóba jön.

Az IDV hasonlóan aktív PI, mint a RTV, bioavailabilitása alacsonyabb nála, azonban kevésbé kötődik a plazmafehérjékhez, ezért a szövetekben és a központi idegrendszerben magasabb koncentrációk alakulnak ki, mellékhatásai közül a vesekőképződés emelhető ki. Monoterápiában alkalmazva viszonylag gyorsan alakul ki rezisztencia, mely hasonló a RTV-éhoz. Michael Saag (University Alabama, USA) előadása szerint a ZDV/3TC nukleozid kombinációhoz adott IDV (3 x 800 mg) tartósan emelte a CD4+ számot és mintegy századrészére csökkentette a plazma vírusmennyiséget.

Újabb vegyületek: Nelfinavir, NFV, Viracept (Agouron), non-peptid PI, hatáserevése hasonló az előzőekhez, jelenleg klinikai fázis III vizsgálatban van. Vx-478 Ventex (Glaxo Wellcome) a fázis I/II értékelése befejeződött, kezdődnek a fázis III vizsgálatok. KNI 272 és KNI 241: peptid alapú allophenylnorstatine derivátumok, preklinikai vizsgálatban vannak. Dihydroxycoumarin származékok, ezek ebben a csoportban már 3. generációs számítanak, a vezető vegyület az U140690. Az első generáció nem volt elég hatékony, a második generációs vegyületek humán fázis 1/2 vizsgálatban hepatotoxikusnak bizonyultak.

3. Non-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok.

A non-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI) a HIV replikáció gátlásának különleges csoportját képviselik, első fejlesztésükre még 1990 előtt került sor, azonban a kezdeti in vitro valamint klinikai vizsgálatok a hatékonyságukon túl a rezisztens mutánsok rendkívül gyorsan, napok alatt végbe menő kialakulását igazolták, ezért fejlesztésük és vizsgálatuk háttérbe szorult. A vegyületek különböző kémiai csoportokba tartoznak, közös jellemzőjük, hogy csak a HIV-1 ellen hatékonyak és közvetlenül, foszforiláció nélkül gátolják a reverz transzkriptáz enzimet, természetesen nem épülnek be keletkező DNS láncba. Aránylag atoxikus vegyületek, leggyakoribb mellékhatásuk a bőrkiütés, mely az esetek nagy részében átmeneti és nem akadályozza a további kezelést. Az azóta elvégzett vizsgálatok kimutatták, hogy még monoterápiában alkalmazva is a betegek egy bizonyos csoportjánál nem alakul ki rezisztencia, és ezen betegeknél az antiretrovirális hatás hosszú ideig megmarad. David Cooper foglalta össze az ezen csoportba tartozó vegyületekkel végzett klinikai vizsgálatok eredményeit. A klinikai vizsgálatokat olyan tünetes HIV fertőzött betegeken végezték, akik CD4 + sejt száma < 350/ml volt, és általában NRTI kezeltek voltak. A vizsgálatokba bevont vegyületek a nevirapine (NRV), Boehringer Ingelheim; a delavirdine (DLV), Pharmacia Upjohn; és loviride (LVD), Janssen voltak. Mark Wainberg (McGill AIDS Centre, Kanada) számolt be egy Ausztráliában, Hollandiában, Kanadában és Olaszországban folytatott ZDV/DDI/NRV klinikai vizsgálatról (2 x 200 mg), mely a plazma vírusmennyiség csökkenése mellett a NRV rezisztencia lassú kialakulását is igazolta. Ezen vizsgálatok tükrében igazolni látszott az a feltételezés, hogy a jelentősen csökkentett vírusreplikáció a rezisztens mutánsok kialakulását nagymértékben gátolja. William Freimuth (Pharmacia Upjohn, USA) vizsgálatai szerint a "standard of therapy", SOT mellé adott DLV (3 x 600 mg) tartósan és jelentősen csökkentette a HIV replikációt és mérsékelten emelkedett a CD4+ sejt szám, kevesebb HIV-hez társuló betegség jelentkezett, (ilyen európai - ausztráliai vizsgálatban vesz részt osztályunk is). Az LVD (alpha-APA derivátum) most került fázis III vizsgálatokba, Slomo Staszewski számolt be 3 x 200 mg-os dózisú kombinált eredményekről, melyek biztatóak.

