

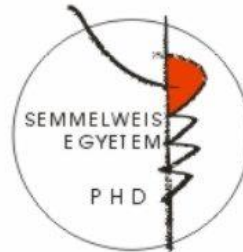
Humán immundeficiencia vírus fertőzöttek infektológiai
gondozásának aktuális kihívásai:
központi idegrendszeri eltérések és gyógyszer-interakciók

Doktori értekezés

Dr. Lakatos Botond

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Konzulens:

Dr. Sinkó János PhD, c. egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Dr. Kriván Gergely, PhD, tanszéki csoportvezető egyetemi docens

Dr. Lengyel György, PharmD, PhD, laboratóriumvezető

Szigorlati bizottság elnöke: Prof.Dr. Timár László, kandidátus

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Pálos Gábor PhD, egyetemi docens

Dr. Karászi Éva PhD, főorvos

Budapest

2016

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke	3
1. Bevezetés.....	5
2. Célkitűzések	25
3. Módszerek	26
3.1. A neurokognitív eltérések prevalenciájának meghatározása hazai HIV fertőzöttek körében	27
3.2. A neurokognitív eltérésekre prediszponáló tényezők feltérképezése hazai HIV fertőzöttek körében.....	31
3.3. Az antiretrovirális gyógyszerek és a neurokognitív eltérések összefüggéseinek vizsgálata	31
3.4. Nemzetközi együttműködésben a hármas kombinált antiretrovirális terápia és a monoterápia alkalmazása mellett megjelenő liquor- és neurokognitív eltérések vizsgálata	32
3.4.1. Laboratóriumi módszerek.....	33
3.4.2. Neurokognitív vizsgálat.....	34
3.5. Az antiretrovirális gyógyszerek alkalmazása mellett potenciálisan fellépő gyógyszer-interakciók vizsgálata hazai HIV fertőzöttek körében és esetbemutatás.....	35
4. Eredmények	37
4.1. A neurokognitív eltérések prevalenciájának meghatározása hazai HIV fertőzöttek körében	37
4.2. A neurokognitív eltérésekre prediszponáló tényezők feltérképezése hazai HIV fertőzöttek körében.....	39
4.3. Az antiretrovirális gyógyszerek és a neurokognitív eltérések összefüggéseinek vizsgálata	41

4.4. Nemzetközi együttműködésben a hármas kombinált antiretrovirális terápia és a monoterápia alkalmazása mellett megjelenő liquor- és neurokognitív eltérések vizsgálata	47
4.5. Az antiretrovirális gyógyszerek alkalmazása mellett potenciálisan fellépő gyógyszer-interakciók vizsgálata hazai HIV fertőzöttek körében.....	50
5. Megbeszélés	52
5.1. A neurokognitív eltérések prevalenciájának meghatározása hazai HIV fertőzöttek körében	52
5.2. A neurokognitív eltérésekre predisponáló tényezők feltérképezése hazai HIV fertőzöttek körében	54
5.3. Az antiretrovirális gyógyszerek és a neurokognitív eltérések összefüggéseinek vizsgálata	56
5.4. Nemzetközi együttműködésben a hármas kombinált antiretrovirális terápia és a monoterápia alkalmazása mellett megjelenő liquor- és neurokognitív eltérések vizsgálata	58
5.5.1. Az antiretrovirális gyógyszerek alkalmazása mellett potenciálisan fellépő gyógyszer-interakciók vizsgálata hazai HIV fertőzöttek körében.....	60
5.5.2. Esetbemutatás és megbeszélés.....	61
6. Következtetések	65
7. Összefoglalás	67
8. Summary	68
9. Irodalomjegyzék	69
10. Saját publikációk jegyzéke	85
10.1. Az értekezéshez kapcsolódó közlemények.....	85
10.2. Egyéb közlemények.....	85
11. Köszönetnyilvánítás.....	88
12. Ábrák és táblázatok jegyzéke	89
13. Supplementum	91

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ABC: abacavir

ADC: AIDS demencia komplex

AIDS: acquired immunodeficiency syndrome, szerzett immunhiányos tünetegyüttes

ANI: asymptomatic neurocognitive impairment, tünetmentes neurokognitív károsodás

ARV: antiretrovirális vegyület

ATV: atazanavir

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CI: konfidencia intervallum

CPE: Central Nervous System Penetration-Effectiveness Ranking score, az antiretrovirális vegyületek liquor penetrációs hatékonysági mutatója

DRV/r: darunavir/ritonavir

d4T: stavudin

ddC: dideoxycitidin

EFV: efavirenz

ESZSZK: Egyesített Szent István és Szent László Kórház

ETR: etravirin

HAD: HIV-associated dementia, HIV-hez társuló demencia

HAND: HIV-associated neurocognitive disorders, HIV-hez társuló neurokognitív eltérések

HBV: hepatitis B vírusfertőzés

HCV: hepatitis C vírusfertőzés

HIV: humán immundeficiencia vírus

INSTI: integráz inhibitor

IQR: interkvartilis távolság

kART: kombinált antiretrovirális terápia

KIR: központi idegrendszer

LPV/r: lopinavir/ritonavir

MND: mild neurocognitive disorder, enyhe neurokognitív eltérés

MSM: men who have sex with men; homoszexuális férfiak

NNRTI: non-nukleozid reverz-transzkriptáz inhibitor

NRTI: nukleozid reverz-transzkriptáz inhibitor

NVP: nevirapin

OI: opportunista infekció

OR: odds ratio, esélyhányados

PI: proteáz inhibitor

PWID: (people who inject drugs) intravénás kábítószer használó

RNS: ribonukleinsav

SD: standard deviáció

TDF: tenofovir (tenofovir disoproxil fumarát)

