

Studijní materiál- speciál č. 21
Srpen 2006

AIDS po 25 letech,
aneb jedna nemoc – dvě epidemie
(One Disease, Two Epidemics – AIDS at 25)

Kent A. Setkowitz, M.D.

N Engl J Med 354;23 June 8, 2006, s. 2411-14

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Od rozpoznání prvního případu AIDS uplynulo již 25 let. Během dvaceti let byly získány poznatky o epidemiologii a klinice této infekce a byly také vyvinuty účinné léky, ovšem dostupné jen těm, kteří na tyto léky mají. V dalších pěti letech byl už pokrok méně dramatický. Ve skutečnosti nejnápadnější změnou byla rostoucí propast mezi bohatšími a chudými. Dnes je virus HIV původcem dvou rozdílných zdravotních pohrom.

Z pohledu dopadu epidemie AIDS na obyvatelstvo vyspělých států se zdá, že všichni mají stejné problémy. V současnosti se především zabývají již známými, předvídatelnými následky účinné léčby – projevy toxicity léků a resistance na ně – méně si všímají poskytování základní péče o infikované osoby. Jistě nejde o triviální potíže. Desetileté zkušenosti s vysoce aktivní antiretrovirovou terapií zatím nenašly způsob, jak odstranit či aspoň zmírnit nemalé spektrum nežádoucích vedlejších účinků takové terapie. Obecně řečeno jde o metabolické poruchy a změny tukového hospodářství organismu v podobě lipodystrofie a lipoatrofie, vzniku diabetu, intolerance glukózy, insulinové resistance a dyslipidemie. Úprava dávky antiretrovirotik, lepší dieta, vyšší tělesná aktivita a medikamentosní potlačování těchto potíží pomáhá jen u některých pacientů a jen dočasně. Terapie infekce je často nepřiměřená stavu, a následné nežádoucí projevy ochlazují nadšení pro její včasné zahájení. Podle současných směrnic nemají být asymptomatické osoby s koncentrací RNA HIV v plasmě nižší než 100.000 kopií/ml léčeny pokud počet CD4 buněk není menší než 200/ cm³.

(Poznámka: Bližší informace obsahují články Snopkové a Husy „Metabolický syndrom u onemocnění HIV/AIDS“ v Klin mikrobiol inf lék 2006; 12(3): 108-116 a v článku Rozsypala „Záludnost vysoce aktivní antiretrovirové terapie: imunorestitující zánětlivý syndrom (IRIS)“, tamtéž, s. 124).

Současně narůstá podíl cirkulujících kmenů HIV, rezistentních k antiretrovirotikům. U kmenů izolovaných před rokem 1996 činil 5 %, u izolátů z doby od 1999-2003 stoupl na nejméně 15 %. Proto by se měla u pacientů před zahájením terapie nejprve zjistit resistance na plánované léky.

V USA žije s infekcí HIV, nebo s AIDS, asi milion osob. Z tohoto počtu zhruba 164 až 312 tisíc o své nákaze neví. Odborníci se domnívají, že většina ze 40 000 nových infekcí, které jsou v USA každý rok zjištěny, se nakazila po styku s těmito nerozpoznanými případy infekce HIV. S ohledem na tuto možnost se hodnotil možný přínos rutinního skríningu infekce na rozdíl od dosud uplatňovaného vyšetřování osob s předpokládaným vyšším rizikem nákazy HIV. Strategie rutinního vyšetřování se zdá být stejně ekonomicky výhodná jako skrínung rakoviny tlustého střeva, prsu nebo prostaty. Navíc možnost použití rychlého testu k vyšetření slin značně zjednodušuje vyšetřování velkých populačních skupin.

Někteří odborníci se však obávají, že rutinní testování může vyvolat obavy lidí o důvěrnost vyšetření, kterou zaručovala opatření z osmdesátých let 20. století, kdy infekce HIV byla považována za neléčitelnou a vždycky smrtelnou. Dnes se více diskutuje o tom, zda tato jednostranná opatření paradoxně neomezují protiepidemická opatření tím, že brání testování.

