

## První pandemie moderní doby: 25 let HIV/AIDS

( The first postmodern pandemic: 25 years of HIV/AIDS )

1. část

L. O. Kallings (emeritní profesor klinické mikrobiologie, dříve generální sekretář  
International AIDS Society)

Journal of INTERNAL MEDICINE, Vol. 263, 2008, s. 218-243

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

<b>Osnova:</b> Souhrn a úvod.....	1
Ověřování patogenity retrovirů .....	2
Objev původce AIDS .....	2
Klinický obraz AIDS .....	3
Terapie .....	5
Snahy o vývoj vakcíny.....	6
Mikrobicidy.....	8

### Souhrn:

Věda zareagovala na syndrom akutního získaného imunodeficitu (AIDS) rychlým objasněním jeho etiologie, popisem patogeneze, cest přenosu, vypracováním diagnostických testů a terapie. Nic z toho však nezabránilo celosvětovému šíření viru HIV, který je do současnosti odpovědný za 25 milionů mrtvých a dalších 33 milionů nakažených lidí, navíc za katastrofální socioekonomické a demografické následky. Přes dříve nebývalou pozornost věnovanou infekci a přes bohaté finanční příspěvky, epidemie se stále rozrůstá. Zčásti je to tím, že virus má unikátní vlastnosti (vznik persistující infekce, vertikální přenos a proměnlivost viru, která mu umožňuje odolávat imunitním pochodům i antivirotikům), zčásti za šíření infekce může chování lidí (silný rozmnožovací pud, drogová závislost, vylučování infikovaných ze společnosti). Překážkou racionálních protiepidemických opatření je odmítání jejich potřeby, smyšlenky a úsilí o vlastní sebeuspokojení. S ohledem na to, že není v dohledu ani účinná terapie, ani vakcína, mají preventivní opatření zcela mimořádný význam. K dosažení cíle prevence, léčby a péče o všechny osoby infikované HIV do roku 2010, by bylo třeba čtyřnásobku dnešních nákladů, tj. 42 miliard USD, včetně odpovídajícího posílení zdravotnického systému. V každém případě se však svět musí naučit žít v dohledné době s HIV.

### Úvodem:

AIDS lidi překvapil, neboť si představovali, že infekční nemoci lze potlačit vakcínami a antibiotiky a že se i AIDS takto podaří brzo zvládnout. Nestalo se tak. Navíc se objevily další nemoci, silně narušující tyto představy o ústupu infekcí, jako např. SARS, ptačí chřipka a BSE.

AIDS vyvolal paniku, stigmatizaci infikovaných a hledání viníků, stejně jako tomu bylo kdysi u jiných, hromadně se vyskytujících závažných nemocí. Současná situace je však v řadě ohledů jiná. Původce AIDS, virus HIV, vyvolává persistující nákazu, která se vyznačuje mnohaletým „němým“ obdobím mezi jejím vznikem a začátkem závažných příznaků nemoci. HIV je integrován v genomu napadených buněk. Na rozdíl od jiných pandemií nemá pandemie AIDS rychlý růst počtu nemocných, ani obvyklé vyvrcholení a rychlý pokles případů infekce. Postiženy jsou osoby v produktivním věku, hlavně mladí dospělí. To má závažné ekonomické, politické a demografické dopady. Nemoc je 100% smrtelná i přes

celoživotní léčbu antiretrovirotiky. Šíří se sexuálním přenosem stejně jako další pohlavní nemoci, pověstné obtížností kontroly i když je známá jejich terapie. Přenáší se také vertikálně z matky na dítě. Pacienti s AIDS jsou veřejností i úřady odsuzováni. To často brání racionálním protiepidemickým opatřením. Proto aktivisté a nevládní organizace mají při kontrole AIDS významnou úlohu. Na AIDS se vynakládá mnohem více financí než je obvyklé, soustředil na sebe značné kapacity medicínského a psychologického výzkumu.

## **Přehled medicínských poznatků:**

### *Dlouhá cesta ověřování patogenity retrovirů pro lidi*

Onemocnění AIDS bylo popsáno v roce 1981, roku 1983 byl hlášen nález nového retroviru v tkáních pacientů s AIDS. Příčinný vztah mezi virem a AIDS byl zjištěn 1984 a v rekordní době byl již 1985 komerčně dostupný test k průkazu HIV. Stejně tak se nové léky dostaly na trh v překvapivě krátkém čase. Tento rychlý pokrok byl výsledkem desítek let úporné vědecké práce a postupů sloužících k výzkumu na úrovni molekulární biologie.

Dva klíčové poznatky, které pomohly výzkumníkům ke zjištění příčiny nové nemoci, byly jednak epidemiologické důkazy o tom, že nemoc vyvolává agens mající podobné rizikové faktory jaké má příjice, jednak kombinace imunitní nedostatečnosti s nádory a oportunními nemocemi. To vše souhlasilo se zkušenostmi s některými retroviry.

