

Aktuálně o AIDS

Zpracoval MUDr. Vladimír Plesník

Na 14. mezinárodní konferenci o HIV/AIDS, konané v červenci letošního roku v Barceloně, byly podány aktuální informace o současné pandemii této infekce ve světě. Podle seriozních odhadů je nyní infikováno asi 40 milionů lidí a denně se ve světě infikuje dalších 15 000 osob. Závažnost situace podtrhuje schopnost HIV mutovat a nabývat rezistenci na současné antiretrovirové preparáty. Častá úmrtí na AIDS zkracují v řadě zemí dobu očekávaného dožití i o desítky let. Dnešní populace v sedmi státech subsaharské Afriky má průměrný věk dožití kratší než 40 let. V Botswaně, Lesotu, Mozambiku, Jižní Africe a ve Swazijsku už dochází k poklesu počtu obyvatel, protože více jich umírá než se narodí dětí. Jedna z na světě nejrychleji probíhajících epidemií HIV je nyní v Rusku. Postihuje zejména mladé osoby, mezi nimiž se infekce šíří pohlavním stykem i injekční aplikací drog.

Stále narůstá počet infikovaných v některých oblastech Číny a Indie, což jsou státy s velkým počtem obyvatel. Indické úřady odhadují, že nyní jsou infikovány nejméně 4 miliony lidí. Jejich počet za posledních 10 let stoupl desetinásobně. Pouze třetina ze 35 zemí v Indii má vypracované plány kontroly HIV/AIDS, další třetina podniká aspoň něco, ale ve třetině zemí není boj s HIV/AIDS vůbec na pořadu dne. Ten stěžuje také existence 28 oficiálně uznávaných jazyků v Indii a velký počet osob migrujících z venkova do měst za prací, nebo za obchodem. Infekci získanou ve městech zavlékají do rodin na venkově. Také v Číně, mající 1,3 miliardy obyvatel, se situace stále zhoršuje. Ke konci roku 2001 zde bylo odhadem 0,8-1,5 milionu osob infikovaných HIV. Velká většina o své nákaze neví a neví ani jak se tato infekce přenáší a jak se před ní mají chránit. Nedojde-li k zásadním změnám v přístupu k prevenci AIDS bude koncem roku 2010 jen v Číně 10 milionů infikovaných.

Objev nové třídy anti-HIV preparátů a zavedení vysoce účinné antiretrovirové terapie (HAART) vyvolal plané naděje na vyléčení infikovaných osob. Pracovníci lékařské fakulty při Universitě J. Hopkinse zjistili, že i pacienti, u nichž při léčbě dochází k poklesu replikace HIV pod zjištěnou mez, budou muset užívat léky doživotně. Jen tak lze ovlivnit „latentní rezervoáry“ HIV, představované virem, který začlenil své geny do DNA klidových paměťových CD4 buněk. To jsou buňky imunitního systému, které zajišťují celoživotní ochranu před nákazami, jako jsou např. spalničky, ať po jejich prožití, nebo po očkování proti nim. Protože antivirové preparáty napadají HIV jen při jeho replikaci a přestupu do dalších buněk hostitele, může virus přežívat v těle stále. To znamená, že tyto latentní rezervoáry jsou podstatou nevyléčitelnosti infekce HIV samotnými antiretrovirovými preparáty. Tento objev je ze všech jiných nejpádňším důvodem prevence nákazy HIV.

Agresivní HAART terapie je zcela namísto u nedávno infikovaných osob. Chrání totiž buňky imunitního systému a umožňuje tak vydatnou reakci buněčné imunity pomocí HIV-specifických cytotoxických T-buněk. Na principu navození buněčné imunity je založena většina kandidátních vakcín proti AIDS. Bohužel se ukázalo, že infikovaného pacienta, který se nakazil druhým kmenem HIV, lišícím se od kmenu prvoinfekce jen o 12 %, očkování kmenově specifickou vakcínou nechránilo před reinfekcí. Vývoj vakcíny s účinkem na širší spektrum kmenů HIV je však mimořádně obtížný.