VTS: Vienna Test System

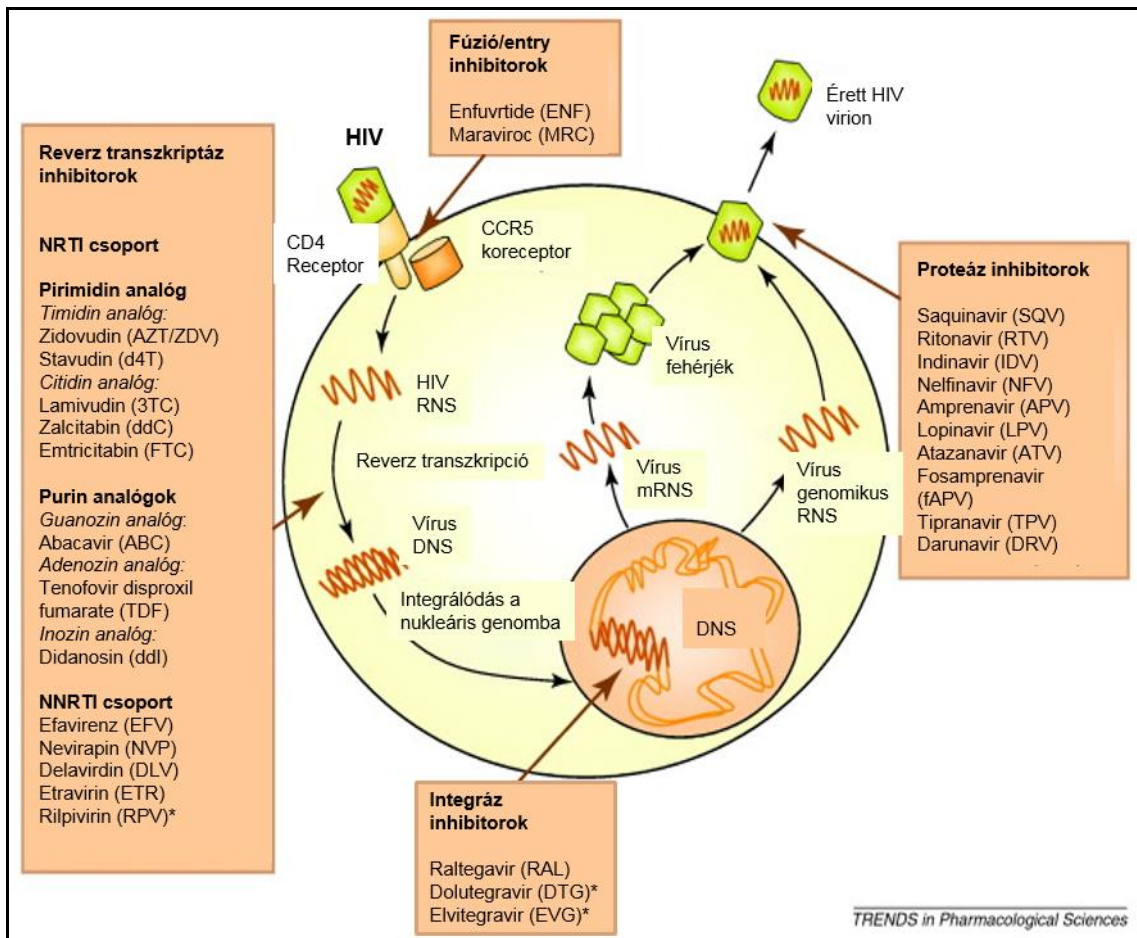
ZDV: zidovudin

3TC: lamivudin

1. BEVEZETÉS

Elsőként 1983-ban Françoise Barré-Sinoussi és kollégái, a párizsi Pasteur Intézet munkatársai izolálták a később humán immundeficiencia vírusnak (HIV) elnevezett retrovírust, amely a 20. század egyik legmeghatározóbb járványát okozta (1). Az első eseteket az Amerikai Egyesült Államokban szokatlan infekciókban (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia) és malignitásokban (Kaposi sarcoma) szenvedő homoszexuális férfiak, heteroszexuális intravénás kábítószer élvezők, illetve haemophiliások körében észlelték (2). A Centers for Disease Control and Prevention (CDC) az első esethalmozódások alapján határozta meg az eset definíciót, amelyet szerzett immunhiányos szindrómának (acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)) neveztek el (3). A HIV fertőzés előrehaladó, szakaszokra osztható kórkép, amely kezelés nélkül progrediáló immunhiányos állapothoz és az esetek döntő többségében halálhoz vezet. A HIV ellenes terápia elmúlt három évtizede dinamikus fejlődést és komoly eredményeket tudott felmutatni (4). Eleinte a kezelés az infekciós és malignus szövődmények célzott és szupportív kezelésében merült ki. A célzott antiretrovirális kezelések kezdetben egy, majd két nukleozid reverz transzkriptáz, illetve non-nukleozid reverz-transzkriptáz inhibitor hatástani csoportba tartozó vegyülettel történtek, ami nem volt elég hatékony a vírus tartós, és mellékhatásmentes szuppressziójához (5). A mintegy húsz évvel ezelőtt bevezetett kombinált antiretrovirális (kART) stratégiával, illetve egy új vegyületcsoport, a proteáz inhibitorok széles körű klinikai alkalmazásával a túlélés szignifikánsan megnőtt (6). A kART vírusgátló hatását a replikációs ciklus több pontján fejtí ki (belépés gátlás, fúzió gátlás, integráz gátlás, reverz transzkripció gátlás, illetve a proteolitikus folyamatok befolyásolása) (1. ábra). A 21. században rendelkezésre álló antiretrovirális gyógyszerek rendszeres szedése megfelelő vírus kontrollt eredményez (7, 8). A korábban riasztó gyógyszer-mellékhatások (lipodystrophia, metabolikus szindróma, neuropathia, stb.) pedig a mai irányelveknek megfelelő, korszerű gyógyszerekre épülő terápiás stratégiákkal minimálisra csökkenthetőek (9-11). Így a rettegett „halálos” kórkép az esetek nagy részében, megfelelő gyógyszer adherenciával rendelkező betegeknél jól karban tartható krónikus betegséggé szelídült (12). Az utóbbi években közölt adatok szerint a HIV fertőzött felnőttek várható átlagos élettartama megközelíti a nem fertőzött populációét (13, 14). A növekvő életkorral több

társbetegség és gyógyszereszedés is jár, illetve számos interdiszciplináris jelenség egyre nagyobb hangsúlyt kap a korszerű betegvezetésben (10, 15, 16).



1. ábra. A különböző vegyületcsoportba tartozó antiretrovirális gyógyszerek támadáspontjai (engedéllyel (LN:3693141426539): Apostolova N et al. Trends Pharmacol Sci. 2011;32, 715-25). A *-al jelölt gyógyszerek a közlemény elfogadását követően kerültek törzskönyvezésre.

A HIV fertőzött betegek gondozásának kihívásai régen és ma

A HIV fertőzés természetes lefolyása kezelés nélkül az alábbi események sorát követi. A fertőzödést követően az esetek 50-90%-ában akut retrovirális tünetegyüttes jelentkezik, mely generalizált nyirokcsomó megnagyobbodással, lázzal, maculopapulosus kiütéssel jár. Az általános tüneteket követően a betegség tünetmentes

szakasza következik, mely akár éveken át tarthat. Ezt követően az immunrendszer további gyengülése kapcsán infekciók és/vagy malignitások okoznak tüneteket, amely az AIDS stádiumot vezeti be és végső soron terminális állapotot, majd halálos kimenetelt eredményez (17).

A HIV epidémia első időszakában a betegek gondozásának fókuszában az opportunista infekciók és a malignitások kezelése állt, míg az alapbetegség kontrollálatlanul haladt előre (4). A kART elterjedésével az opportunista infekciók (OI) és malignitások mérséklődő incidenciája mellett a gyógyszerek anyagcserére gyakorolt mellékhatásai váltak komoly kihívássá (11). A kART széles körű használatának első évtizedében, akár minden második betegnél mellékhatásként metabolikus szövődmény – megváltozott zsíreloszlás, a subcutan zsírszövet mértékének lokális, vagy generalizált mértékű csökkenése (lipodystrophia szindróma) – lépett fel, mely jelentősen rontotta az életminőséget, és esztétikai szempontból is problémákat okozott. Ennek összetett patogenezisében a nukleozid-reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI) mitokondriális toxicitása állt, amelyet a proteáz inhibitorok (PI) proteosomára, összességében a zsíryanagcserére gyakorolt hatásuk felerősített (17). Ebből a szempontból különösen kedvezőtlen hatásúak a nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok közé tartozó stavudin (d4T), zidovudin (ZDV), és a már forgalomból kivont dideoxycitidin (ddC), illetve az első generációs proteáz inhibitorok csoportja (4, 12). A tünetegyüttes klinikailag különböző szerveket és/vagy szervrendszereket érint. Egyik leggyakoribb manifesztáció a microvesicularis steatosis képében fellépő hepatotoxicitás, következményes laktát acidózissal. Emellett lipoatrophia, hasnyálmirigy gyulladás, izom gyengeséget és idegrendszeri panaszokat okozó neuro- és myopathia, cardiomyopathia, Fanconi szindróma, illetve akár több sejtvonalat is érintő csontvelő depresszió is gyakran előfordult (18). A tünetegyüttes kezelésében életmódbeli változások, diéta, lipidcsökkentő gyógyszerek, a kART módosítása és plasztikai sebészeti eljárások jöttek szóba.

Az elmúlt években a betegek kezelése tovább korszerűsödött. Jelentős gyógyszeripari fejlesztéseknek köszönhetően megjelentek a másodgenerációs non-nukleozid reverz-transzkriptáz inhibitorok (NNRTI), illetve az integráz inhibitorok (INSTI) új csoportja, amelyek kedvező mellékhatás-profilja drámaian mérsékelte a fenti tünetegyüttes

előfordulási gyakoriságát (4, 19, 20). Ugyanakkor az utóbbi évtizedben, a HIV fertőzött betegek gondozása során újabb, korábban nem ismert problémák és kérdések merültek fel, amelyekre a klinikusoknak, illetve a kutatóknak kell választ találniuk.

Értekezésemben a HIV fertőzött betegek infektológiai gondozása során végzett munkámat ismertetem, mely két aktuális, különösen fontos, interdiszciplináris hátterületet érint:

1. Neurokognitív problémák vizsgálata: A HIV neurotrop vírus, egyrészt megfertőzi a központi idegrendszert, másrészt sérülékennyé teszi infekciók számára. A kombinált antiretrovirális terápia bevezetése javította az összképet; az AIDS demencia prevalenciája szignifikánsan csökkent és a központi idegrendszeri opportunisták is ritkábbá váltak (21). Ugyanakkor a rendszeres orvosi kontrollon jelentkező betegek vagy hozzátartozóik jelzik, hogy koncentrációs készségük, kézügyességük, esetleg koordinációs készségük gyengül vagy reakcióidejük megnő. Mások emlékezet zavarokat panasznak, megint mások gondolkodásuk lassulását észlelik (22). Az ilyen és hasonló, összefoglaló néven neurokognitív funkciókkal kapcsolatos problémák, minden második-harmadik beteget érintik (23, 24). A téma hátterének tanulmányozására napjainkban jelentős irodalmi háttér áll rendelkezésre.
2. Gyógyszer-interakciók: Az egyre idősödő, HIV-fertőzött populációban, a növekvő várható élettartam hatására és a gyakoribb gyógyszereszedést igénylő társbetegségek kapcsán is olyan gyógyszer-gyógyszer interakciók jelentkezhetnek, melyek a hétköznapi rutinszerű betegellátásban nagy kihívást és egyre gyakrabban előforduló problémát jelentenek (10, 15, 25).

1.1. A HIV központi idegrendszeri vonatkozásai

A HIV világjárvány terjedésével párhuzamosan a központi idegrendszer érintettségét bizonyító eseteirások, majd növekvő gyakorisággal átfogó epidemiológiai közlemények jelentek meg (26, 27). A vírus a vér-agy-gáton átjutó myeloid és lymphoid sejtek útján fertőzi meg a perivascularis macrophagokat, mikroglia sejteket és

astrocytákat (28). Az 1980-as és 90-es években a HIV fertőzött betegek mintegy 30-50%-ában észlelték az infekció egyik legsúlyosabb, primer központi idegrendszeri szövődmenyét, az AIDS demencia-komplexet (ADC), mely különböző súlyosságú kognitív és motoros tünetek formájában jelentkezett (21, 29). A fentiekén túl a súlyos celluláris immunhiányos állapot miatt a központi idegrendszer is sérülékennyé válik az opportunista kórokozók támadásaira, amely további idegrendszeri károsodást eredményezhet (30). A neurotoxoplasmosis/toxoplasma encephalitis, a *Cryptococcus sp* által okozott meningitis, a progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) voltak az epidémia első 10-15 évének meghatározó központi idegrendszeri opportunista fertőzései. Ugyancsak nagy gyakoriságot mutatott a kedvezőtlen prognózisú, EBV-asszociált, primer központi idegrendszeri limfóma is (31, 32). Ebben a kombinált antiretrovirális kezelés (kART) előtti, úgynevezett „pre-kART” érában, az AIDS stádiumú betegek idegrendszeri okokkal összefüggő morbiditása és mortalitása egyaránt szignifikánsan magasabb volt a kART elterjedését követően mért adatokhoz képest. (33).

A HIV fertőzés kórokozójának felfedezését intenzív kutatási erőfeszítéseknek követték, melyeknek köszönhetően az első antiretrovirális gyógyszer 1986-ban került a klinikusok kezébe (34). Ennek ellenére 10-15 év kellett ahhoz, hogy az újonnan kifejlesztett antiretrovirális készítményeket kombináltan alkalmazzák, és ez a megközelítés klinikai gyakorlattá váljon (35). A kART bevezetése a HIV-hez társuló morbiditás és mortalitás csökkenését és lényeges életminőség javulást eredményezett (36). A kART földrajzi elterjedésének megfelelően a fejlődő és fejlett országokban észlelt központi idegrendszeri szövődmenyek ugyanakkor különböző mintázatot mutattak (37). Az előbbieken az opportunista infekciók továbbra is gyakoriak maradtak, leginkább *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus* species által okozott OI-k formájában. Ezzel szemben a fejlett országokban, az epidémia második, harmadik évtizedében, a kombinált antiretrovirális kezelés elterjedtsége miatt, az opportunista infekciók és malignitások csökkenő prevalenciát mutattak. A csökkenő gyakoriság ellenére az említett kórképek teljes egészében nem tűntek el a fejlett régiók betegiben sem. Fennmaradásukhoz hozzájárul, hogy egyes esetekben a HIV fertőzés késedelmesen kerül felismerésre, míg másoknál az antiretrovirális kezelés kapcsán tapasztalt rossz compliance magyarázhatja a szövődmenyeket (38).