Souvislost mezi retroviry a nádory byla prvně prokázána 1910, když P. Rous ukázal, že je možné sarkom kuřat přenést na zdravá kuřata bezbuněčným extraktem. V 86. letech dostal Rous roku 1966 (!) za tento objev Nobelovu cenu. Později byly přenosné viry prokázány u infekční leukémie kuřat, myši, dobytka i opic. Pro výzkum HIV bylo důležité zjištění W. Jarretta, jenž počátkem 60. let 20. století identifikoval virus kočičí leukémie, který mimo změň krevního obrazu vyvolával také imunitní nedostatečnost a symptomy charakteristické pro AIDS.

Výzkum na zvířatech ukázal, že nádory a deficit imunity mohou působit retroviry. Například retrovirus působící Rousův sarkom přejímá při přenosu od infikované buňky nový DNA gen. Tento *onkogen* dává viru schopnost měnit normální buňky na nádorové, je to však velmi vzácná změna, většinou jsou tyto viry defektní. Řada vědců se ještě domnívá, že retroviry jsou jen „nevinnými průvodci“ nádorů.

Když tedy Robert Gallo z amerického Národního ústavu zdraví (NIH) zahájil v 70. letech náročné studium virů vyvolávajících nádorová onemocnění lidí („tumour viruses“), smáli se někteří kolegové, že hledá viry z pohádky („rumour viruses“). Práce Gallova byla především zaměřena na kultivaci lymfocytů v buněčných kulturách. Roku 1980 jeho výzkumná skupina konečně zveřejnila objev viru lidské T-buněčné leukémie (HTLV), který byl prvý ze čtyř retrovirů vyvolávajících nádory u lidí. Charakteristickým projevem infekce HTLV je imunodeficit. Druhý retrovirus, nazvaný HTLV-2, byl u člověka nalezen 1982 jako původce „vlasaté leukemie“ (hairy cell leukemia).

Případy infekce HTLV byly často zjištěny v Karibské oblasti, ale také na ostrovech jihozápadního Japonska. Ukázalo se, že HTLV má 10 % zdravých osob z okolí nemocných. HTLV se endemicky vyskytoval v Karibiku a mohl sem být zavlečen otroky z Afriky. Na japonské ostrovy přijížděli v 16. století námořníci z Portugalska, včetně členů posádek z kolonií v Africe. V samotné Africe byl HTLV přenášen hlavně mezi příslušníky některých rodin, nejspíše po několik generací. Epidemiologické šetření tak prokázalo, že retroviry mohou být patogenní, přenášet se heterosexuálně a skrytě přetrvávat po celé generace v některých populačních skupinách. To umožňuje pochopit jak je možné, že v rovníkové Africe existoval HIV desítky let nepoznán.

## Objev původce AIDS

V 60. letech minulého století bylo zjištěno, že jeden z nádorových RNA virů prochází při replikaci zvláštní DNA fází s využitím DNA polymerázy. Tento enzym byl pojmenován *reverzní transkriptáza* a celé třídě podobných virů byl přidělen název retroviru. Za tento objev obdrželi Temin a Baltimore v roce 1975 Nobelovu cenu za medicínu. Zjištění bylo důležité pro detekci HIV, neboť místo přímého pátrání po viru umožnilo pátrat po něm dle nálezu reverzní transkriptázy a virus byl pak prokázán pomocí elektronové mikroskopie, nebo izolací v buněčných kulturách.

Další zásadní objev učinila roku 1976 Gallo-va skupina, když prokázala přítomnost cytokinu *interleukin-2* (IL-2). Ten se uplatňuje jako růstový faktor, umožňující leukemickým krvinkám růst v buněčných liniích. Stal se klíčem k objevu HIV, neboť umožnil replikaci HIV do takových množství, že bylo možné HIV charakterizovat a přenést na jiné buněčné kultury. Založení buněčné linie bylo nezbytnou podmínkou další práce.

Zpočátku nebylo zřejmé, že AIDS je samostatné onemocnění a že projevy postihující téměř všechny orgánové systémy jsou vyvolány jediným původcem. V únoru 1983 pracovník elektronové mikroskopie pařížského Pasteurova ústavu prokázal nový virus ve vzorku od pacienta s AIDS. Francouzští vědci referovali o izolaci T-lymfotropního retroviru, ale současně napsali, že „úlohu tohoto viru u AIDS je třeba ještě zjistit“. Montagnier se spolupracovníky pojmenovali nový retrovirus „LAV“, což znamená „s lymfadenopatií asociovaný virus“. Jejich práce byla otištěna v časopise *Science* současně se zprávou Gallo, který nazval svůj virus HTLV-3, jako třetí lidský T-lymfotropní virus. Nakonec se vědci sjednotili na tom, že Francouzi jako první ohlásili objev viru a Američané jako první přesvědčivě prokázali, že je původcem AIDS.

