

Hledání možností potlačení pandemie AIDS

Zprac. : MUDr. Vladimír Plesník

V lednu 2009 byla v kanadském Montrealu 16. výroční konference o retrovirech a oportunních infekcích, které se zúčastnilo 4200 odborníků z USA. Na rozdíl od předchozích konferencí nejednalo se převážně o nových preparátech proti HIV a nebylo referováno o významných inovacích současné terapie, ani o nové strategii prevence HIV/AIDS. Jeden z pořadatelů konference, virolog Massachusettské university, Mario Stevens, prohlásil: „Žijeme v době usilovné práce na AIDS. Nemusíme mít na každé konferenci zprávy o senzačních objevech a o pokroku v boji s HIV/AIDS“. Přesto přednesené referáty obsahovaly řadu nečekaných novinek v široké škále studovaných problémů, včetně mikrobicidů, léčebných postupů, sledování tzv. „elite controllers“ (tj. osob infikovaných HIV, žijících delší dobu bez manifestace infekce), nebo i šimpanzů.

Studie s mikrobicidními gely, určenými k ochraně žen před nákazou HIV, skončily se závěrem, že žádný gel neúčinkuje a některý je dokonce zdraví škodlivý. Poslední slovo v této otázce však může mít velká mezinárodní studie s vaginálním mikrobicidem PRO 2000. I když jeho efekt se zdá být nevelký, vyžaduje ověření. Epidemiolog Salim Abdul Karim z Centra pro výzkum a opatření proti AIDS v Durbanu (Jižní Afrika) uvedl, že během tří let trvání studie u 3000 sexuálně aktivních žen ze čtyř států subsaharské Afriky a z USA, jejíž náklady si vyžádaly 90 milionů USD, snížilo užívání PRO 2000 riziko nákazy HIV o 30 %. Ve studii používala jedna skupina žen před souloží PRO 2000, další skupiny pokusný mikrobicid zvaný BufferGel, nebo inertní gel jako placebo, nebo nic neužívaly. Ve skupině užívající PRO 2000 bylo 36 HIV infikovaných, v dalších skupinách bylo po 51 až 54 infikovaných žen. Ač je dosažený stupeň ochrany malý a výsledek není ani statisticky významný Karim uvádí, že ženy v řadě afrických států často nemohou využívat k ochraně kondomy. „V této populaci je pro mne i 30% ochrana velký úspěch“. Výsledek této studie podpořil již téměř opuštěnou formu prevence, tj. kombinaci mikrobicidního gelu s dalším nespecifickým mechanismem ochrany. PRO 2000 má jednu výhodu v tom, že se teoreticky může vázat na povrchové proteiny HIV a tím blokovat jeho proniknutí do buňky. Opakované selhání podobných nespecifických opatření však vedlo řadu výzkumníků k zaměření se na preparáty, do nichž byly vpraveny látky účinné proti HIV. Nyní probíhá velká studie s PRO 2000, která by do konce roku měla potvrdit účinnost tohoto postupu.

Pro osoby již infikované HIV je nejdůležitější odpověď na otázku, zda pomocí léků lze virus zcela z těla eliminovat. Anti-HIV léky mohou množství viru v těle značně omezit, ale ultracitlivé testy ukazují, že k úplné eliminaci viru nedochází. Není jasné jaký mechanismus umožňuje zbytku nálože viru přetrvávat v krvi a v tkáních.

Jedna skupina badatelů soudí, že podávané léky nedokážou zcela přerušit replikaci viru, což mu umožňuje stálo, byť slabší replikaci a napadání nových buněk. Tak se stále obnovuje rezervoár infikovaných, dlouho žijících buněk, které by jinak během krátké doby zanikly. Pokud je tato úvaha správná, pak by razantnější terapie směsí účinnějších léků mohla virus úplně zlikvidovat. Virolog Robert Siciliano se spolupracovníky na univerzitě Johna Hopkinse v Baltimore (Maryland) testovali hypotézu o přidání velmi účinných anti-HIV léků ke kombinaci léků, které lidi s nedetekovatelnou hladinou HIV běžně užívají. „Ukázalo se, že se nic nezmění“ řekl Siciliano. „Zintenzivnění terapie nemá vliv na reziduální virémii“ a podle něj zvyšuje pravděpodobnost druhé teorie o persistenci HIV: rezervoár infekce tvoří buňky zajišťující mnohaletou imunitní paměť, které jsou stabilní a nemusí se často replikovat. Je-li

tomu tak, potom podávání léků ovlivňujících replikaci viru nemůže uspět a je třeba najít jinou strategii terapie.