A potens, kombinált antiretrovirális terápia korában észlelhetők a HIV fertőzött személyek kognitív eltérései, melyek patomechanizmusa komplex, háttérükben pedig különböző kockázati tényezők állhatnak. Ezeket összefoglaló néven HIV-hez társuló neurokognitív eltéréseknek – HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HAND) – nevezi az irodalom (22, 39, 40). Az AIDS demencia-komplex (ADC) incidenciája drámaian lecsökkent, ugyanakkor, az enyhe fokú – Mild Neurocognitive Disorder (MND) –, illetve tünetmentes – Asymptomatic Neurocognitive Impairment (ANI) – neurokognitív eltérések a betegek jelentős részénél fennállnak (22, 39).

A korszerű kART kezeléssel a periférián elérhető maximális vírus kontroll (határérték alatti vírusszám a véráramban) nem szükségszerűen eredményezi a vírus teljes gátlását a központi idegrendszerben (KIR). Ezt részben a vér-agy-gát komplex mechanizmusai miatti csökkent bejutás, részben a KIR-ben jelenlévő vírus törzsek szuppressziójához elégtelen gyógyszer-koncentráció magyarázza (41). Ritkán a fertőzött beteg liquorában alacsony-közepes mennyiségű vírus kópia jelenhet meg, még akkor is, ha a plazmában a vírusszám határérték alatti (42). A kezelés alatt álló betegekben is jelen lévő HIV virionok és fehérjék krónikus inflammatorikus immunaktivációt és következményes neuronkárosodást eredményeznek (43). Emellett számos komorbiditás (pl. cerebrovasculáris megbetegedések), illetve koinfekció (pl. hepatitis C fertőzés) is szerepet játszhatnak a kognitív eltérések kialakulásában. Összességében, a fejlett országokban, a HIV fertőzött betegek akár fele érintett lehet e kórkép által, jóllehet, 10-40%-uk tünetmentesen (44).

Fontos kiemelni, hogy a kórkép értelmezését, kialakulását, az esetdefiníciót, a rizikó tényezőket és azok összefüggéseit, a megelőzés és kezelés lehetséges módozatait, a HAND tünetegyüttes megfogalmazása óta számos ellentmondás, nehézség, véleménykülönbség övezi (45). Ezeket a Megbeszélés fejezetben részletezem.

1.1.1 Patogenezis

A HIV neurotrop vírus, a fertőződést követően megjelenik a központi idegrendszerben, korai neuronális károsodást eredményezve (46). Primer fertőzést követő nyolc napon belül a vírus a liquorban megjelenik, az első egy évben a betegek 10%-ában neurológiai tünetek alakulnak ki, ekkor a vírus már az agyszövetben is kimutatható (47, 48). A

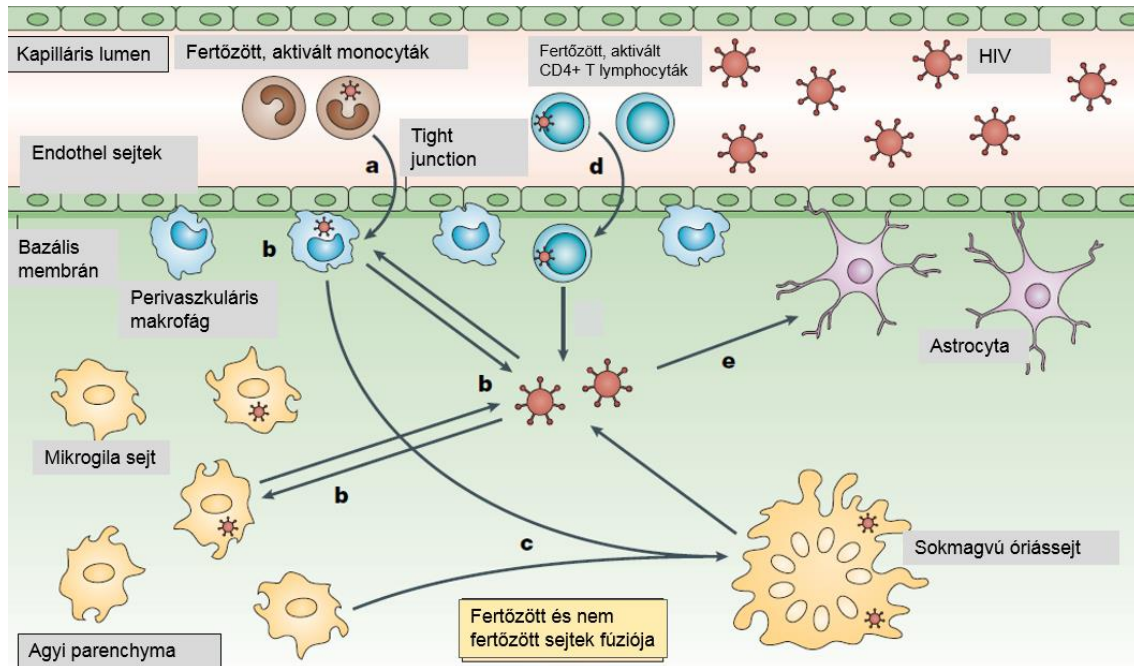
humán szervezetbe bejutott HIV a gp120 fehérjével kötődik a CD4 receptort expresszáló sejtekhez. Ezután a gp120 konformáció változás hatására megjelenik a CCR5 (R5) vagy CXCR4 (X4) ko-receptor és kapcsolódik a vírusfehérjéhez, mely a gp41 fehérje segítségével végső soron a vírus- és a sejtmembrán fúzióját eredményezi. Két vírusvariánst különítünk el az alapján, hogy melyik ko-receptort használják a sejtekhez való kötődéskor. A monocyta-makrofág típusú sejteket inkább az úgynevezett M-tróp vírusok fertőzik meg az R5 ko-receptor használatával, míg a T-tróp vírusok a CD4+ T-lymphocytákat támadják meg, döntően az X4 segítségével. A fertőzést követően a CD4+ sejtek mennyisége rohamosan csökken, ugyanakkor érdekes módon a monocyta-makrofág sejtvonal mennyiségében nem történik jelentős változás. A makrofágokba bejutó vírus intracelluláris vacuolumokat képez, anélkül, hogy makrofág pusztulást eredményezne, és a virionokat az extracelluláris térbe engedné; így a vírus képes a sejten belül „elrejtőzni”. Ez a mechanizmus a makrofágokat a fertőzés látens rezervoárjaivá teszi, melynek kiemelt szerepe van a KIR fertőződésében (43).

A neuropatogenezis első lépése a vírussal fertőzött monocyta-macrophag sejtvonal – különösképp az aktivált (CD16+) makrofágok – bejutása az agyszövetbe. A vér-agy-gátat „tight-junction” típusú összeköttetéssel kapcsolódó egyrétegű kapilláris endothel sejtek alkotják, melyet az alaphártya, az astrocyták nyúlványai, továbbá a pericita sejtek folytonos rétege borít az idegrendszer felől (49). A vér-agy-gáton a víz és a lipidoldékony molekulák passzív diffúzióval, a glükóz molekula és az aminosavak pedig szelektív transzporttal jutnak be. A nagyméretű molekulák bejutása gátolt, egyes toxikus lipophil anyagokat a rendszer aktív transzporttal is képes eltávolítani. Mindezek a szelektív mechanizmusok az agyszövet számára egy belső, sajátos mikrokörnyezetet garantálnak. Ezt a védelmi rendszert bontják meg a vér-agy-gáton „trójai faló” módjára átjutó fertőzött makrofágok. A folyamat fontosabb mechanizmusai: (i) a vírus fehérjei (gp120, Tat) közvetlenül az endothel sejtek közötti kapcsolatokat károsítják, (ii) a makrofágok kemokinek révén „csalogatják” a többi KIR-i perivascularis makrofágot, mikroglia sejtet, és ez oxidatív stressz útján károsodást okoz a vér-agy-gáton, (iii) az endothel sejteken található adhézios molekulák „up-regulációja” további makrofág beáramláshoz vezet (49) (2. ábra). Mindez összességében megnövekedett vér-agy-gát permeabilitáshoz és csökkent elektromos ellenálláshoz vezet, mely következményesen a fertőzött és nem-fertőzött makrofágok további agyi infiltrációját eredményezi (50).

A neuronokban a HIV nem képes replikálódni, de az általuk is expresszált sejt felszíni receptorokhoz – CCR5, CXCR4, N-methyl D-aspartate receptor (NMDAR) – a vírus kötődni képes. *In vitro* kutatásokban igazolták, hogy a gp120 fehérje több módon képes neuroapoptózist okozni: direkt kötődik a neuronok NMDA receptoraihoz, ami toxikus szintű kalcium ion beáramlást eredményez (51), másrészt az R5 és az X4 receptorok által indított szignáltranszdukciós folyamatokon keresztül okoz apoptosist (52). További kutatások azt igazolták, hogy az idegsejtek apoptotikus folyamataiban a vírus egy másik fontos fehérjéje a Tat is több úton közrejátszik (53).