S ohledem na získané poznatky byl roku 1984 jako původce AIDS zařazen do odlišné podčeledi retrovirů než leukemické viry HTLV-I a II. Virus AIDS je lentivirus (*lentus* =pomalý) a patří mezi viry vyvolávající podobná onemocnění u opic, kočkovitých, koní, krav a ovcí. Nomenklaturní komise odsouhlasila jeho název HIV, vyjadřující „human immunodeficiency virus“, analogický zkratkám HBV pro virus hepatitidy B, nebo HPV – human papilloma virus.

## Klinický obraz AIDS

Oportunní infekce a nádory se objevují při oslabení imunitního systému. Na příklad v šedesátých a sedmdesátých letech provázal úspěšné léčení dětí s leukémií novými cytotoxickými preparáty vznik oportunních infekcí. Léky jim sice zachraňovaly život, ale likvidovaly jejich už tak postižený imunitní systém. U AIDS se však oportunní infekce vyskytovaly velmi často i u zdatných, mladých osob.

HIV infikuje řadu různých typů buněk, hlavně však lymfocyty, pak makrofágy i mikroglie v mozku a jiné nervové buňky, což má za následek výraznou astenii, demenci a poškození periferního nervového systému.

Následkem imunodeficitu pacienti podléhají různým houbám, parazitům, bakteriím a virům, jsou náchylní ke vzniku určitých nádorů. Protože se většina těchto mikrobů a virů vyskytuje kdekoli a není pro imunokompetentní osoby zpravidla choroboplodná, často po léta žije v našem těle bez toho, že by nám škodila, nazýváme je oportunními (příležitostnými) patogeny. Příkladem jsou kvasinky rodu *Candida*, pneumocystis, kryptokokus, aspergillus, toxoplasma, aviární mykobakterie, herpetické viry, virus varicely a cytomegalovirus. Některé vyvolaly primoinfekci v dětství a pak v těle přežívají. Na světě nejčastěji usmrcuje HIV infikované osoby *Mycobacterium tuberculosis*, významným původcem smrtící pneumonie je houba *Pneumocystis jiroveci* (dříve *Pn. carinii*). Geografické rozdíly v četnosti původců oportunních infekcí souvisí s územní prevalencí jinak neškodných mikrobů. Např. v jihovýchodní Asii často vyvolává oportunní infekci *Penicillium marneffei*.

Maligní nádory provázející infekci HIV jsou závažný problém. Agresivní typ Kaposiho sarkomu, který je typický pro AIDS u mladých mužů, byl roku 1981 jedním z prvních projevů epidemie AIDS v USA a v roce 1983 i v Africe. Tento sarkom vyvolává herpetický virus KSHV (Kaposi's sarcoma-associated herpes virus). Incidence hrůzu budícího Kaposiho sarkomu s jeho červenofialovými hrboly v kůži, hlavně v obličeji, ale také v ústech a ve vnitřních orgánech, klesla po širším podávání antiretrovirotik. Tam, kde se daří léky potlačovat oportunní infekce a HIV-infikovaní žijí déle, stávají se hlavní příčinou jejich smrti maligní nádory provázející AIDS. Lymfomy u nich vyvolává virus Epsteinův-Barrové (EBV), rakovinu děložního čípku působí lidské papillomaviry, mají větší riziko Hodgkinovy nemoci, rektálních a análních karcinomů, ne však tlustého střeva nebo rakoviny prsu.

Velmi častým projevem infekce HIV je chronický, neléčitelný průjem, vedoucí ke značnému úbytku tělesné hmotnosti a k vychrtlosti. Někdy se hovoří o střevní formě AIDS a vyhublý vzhled nemocných vedl k lidovému pojmenování „Slim disease“. Jejich příčin je zřejmě řada. Dalším častým nespecifickým syndromem je nevelká horečka, která nesouvisí s akutní oportunní infekcí.

Bez léčby antiretrovirotiky končí AIDS smrtí zhruba do roku. Na Západě byly před časem vyhlídky pacientů s AIDS velmi špatné, v chudých státech stále ještě jsou. Tam dříve statní a krásní mladí lidé se mění ve vychrtlé přízraky, často ležící bez pomoci v horečkách na holé zemi, dusí se kašlem následkem tuberkulózy, pneumonie či z jiné příčiny, mají stále průjmy a potíže s jídlem i s pitím následkem bolestí vyvolaných kandidózou v ústech a jícnu. Na kůži mají často velké opary, jsou značně zesláblí, někdy obluzení, nebo slepí pro cytomegalovirovou retinitidu. Jsou naprosto bez pomoci, často jsou pro obavy z přenosu nemoci vyhnáni svou rodinou nejen z domova, ale i z obce. Údajně někde lidi s AIDS i za živa upalují. Jejich trápení může ukončit meningitida, nebo sepse. Návštěva nemocnic v zemích s větším počtem infikovaných HIV poskytuje stále stejný zoufalý pohled : na většině postelí, i na podlaze mezi nimi, leží pacienti s AIDS.