Určitou naději, zvláště pro osoby infikované multirezistentním kmenem HIV, představuje objev nové třídy antiretrovirotik. Zatím co dosavadní preparáty interferují s enzymy podílejícími se na replikaci HIV, skupina inhibitorů fúze viru blokuje jinou fázi replikace

HIV a to pronikání (fúzi) viru do buňky. Publikované výsledky dvou studií s preparátem T-20 zvaným také enfuvirtid, svědčí o lepší účinnosti a ucházející snášenlivosti preparátu. Testovány jsou i další preparáty- proti virové integrase, umožňující viru vložit svůj genetický materiál do DNA hostitelské buňky, nebo proti koreceptorům CCR5 a CXCR4, účastnícím se na pronikání HIV do buňky hostitele.

Na konferenci v Barceloně byly také oceněny projevy mezinárodní pomoci chudším státům v boji s AIDS. Došlo ke snížení cen antiretrovirotik pro rozvojové země o 90 %. Indičtí výrobci generických léků HIV infekce dodávají jejich ještě levnější verze. Ředitel WHO Brundtland prohlásil, že usilují o to, aby do roku 2005 byla na celém světě potřebná antiretrovirotika dostupná pro 3 miliony lidí. K tomu bude ročně potřeba asi 8-10 miliard dolarů. Zatím však fondy získávají na AIDS jen 2,1 miliardy US dolarů.

(JAMA, Vol 288, 2002, č. 6, s. 683-5. Další informace o konferenci obsahuje článek Brůčkové, Linky a Jedličky ve Zprávě CEM (SZÚ Praha, č.8/2002, s. 346-351).

Kapkou pelyňku do uvedených snah o výrobu antiretrovirotik je zpráva z univerzitní nemocnice sv. Pavla ve Vancouveru (Kanada), že za rok 2000 zachytili šest nově HIV infikovaných pacientů, jejichž kmen byl již od první izolace rezistentní vůči všem třem skupinám chemoterapeutik užívaných proti HIV/AIDS. Všechny kmeny byly patogenní a onemocnění u dvou pacientů probíhalo neobvykle rychle. K nákaze všech došlo pohlavním stykem, takže v populaci zřejmě existuje více osob infikovaných stejně rezistentními kmeny HIV. (Cit. dle: KMIL, č.7-8/2001, s. 220)

Je známo, že některé kmeny HIV se stávají rezistentní na současně používané léky a navíc nemálo pacientů těžce snáší směs velkého počtu tablet, které denně musí spolykat. V několika posledních letech byla objevena další Achilova pata pronikání HIV do buněk hostitele. Stejně jako virus chřipky a další viry, i HIV využívá při setkání s receptorem CD4 na T-buňce podobného mechanismu. Vystřelí ze svého obalu protein gp41 jako jakousi harpunu, která pronikne obalem T-buňky. Pak se dva konce nataženého proteinu gp41 smrští a přitáhnou obal viru k buněčné membráně. Jejich následná fúze umožní viru proniknout do buňky. Výzkumníci objevili molekulu nazvanou 5-Helix, která se silně podobá struktuře gp41 těsně před fúzí viru s buňkou, ale která se ochotně váže na konec „harpuny“ zachytávající se o buněčnou membránu. Tím je znemožněn průnik viru do buňky. Pokud bude tento objev potvrzen a ověřena jeho účinnost u lidí, mohlo by podle odborníků dojít k převratu v prevenci HIV/AIDS. Nevýhodou je, že 5-Helix je třeba aplikovat injekčně, ale uplatní se také v případech neúspěchu léčby antiretrovirotiky. Není vyloučeno, že tento objev bude možné využít i proti jiným virovým infekcím, včetně horečky Ebola. 5-Helix se může také stát základem pro přípravu vakcíny proti širokému spektru kmenů HIV, protože část proteinu je u všech tříd HIV stejná. Protilátky proti 5-Helix se pak mohou uplatnit také proti samotnému HIV. (Science, Vol.291, 12 Jan 2001, s. 229)