A közvetlen vírus hatáson kívül az aktivált makrofág és mikroglia sejtek által termelt számos neurotoxikus hatású pro-inflammatorikus cytokin (TNF- α , IL-1 α , IL-6, IL-8 és IFN- α) és kemokin is hozzájárul az apoptotikus folyamatokhoz. A mikroglia sejtek az idegrendszer többi elemétől eltérően nem a külső, hanem a középső csíralemezből származnak, és a magzati korban vándorolnak az idegrendszerbe; elsődleges feladatuk a KIR-i immunsurveillancia. A fertőzött, neuronkárosító inflammatorikus cytokineket a környezetükbe árasztó aktivált mikroglia sejtek még periférián kART-al jól kontrollált páciensek esetén is jelen vannak a KIR-ben. Újkeletű kutatások kimutatták, hogy a mikroglia aktiváció kiterjedtsége egyes neurokognitív funkciókat, így például az exekutív (végrehajtó) teljesítményeket negatívan befolyásolja (54). Az utóbbi évek tanulmányai azt is igazolták, hogy az astrocyták a korábbi feltételezésekkel ellentétben nem passzív szereplői a folyamatnak, hanem a gp120 fehérje jelenlétében aktív glutamát és kálium felszabadítással közvetlen astrocyta apoptózist és neuron sejthalált indukálnak (55).

Összességében a direkt vírus indukálta, illetve a fertőzött KIR sejtek által okozott neuronális apoptózis mellett a neuronális támogatósejtek dysregulációja és a dendritikus hálózat elvesztése vezet celluláris szinten a HAND kialakulásához (43).



2. ábra. A HIV átjutása a vér-agy-gáton „trójai faló” módjára (engedéllyel (LN: 3693131365141): Gonzalez-Scarano F. Nat Rev Immunol. 2005;5:69-81.) a.) A HIV „trójai faló” módjára fertőzött monocytákkal lépi át a vér-agy-gátat. b.) A monocyták perivaszkuláris makrofággá differenciálódva a vírustermelés rezervoárjai. c.) A makrofág és mikroglia sejtek fúziója sokmagvú óriássejteket eredményez. d.) A HIV fertőzött CD4+ T lymphocyták útján is bejuthat a központi idegrendszerbe. e.) A HIV direkt és indirekt módon károsíthatja az astrocytákat is.

1.1.2 Diagnózis, differenciáldiagnózis

A 2007-ben megfogalmazott, úgynevezett Frascati kritériumok alapján a HAND diagnosztikájának lényege a kognitív funkciók érintettsége a kontroll populációhoz viszonyítva (1. táblázat). A kritériumrendszer célja, hogy kiküszöbölje a lehetséges zavaró tényezőket (confounding factor), pl. a súlyos depressziót, melyek téves diagnózishoz vezethetnek (40).

1. táblázat. A Frascati-féle kritériumrendszer (adaptálva: Antinori A et al. *Neurology* 2007;69, 1789)

Stádium	Neurokognitív státusz	Funkcionális státusz
Tünetmentes	2 különböző kognitív terület vizsgálatával ≥ 1 SD-val az átlag alatt	Hétköznapi életvitelben nem jelenik meg
Enyhe neurokognitív eltérés	2 különböző kognitív terület vizsgálatával ≥ 1 SD-val az átlag alatt	Hétköznapi életvitel érintettsége megjelenik
HIV-asszociált demencia	2 különböző kognitív terület vizsgálatával ≥ 2 SD-val az átlag alatt	Hétköznapi életvitel érintettsége súlyos

SD: standard deviáció; HIV: humán immundeficiencia vírus

A különböző fokban észlelhető központi idegrendszeri eltérések, így a figyelem-, hangulat- és memóriazavar, illetve a motoros működésben megjelenő rendellenességek gyakran jelentenek diagnosztikus nehézségeket a klinikus számára (56, 57). Mint az korábban már említésre került, a HIV fertőzéshez társuló neurológiai szövődményeknek alapvetően három formáját különböztetjük meg: primer neurológiai szövődmények, opportunisták (OI) és malignitások (2. táblázat). Primer, vagy közvetlen idegrendszeri szövődmények körébe tartoznak: akut HIV encephalitis, a HIV-hez társuló neurokognitív eltérések - HAND (ADC, MND, ANI), myelopathiák (pl.: vacuolaris myelopathia), perifériás neuropathiák, illetve a myopathiák. Opportunista infekciót számos vírus (pl. JC vírus), baktérium (pl. *Mycobacterium tuberculosis*), gomba (pl. *Cryptococcus neoformans*), vagy parazita (pl. *Toxoplasma gondii*) okozhat, melyek egy része az immunstátusz függvényében, mások attól függetlenül is jelentkezhetnek (57). HIV-hez társuló központi idegrendszeri malignitások közül a leggyakoribb a primer központi idegrendszeri Non-Hodgkin limfóma.

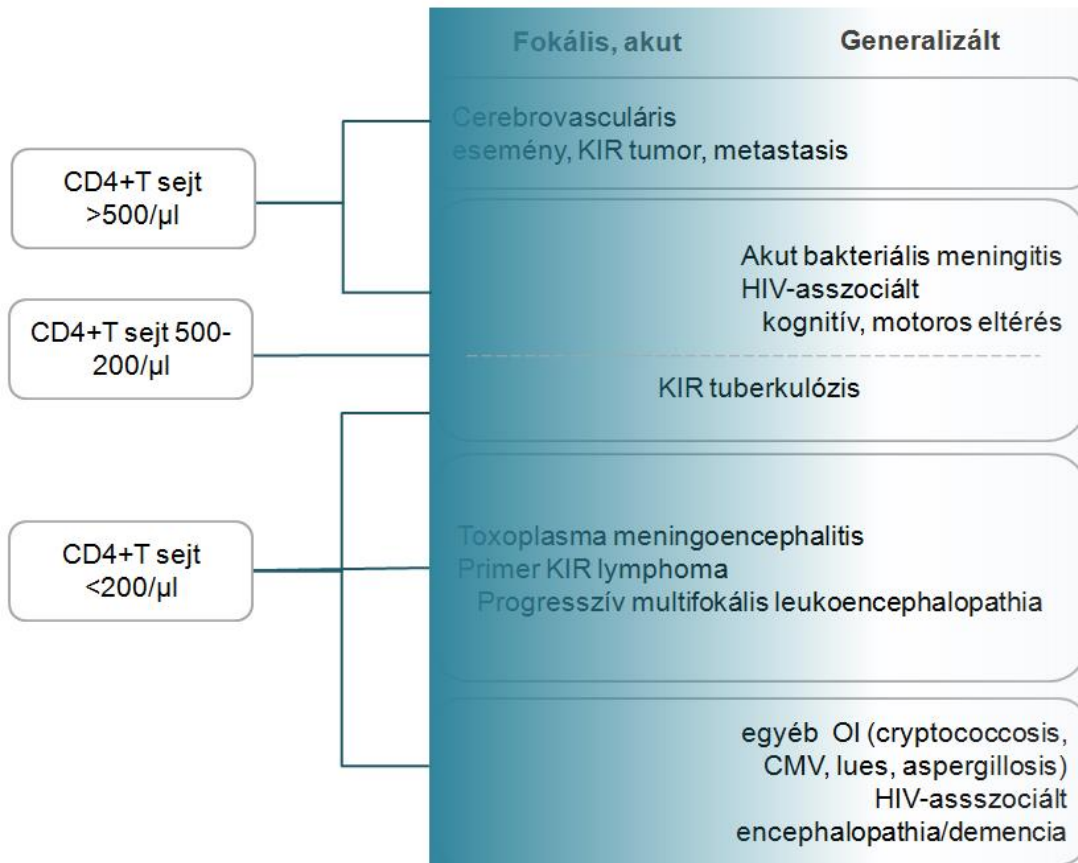
2. táblázat. A HIV fertőzött betegek leggyakoribb neurológiai szövődményei

Primer neurológiai szövődmények	Központi idegrendszeri opportunisták	Központi idegrendszeri malignitások és egyéb
Tünetmentes, enyhe neurokognitív eltérés	Toxoplasma meningoencephalitis	Primer központi idegrendszeri limfóma
HIV-demencia/HIV encephalopathia	Cryptococcus meningitis	Neurosyphilis, neurocysticercosis
HIV encephalitis	Progressiv multifocalis leukoencephalopathia	Cerebrovasculáris esemény
Vacuoláris myelopathia	Központi idegrendszeri tuberkulózis	
Distális szenzoros neuropathia/ Progressiv lumbosacralis polyradiculopathia	Virális encephalitisek (HSV, VZV, CMV)	

HIV: humán immundeficiencia vírus; HSV: herpes simplex vírus; VZV: varicella-zoster vírus; CMV: cytomegalovírus

Ugyanakkor, a klinikai gyakorlatban egy adott neurológiai tünetegyüttes fennállásakor nem egyszer több, különböző etiológiájú folyamat is szerepet játszik a kép kialakításában (58). Ez rendkívül megnehezíti a diagnosztikus folyamatot, különös tekintettel arra, hogy a KIR betegségek invazív diagnosztikája a HIV fertőzött betegek vonatkozásában gyakran számos személyi, vagy technikai akadály miatt nehezen kivitelezhető. A pontos diagnózis megállapítása érdekében az alapos auto- és/vagy heteroanamnézis felvétele szükséges, melynek a szociális, és addiktológiai területeket is fel kell ölelnie. Ezt követően neurológiai szakvizsgálatot kell végezni, majd az orvosi logikának megfelelően specifikus vér- és liquor analízissel, képalkotó vizsgálattal kiegészített kivizsgálásnak kell következnie (43). A globális, vagy fokális KIR tüneteket mutató beteg elsődleges vizsgálatánál és a differenciáldiagnosztikai döntési mechanizmusban az immunológiai státuszának ismerete/megismerése alapvető

fontosságú. A 3. ábrán a központi idegrendszeri tüneteket mutató HIV-fertőzött betegek várható leggyakoribb kóroki tényezőit mutatom be.