Dlouho se experti domnívali, že tzv. elite controllers (dále jen „infekci vzdorující“), tj. malé procento HIV infikovaných osob, u něhož i bez léčby antiretrovirotiky nelze po řadu let standardními testy prokázat přítomnost HIV, má zvlášť účinné imunitní reakce, využitelné k přípravě dokonalejší vakcíny. Podle prací Stevena Deeka z UCSF se však zdá, že imunitní systém většiny těchto osob stále usiluje o likvidaci viru, což má nežádoucí následky. Systém je vysoce aktivován, s následným poklesem kriticky potřebných CD4 lymfocytů, který je charakteristickým projevem AIDS. Aktivace působí také zánětlivé reakce různých systémů, což podporuje vznik aterosklerosy a jiných komplikací. Podle Deeka by i tyto osoby měly být léčeny antiretrovirotiky. Asi u 40 % z nich se možná uplatňuje na kontrole HIV ještě jiný, dosud neznámý mechanismus imunity. Tyto osoby nemají známky silné aktivace imunitního systému, ani nemají lepší úroveň T-buněčné imunity, kterou mnozí považují za základ imunitní odpovědi na HIV.

Uvedené nálezy komplikují přípravu vakcíny a problematiku očkování proti HIV. Předpokládá se, že i když vakcína proti AIDS nedokáže zabránit infekci, zvýší imunitní odpověď organismu na HIV natolik, že z infikovaných osob se stanou osoby „infekci vzdorující“. Ale když většina z nich doplácí na aktivaci imunitního systému není to žádný velký úspěch. Menšina „infekci vzdorujících“ osob, bez aktivace imunitního systému, také mate výzkumníky pracující na přípravě vakcíny. Vždyť T-buněčná imunita je základem vývoje většiny vakcín. Existuje ještě jiný důležitý typ imunitní reakce, který je třeba brát v úvahu při přípravě vakcín ?

Jedním z největších překvapení byla na konferenci zpráva o výsledcích studií u divoce žijících šimpanzů. Experti se dlouho domnívali, že SIVcps, virus šimpanzů, který infikoval lidi a vyvolal epidemii AIDS, není pro opice patogenní. Nové poznatky však ukázaly, že divoce žijící šimpanzi, infikovaní SIVcpz, umírají častěji než nenakažení šimpanzi. U infikovaných lze také najít změny imunitního systému, podobné AIDS. Tento objev vede k představě, že některé populace šimpanzů trpí epizodou AIDS.

Současné znalosti naznačují, že SIVcpz, objevený v roce 1989, je blízkce příbuzný HIV a starší než HIV. Experimentální infekce chovných šimpanzů virem HIV zpravidla nevede k jejich onemocnění. To je důvod, proč někteří badatelé předpokládají, že šimpanzi žijí se SIVcpz po staletí a že vývoj jejich imunitního systému umožnil koexistenci s virem. Asi před 10 lety bylo však pomocí rutinního vyšetřování vzorků stolice na přítomnost viru nalezeno několik divoce žijících šimpanzů infikovaných SIVcpz. Ač v některých populacích vyšetřovaných šimpanzů nebyl SIVcpz nalezen, v jiných populacích byla prevalence viru až 35%.