4. Integráz inhibitorok

A vírusspecifikus kettős DNS lánc a HIV eredetű integráz enzim segítségével kerül a fertőzött sejt kromoszóma állományába. Az AR-177 (Zintevir) egy oligonukleozid derivát (17 db) in vitro



hatékonyan gátolja az integrázt, hátránya, hogy csak parenterálisan adható, az eddigi klinikai vizsgálatok szignifikáns plazma vírusmennyiség csökkenést nem igazoltak.

Újszerű alkalmazási területei lehetnek ezen vegyületeknek a postexpoziációs profilaxis (fertőzött túsérülések), valamint a vertikális transzmisszió (HIV fertőzöttek terhessége) gátlása.

5. Immunmodulátorok

A nyolcvanas évek elején alkalmazott immunmodulációs és immunstimuláló kezelések vakvágánynak bizonyultak elsősorban azért, mert minden esetben együtt jártak a HIV replikáció ugrásszerű növekedésével és hosszabb távon a betegség gyorsabb progresszióját eredményezték. Ma amikor hatékony kombinációs kezeléssel a HIV replikációját nagymértékben vissza lehet szorítani, ezen kezelések ismét előtérbe kerültek (részletesen l. előző cikk).

Néhány kiemelés (nagyon szubjektív)

Martin Markowitz (Aaron Diamond AIDS Research Centre, USA) 12 korai HIV fertőzött betegről számolt be, akiknél kombinált (ZDV/3TC/IDV) antiretrovirális kezeléssel sikerült a vírus replikációt a mérhető szint alá csökkenteni kilenc hónapon át és most nyirokcsomó biopsziákat terveznek, hogy ott is megszűnt-e a vírusreplikáció. Ez már felveti annak a lehetőségét, hogy a fertőzés korai időszakában esetleg tartósan fel lehet függeszteni a replikációt, esetleg eliminálhatóvá válik a HIV!?

Joep Lange (Academic Medical Centre, Hollandia) előadásában a korai, intenzív kombinált kezelést ajánlotta, felvetve annak a lehetőségét, hogy egy ilyen intenzív 3 - 4 hónapos kezelést követően a vírusreplikáció tartós visszaszorítása után esetleg monoterápiával lehet folytatni a fenntartó kezelést egészen addig, amíg a replikáció újra megindul, amikor egy újabb intenzív kezelési periódus következne. Ez a kezelés hasonló a daganatos betegségekben sikeresen alkalmazott terápiákhoz. Véleménye szerint elérhető közelségbe került a tartós ?remisszió?, akár 5-10 évre is.

A foglalkozási HIV-expozíció kérdése. A CDC ajánlása a post-expozíciós profilaxisra (PEP) a ZDV/3TC/IDV kombinációt 3-6 héten át. Emellett szóba jön a ZDV/NVR kombináció adása PEP-ra. Ez utóbbi racionalitása, hogy a NVR rendkívül hatékony NNRTI, és ilyen rövid profilaxisban nem hátrány a relatív gyors rezisztencia kialakulás. Felvetették a pre-expozíciós NNRTI kezelést sebészeknél, figyelembe véve ezen vegyületek atoxicitá-sát. Természetesen mindezek további adatgyűjtést igényelnek.

A vertikális transzmisszió csökkentésének első eszköze a ZDV kezelés volt, mely 60%-kal csökkentette a magzati fertőzést. A magzati fertőzések döntően a terhesség késői szakaszában és a szülés alatt jönnek létre, ezért várhatóan egy hatékonyabb, kombinált és rövidebb idejű profilaxissal a transzmissziót akár 2%-ra (a jelenlegi egy tizedére) lehet csökkenteni.

Évek óta tartó multinacionális klinikai vizsgálatok eredményéről számolt be Luc Perrin (Egyetemi Kórház, Genf, Svájc) akut HIV tünetegyüttes agresszív, kombinált antiretrovirális kezelésével kapcsolatban. ZDV/DDI kezelés hatására a kezdeti viraemia gyorsabban csökkent és a HIV-hez társuló betegségek, az AIDS is ritkábban alakultak ki a kezelt betegeknél a csak monoterápiában ill. nem-kezelt csoporttal összehasonlítva.

Az antiretrovirális kezelés stratégiája várhatóan rövid időn belül változni fog. Azoknál a HIV fertőzött személyeknél, akiknek plazmájában magas HIV RNS kópiaszámot mérünk, akiknél tehát a HIV betegség progressziója várható, - a CD4+ sejtszámuktól függetlenül - kombinált kezelés javasolt, mely kombináció két NRTI-t és egy PI-t tartalmaz. Ezen kezelés hatékonyságát monitorozni lehet további plazma vírusmennyiség méréssel. Így, mintegy személyre szabottan lehet kiválasztani a leghatékonyabb kezelést. A fertőzötteknek közvetlen érdeke lesz a minél korábbi kezelés, hiszen túlélési esélyeik és betegség mentes éveik jelentősen nőnek (jelen becslések szerint 5-10 évvel). Számunkra most az a legfőbb feladat, hogy a leghatékonyabb kombinációk bevezetésére és a vírusmennyiség mérésére megteremtjük itthon is a feltételeket.