3. ábra. A központi idegrendszeri tüneteket mutató HIV-fertőzött betegek várható leggyakoribb kóroki tényezői. KIR: központi idegrendszer, HIV: humán immundeficiencia vírus, OI: oportunista infekció, CMV: cytomegalovírus

1.1.3 Epidemiológia

A kART bevezetése alapvetően és összességében csökkentette a HIV-hez társuló idegrendszeri morbiditást és mortalitást (32, 59). A HIV demencia incidenciája csökkent, ám a kevésbé súlyos kognitív eltérések prevalenciája a kART első 5 évében érdemben nem változott, gyakoriságát 20% körülnek találták (20). A kART széleskörű

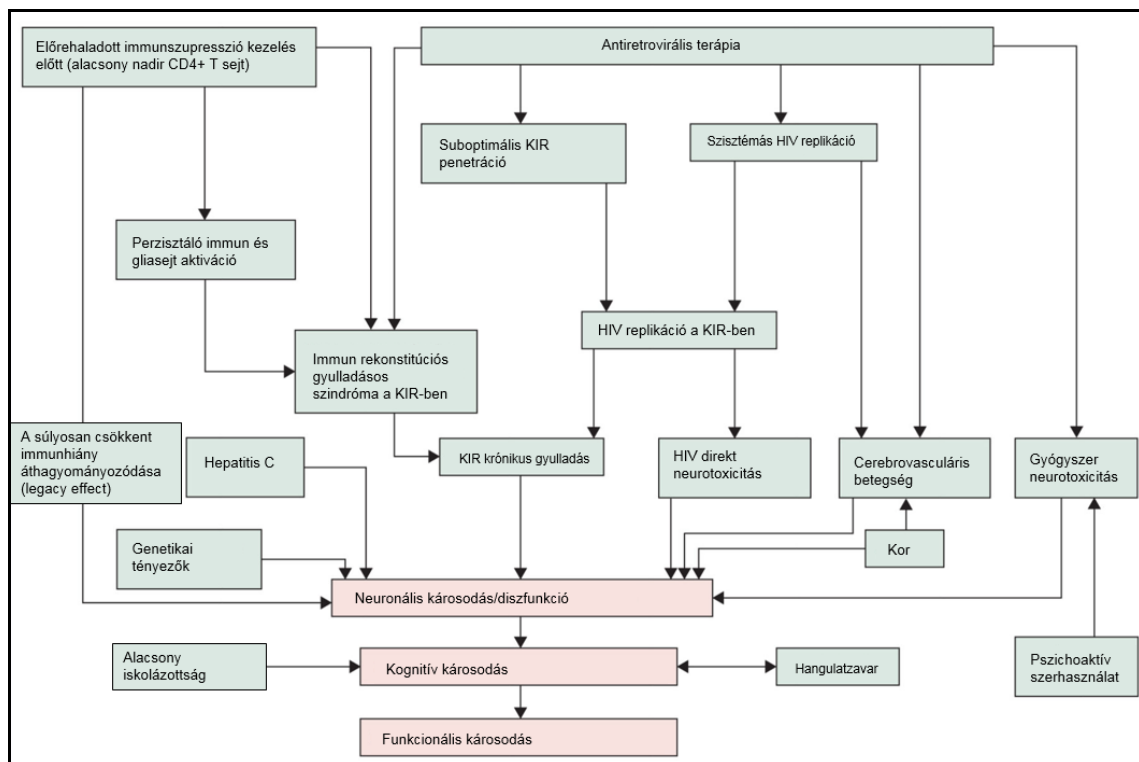
elterjedését követően végzett kutatások megerősítették az enyhe és tünetmentes kórformák korábbiakhoz képest emelkedő incidenciáját és a demencia arányos csökkenését. A CHARTER keresztmetszeti kohorsz vizsgálat a betegek 52%-nál igazolt kognitív eltérést (9). Számos, nemzetközi kutatásban 20-50%-os prevalenciáról számolnak be (20, 21, 36, 38, 60-67). A prevalencia adatokra vonatkozó közlemények ilyen jelentős mértékű szórása felhívja a figyelmet a diagnosztikus kritériumrendszer pontatlanságára, illetve azt sugallja, hogy valójában nem rendelkezünk valid adatokkal (44). Egyesek túl-, mások alulbecsültnek vélik a közölt eredményeket (68). A mért adatok összevethetőségét szintén nehezítik a különböző szociokulturális, infrastrukturális és nyelvi adottságok (67). Ugyanakkor az sem világos, hogy milyen mértékben okozza a kognitív eltéréseket maga a HIV fertőzés, és milyen mértékben befolyásolják azt az egyéb – HIV-fertőzött betegek körében a nem fertőzött populációhoz képest gyakoribb – kognitív eltérésre hajlamosító tényezők (69). Az értekezés írásakor Közép-Európából származó prevalencia adat nem áll rendelkezésre.

1.1.4 Rizikótényezők, következmények

Az utóbbi másfél évtized kutatásai alapján számos tényező befolyásolhatja a HIV fertőzött személyekben fellépő kognitív eltéréseket (4. ábra). Ilyenek az alapvető demográfiai tényezők (magasabb kor, alacsonyabb iskolázottság) mellett a vascularis kockázatok (fennálló cerebro- és cardiovascularis betegség), illetve a depresszív, pszichiátriai kórképek mellett a stimulánsok, vagy egyéb tudatmódosító szerek használata (38, 70, 71). Erős összefüggést mutatnak HIV-hez társuló immunológiai faktorok, mint a legalacsonyabb CD4 sejtszám (nadir CD4), a KIR-ben zajló aktív replikáció, az intracelluláris HIV rezervoár, melyek egyes vélemények szerint akár irreverzibilis károsodásokat is eredményezhetnek (57, 60, 72). Érdekes, hogy a kutatások alapján a vírus D szubtípusa szintén komoly kockázati tényezőt jelent kognitív károsodásra (73). Koinfekciók közül a hepatitis C fertőzés szerepe a legjelentősebb, mely HIV fertőzéstől függetlenül is kognitív károsodás kockázati tényezője, és a kettő együttesen nagyobb eséllyel eredményez kognitív eltérést (74, 75). Mindemellett genetikai faktorok, különösen az APOE ϵ 4 allél jelenléte is hajlamosít HIV-demenciára, de az enyhébb formákra gyakorolt hatása nem igazolt (76). Mindezen

tényezők szem előtt tartása az érintett HIV fertőzött betegek gondozása során alapvető fontosságú.

A kórkép következményeit nehéz a kutatási eredmények összefüggéseinek rendszerében megfelelően interpretálni. A neurokognitív eltérést mutató HIV fertőzött betegek túlélése rosszabb (77, 78), csökkent öngondozó képesség és életminőség jellemzi őket (79), körükben magasabb a munkanélküliek aránya (80), és gyakoribb a szuboptimális gyógyszer-adherencia (81, 82). Hogy bizonyos kognitív eltérések kialakulására hajlamosító tényezők mennyire életmódfüggőek, és hogy vajon okok, vagy következmények-e, az nem választható szét egyértelműen (69). Annyi mindenesetre leszögezhető, hogy a kórkép mind az egyén, mind a társadalom szintjén számottevő szociális és gazdasági terheket eredményez, így felismerése és komplex ellátása lényeges feladat (63).



4. ábra. Valószínűsíthető tényezők és mechanizmusok a HIV-hez társuló neurokognitív eltérések kialakulásában (engedéllyel (LN: 3695840588189): Nightingale S et al. Lancet Neurol. 2014;13(11):1139-51)

1.1.5 Kezelés

A kART-nak az agyra, mint a gyógyszerek által talán legnehezebben megközelíthető humán szervre gyakorolt hatását széles körben kutatják. Bár a kART szerepe vitathatatlan HIV idegrendszeri szövődményeinek csökkentésében, különösen az opportunista infekciók és demencia vonatkozásában (83), számos összefüggés nem tisztázott az antiretrovirális gyógyszerek és az agy kapcsolatában (84).

A gyógyszer központi idegrendszeri penetrációja farmakokinetikai és farmakodinámiás tényezőktől függ. A vér-agy-gátat alkotó, tight-junction-ok által kapcsolódó endothel sejtek számos transzport fehérjét, mint például efflux transportert (P-glycoprotein), multidrug rezisztenciához társuló proteint (MRP, ABCC), vagy emlőrák rezisztencia proteint (BCRP, ABCC) expresszálnak, melyek a potenciálisan káros anyagok, mint például az antiretrovirális gyógyszerek, bejutását gátolják (85). A P-glycoprotein a proteáz inhibitorok, a maraviroc és a raltegravir átjutását, míg az anion transporterek a NRTI-k penetrálását akadályozzák. Emellett az adott gyógyszer tulajdonságai szintén befolyásolják a liquor térbe jutást, melyek közül talán az egyik legjelentősebb a fehérjekötődés képessége. Általában azok a gyógyszerek, amelyek nagymértékben kötődnek a plazma fehérjékhez (például a proteáz inhibitorok), kevésbé képesek a vér-agy-gáton való penetrálásra. Érdekes, hogy míg a proteáz inhibitor önmagában kismértékben jut át a vér-agy-gáton, a ritonavirral kiegészített PI, az efflux transzporter kötőhelyét elfoglalva elősegíti az egyébként lipophil PI bejutását a liquorba (86).

A központi idegrendszerbe bejutó vírus az agyi mikro környezetben adaptív változásokat mutathat, mely egy genetikailag eltérő törzs klonális amplifikációjában nyilvánul meg. Ezt a jelenséget virális „escape”-nek, vagy agyi kompartmentalizációnak nevezik (87). Canestri és munkatársai írták le a liquor-plasma HIV ribonukleinsav (RNS) diszkordanciát, 11 egyébként jól kontrollált HIV fertőzött betegnél, akik neurológiai tüneteket produkáltak (88). Néhány esetben a genotipizálás szignifikáns rezisztencia kialakulását mutatta a liquorban található vírus szubpopulációban, mely magyarázza a KIR-ben tapasztalható terápiás kudarcot. Egy másik kutatócsoport szintén stabil kART-ban részesülő, periférián kontrollált, és neurológiai tüneteket produkáló HIV fertőzötteket vizsgált, akik liquorában HIV RNS „escape” volt detektálható. A kART optimalizálásával (liquorba jobban bejutó antiretrovirális kombináció) 9-ből 8 betegben a neurológiai tünetek rendeződtek (45). Más prospektív és nem kontrollált intervenciók kutatások is kimutatták, hogy a kART a liquor HIV RNS szintet csökkenti (62),

továbbá, hogy a liquorba jobban penetráló gyógyszerek hatékonyabb HIV RNS szint csökkenést eredményeznek (89, 90).