Skupina pracovníků z Hahnovy laboratoře informovala účastníky konference o tom, že vyšetřili 1099 vzorků stolice, posbíraných v letech 2000-2008 od šimpanzů, žijících v Národním parku Gombe Stream v Tanzánii. Infekci SIVcpz prokázali u 18 šimpanzů. Sedm z 18 infikovaných uhynulo během trvání studie, zatím co ze 76 neinfikovaných šimpanzů uhynulo jen 10. Po zohlednění věku a jiných proměnných veličin výzkumníci zjistili, že šimpanzi infikovaní SIVcpz mají 15x vyšší riziko uhynutí než neinfikovaní. To by znamenalo, že SIVcpz představuje pro šimpanzy téměř stejně velké riziko, jako HIV-1 pro lidi. Vyšetření lymfatických uzlin dvou nakažených a uhynulých šimpanzů také prokázalo stejný typ imunitní destrukce jaký je u HIV-infikovaných lidí. Během osmi let studie stoupla prevalence infekce SIVcpz u šimpanzů z 9 % na 18 %. To odpovídá hrozivému vzestupu infekce HIV u lidí, kteří žijí v nejpostiženějších oblastech subsaharské Afriky.

Uvedené objevy vedou k otázkám o souvislosti HIV-1 se SIVcpz. Například, proč SIVcpz poškozují imunitní systém šimpanzů když HIV-1 to nedokáže ? Další práce v tomto směru může badatelům pomoci najít nové cesty k přípravě vakcíny i objasnit, které imunitní reakce

je třeba podpořit. Není také jasné, zda se SIVcpz nepodílí na všude pozorovaném nápadném úbytku populace šimpanzů. Odpovědět na tyto a další otázky však jistě nebude snadné.

Jon Cohen : HIV/AIDS Researchers Reach for High-Hanging Fruit. SCIENCE, Vol 323, 20 February 2009, s. 996-7.

Mohou antiretrovirotika zabránit přenosu HIV ?

Reuben Granich se spolupracovníky sestavil matematický model ke zjištění efektu testování širokých vrstev populace na HIV a časné antiretrovirové terapie (ART) na přenos viru. Teoretický program modelu dynamiky epidemie HIV v jihoafrické populaci vycházel z každoročního testování celé populace a okamžité léčby HIV pozitivních osob, bez ohledu na počet buněk CD4+ . Výsledky naznačují, že během několika mála let by došlo k podstatnému omezení přenosu HIV. Eliminace přenosu HIV, definované jako incidence menší než 1 případ na 1000 obyvatel za rok, by mohlo být dosaženo během 10 let a celková prevalence nákazy HIV by v polovině 21. století klesla pod 1 %. Při srovnání s dnes praktikovaným zahájením ART podle počtu CD4+ buněk by se počet zemřelých v době od dneška do r. 2050 snížil na polovinu.

Přes řadu let trvajících snahy o prevenci AIDS představují nové, neznámé infekce HIV kritickou situaci. V roce 2007 bylo ve světě zjištěno 2,7 milionu nových případů infekce. Ale jen u milionu případů bylo započato s ART, asi 6,7 milionu případů bylo ohroženo na životě pro nedostupnost terapie a víc než 20 milionů dalších HIV-infikovaných osob, převážně nic netušících o své nákaze, čeká progresse deficitu imunity. Dokud nebude možné přerušit přenos HIV jsou snahy o všeobecnou dostupnost terapie a péče o HIV infikované osoby nereálné.

Zdravotní výchova a úsilí o změnu životního stylu jsou sice důležité, ale málo účinné. Jen ve čtyřech ze 24 takto zaměřených kontrolovaných studií bylo dosaženo jakéhosi úspěchu. Ve třech z nich však bylo využito obřízky mužů. Všechny studie založené na očkování a užívání mikrobicidů selhaly. Není divu, že za této situace HIV/AIDS se stalo nejnaléhavější otázkou co nejlepší využití ART k prevenci infekce.

ART lze užít k prevenci získání infekce HIV při profylaktickém podání před nebo po expozici HIV, nebo k prevenci přenosu nákazy od HIV-infikované osoby, protože ART snižuje nakažlivost takové osoby. Zatím co profylaktická ART je vzhledem k velkému počtu rizikových expozic prakticky nereálná, má velký význam v prevenci přenosu od HIV-infikovaných osob.