Pozitivně testované osoby mají dnes větší šance jednodušší a mnohem méně zatěžující léčby, i když není o mnoho účinnější, než byla před pěti lety. ENFURVIRTIDE, první inhibitor fúze, je účinný u mnoha pacientů infikovaných vysoce rezistentními kmeny HIV. Někteří však jen těžce snášejí injekční aplikaci léku dvakrát denně. Možnost, že TENOFOVIR spolu, nebo bez kombinace s EMTRICITABINEm, může mít profylaktický účinek, vyvolala pozornost u dvou skupin lidí. Někteří dosud neinfikovaní lidé mají zájem využít preparát jako „party pill“ k utlumení obavy z rizikového chování. Jiné zaujaly výsledky nejnovějších studií mezi skupinami vysoce rizikových osob, signalizující snížení jejich nakažlivosti. Takové využívání by však mohlo urychlit vznik rezistence na nový lék a tím i omezit možnost jeho profylaktického, či terapeutického využívání.

Druhá epidemie v zemích ekonomicky méně vyspělých narůstá mnohem rychleji než v USA. HIV se zde stal „noční můrou“ nejen zdravotníků. V těchto zemích pouze pětina osob potřebujících léčbu dostává antiretrovirotika.

Iluzorní je také představa o levných a účinných opatřeních k prevenci AIDS. Dokud nebude vyvinuta vakcína bude prevence dále spočívat v mnohem složitějších a asi i méně účinných opatřeních. Význam obřízky mužů pro přenos HIV je stále nejasný i přes zprávy z Jižní Afriky, kde více než 3000 mužů bylo náhodně zařazeno do dvou skupin. V jedné byli muži, kteří podstoupili obřízku, druhá skupina mužů byla kontrolní. Studie byla brzy přerušena při zjištění, že podíl nových infekcí HIV u obřezaných mužů klesl o 61 %. Při hodnocení byl brán ohled na rozdíly sexuálního chování, používání kondomů a vyhledávání lékařské pomoci. Názory na tuto studii jsou však stále pochybovačné až odmítavé.

Dvě již delší dobu navrhovaná preventivní opatření budou nyní s konečnou platností ověřována v klinických studiích. AZITHROMYCIN, podávaný každý měsíc za účelem prevence vředových onemocnění genitálu, nesnížil riziko přenosu HIV. Dlouhodobá antivirová terapie genitálního herpes simplex, což je biologicky lépe zdůvodněný postup, se začíná zkoušet. Studie s mikrobicidy se také blíží konečnému zhodnocení.

V osmdesátých letech 20. století se v USA kladlo na první místo zajištění dostatku sterilních injekčních jehel pro zdravotnictví a udržení zásob nezávadné krve a krevních derivátů. Ovšem pokrytí nákladů na taková opatření v chudých státech je téměř nepředstavitelné, ačkoli riziko přenosu HIV parenterální cestou je tam vysoké, možná větší než přenos pohlavní cestou. Pro vysoké náklady ještě nyní jen 30% států rutinně vyšetřuje krev. Skríníng potencionálních dárců představuje levnější postup, může však navodit další problém z odmítání dárců krve údajně pro rasové důvody.

Obavy vzbuzuje také mohutná vzájemná interakce nákazy HIV s nákazou *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberkulóza je ve světě příčinou smrti každé sedmé osoby infikované HIV. Třetinu přírůstků nemocných Tbc v posledních pěti letech lze přičíst na vrub epidemie HIV.

Kontrolu Tbc v endemických oblastech HIV ztěžuje více okolností, včetně rostoucího strachu z akvirace Tbc, který vede u některých zdravotníků k odmítání péče o HIV infikované osoby. Jedinou potěšitelnou věcí je, že by bylo možné v některých státech využívat přímo dozorovanou terapii Tbc také při léčení infekce HIV. Pokud by se tento postup vžil a osvědčil mohlo by to vést nejen k prodloužení života pacienta, ale i k zachování citlivosti cirkulujícího kmene HIV na antiretrovirotika.

Neštěstím pětadvacetiletého trvání epidemie AIDS je, že zkušenosti s prevencí a kontrolou této infekce, získané v jednom státě, prakticky neovlivňují protiepidemická opatření v jiných státech. Důsledkem toho je jakýsi domino-efekt postupného postižení jednoho státu za druhým. Je typické, že lidé obviňují z šíření AIDS cizince a jejich chování. Podobně kdysi Francouzi pojmenovali syfilidu jako „italská nemoc“ a Italové zase jako „francouzská nemoc“.

Můžeme jen doufat, že pro budoucnost nebude typický jen objev lepších léků, nových vakcín a lepší preventivní postupy, ale že se projeví také pochopení pro potřebu kontroly infekce HIV, která se šíří sexuální aktivitou a aplikací drog, což jsou lidmi dvě nejoblíbenější činnosti. Hlavní příčinou pokračující epidemie není nepostačující terapie antiretrovirotiky, bída nebo nešťastná náhoda, ale naše neschopnost přiznat si a vyrovnat se s obrovskými rozměry sexuálně přenosné infekce. Jen když přestaneme přehlížet tento fakt bude možné zavést skutečně účinnou kontrolu infekce HIV. Do doby, než se tak stane, není nijak přehnané tvrzení, že „galantní“ kontrolní postupy a chování při kontrole HIV/AIDS nás zahubí.