Itt kell megemlékeznünk a különböző antiretrovirális gyógyszerek központi idegrendszerbe való bejutását modellező és az irodalomban széles körben használt, számszerűsített értékről, nevezetesen a vegyületek liquor penetrációs hatékonysági mutatójáról (Central Nervous System Penetration-Effectiveness Ranking score; CPE érték, 3. táblázat).

3. táblázat. Az antiretrovirális készítmények központi idegrendszeri penetrációs értékei (adaptálva; Letendre S. et al. Neurologic complications of HIV disease and their treatment. Top HIV Med. 2010;18:45-55)

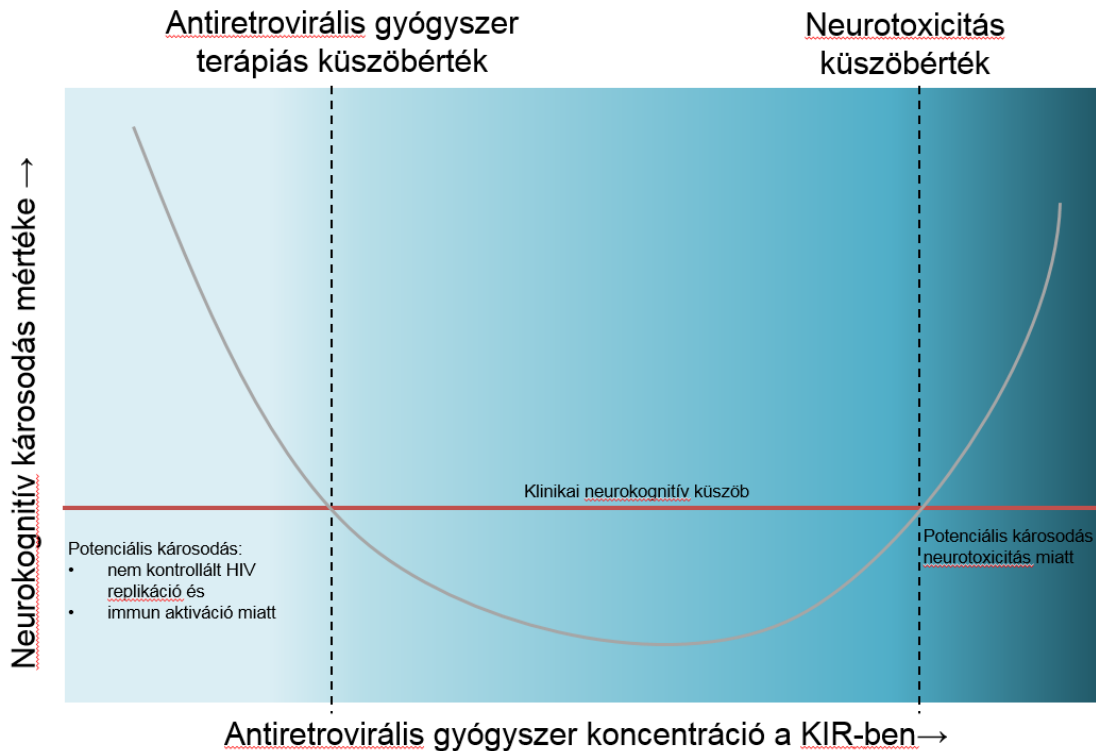
CPE érték				
Gyógyszer csoport	4	3	2	1
NRTI-ok	Zidovudin	Abacavir	Didanosin	Tenofovir
		Emtricitabin	Lamivudin Stavudin	Zalcitabin
NNRTI-ok	Nevirapin	Delavirdin	Etravirin	
		Efavirenz		
Proteáz inhibitorok	Indinavir/r	Darunavir/r	Atazanavir	Nelfinavir
		Fosamprenavir/r	Atazanavir/r	Ritonavir
		Indinavir	Fosamprenavir	Saquinavir
		Lopinavir/r		Saquinavir/r Tipranavir/r
Entry/Fúziós inhibitorok		Maraviroc		Enfuvirtid
Integráz inhibitorok		Raltegravir		

CPE: central nervous system penetration effectiveness (liquor penetrációs hatékonysági mutató), NRTI: nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor, NNRTI: nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor, /r: ritonavir booster

Az elsőként 2008-ban validált, majd 2010-ben revízió alá esett modell az egyes vegyületek fizikai, farmakokinetikai és farmakodinámiás tulajdonságai alapján határozza meg a liquorba való bejutás képességét, melyhez a szerzők 1-4 pontértéket rendeltek, ahol az adott vegyület vonatkozásában az 1 pont az átlag alatti, míg a 4 pont az átlagnál jobb liquor penetrációs képességet jelöl (91). Lényegében az érték arra utal, hogy a liquor térbe kevésbé bejutó, alacsonyabb CPE értékkel rendelkező gyógyszerek a HIV központi idegrendszeri replikációját kisebb mértékben kontrollálják, mint a liquor térbe hatékonyabban bejutó, magasabb CPE értékű gyógyszerek. Bár ennek a hipotézisnek klinikai relevanciája nem kellően bizonyított, a korábban már említett konszenzus ajánlás javasolja, hogy romló neurokognitív funkciók esetén a CPE érték figyelembevételével történjen az antiretrovirális terápia módosítása (43). Ezzel szemben számos más kutatási eredmény az antiretrovirális gyógyszerek neurotoxikus hatásait sugallja (62). Egy nemrégiben közzétett, nagy beteganyagot felölelő vizsgálat szerint magasabb CPE értékű szerekkel kezelt betegekben 70%-kal nagyobb gyakorisággal alakult ki demencia (92). Egy friss közlemény az egyes antiretrovirális vegyületek (ARV), például a zidovudin (ZDV) adása kapcsán makákókban és egerekben igazolta a neuronkárosodást és a szinaptikus kapcsolatok elvesztését (93).

A szakirodalomban gyakran a „kétélű kard” hasonlattal jellemezik a központi idegrendszer és az antiretrovirális gyógyszerek viszonyát: ha elégtelen koncentrációban van jelen a gyógyszer az agyszövetben, akkor a vírus direkt módon, illetve immunaktiváció útján károsítja a neuronokat; ellenben ha a gyógyszer túl nagy koncentrációban jelenik meg, az neuro-toxicitást okozhat (91, 94) (5. ábra).

Megemlítendő, hogy egyes kutatások szerint az új gyógyszeres technikai fejlesztések, mint például a nanoparticuláris kART egyes kutatások szerint optimális megoldás lehet a jövőben. Emellett más, nem antiretrovirális vegyületekkel, gyógyszer csoportokkal is folytatnak kutatásokat a HAND kezelésére. A jövőben potenciálisan adjuváns gyógyszerek lehetnek például az anti-inflammatorikus hatású minocyclin, vagy az anti-excitotoxikus memantin, vagy az antioxidánsok közé tartozó selegilin (95).



5. ábra. Terápiás ablak elmélet az antiretrovirális gyógyszerek központi idegrendszeri hatásának illusztrálására (adaptálva: Letendre S. Top Antivir Med. 2011;19:137–42); KIR: központi idegrendszer

1.2. Az antiretrovirális vegyületek gyógyszer-interakciói

A gyógyszer-gyógyszer interakciók alatt mindazokat a folyamatokat értjük, amelyekben valamely gyógyszer felszívódását, megoszlását, metabolizmusát és kiválasztódását, az egyidejűleg adott másik gyógyszer megváltoztatja; illetve a második gyógyszer azonos, vagy ellentétes hatása révén hatásmódosulást okozhat (96). A definíciónak megfelelően farmakokinetikai alapú gyógyszer-gyógyszer interakcióról beszélünk, amikor két vagy több gyógyszernek a szervezetben való átalakulása folyamán kölcsönhatás alakul ki. Ezzel szemben a farmakodinámiai alapú gyógyszer-gyógyszer interakció lényege a szervezeten kifejtett hatásmódosulás (96).

Az antiretrovirális kezelés alatt álló HIV fertőzött betegek igen magas kockázatú csoportot képviselnek gyógyszer-gyógyszer interakciók vonatkozásában (97), amelynek háttérében számos tényező játszik szerepet.

Ad 1. A kezelési stratégiák folyamatos változást mutattak az elmúlt két-három évtizedben. A jelenleg is érvényben lévő nemzetközi irányelvek értelmében a betegek kezelésére egyidejűleg több, – típusosan három – különböző, hatékony antiretrovirális vegyületet alkalmazunk (kombinált antiretrovirális terápia) (98). A kART klasszikus alkotóelemei a nukleozid reverz-transzkriptáz gátló mellé adott proteáz inhibitor, és a non-nukleozid reverz-transzkriptáz inhibitorok is a cytochrom P450 enzimrendszeren metabolizálódnak, ami gyakori farmakokinetikai gyógyszer-interakciókat eredményez. Ezen túl a proteáz inhibitorok még a P-glycoprotein szubsztrátjai és inhibitoraiként is részt vehetnek kölcsönhatásokban (99).