Végül, de nem utolsó sorban, ezúton is szeretném megköszönni a Hoffmann La Roche cég



Értek	12,2 millió
alk	8,8 millió
gyermek	0,8 millió
Összesen	21,8 millió

HIV/AIDS eloszlás hazánkban 1995-ben

Iskolák	1 000 000
Értek	600 000
alk	400 000
gyermek	300 000
Összesen	1 300 000

HIV fertőzött személyek száma

Iskolák	25,5 millió
Értek	14,9 millió
alk	10,5 millió
gyermek	2,4 millió
Összesen	27,8 millió

Az AIDS miatt kimondott halál

Iskolák	6,1 millió
Értek	3,5 millió
alk	2,6 millió
gyermek	1,6 millió
Összesen	7,7 millió

Kumulatív HIV/AIDS eloszlás hazánkban

Iskolák	4,5 millió
Értek	2,6 millió
alk	1,9 millió
gyermek	1,3 millió
Összesen	5,8 millió

Az alábbiak kapcsolódó kommentár:
A példákban látható 1996. januári állapotok 77,9 millió fertőzött meg, leggyakrabban Afrikában a Szaharától délre fekvő országokban (több mint 18 millió), továbbá Dél- és Délkelet-Ázsiában (2 millió). A HIV fertőzött leggyakrabban 26 millió (az óceánok feletti 12%-a) a legelőkeltebb országokban él. A fertőzött férfiak leggyakrabban a Szaharától délre fekvő országokban és a karibi térségben terjednek. Átlagosan úgy, hogy 1996 óta - a nőknél - a férfiak fertőzött száma megkétszereződött. Még valahányszor 1990-ben még 10 millió fertőzött, 1996 közepére már 25,5 millió fertőzött. Az új fertőzött nagy többsége 15-24 év közötti korosztályhoz tartozik.

A WHO adatai 1996-ban 21 millió új fertőzött személyt mutatnak meg 1500-2000 közötti és legalább 1 000 gyermek).
1995-ben mintegy 80 millió HIV fertőzött személyt regisztráltak (1400), akiknek 47%-a Afrikában a Szaharától délre fekvő országokban él, 30%-uk Dél-, ÉL, Délkelet-Ázsiában, 2-3%-uk pedig Latin-Amerikában, EL, karibi térségben országokban él.
A pandémia kezdete óta a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.

A fertőzött kezdete óta a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.
A fertőzött kezdete óta a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.

Az Egészségügyi Világszervezet a pandémia kezdete óta 1996. június 30-ig 1 383 643 AIDS megfigyelést jelentettek be, amely adat az eddig érvényes viszonyokra (1 349 811) 19%-os emelkedést mutat.
A Szaharától az AIDS beteg gyermekek teljes száma 1 000 000-ra becsült, akik közül 1,6 millió a Afrikában a Szaharától délre fekvő országokban él. A WHO adatai 2000-ra 5-10 millió gyermek fertőzött valószínűsíti és tovább 5-10 millió gyermek várható.

1996 júniusában a WHO adatai 75%-a, 4,5 millió fertőzött meg. A gyermek AIDS beteg körülbelül 1,5 millió fertőzött valószínűsíti.
A fertőzött kezdete óta a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.

Afrikában a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.
1996 óta a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.

A vírus terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.
A vírus terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.

A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.
A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.

A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.
A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.

A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.
A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.

A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.
A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.

A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.
A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.

A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.
A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.

A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.
A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.

A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.
A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.

A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.
A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.

A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.
A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.

A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.
A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.

A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.
A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.

A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.
A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.

A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.
A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.

A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.
A HIV terjedése a nőkben a fertőzött meg, azóta több mint 7500 és különösen nagy a kontinens, ha ezt az adatot összehasonlítjuk a fejlett országok régi új fertőzöttjeivel, ami 150.