AIDS je u dětí hůře poznatelný, protože děti často umírají dříve než se objeví všechny typické známky AIDS. Je nesnadné rozhodnout mezi AIDS a podvýživou, či jinými příčinami střevních a respiračních potíží, nebo horeček. Proto možnost laboratorního průkazu infekce HIV je zde velmi důležitá.

V průmyslově vyspělých státech lze zjistit krátkodobé projevy primární infekce HIV zpravidla za 13-14 dnů po nákaze. Objeví se horečky, bolesti v krku a exantém podobný jako u mononukleózy. Protilátky proti HIV jsou prokazatelné obvykle za 3-6 týdnů po nákaze, spolehlivě už do 12 týdnů. V této době je možné prokázat protilátky pomocí běžného vyšetření na HIV – pacient je „HIV pozitivní“. Množství virových částic však bývá největší již 2 týdny před a zůstává vysoké během 3 týdnů po průkazu protilátek. Je to období nejvyšší nakažlivosti pacienta. Tento zásadní poznatek současně vysvětluje, proč je kontrola epidemie tak obtížná. Běžné testy na HIV ještě nejsou „pozitivní“ a pacient neví o své nákaze. To je také důvod proč vyšetřování dárců krve na HIV běžnými testy má omezenou cenu, neboť nezjistí skutečný stav. Je nutné pátrat nejen po protilátkách, ale také po viru samotném pomocí detekce jeho antigenů, nebo nukleové kyseliny, s využitím PCR.

Množství virových částic v periferní krvi, virová nálož, se pak ustálí na hladině, která je pro každou osobu specifická. Tento tzv. cílový bod (set point) určuje dobu od nákazy do rozvoje AIDS, čili zda onemocnění vznikne brzy během několika měsíců či roků, nebo zda půjde o „dlouho se nerozvíjející“ onemocnění po dobu dvaceti i více let. Avšak také během asymptomatického období pokračuje postupná degradace lymfatických orgánů, je zničena síť lymfatických žláz a objevují se nové virové částice, takže HIV infikovaná osoba je stále nakažlivá. Většina těchto osob neví o své nákaze, vyhlízejí zdravě a jejich sexuální partneři netuší, že by se od nich mohli nakazit. V periferní krvi dochází k rychlému poklesu  $CD4^+$  T lymfocytů, z průměrné hodnoty u zdravých lidí  $1200 \text{ buněk/mm}^{-3}$  na asi  $500 \text{ buněk na mm}^{-3}$ .

Tak pokračuje destrukce lymfatického systému až na 200 buněk/mm<sup>-3</sup>, když už se zpravidla objeví závažnější projevy nemoci, pokles lymfocytů však pokračuje dále.

Na základě nejnovějších zjištění (užitých také pro revizi prevalence infekce HIV v roce 2007) SZO nyní odhaduje, že průměrná doba od nákazy HIV do vzniku AIDS a úmrtí je bez léčení asi 11 let.

## *Terapie*

Na počátku epidemie AIDS byla terapie zaměřena na oportunní infekce. I to bylo těžké, protože závažné infekce působili neobvyklí původci a nějakou dobu trvalo, než se podařilo najít optimální terapii.

Antiretrovirová terapie začala roku 1987 podáváním azidothymidinu (Zidovudinu, AZT). Zpočátku to byl pozoruhodný úspěch, ale monoterapie AZT následkem vzniku rezistence na něj ztrácela na významu. AZT má také některé nežádoucí efekty, např. vývoj anemie, a omezenou účinnost, neboť nepůsobí na viry v infikovaných buňkách a u infikovaných osob, které ještě nemají AIDS, má jen malý efekt.

Na počátku 90. let minulého století byly vyvinuty další nukleosidové analogy a také nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy. Do praxe byly zavedeny léky s odlišným působením na HIV, včetně inhibitorů proteázy a inhibitorů vstupu viru do buňky. Na dnešním trhu je více jak 20 různých látek. K posledním patří inhibitory integrázy, inhibitory CCR5 a inhibitory maturace viru.