Ad 2. Az újabb gyógyszerekkel nincs elegendő klinikai tapasztalat. A hatékony antiretrovirális gyógyszerek fejlesztése az elmúlt 30 évben jelentős fejlődésen ment át. A szigorú gyógyszerkutatói fázis vizsgálatok betartása mellett is elkerülhetetlen, hogy az újabb gyógyszerek alkalmazása esetén előre nem várt gyógyszer-interakciók megjelenjenek. Fontos tudni, hogy még az azonos hatáscsoportba tartozó vegyületeknek is különböző lehet a metabolikus útja. Erre példa az egyik legújabb antiretrovirális csoport az integráz inhibitorok, ahol az elsőként engedélyezett vegyület a raltegravir volt. A raltegravir az úgynevezett UGT1A1UDP-glukuronoziltranszferáz által mediált glukuronidáció útján metabolizálódik, és a CYP 450 enzimrendszerrel szinte nincs kölcsönhatásban. Ezzel szemben, a szintén az integráz inhibitorok közé tartozó vegyület, az elvitegravir jelentős részben a CYP 3A4 enzim által metabolizálódik (24).

Ad 3. Az esetlegesen előforduló fertőzések vagy malignus megbetegedések – különösen gyenge immunológiai státuszú betegek esetén – rendszerint többféle, és tartós antimikrobás, vagy kemoterápiás vegyület adását teszik szükségessé. Itt említendő kórképek az elsősorban, de nem kizárólagosan a fejlődő régiókban a HIV fertőzöttek körében jelentősebb prevalenciával megjelenő tuberkulózis, továbbá a hepatitis C fertőzés, illetve a parazita- és gombainfekciók (24).

Ad 4. Bizonyított tény hogy az időben felismert, és megfelelő kezelésben részesített HIV-fertőzött betegek várható átlagos élettartama 2005-re jelentősen növekedett (12), és 2013-ra megközelíti a nem fertőzött személyekét (13). Ugyanakkor elmondható, hogy

vírussal nem fertőzött kortársaikhoz viszonyítva több krónikus komorbiditással terheltek, így több gyógyszert szednek (16), és ez jelentősen növeli a gyógyszer-gyógyszer interakció kialakulásának valószínűségét. Figyelembe kell továbbá venni, hogy a betegek számos, nem orvos által rendelt, vagy nem gyógyszernek minősülő, de interakciókat okozni képes, gyógynövény tartalmú vagy szintetikus alapanyagú kiegészítő szert is szednek rendszeresen (100-102).

Ad 5. A HIV ellátásban nem elégséges tapasztalattal rendelkező orvosi személyzet antiretrovirális gyógyszer rendelése gyakran nem adekvát. Számos szerző a decentralizált ellátási módot szintén a kockázati tényezők közé sorolja (24, 103).

2. CÉLKITŰZÉSEK

Napjainkban a HIV által fertőzött személyek infektológiai gondozásának kihívásai a korábbiakhoz képest más súlypontokra helyeződtek át. A világ fejlett országaiban, az intenzív gyógyszerfejlesztéseknek köszönhetően, hatékony és biztonságos gyógyszerek állnak rendelkezésre (18, 19). Mindezeknek köszönhetően a HIV fertőzött betegek várható átlagos élettartama nem különbözik szignifikánsan a nem fertőzött személyektől (12). A betegek tovább élnek, egyre több társbetegség jelenik meg, és ezzel arányosan a szedett gyógyszerek száma is nő (14, 16). A betegek felét-harmadát érintő központi idegrendszeri problémák etiológiája összetett, és spektruma megváltozott (22, 44).

Értekezésemben az alábbi főbb kérdések vizsgálatát tűztem ki célul:

1. A neurokognitív eltérések prevalenciájának meghatározása hazai HIV fertőzöttek körében
2. A neurokognitív eltérésekre prediszponáló tényezők feltérképezése hazai HIV fertőzöttek körében
3. Az antiretrovirális gyógyszerek és a neurokognitív eltérések összefüggéseinek vizsgálata
4. A hármas kombinált antiretrovirális terápia és a monoterápia alkalmazása mellett megjelenő liquor- és neurokognitív eltérések vizsgálata nemzetközi együttműködésben
5. Az antiretrovirális gyógyszerek alkalmazását nehezítő gyógyszer-interakciók vizsgálata hazai HIV fertőzöttek körében és bemutatása klinikai eset kapcsán

3. MÓDSZEREK

Munkám során elsősorban munkahelyemen, az Egyesített Szent István és Szent László Kórház- Rendelőintézetben gondozott hazai HIV fertőzött betegek klinikai leleteit, antiretrovirális gyógyszerelési adatait, továbbá a számítógépes mérésekkel meghatározott neurokognitív funkciók eredményeit vizsgáltuk és dolgoztuk fel munkatársaimmal 2011 és 2012 között. Mindemellett külföldi HIV centrumokban klinikai kutatási projektek keretén belül vizsgáltuk a HIV betegek kezelési stratégiáinak hatását a neurokognitív eltérésekre, illetve gyógyszer-interakciókra. 2012 őszén a madridi La Paz Egyetemi Kórház és Infektológiai Kutató Intézet HIV Centrumában (Hospital La Paz Institute for Health Research (IDiPAZ) Hospital Universitario La Paz; Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid, Spain) kezelt betegek antiretrovirális kezelési stratégiáinak összefüggésében elemeztük a cerebrospinális liquor jól definiált virális, illetve biomarker adatait. 2013-ban a Bázeli Egyetemi Klinika Infektológiai Osztályának HIV Részlegén (Universitätsspital Basel Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene; Petersgraben 4. 4031 Basel, Schweiz), a Gyógyszer-interakciós Tanácsadás Részleggel együttműködésben írtunk le elsőként egy gyógyszer-gyógyszer interakciót követő szövődményt.

A betegek részvétele a kutatásokban minden esetben önkéntes módon történt, melyet a kutatásba való beleegyező nyilatkozat aláírásával ismertek el. Az illetékes Etikai Bizottságok minden esetben engedélyezték a kutatást (ESZSZK/7/EB/2011; HULP/PI10/00483).

A munkatársaimmal kitűzött kutatási célok a HIV fertőzött betegek gondozásának aktuális kihívásait több oldalról közelítik meg, így a felhasznált módszerek munkásságunk különböző szakaszaiban eltérőek.

3.1. A neurokognitív eltérések prevalenciájának meghatározása hazai HIV fertőzöttek körében

2011 májusa és 2012 augusztusa közötti időszakban vizsgáltuk és elemeztük az Egyesített Szent István és Szent László Kórház (ESZSZK) Immunológiai Ambulanciáján gondozott HIV fertőzött betegek klinikai, immunológiai állapotát, gyógyszerelését, továbbá egyes jól definiált neurokognitív funkcióit, egy erre a célra fejlesztett számítógépes programmal. A kutatásba való jelentkezés önkéntes alapon történt, melyre megfelelő szóbeli és írott módon átadott tájékoztatás után írásban beleegyezésüket adták. A beválasztás kritériumai voltak: legalább két különféle ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) módszer segítségével, vagy kombinált antigén-antitest vizsgálattal igazolt, illetve konfirmált HIV pozitivitás; 18 évnél idősebb életkor. A betegeket kizártuk a kutatásból, amennyiben az általános klinikai állapotuk a teszt elvégezhetőségét technikailag akadályozta (súlyos tremor, Glasgow Coma Scale összpontszám <15, akut lázas betegség, a kórtörténetben ismert neurodegeneratív kórkép). A reprezentatív mintanyerés céljából a kutatásba a rendszeres orvosi kontroll kapcsán, a hét meghatározott napjain, konzekutívan megjelenő betegeket vontuk be. Emellett lehetőséget biztosítottunk az érdeklődő betegek számára a kutatásba való bekapcsolódásra előzetesen egyeztetett időpontban. A bevonáskor szakorvosi vizsgálat történt, majd a kórtörténet felvételét követően a betegek részletes, validált neurokognitív funkciókat vizsgáló feladatsort (I) végeztek el. Emellett a nemzetközi gyakorlatban a depresszió kiszűrésére szolgáló Beck depressziós skálát (II), a szintén széles körben alkalmazott validált egészség-életminőség kérdőívet (SF-36) (III), illetve egy életvitelre-életvezetésre vonatkozó strukturált kérdőívet (IV) töltötték ki.

I. A neurokognitív vizsgálat kiválasztásánál szerepet játszott, hogy magyar nyelven elérhető legyen, pontos, objektív eredményeket adjon; illetve a kapott eredményeket kor, nem és iskolázottság vonatkozásában a normál populációhoz illesztve is értékelje. Ennek megfelelően választásunk egy validált, klinikai felhasználásra vonatkozóan kiterjedt referenciával rendelkező számítógépes tesztgyűjteményre (Vienna Test System (VTS), Dr. Schuhfried Inc., Mödling, Austria) esett. A Vienna Tesztrendszer programot világszerte több ezer klinika, kórház és rehabilitációs intézet alkalmazza. A rendszer

közel százféle, standardizált és validált vizsgálati eljárást tartalmaz, amelyek kitöltése nem igényel semmiféle számítógépes ismeretet, iskolázottságot, tudást, speciális kézügyességet vagy gyakorlatot. Bizonyos tesztek felvételét egyedi beviteli panelek segítik, lehetővé téve speciális méréseket (pl. kritikus fúziós frekvencia, finommotoros mozgások, reakcióidő) és garantálva a milliszekundumos pontosságot, finom eltérések követését. A Vienna Tesztrendszerben minden teszthez részletes kézikönyv áll rendelkezésre a validitással, megbízhatósággal, normacsoportokkal, referenciákkal kapcsolatos adatokról. A számítógépes rendszerek nagy előnye, hogy precíz és objektív mérést tesz lehetővé (104). A tesztfelvétel folyamata standardizált, nem függ a vizsgálatvezető pillanatnyi teljesítményétől. Tekintettel arra, hogy kutatásunk egyik lényege a finom, adott esetben a beteg által is alig, vagy egyáltalán nem észlelhető, kezdeti elváltozásoknak a felismerése volt, ezért választottuk ki kutatásunkhoz több hasonló profilú, de különböző minőségű szoftver közül ezt a szenzitív, validált programot. A tesztek felvétele, felkészítő kurzust követően orvos, végzős orvostanhallgató, vagy pszichológus felügyelete mellett valósult meg. A rendszer tesztgyűjteményéből hat tesztet alkalmaztunk, a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően (39), melyek alkalmasak a tünetmentes, illetve enyhe neurokognitív eltérések felismerésére, felmérésére. Ennek alapján a vizuális (vizuo-spaciális) memória, a vizuomotoros koordinációs funkciók, a nem-verbális tanulási képesség, az információ feldolgozás, a végrehajtó (exekutív) funkciók, illetve a reakció idő felmérésére alkalmas tesztekkel álló gyűjteményt állítottuk össze (3. melléklet).