Ke snížení rizika infekce zdravotníků po expozici HIV, zvláště při poranění jehlou, se doporučuje profylaxe kombinací antiretrovirotik. Ve Švýcarsku se rozmáhá tento způsob profylaxe i u nezdravotníků a také po pohlavním styku. Odhaduje se, že největší riziko nákazy HIV má příjemce spermatu při anální souloži (0,008-0,032), při nechráněném vaginálním styku je riziko 0,0003-0,0015. Od roku 1997 sbírá Federální úřad veřejného zdraví ve Švýcarsku údaje o poskytnutí anti-HIV preparátů po nechráněném vaginálním či análním pohlavním styku, po orálním sexu s ejakulací do úst a při společném užívání injekční jehly, je-li o některém z uživatelů známo, že je HIV pozitivní. Profylaxi provádí kombinací inhibitoru proteázy (indinavir nebo nelfinavir) se zidovudinem a lamivudinem. Lékaři při tom vyplňují standardizovaný dotazník, v němž od dobrovolníků zaznamenávají tyto údaje: jméno

zdroje nákazy včetně jeho infekce HIV, suspektní cesty přenosu nákazy, stádia jeho infekce HIV a současné terapie. Dále údaje o exponované osobě (věk, pohlaví, profese), o typu expozice (kdy, jakým způsobem, možné poranění, sdílení injekční jehly) a její léčbě (režim, nežádoucí reakce). Po lékaři se požaduje, aby zajistil odběr krve exponované osoby na serologii HIV za 3, 6 a 9 měsíců po expozici.

Bernasconi, Jost, Ledergerber a ostatní referují o dosavadních výsledcích tohoto sledování ([Swiss Med Wkly, Vol.131, 2001, s.433-7](#)). Ze 176 údajně exponovaných osob v době od XII. 1997 do III. 2000, bylo 62 % poměrně mladých mužů (průměrného věku 30 let). Profylaxe byla zahájena většinou po rizikovém pohlavním styku (69 %) včetně znásilnění a častěji mezi heterosexuálními partnery. Nejčastější uváděnou příčinou expozice mezi heterosexuály bylo roztržení kondomu (71 %), kdežto u homosexuálů byl nejčastějším důvodem nechráněný sex (56 %). Druhou nejčastější expozicí bylo poranění o jehlu (19 % ze všech expozic). Více než polovina (57 %) těchto poranění postihla nezdravotníky při poskytování zdravotní péče (uklízečky, pěstounky, strážník). Společné užívání jehly činilo jen 4 % ze všech expozic. Průměrný interval mezi expozicemi a předepsáním léků byl 25,2 hodiny ($\pm 2,9$), medián činil 18 hodin, rozpětí od 45 minut do 168 hodin.

HIV status zdroje byl znám jen u 78 (44 %) exponovaných osob. Celkem 9 HIV+ zdrojů bylo léčeno vysoce aktivní antiretrovirovou terapií. Podrobnější údaje o toleranci profylaxe byly získány od 86 pacientů. Z nich 78 (91 %) bralo léky nejméně týden. Nežádoucí reakce se objevily u 71 % léčených. Nejčastější potíží byl průjem (30 %) a nevolnost (21 %), následovalo zvracení, bolesti hlavy a únavnost. Nesnášenlivost léků byla u 21 % pacientů důvodem k přerušení, nebo ke změně profylaxe. Závažné reakce postihly dva pacienty: 70-letého ošetřovatele, u něhož po profylaxi AZT+3TC+IDV se objevila pyonefritis následkem obstrukce močovodu kamenem a musel být hospitalizován a operován. Druhý pacient byl 31-letý laborant, dostávající AZT+3TC+NFV, u něhož se vyvinula toxická hepatitida. Nikdo z těchto údajně HIV exponovaných osob se nestal HIV pozitivním. Je však zřejmé, že ač HIV status u zdroje zpravidla nebyl znám, lékař se pod tlakem obav a požadavku pacienta rozhodl pro profylaktické podávání antiretrovirotik. To je třeba zahájit co nejdříve, nejpozději do 72 hodin po expozici.