Skutečnou revoluci představovala kombinovaná terapie třemi různými látkami, zavedená v roce 1996. Tím bylo sníženo riziko vniku rezistence a prodloužena účinnost léčby. Pro pacienty znamenala tato „vysoce účinná antiretrovirová terapie“ (highly active antiretroviral therapy – HAART) změnu myšlenek na blízkou smrt za nadějí na nový život. Léčba sama o sobě však byla ve svém počátku velmi náročná, spočívala v každodenním spolýkání až 30 tablet a velkého množství vody, byla provázena řadou nepříjemných vedlejších reakcí, hlavně bolestí hlavy a zažívacími potížemi. Postupně se terapie zdokonalovala a zjednodušovala, trvají však závažné nežádoucí reakce postihující játra a krvetvorbu, dochází k poruše metabolismu s následným zvýšením hladiny lipidů a cukru v krvi. Postižení metabolismu zvyšuje riziko kardiovaskulárních nemocí a diabetu, vede také k přesunu tukové tkáně v těle vedoucím ke vzniku tzv. „pavoučího těla“. Není to jen kosmetický defekt, při chůzi se objevují bolesti zapříčiněné vymizením podkožního tuku na chodidlech.

Nová zajímavá antiretrovirová strategie byla představena roku 2007 na konferenci Mezinárodní společnosti AIDS (IAS) v australském Sydney. Spočívá ve využití „trojitého R vektoru“ pro genovou terapii HIV. Vektor předchází vzniku rezistence tím, že exprimuje kombinaci tří typů RNA. Kmenové nebo T-buňky jsou vektorem transdukovány a pak zpětně infundovány pacientovi.

Existence léčby může podporovat zcestné představy, že AIDS není příliš nebezpečný a že není třeba tak přísně dbát na ochranu před nákazou. Nežádoucí vedlejší reakce léčby mohou však být tak velké, že je nutné terapii přerušit.

Rezistence viru na antiretrovirotika je narůstající problém. V jižní Evropě se týká asi 10 % pacientů, v USA 20 % pacientů. Přibývá jak multirezistence, tak rezistence u dosud neléčených pacientů, kteří byli infikováni již rezistentním virem HIV. Stupeň rezistence se může lišit i u téhož pacienta proto, že krev a genitál fungují jako samostatné systémy. To může mít význam pro přenos lékové rezistence.

Jsou různé názory na to, zda má být terapie zahájena co nejdříve s cílem oddálit postupnou destrukci imunitního systému. Zkušenosti však ukazují, že s ohledem na závažné nežádoucí reakce, na nedodržování řádné léčby a na vývoj rezistence by měla být terapie zahájena až ukazatelé imunity signalizují brzký vznik nemoci (CD4<sup>+</sup> T buňky klesnou na 200 na mm<sup>-3</sup>). U dětí je situace jiná. Na konferenci IAS v Sydney roku 2007 byly uvedeny

předběžné výsledky studie o okamžitém nebo pozdějším zahájení antiretrovirové terapie u 6-12týdenních dětí v Jižní Africe. Nezávislá komise odborníků doporučila okamžité zahájení léčby dětí, neboť při ní bylo riziko úmrtí o 76 % menší, než při pozdější terapii.

Existuje také postexpoziční profylaxe, která byla vyvinuta hlavně pro zdravotníky náhodně exponované HIV při pracovní nehodě a pro oběti znásilnění. Byla také navržena kontinuální profylaxe u osob ve stálém riziku nákazy. Přes morální a politické problémy tohoto postupu byly v Botswaně, Ghaně, Peru, Thajsku a v USA zahájeny studie prevence s podáváním tenofoviru.

Pro miliony osob infikovaných HIV, žijících v chudobných zemích, je však terapie stále nedostupná. V bohatších státech jako je Švédsko, ale i v USA, léky z různých důvodů dostává pouze polovina těch, kteří terapii potřebují. V roce 2005 jen 60 000 ze zhruba 22 milionů lidí v Africe, nakažených HIV, dostávalo léky. V rozvojových zemích je nedostatek třeba už analgetik, natož antiretrovirotik. HIV infikované osoby zde umírají ve strašných podmínkách. Dosavadní akce ke zlepšení situace nejsou úspěšné.

Náklady na léky však dnes nejsou hlavní překážkou. Cena léků pro rozvojové země klesla o 95 %. Více peněz poskytuje v posledních letech akce Světové banky „Fond k potlačování AIDS, tuberkulózy a malárie“ i další společnosti. Hlavní problém je však v nedostatečné podpoře se strany politiků a ve slabé infrastruktuře zdravotnictví, včetně úniku zkušených zdravotnických pracovníků z rozvojových zemí na Západ. Další velký problém představuje společenská stigmatizace infikovaných HIV. Zejména ženy odmítají dát se testovat a brát léky z obavy, že je jejich rodiny zapudí, potrestají či dokonce zabijí.