Podstatou úspěchu je zjištění, že hlavním rizikovým faktorem u všech cest přenosu HIV je velikost virové nálože a že ART snižuje virovou nálož v plasmě i v genitálních sekretech. Účinek ART dokumentuje praktické vymizení infekce HIV u dětí v zemích s vysokou životní úrovní, dosažené vyšetřováním všech těhotných na HIV a u pozitivních žen poskytnutím vhodné ART. Zmenšení virové nálože pomocí ART redukuje frekvenci přenosu i trvání nakažlivosti, což jsou (spolu s četností změn partnerů) úhelné kameny reprodukce infekce, tedy počtu sekundárních infekcí od primárního zdroje nákazy. Sledování partnerů zjistilo méně častý přenos HIV po zavedení kombinované ART a cíleně sbíraná data naznačují, že i v populaci dochází k redukci přenosu HIV. Současná klinická praxe však omezuje preventivní dopad ART : nejčastěji dochází k přenosu HIV v období kolem sérokonverze, kdy je virová nálož největší. Než počet CD4+ buněk klesne na hodnoty, při nichž se zahajuje ART, existuje řada možností přenosu HIV a navíc řada HIV-infikovaných osob je testovaná pozdě, nebo vůbec ne.

Hlavní obavy z postupu podle Granichova modelu se týkají zajištění dobrovolnosti účasti na vyšetření a respektování práv osobnosti. Jeho proveditelnost ohrožují zejména: (1) slabé zdravotní systémy a nedostatek zdravotnického personálu, (2) volba vhodného režimu léčby, (3) nedodržování terapie, (4) toxicita léků, (5) vznik rezistence na léky a potřeba účinných léků pro léčebné režimy 2. a 3. řady, (6) zajištění prostředků na pravidelné, spolehlivé a neodmítané testování celé populace na HIV a (7) neochota ke změně životního stylu.

Počáteční náklady budou vysoké a lze čekat skeptické námitky vzhledem k obrovskému rozsahu potřebných preventivních opatření a většímu důrazu na jejich medicínskou stránku.

Naopak k přednostem neprodlené terapie a diagnostiky lze řadit: (1) zjednodušení zdravotní péče, (2) snížení vysoké mortality zapříčiněné pozdní diagnostikou, (3) kontrola tuberkulózy u HIV-pozitivních osob a (4) účinná prevence přenosu HIV z matky na dítě, včetně přenosu kojením. Z dlouhodobého hlediska může být postup podle modelu úsporný, protože postupně bude ubývat lidí žijících s infekcí HIV a bude možné se soustředit na dodržování léčebného režimu a lokalizovat přenos HIV. Granich také zdůraznil, že všechna současná preventivní opatření je třeba ještě prohloubit.

V dnešní době jen 20 % infikovaných HIV z populačních skupin s nízkými a středními příjmy ví o své nákaze. Většina infikovaných osob, nemá-li zemřít na AIDS, bude potřebovat ART. Mezi důvody pro časnější zahájení terapie infekce patří nově zjištěné komplikace vznikající následkem nekontrolované replikace HIV i lepší možnosti terapie. Široké testování infekce HIV a její okamžité léčení představují tu nejlepší prevenci a maximální omezení dalšího přenosu viru. Za předpokladu, že nedojde k násilnostem, bude zachována důvěrnost nálezů a respektována lidská důstojnost, může mít jak jednotlivec, tak celá společnost, prospěch z postupného snižování přenosu HIV.

De Cock K M, Gilks Ch F, Lo Y-R, Guerma T : Can antiretroviral therapy eliminate HIV transmission ? LANCET, Vol.373, January 3, 2009, s. 7 – 9.

Hledání cesty jak vybědnout z pandemie HIV: máme, chceme, můžeme ?