Předpis léků k profylaxi HIV/AIDS by měl být omezen je na případy, kdy riziko přenosu HIV je jasně prokázáno a kdy zcela převažuje nad rizikem vzniku závažných nežádoucích reakcí na tyto léky. Nelze pominout, že profylaxe je nákladná a potenciálně nebezpečná. Zjištění statusu HIV u předpokládaného zdroje nákazy pomocí expresního testu k detekci HIV umožní omezit zbytečnou profylaxi u exponovaných zdravotníků. Při expozici jiných osob je použití expresního testu k průkazu HIV otázkou možností

Nové poznatky se týkají existence a velikosti imunity navozené infekcí jedním kmenem HIV proti superinfekci vyvolané jiným kmenem. Dnes je ve světě známo více jak tucet různých subtypů HIV, které se mezi sebou mohou lišit v sekvenci genu *env* až o 30 % a v sekvenci genu *gag* o 15 %. Na modelu zvířat bylo dokázáno, že superinfekce různými kmeny HIV je možná. U lidí ji prvně prokázal Jost aj (2002). V popisovaném případě získal pacient prvoinfekci HIV subtypu AE, který prevaluje v jv Asii, roku 1998. V následujících 28 měsících byly všechny kmeny od něj izolované stejného subtypu AE. Během této doby byl pacient úspěšně léčen kombinací čtyř preparátů proti HIV. Za tři měsíce po ukončení léčby pro projevy její toxicity a za 3 týdny po nových sexuálních stycích v Brazílii, kde je endemický HIV subtypu B, zjistili u pacienta neočekávaný vzestup viremie HIV následkem superinfekce subtypem B. Podobnou superinfekci dvěma různými subtypy HIV nedávno prokázali také v Thajsku u dvou injekčních narkomanů. Opakovaná expozice stejnému subtypu HIV je asi mnohem častější, neboť v určité oblasti světa cirkuluje stejný subtyp HIV. Objevily se úvahy, zda časté superinfekce nejsou příčinou vysvětlující přítomnost

rekombinantních kmenů HIV ve světě. Superinfekce může vyvolat mnohem rychlejší postup nemoci, proto jak HIV-nenakažené, tak nakažené osoby by se měly chránit před expozicí HIV-1. Bohužel většina HIV-1 infikovaných osob má zvýšenou sexuální aktivitu a domnívá se, že už je nemůže potkat nic horšího. Na místě je jejich důkladné poučení o riziku superinfekce. (N Engl J Med, vol. 347, 2002, č. 10. s. 756 – 758)

V počátcích epidemie AIDS od r. 1981 docházelo k nákaze hemofiliků a jiných příjemců transfuze krve a krevních produktů. Za rok po publikování prvního případu AIDS (1982) uveřejnilo americké Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) podezření, že vznik tohoto syndromu souvisí s krevními převody. Nyní již ve více než 20 vyspělých zemích byly uzavřeny soudní procesy a přiznány finanční kompenzace za infekce HIV, vzniklé v prvním desetiletí epidemie AIDS, následkem přehlížení rizika možného přenosu. Bohužel ještě v nemálo rozvojových zemích lze pochybovat o bezpečné aplikaci krve a krevních produktů zde vyráběných.

HIV-infikovaní hemofilici po transfuzi kontaminovaných krevních produktů v některých průmyslově vyspělých státech

<i>Stát</i>	<i>Infikovaní hemofilici:</i>	<i>počet</i>	<i>procento</i>
Velká Británie		1 700	32
Japonsko		1 800	45
Francie		2 000	50
USA		10 000	50
Kanada		800	55
Dánsko		210	~ 64

Velikost finanční kompenzace osobám, které byly nakaženy HIV+ podanou krví nebo krevními produkty

<i>Stát</i>	<i>Roční renta</i>		<i>Jednorázové odškodnění</i>	
	<i>suma v USD</i>	<i>plátce</i>	<i>suma</i>	<i>plátce</i>
USA	-		100 000	mimosoudní vyrovnání od výrobce plasmy + státní příspěvek
Německo	10 656 u HIV 21 324 u AIDS	státní podnik státní podnik	-	
Francie	-		263 204 87 735 ¹⁾	státní příspěvek státní příspěvek
Kanada	22 096	státní příspěvek	16 204	státní příspěvek
Švýcarsko	12 216 při AIDS	stát, výrobce plasmy a Švýc. Červený kříž	176 640 ²⁾ 84 838 ³⁾	státní příspěvek Švýcarský Červený kříž
Itálie	bude stanoveno	-	bude stanoveno	-
Japonsko	-		450 000	dle dohody Min.zdrav. s výrobcem plasmy

1) = v době stanovení dg AIDS

2) = pro osoby, které se nakazí HIV od rodičů nebo partnerů, kteří byli infikováni transfuzí HIV+ krve

3) = maximální příspěvek

Osoby, které souhlasí s finanční kompenzací za akvizi infekce HIV podanou krví a krevními deriváty, se obvykle musí vzdát všech budoucích nároků a požadavků na odškodnění od státu.