### *Snahy o vývoj vakcín*

V roce 1984 slíbil americký ministr zdravotnictví, že vakcína bude k dispozici do dvou let. Na konferenci SZO roku 1986 už byl opatrnější a uvedl, že vakcína pro široké použití bude dostupná „když vše půjde dobře“ až ve druhé polovině 90. let. Nyní, o více než 20 let později, není vakcína v dohledu. Další předpověď je na rok 2015, ale obavy trvají. Proč je příprava vakcíny tak obtížná? Odpověď je třeba hledat ve třech klíčových vlastnostech HIV, které je odlišují od běžných původců akutních infekcí. Je to vznik persistující nákazy, mimořádný sklon k mutacím a tím vyhnutí se imunitní reakci, a rozvrat imunitního systému.

Obvyklý postup přípravy vakcíny, včetně vakcín proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím, spočívá ve využití živého, oslabeného infekčního agens. Nikdo se však neodvážil užít atenuovaný HIV k přípravě vakcíny, protože virus je schopen integrovat svou DNA do našich chromosomů a snadno mutuje. Nelze zajistit, aby oslabený virus znovu nezískal virulentní podobu. Až po desetiletích by se projevil u očkovaných katastrofické následky této proměny. Další konvenční postup přípravy vakcíny je použití infekčního agens, nebo jeho toxinů, inaktivovaných teplem nebo chemicky. Prosazuje se trend výroby vakcín obsahujících jen purifikované složky agens, které navozují imunitu. To jsou tzv. subjednotkové vakcíny. Příkladem výzkumu přípravy vakcíny proti HIV je použití purifikovaného glykoproteinu z obalu viru, gp 120.

Cílem těchto vakcín je navození tvorby neutralizačních protilátek. Na rozdíl od jiných infekcí, např. spalniček, však infekce HIV nevyvolává žádnou trvalejší ochrannou imunitu. Protilátky se v krevním oběhu objevují po několika týdnech a jsou využívány k průkazu infekce HIV běžnými testy. I za přítomnosti protilátek se infekce dále vyvíjí až do vzniku AIDS, při čemž ničí buňky podílející se na imunitní reakci. Průkaz vzniku protilátek a buněčné imunity po podání nové vakcíny je celkem snadný a lze je získat na malých laboratorních zvířatech, např. myších. Je se však třeba přesvědčit, zda imunita vzniká také u primátů, což je mnohem nákladnější a z etického hlediska problematické. Je zajímavé, že šimpanzy je možné nakazit HIV, ale nevznikne u nich AIDS. Ve skutečnosti nejlepším modelem jsou makakové infikované HIV-2. Opičí virus imunodeficitu (SIV), který je shodný

s HIV-2, nevyvolává u afrických opic AIDS, ale jsou-li infikováni makakové z Asie, vznikne u nich AIDS. Bohužel, kandidátní vakcíny, které měly slibné výsledky při studiích na opicích, nebyly při studiích u lidí účinné.

Prvých deset let byl výzkum vakcín zaměřen na vznik humorální imunity, tj. neutralizačních protilátek v krvi. Ukázalo se však, že ty nezajistí postačující ochranu a mají jen slabý neutralizační efekt. Druhá generace vakcín vycházela z toho, že důležitá je buněčná imunita a stimulace T-buněk. Příkladem jsou rekombinantní živé viry, obsahující vektor, virus nepatogenní pro lidi, do něž byly inkorporovány relevantní složky HIV. Nejznámější z nich je ALVAC-HIV, nereprodukcující se rekombinanta HIV a živým virem ptačích neštovic (canarypox virus), ve směsi s gp 120, navozujícím tvorbu neutralizačních protilátek. ALVAC je nyní testován ve 3. fázi velké studie v Thajsku, výsledky lze čekat v letech 2009 - 2010. V září 2007 bylo oznámeno, že 3. fáze studie účinnosti vakcíny firmy Merck, obsahující rekombinanta adenoviru a HIV, u zhruba 3000 osob z obou Amerik, Karibiku a Austrálie, byla zastavena pro neprokázání ochranného účinku vakcinace. Také jiná studie se stejnou experimentální vakcínou v Jižní Africe byla zastavena když se ukázalo, že při srovnání kontrolní skupiny s placebem mají vakcinované osoby vyšší riziko získání nákazy.

Klinické testování vakcín je pracné a zdlouhavé. Má i specifické problémy, např. zda je výhodnější očkování zdravých osob, než již nemocných. Kompletizace výsledků velkých studií trvá několik let, kdy už jsou vědecké poklady, podle nichž byla studie zahájena, obvykle zastaralé. Zcela specifickým problémem očkování vakcínou HIV je to, že osoby mající anti-HIV protilátky riskují potíže související s jejich „HIV pozitivitou“, ač se neinfikovaly. Další nesnáze spočívá v nejistotě, zda není potřeba mít různé vakcíny s ohledem na subtypy viru. Skutečně se zdá, že současná klasifikace subtypů nekoresponduje s rozdíly imunitní reakce a možná bude nutná zcela nová klasifikace. Ještě jsou v souvislosti se studiemi HIV v chudých zemích, zejména v Africe, často uváděna dvě podezření: že bohatší země využívají Afričany jako pokusná morčata, a že Západ chce rozšířit HIV v Africe pomocí očkování dětí za účelem kontroly růstu populace.