HIV-1 átvitel emberi harapás által

Cikk: Vidmar, L. és mtsai. - Lancet 347, 1762, 1996

A HIV-1 emberi harapás által történő átviteléről eddig igen kevés bizonyított adat létezik. Szorosan szemlélve az irodalomban eddig 13 esetet ismerünk, közülük hat esetben bizonyítottan a fertőzés harapás által történt. (Lancet, II. 404, 1989 és Lancet, II. 522, 1987), a többi esetben nem volt bizonyítottan az, hogy HIV-1 vírusanyagot tartalmazó csomagtörzsetek megfertőztek.
A fertőzés általában egy olyan esetben következett, amelyben igen vékonykés tűvel történt HIV-1 fertőzés. Egy 17 éves hollandországi AIDS-es beteg harapta meg vérével a csomagtörzset. A beteg a HIV-1 fertőzést megelőzően nem volt HIV-1 fertőzött, és nem volt kábítószerrel való visszaélése. A fertőzés a csomagtörzset elhagyása után következett, valószínűleg azért, mert a ruhán közben megpergta a tűvel.
A megfertőzött ember egy hétig nem mutatott tüneteket, de nem sokkal, nem délután, nem este, hanem reggel, azaz a fertőzés után nem sokkal. Azonban vért vettünk tőle, ahogy az orvos megfogalmazta, és kimutatta a HIV-1 fertőzést. Nagyon kevés bizonyított HIV-1 fertőzést, p24 antigént és HIV-RNS-t is. 10 órával a harapás után AZT profiltípust kaptunk, 1200 mg/hg szintben. 23 év múlva, 60 évesen, HIV-1-vel fertőzött. Tapasztaltuk, hogy más szexuális partnerre lett volna. Szexuális kapcsolat után következett, nem kapott megelőzést, nem védőszel, nem más módon. Bebizonyosodott, hogy az a HIV-1 fertőzés, amely a fertőzés után következett, valószínűleg azért, mert a ruhán közben megpergta a tűvel.
A beteg után 23 nappal az akut primer HIV-1 fertőzés tünetei (láz, nyirokcsomógyulladás, nyelvtünetek, bőrtünetek) jelentkeztek a megfertőzött embarnál, az egy héttel később elvégzett szerológiai vizsgálat során anti-p24 és anti-p25 ellenanyagok voltak kimutathatók. Retrospektív módon megvizsgáltuk az egy hónappal korábban levett és fagyasztott vérének mintáit is, amelyben magas (113 000 kópia/ml) HIV-RNS szintet mértek. 54 nappal a harapás után teljes szerológiai konverzió történt.

Ez az eset egyértelműen bizonyítja, hogy a HIV-1 fertőzés behatolhat harapás útján. A beteg 13 nappal a fertőzés után mutatott tüneteket, ami a HIV-1 fertőzés utáni első tünetek. Ez, valamint a nyál-vérrel való közvetlen érintkezés azt, hogy az utólagos közvetlen harapás is elég volt a vírus átviteléhez.

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

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

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

[ah1005071.jpg](#)

<https://mail.aidsinfo.hu/sites/default/files/ah1005071.jpg>

*indított adatok

A bejelentett AIDS betegek megoszlása a megbetegedés éve és nemek szerint

[ah1005072.jpg](#)

<https://mail.aidsinfo.hu/sites/default/files/ah1005072.jpg>

*Az AIDS diagnózis időpontjának éve

II. Nemzeti AIDS Konferencia (meghívó)

Cikk:

A Nemzeti AIDS Bizottság megrendezi a II. Nemzeti AIDS Konferenciát. A konferencia interdiszciplináris a HIV/AIDS epidemiológiai, virológiai, klinikai, és ápolási, pszichoszociális, megelőzési és társadalmi vetületeit foglalja magába, melyek előadásokon, valamint poszter szekciók keretében kerülnek ismertetésre ill. megvitatásra.

Három témakörben szervezünk kerekasztal megbeszélést: "A szexipar és prostitúció szerepe a HIV/AIDS járványban", "Újabb eredmények a HIV/AIDS kutatásban" " A drogfogyasztás és HIV fertőzés kockázata"

A konferencia helyszíne: MEDOSZ SZÁLLODA
Budapest VI. Jókai tér 9.

A konferencia időpontja:1996.december 5-6.(csütörtök, péntek)

Várjuk mindazok jelentkezését, akik a konferencia iránt érdeklődnek, előadást ill. posztert kívánnak bemutatni.

A jelentkezéseket ill. előadás/poszter kivonatokat kérjük a II.Nemzeti AIDS Konferencia Szervező Bizottsága címére elküldeni:

Dr.Gálné Szendi Katalin, Nemzeti Egészségvédelmi Intézet, 1062, Bp. Andrásy út. 82.