5 citací, kopie u překladatele

Historie pandemie AIDS v datech

- 1981** Americké Centrum pro kontrolu nemocí (CDC) referovalo o prvních případech neobvyklé pneumonie mezi mladými homosexuály s pozdějším vznikem Kaposiho sarkomu.
- 1982** CDC pojmenovalo tato onemocnění jako „Acquired immune deficiency syndrome (AIDS)“ a uvedlo čtyři rizikové faktory pro jeho vznik: homosexualita mužů, intravenózní aplikace drog, původ z Haiti a hemofilie A. - Z Afriky byly hlášeny první případy AIDS
- 1983** Luc Montagnier z Pasteurova institutu publikoval článek oznamující, že jeho pracovní skupina zachytila od pacientů s AIDS retrovirus. - CDC doplnilo čtyři rizikové skupiny o pátou skupinu, představovanou sexuálními partnery mužů s AIDS. - V centrální Africe se objevila epidemie AIDS přenášená heterosexuálním stykem.
- 1984** Robert Gallo z amerického Národního ústavu pro rakovinu zveřejnil důkazy, že virus později nazvaný „virus lidského imunodeficitu (HIV“) je původcem AIDS. Toto tvrzení bylo přijato téměř všemi. Odhad počtu případů AIDS ve světě: 1,5 milionu
- 1985** Z každé oblasti světa byl hlášen nejméně jeden případ AIDS. - U.S. FDA licencovala první test k průkazu protilátek k HIV. 2,3 mil.
- 1986** Ve světě byl přijat název HIV (virus lidské imunitní nedostatečnosti). - Byly hlášeny první případy infekce HIV v Rusku a Indii. 3,3 mil.
- 1987** Americká FDA schválila první antiretrovirový lék – nukleosidový analog Zidovudin – AZT. SZO vydala světový program boje s AIDS. – 4,6 mil.
- 1988** Ukázalo se, že v subsaharské Africe žije s HIV-AIDS více žen jak mužů. V Severní Americe zahájili první rozsáhlý program výměny injekčních jehel. – 8,0 mil.
- 1989** CDC vypracovala první Směrnice pro prevenci pneumonií vyvolávaných *Pneumocystis carinii*. Počet případů HIV/AIDS 10,1 mil
- 1990** Na protest imigrační politiky USA, která odmítala přijímat osoby infikované HIV, bojkotovaly nevládní organizace šestou mezinárodní konferenci o AIDS v San Francisco. – Byl vydán Ryanův zákon CARE, který zajistil finance státu na péči o

- nemocné AIDS a jejich léčbu. Počet případů HIV/AIDS ve světě: 12,3 mil.
- 1991** Mezinárodním symbolem problematiky AIDS se stala červená stužka.
- 1992** AIDS se stal nejčastější příčinou úmrtí amerických mužů ve věkové skupině 25 – 44 let. Začala klesat prevalence HIV v Ugandě a Thajsku. 14,8 mil.
- 1993** Prezident Bill Clinton uzákonil zákaz imigrace HIV pozitivních osob do USA.
- 1994** AIDS se stal nejčastější příčinou smrti všech obyvatel Ameriky ve věku 25-44 let, což platilo i pro rok následující. FDA schválila první orální test HIV. 17,3 mil.
- 1995** FDA schválila první inhibitor proteázy HIV – Sanquinavir, používaný k vysoce aktivní antiretroviróvé terapii (HAART). 19,8 mil
- 1996** Byl zahájen program Společnosti národů proti HIV-AIDS (UNAIDS). Brazílie začala s celonárodní distribucí antiretroviróvých preparátů 22,5 mil.
- 1997** Nevládní organizace „Drug Access Initiative“ zahájila v Africe první program za širokou dostupnost antiretroviróvé terapie. Počet zemřelých na AIDS klesl v USA o více než 40 %, především díky realizaci HAART. 25,1 mil.
- 1998** Začaly první fáze větších pokusů na lidech se třemi vakcínami proti HIV. 27,4 mil.
- 1999** Začala první studie očkování lidí v rozvojové zemi – Thajsku. 29,4 mil.
- 2000** Začala vyjednávání s pěti farmaceutickými firmami o snížení cen léků proti AIDS v rozvojových zemích. 31,4 mil.
- 2001** Světová organizace obchodu (World Trade Organization) zveřejnila dohodu DOHA, podle níž budou moci rozvojové země kupovat nebo vyrábět generika léků HIV/AIDS. 33,3 mil.
- 2002** Byla zahájena činnost Světového fondu proti AIDS, Tbc a malárii. Nákaza HIV se stala na celém světě hlavní příčinou úmrtí osob ve věku 15-59 let. 34,8 mil.
- 2003** Prezident Bush vyhlásil „Prezidentský krizový plán boje s AIDS (PEPFAR)“. SZO prosazuje iniciativní akci „3 za 5“, která má opatřit léky třem milionům lidí do roku 2005. 36,2 mil.
- 2004** Odhad počtu osob s HIV/AIDS stoupl na 37,3 mil.
- 2005** Indický výrobce Ranbaxy získal souhlas FDA k výrobě generických antivirotik pro plán PEPFAR. Možnost léčby antiretroviróvými má 1,3 milionu osob z málo a středně ekonomicky vyspělých států. 38,6 mil.