Diskutuje se o dvou zcela odlišných hlediscích očkování proti HIV. Jednak o prevenci nákazy, jednak o prevenci nemoci. Rada vědců nyní prosazuje vývoj tzv. terapeutických vakcín, které by bylo možné užívat místo antiretrovirotik, nebo spolu s nimi. Sledováním zdravotního stavu, reprodukce viru a počtu lymfocytů by byl účinek těchto vakcín poznatelný brzy.

V praxi je největší překážkou vývoje vakcíny proti HIV chybějící náhradní model, na kterém by bylo možné sledovat protekční efekt vakcinace. Žádný laboratorní test či pokus na zvířeti spolehlivě neukáže bude-li testovaná vakcína také chránit lidi. Je nutné testovat přímo na lidech. Další velkou překážkou je neznalost biologických faktorů, které rozhodují o vzniku HIV infekce. Jsou ještě jiné problémy, jako patentová ochrana vakcíny, vysoké náklady na její vývoj a na rizika daná odpovědností za případné poškození očkovaných. To vše odrazuje farmaceutické společnosti od investování do vývoje vakcíny. Konečně, bude-li vakcína k dispozici, není ani zřejmé, jak zajistit ochotu nechat se očkovat. Nelze zaručit, že se lidé pohnou k očkování proti AIDS. Těch, kteří si myslí, že jsou v riziku nákazy HIV, není mnoho. Lze si představit, že v nejpostiženějších zemích bude třeba zavést povinné očkování všech, podobně jak se dříve postupovalo při očkování proti variole.

### *Preventivní opatření*

V situaci, kdy není možnost vyléčení a dostupnost terapie antiretrovirotiky je omezená, zvláště v nejvíce postižených oblastech, máme mnoho opatření, která mohou napomoci k redukci dalšího šíření epidemie.

V prvé řadě je to šíření informací o tom, jak se HIV přenáší a nepřenáší. Ještě v roce 2005 více jak 50 % osob ve věku 15-24 let nevědělo jak se HIV přenáší. Průzkumy ukázaly, že

např. v Bolívii 74 % mladých žen ani nevědělo o existenci, nebo mělo zcela zcestné představy o AIDS. Ve velkých oblastech Asie většina mladých žen neměla ani elementární znalosti o počtetí dítěte. Znalost sama o sobě však automaticky nevede k žádoucí změně chování. Důkazem je recentní vzestup přenosu HIV mezi homosexuály na Západě a fakt, že lékaři, sestry a AIDS-poradci v Africe jsou infikováni HIV a umírají na AIDS stejně často, jako celá populace. Diskutuje se o tom, zda informační kampaně mají být směřovány na celou populaci, nebo cíleny jen na osoby se specifickým riskantním chováním. Informování není nic platné těm, kteří nemají možnost výběru chování, např. vdaným ženám, prostitutkám, závislým na drogách, nebo všem, kteří nemohou odmítnout poskytovat sexuální služby. Informace nepomohou osobám pod vlivem alkoholu nebo jiných látek. Sexuální výchova je také odmítána v zemích, kde převládají fundamentalistické náboženské názory, jako je tomu v USA, Rusku a v muslimských státech, neboť údajně taková výchova vede mladé k promiskuitě.

Přenos HIV z matky na dítě lze účinně omezit léčbou antiretrovirotiky během těhotenství, porodu a léčbou novorozence. Bohužel, v chudších zemích ještě v roce 2005 dostávalo antiretrovirotika za účelem prevence přenosu infekce na dítě méně než 9 % těhotných s infekcí HIV.

Riziko přenosu HIV zvyšuje kojení dítěte, které se HIV pozitivním matkám nedoporučuje. Platí to však jen pro situace, kdy je stále dostupná bezpečná náhrada za mateřské mléko. Jinak životy ušetřené prevencí AIDS budou ještě ve větší míře ztraceny následkem průjmových, respiračních onemocnění a malnutrice. Ve srovnání se smíšenou stravou kojení samo o sobě snižuje riziko infekce.

Dalším preventivním opatřením je terapie ostatních infekcí, přenášených při pohlavním styku. Je velmi těsná souvislost mezi nakažlivostí HIV a přítomností pohlavních nákaz, jak pro období rizikových faktorů a hlavních populačních skupin ve kterých se šíří, tak z biologického hlediska, kdy se v místě zánětu zvyšuje koncentrace CD4<sup>+</sup> a jiných bílých krvinek, vnímavých k nákaze HIV a pro léze na sliznicích, které usnadňují přenos HIV.