Snahy o zajištění nezávadnosti krve pro transfusní účely byly sice nákladné, přesto ale byly finančně výhodné. Mimo jiného spočívaly v testování krve všech dárců na anti-HIV, na aktivitu alanin aminotransferázy a na virovou hepatitidu typu C. V současné době se užívá nákladnějších vyšetřovacích metod, např. průkazu antigenu P24 viru HIV. Drahá je také redukce množství leukocytů ve všech krevních preparátech, které nemusí leukocyty obsahovat. Ukázalo se, že tento postup nechrání před přenosem žádného viru vyjma cytomegaloviru, který vyvolává běžnou infekci, ohrožující jen některé imunokompromitované osoby. V letech 1999 a 2000 vyšetřili v USA přes 90 % darované krve pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) na přítomnost HCV RNA (16,3 mil. krev. jednotek) a HIV RNA (12,6 mil. k.j.). Takto našli 62 jednotek HCV RNA pozitivních, ale serologicky negativních. HIV RNA pozitivní ale serologicky negativní byly čtyři krevní jednotky. Dnešní podíl serokonverze HIV, HTLV a HCV po transfuzích je 1-4 případy na 100 000 osoboroků. Vzhledem k obavám z přenosu Creutzfeldt- Jakobovy nemoci nedoporučila FDA od listopadu 1999 odběry krve a plasmy od osob, které pobývaly mezi roky 1980 až 1996 po 6 a více měsíců ve Velké Británii. Tato opatření bylo později ještě zpřísněna (pobyt po 3 a více měsíců v letech 1980-86) a rozšířena i na osoby, které žily 5 a více let ve Francii neb v Evropě od r.1980 do dneška. Obdobná opatření jsou zavedena i v jiných vyspělých státech. Británie nyní užívá preparáty směsné plasmy importované z USA atd. Mnohem složitější je situace v rozvojových zemích. Předpokládá se například, že ze 600 000 HIV-infikovaných osob v Číně bylo několik set tisíc nakaženo pro nezabezpečenou nezávadnost krevních převodů.

Hrubá a adjustovaná incidence sérokonverze protilátek proti čtyřem virům, nejčastěji přenášeným krví

<i>Virus</i>	<i>Hrubá incidence</i> <i>na 100 000 osoboroků (95 % IS)*</i>	<i>Adjustovaná incidence</i>
HIV	4,01	3,37 (2,22-4,76)
HTLV **	1,09	1,12 (0,51-1,98)
Hepatitis C	4,84	4,32 (2,35-6,87)
Hepatitis B	9,54	9,80 (6,74-13,42)

* IS= interval spolehlivosti

** HTLV = Human T-cell leukemia virus

Závěrem je možné říci, že až 10 % HIV-infikovaných osob v rozvojových zemích se nakazilo kontaminovanou krví a krevními produkty. Ve vyspělých státech vedlo poučení z výskytu AIDS k zavedení různých postupů inaktivace virů a technologií, které mají úplně zabránit podání kontaminované krve. V některých státech může obava z následných soudních řízení ovlivňovat rozhodování politiků. Nelze však zavádět každou novou technologii bez ohledu na její cenu a jí dosažený výsledek. Nákladné a nepřilíš přínosné postupy ukrádají z limitované sumy finance na jiné potřeby, které společnost potřebuje. V současnosti existuje rozpor mezi názorem osobním a společností na riziko, nebo prospěch různých zdravotnických procedur. Tento rozpor nevyřeší zavádění všech nových postupů, jejichž cena je vyšší než případný prospěch z nich. Rozumný přístup vycházející z vědeckých důkazů je jen ten, který zajistí největší prospěch pro nejširší část společnosti. ([Annals of Internal Medicine, Vol. 136, 2002. č. 4, s. 312 – 318](#)).