(Úplný text je možné získat od UNAIDS, nebo na adrese www.kff.org/hivaids/timeline)

Poznámky překladatele

Březnový SMS14 o protiepidemických postupech při HIV/AIDS vyvolal značnou pozornost a několik dotazů, pro které jsem se rozhodl vrátit se k tématu AIDS. Ač nerad, přiznávám, že si připadám jak Don Quijote při boji s větrnými mlýny. Pro samé galantní ohledy na infikované lidi se ponechávají ostatní lidé v riziku nákazy, s odkazem na prospěch zdravotní výchovy. Ta je však víc než problematická u těžce vzdělavatelných toxikomanů, nebo pracovníků sexuálního průmyslu.

Přes všechny oslavované úspěchy byl v roce 2005 hlášen největší počet úmrtí a nových případů HIV/AIDS za celé čtvrtstoletí historie této infekce. Následkem léčby antiretroviróvými se život nemocných prodlužuje a výrazně narůstá chronicita nemoci. Je otázkou, zda menší riziko šíření nákazy, spojené se snížením nakažlivosti léčených, vyváží mnohem delší trvání tohoto rizika.. Odhad nákladnosti léčby osob s HIV/AIDS je pro rok 2007 18,1 miliard US dolarů a pro rok 2008 22,1 miliard USD. Takové výdaje nejsou maličkovitými ani pro nejbohatší země, zejména když trvají dlouho a zvyšují se.

(Merson M. H.: The HIV-AIDS Pandemic at 25 – The Global Response. N Engl JMed 354;23,s 2414-7)

V časopise SCIENCE (Vol. 312, 5 May 2006, s. 672-3) referuje Jon Cohen o výsledcích práce skupiny badatelů z University California v San Diegu, vedené hematologem Ajit Varki. Jejich objev by mohl vysvětlit, proč šimpanzi a jiné

velké opice po infekci HIV nemají typické projevy AIDS, nebo po infekci viry VH-B či VH-C nedojde u nich k cirhóze. V devadesátých letech 20. století studovali v plasmě přítomné proteiny zvané Siglec, které uvolňuje řada imunitních buněk. Název Siglec je odvozen od „sialic acid-recognizing Ig-superfamily lectins“, ve volném překladu tedy „protilátky reagující s kyselinou sialovou“. Některé nejspíše tlumí imunitní odpověď tím, že brání aktivaci imunitních buněk. Lidé i opice mají shodné geny pro Siglec, ale pomocí monoklonálních protilátek Varkiho skupina zjistila, že lidé z řady odlišných geografických a etnických oblastí mají jen nízké, či dokonce nulové hladiny těchto lektinů. Naopak T-buňky všech vyšetřených opic je produkují ve snadno prokazatelném množství.

Jak AIDS, tak chronická VH-B, VH-C, revmatická artritída, bronchiální astma, nebo diabetes 1. typu patří mezi nemoci provázené hyperaktivací T-buněk. Žádná z nich nepostihuje opice. Varki soudí, že by bylo možné vyvinout léky, které by u osob s těmito nemocemi podpořily tvorbu Siglec a tak by došlo k potlačení aktivace T-buněk a projevů onemocnění. Zatím je to jen úvaha vycházející z laboratorní práce, ale dobře odpovídá všem současným biologickým poznatkům. **Zdá se, že je to slibná cesta dalšího výzkumu nejen AIDS.**