Teoreticky vypadá prevence HIV snadně, ale její realizace je těžká. V modelových situacích lze infekci HIV likvidovat odstraněním rizikového chování, nebo omezením přenosu následkem podstatného snížení virové nálože. Heslo „začni léčit včas a intenzivně“ (treat early, treat hart) z první doby léčení trojkombinací aniretrovirotik bylo opuštěno pro obavy z toxicity léků, vzniku rezistence na ně, i pro určitou hranici trvání efektu léčby.

Pokud k prevenci zvolíme časné zahájení terapie bude k jejímu úspěchu třeba značných prostředků a bude záviset na velké ochotě obyvatelstva přijmout ji a spolupracovat na jejím uskutečnění. Na počátku každé epidemie určuje počet kontaktů, které se nakazí od primárního zdroje (tzv. základní reprodukční hodnota, R_0) obtížnost kontroly šíření infekce. Snížení proměnných, které ovlivňují R_0 , např. průměrná pravděpodobnost přenosu, může omezit šíření infekce. K eliminaci nákazy je třeba aby její zdroj byl léčen a zbaven nakažlivosti dříve, než nakazí své kontakty. To však vyžaduje také velmi intenzivní skriningový program k vyhledávání zdrojů nákazy. Přesto ke skutečné eliminaci (tj. nulové incidenci v rámci států až světa) sotva dojde. Vždy zůstane počet osob s rizikovým chováním dostatečný k tomu, aby HIV mohl mezi nimi cirkulovat. Přesto je možné dramaticky snížit incidenci infekce v celé populaci.

Granich se spolupracovníky říká, že strategie boje s HIV by měla být mimořádně radikální a přihlížet více k zajištění zdraví celé společnosti, než k prospěchu jedince. A to i za cenu, že toxicita léků a nežádoucí reakce léčeného převládnu nad jeho prospěchem. Současné studie o využívání ART prezentují stav, kdy většinou už nemocní lidé hledají možnosti léčby. Ale Granichova strategie předpokládá, že se lidé nemající zdravotní potíže budou pravidelně podrobovat vyšetření a ART. Preventivní význam terapie závisí na těch, kteří budou užívat antiretrovirotika a budou pak méně nakažliví. Nelze však pominout riziko šíření dalších sexuálně přenosných infekcí, nedodržování léčebného režimu a jeho selhání. To vše opět zvýší nakažlivost infikovaných osob, nebo povede ke vzniku a šíření rezistentních kmenů HIV. Je třeba ještě dořešit za jaké epidemiologické situace se takový postup vyplatí a jaká má být frekvence testování po poklesu prevalence nákazy.

Navržená strategie ochrany veřejného zdraví má své kladné i stinné stránky. Mezi kladné patří snížení nemocnosti a úmrtnosti obyvatel pomocí lepší terapie infikovaných osob a omezení dalšího šíření HIV. Stinné stránky představují nadbytečný počet vyšetřování,

přehnanou terapii, nežádoucí reakce na ni, vznik rezistence na léky a potenciální omezení vlastního rozhodování občana o poskytované péči o zdraví. Občan nemusí mít osobní prospěch z toho, že se podrobil vyšetření a včasné terapii, avšak bude to výhodou pro jeho partnery. Vždyť kdo by mohl mít proti tomu námitky, pokud nemá v plánu bezohledně nakazit jiné ?

Částečný úspěch této strategie povede ke koncentraci nákazy mezi osobami s rizikovým chováním, stoupne nebezpečí jejich stigmatizace a většího vyřazení ze společnosti. V historii opatření proti sexuálně přenosným infekcím je několik příkladů se zavedením povinného vyšetřování a terapie ve stigmatizovaných skupinách populace. Je zde nebezpečí, že tato dobře míněná opatření budou pokládána za paternalistický přístup medicíny. S námitkami nepochybně přijdou „ochránci“ lidských práv a svéprávnosti pacientů, včetně těch, kteří budou morálně pohoršeni hledáním „snadného“ řešení epidemie HIV namísto snah o změnu chování lidstva.

Garnett G P, Baggaley Rebecca : Treating our way out of the HIV pandemic: could we, would we, should we ? Lancet, Vol. 373, January 3, 2009, s. 9 – 11.