Používání kondomu je nejlevnější a nejlepší způsob prevence přenosu HIV. Jeho užívání však z principu odmítají některé populační vrstvy, např. Vatikán a některé náboženské sekce v USA; může být i problematické mezi manžely.

Obřízka snižuje u mužů riziko přenosu HIV asi o 60 %, pravděpodobně pro odstranění velkého počtu Langerhansových buněk, nacházejících se v předkožce. V březnu 2007 SZO a UNAIDS prohlásily, že na mužskou obřízku by se mělo pohlížet jako na důležitý zákrok, prováděný v souvislosti s komplexní prevencí.

Testování na HIV spolu s poradenstvím je cíleno hlavně na dárce krve a těhotné ženy. Hromadné testování a sledování partnerů bylo často považováno za zásah do lidských práv, ale po počátečních zkušenostech je přijímáno a užíváno ve stále větším počtu států. Ochotu dát se vyšetřit podporuje dostupnost terapie antiretrovirotiky, neboť ta je motivem souhlasu s testem. Při nálezů HIV pozitivitu je pak možné zjistit partnery a je snadnější nabídnout také jim terapii. Bohužel většina ve světě lidí infikovaných HIV dosud stále o své nákaze neví.

### *Mikrobicidy*

Od počátku 90. let 20. století se objevila řada prací, zabývajících se vývojem mikrobicidních preparátů, vhodných pro poševní aplikaci. Snahou je nabídnout při prevenci infekce HIV alternativu za kondom. Preparát by mohla užít žena i bez informování muže. Nejprve byl zkoušen známý spermicidní preparát nonoxynol-9. Studie s ním však byly zastaveny, protože při častějším použití vyvolával abraze a zánět poševní sliznice a tak mohl napomáhat k infekci HIV. I další testované preparáty buď působily dráždivě, nebo neúčinkovaly. Zkoušeny jsou také preparáty kombinované s antiretrovirotiky. Při hledání jejich složení s optimálním lokálním účinkem je však obtížné omezit systémovou absorpci



antivirotika, mající za následek riziko nežádoucích vedlejších reakcí, nebo vývoje rezistence viru. Na konferenci IAS roku 2007 v Sydney zazněly asi nejzávažnější výsledky základního výzkumu, v nichž bylo referováno o identifikaci a vlastnostech rezistentního kmene HIV, vyselektovaného anti-HIV mikrobicidy. Jinou otázkou je také to, zda spermicidní účinek je žádoucí, nebo není (v manželství). V ideálním případě by preparát měl být nejen virucidní, ale měl by likvidovat i jiné původce pohlavních infekcí.

### **Poznámka překladatele:**

Pracovníci university v Melbourne, vedení Rogerem Shortem, přišli s nápadem, že by mužům mohl zajistit při pohlavním styku lepší ochranu nikoli mikrobicidní, ale „hormonální“ krém, obsahující estrogenu. Takové krémy užívají některé ženy po menopauze k tomu, aby tenčí a křehčí poševní sliznice opět nabyla původní pevnosti a pružnosti, především pak odolnosti proti různým infekcím. U mužů je jednou z bran infekce HIV sliznice předkožky, v níž je velký počet Langerhansových buněk. Ty obsahují mikrobi- a virocidní langherin, který dokáže likvidovat HIV zachycený Langerhansovými buňkami. Při velké infekční dávce však dochází k vyčerpání langherinu a buňky pak umožňují snadný vstup viru do těla. Bylo prokázáno, že muži, kteří se podrobili obřízce, jsou při pohlavním styku podstatně lépe chráněni před infekcí HIV. Vysvětlení je v tom, že ztráta předkožky je i ztrátou sliznice s Langerhansovými buňkami, tvořícími bránu vstupu HIV do těla. Podle Shorta je však obřízka nešťastným řešením, protože současně zbavuje muže ochrany langherinem. Doporučuje zesílení sliznice předkožky krémem s estrogenem, což vede k omezení průniku HIV a zachová účinek langherinu. Prokázali, že vrstva zrohovatělých buněk na sliznici předkožky začíná růst již během 24 hodin po natření krémem a účinek trvá asi pět dnů. Není to stoprocentní ochrana, ale krémy jsou poměrně levné, snadno dostupné a zdravotně bezpečné. Uplatní se zvláště v zemích s nejhorší nakažovou situací (Indie, Čína, jihovýchodní Asie), kde z kulturních důvodů jsou jiné způsoby prevence těžko proveditelné, až nemožné. (Svět, č. 7-8, 2008, s. 24)

### **Pokračování v SMS61**

(Epidemiologie : Odkud se vzal HIV, Prvé zprávy o AIDS, AIDS v Africe, AIDS na Západě, AIDS v jiných částech světa, Současná epidemiologická situace, Odpověď světa na pandemii HIV, Socio-ekonomické a demografické následky, Pověry a omyly, Diskuse)