A figyelem és munkamemória vizsgálatára a klinikai gyakorlatban kiterjedten használt, a rövid távú memória téri-vizuális alrendszerének kapacitását mérő CORSI tesztet használtuk (105). Az exekutív funkciókat, a klinikumban elterjedt STROOP tesztel vizsgáltuk, amely az olvasási és megnevezési interferenciát méri (106). Az információ feldolgozás gyorsaságát, a VTS reakció idő teszt (RT) használatával vizsgáltuk, amely milliszekundumos pontossággal rögzíti a reakcióidőt, a célinger megjelenése és a mechanikai válasz között eltelt időtartamot. A finom kézügyesség, illetve vizuomotoros koordináció vizsgálatára két tesztet alkalmaztunk a VTS rendszerből. A 2HAND teszt használatával, egy rövid, de változatos ívekből és egyenesekből álló pályán kell két joystick segítségével egy pontot végig vezetni. A jobb kézzel irányított joystickkel a pontot horizontálisan, míg a bal kézzel irányítottat vertikálisan lehet mozgatni. A teszt a

mozgás sebességét és teljesítményét méri a hibázások számával és hosszával. A finom motorika vizsgálatára szolgáló másik módszer a B19 teszt, mellyel szintén jobb és bal kézzel irányított gombokkal kell két pontot egy haladó, kanyargó pályán belül tartani. Az általunk összeállított VTS csomag utolsó tesztje a nem-verbális tanulási teszt (NVLT), amellyel a tanulási készség felmérése történik geometriai ábrák memorizálásával.

Az egyes tesztek eredményeit a számítógép által kiadott számszerűsített, illetve grafikonon ábrázolt eredménytáblázatok mutatják. Az eredmény riport az adott teszt teljesítményének nyers pontszámát, a korhoz és iskolázottsághoz illesztett percentilis értékeket, illetve a statisztikában használt T-értéket (T-score) mutatja. A T-érték, egy olyan standardizált érték, mely a centrumhoz való viszonyt adja meg, nevezetesen, hogy egy adott mintaelem a minta átlagától a standard deviáció hányszorosával tér el. A kutatási alanyok neurokognitív érintettség szerinti besorolását, az egyes tesztekkel kapott T-értékek alapján, az Amerikai Neurológiai Társaság adaptált algoritmus (Frascati Kritériumok) felhasználásával történtek (39). Így a betegek végső soron a neurokognitív szempontból nem érintett, tünetmentes, enyhe eltérést mutató, vagy súlyos stádiumok egyikébe kerültek besorolásra (1. táblázat).

II. A depresszió kiszűrését a Beck Depresszió Kérdőív rövidített magyar nyelvű változatával végeztük (107, 1. Melléklet). A 14 és 20 pont közé eső értékek közepes depressziós szintnek feleltettük meg; a 21 vagy annál több pont pedig súlyos depresszióra utalt.

III. A hétköznapi életvitel funkcionális minőségét, a fizikális vagy érzelmi akadályoztatottságot a validált, önértékelési MOS-SF36 életminőség teszttel vizsgáltuk (108, 2. melléklet).

IV. Életvitelre vonatkozó strukturált kérdőív kitöltése is része volt a vizsgálatnak, amely részben az alanyok életmódjára (befejezett iskolázottsági szint, szexuális orientáció, dohányzás, alkohol és drogfogyasztási szokások), részben egyéb rizikó tényezőkre kérdezett rá, nevezetesen korábbi központi idegrendszeri eseményekre (stroke, koponya trauma, központi idegrendszeri infekció), illetve mentális betegségekre (depresszió, egyéb pszichés megbetegedés).

További vizsgált változókra vonatkozó definíciókat az alábbiakban veszem sorra. A HIV fertőzött személyek ambulanciánkon történt első megjelenésétől kezdve prospektív módon gyűjtött adatokat dolgoztuk fel és analizáltuk. A HIV fertőzés diagnózisának időpontját az első pozitív, konfirmált HIV teszt eredmény időpontjától számoltuk. Nadir CD4 sejtszám alatt a fertőzés felismerése óta regisztrált legalacsonyabb CD4 sejtszámot definiáltuk. Vizsgáltuk a diagnózis felállításának idejében, a kezelés elkezdésekor és a neurokognitív teszt elvégzésekor regisztrált CD4 sejtszámot, illetve vírusrémennyiséget. Adatot gyűjtöttünk minden egyes beteg részletes antiretrovirális kezeléséről, továbbá a kART mellett szedett különböző gyógyszerek típusát, adagolását, a gyógyszer-szedés időtartamát, a gyógyszer-kombináció összetételének változtatásait. Hatóanyagra lebontva regisztráltuk a gyógyszerek szedésének idejét, azok liquor-penetrációs hatékonysági mutatóját (Central Nervous System Penetration Effectiveness score (CPE érték), ld. 1.1.5 fejezet alatt). Definíció szerint hypertrigliceridaemiásnak tartottuk a beteget, amennyiben a vizsgálat időpontját megelőző egy évben legalább két alkalommal 2.4 mmol/L értéket meghaladó szérumszintet mértünk, lipidcsökkentő kezeléstől függetlenül. Hypercholesterinaemiásnak definiáltuk a beteget, amennyiben a szérum összkoleszterin szintje ugyanebben az időtartamban, legalább két alkalommal 5.2 mmol/L feletti értéket mutatott. Hyperlipidaemiásnak tartottuk a beteget, amennyiben a koleszterin és/vagy a triglicerid szint a fentieknek megfelelően emelkedett volt. Hepatitis C vírus fertőzöttnek tartottuk a beteget, akinek széruma a vizsgálatot megelőző két évben HCV IgG ellenanyag pozitívnak bizonyult. Hepatitis B vírus fertőzöttnek tartottuk az elmúlt két évben, szérumból HBsAg pozitivitást mutató beteget. Syphilis vonatkozásában pozitívnak tartottuk egy éven belül szerológiailag igazolt primer syphilit, illetve a klinikai tünetekkel kísért rapid plazma reagin (RPR) négyszeres titeremelkedéssel járó reinfekciót.

A statisztikai számításokat SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) szoftverrel végeztük. A leíró demográfiai adatokat, komorbiditásokat, klinikai és laboratóriumi paramétereket a neurokognitív eltérés viszonylatában kategorikus változók esetén Kínégyszet próbával, folyamatos változók esetén t-próba alkalmazásával vizsgáltuk. A folyamatos változók közötti korrelációt Pearson-féle korrelációs teszttel vizsgáltuk. Normál csoportnak a számítógépes programba implementált, validált, a különböző

tesztek kor és (amennyiben rendelkezésre állt) iskolázottsághoz illesztett normál értékeit vettük alapul (3. melléklet). A szignifikancia szintjét 0.05-nak tekintettük.

3.2. A neurokognitív eltérésekre predisponáló tényezők feltérképezése hazai HIV fertőzöttek körében

A kutatás e szakaszában alkalmazott módszertant, és a betegek besorolását a 3.1. fejezetben részletezett módon végeztük. Az alapvető demográfiai adatok mellett, a standardizált módon, prospektíven gyűjtött betegadatokat, erre a célra szerkesztett táblázatkezelő programban összegeztük. Az alábbi paramétereket vizsgáltuk:

- a. HIV diagnózis felállításának időpontja; a fertőzöttség időtartama,
- b. HIV fertőzés stádiuma a felismeréskor; a nadir CD4+ T sejt szám; a vírus kópiaszám a fertőzés felismerésekor, a kezelés megkezdésekor, illetve a kutatás időpontjában; a CD4+ T helper sejtek változási trendje, értéke a kutatás idejében,
- c. az antiretrovirális terápia elkezdésének időpontja; az antiretrovirális kezelés időtartama, esetleges felfüggesztések ideje,
- d. primer, illetve gyógyszer-mellékhatások miatt kialakult társbetegségek; koinfekciók (hepatitis C vírus fertőzés, hepatitis B vírus fertőzés, syphilis),
- e. a 3.1. fejezetben részletezett kérdőívek alapján: életminőség, életvezetés, iskolázottság, dohányzás, alkohol és drogfogyasztási szokások, korábbi központi idegrendszeri események, mentális betegségek.

A statisztikai számításokat a 3.1. fejezetben ismertetett programmal és módszerrel végeztük.

3.3. Az antiretrovirális gyógyszerek és a neurokognitív eltérések összefüggéseinek vizsgálata

A kutatásba a kohorsz valamennyi, legalább 6 hónapja kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegét bevontuk. Mivel a kutatás idejében a hazai HIV fertőzött

betegek, kizárólag az Egyesített Szent István és Szent László Kórház és Rendelőintézet III. Infektológiai Ambulanciáján (korábban Fővárosi Önkormányzat Szent László Kórház, Immunológiai Ambulancia) jutottak hozzá az antiretrovirális gyógyszerekhez, a kutatásban résztvevő alanyok teljes korábbi, prospektíven gyűjtött gyógyszerelési dokumentációját fel tudtuk használni a múltbeli, illetve aktuális antiretrovirális kezelési kombinációk összegyűjtése során. Az egyes betegek összes alkalmazott antiretrovirális kombinációit vegyületcsoportok alapján, illetve vegyületre lebontva is vizsgáltuk. Részletes analízist a gyakorlatban nagyobb szereppel bíró, többet használt gyógyszerekre vonatkozóan végeztük el. Gyógyszerek tekintetében a nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok csoportjába tartozó leggyakrabban alkalmazott zidovudin, tenofovir, lamivudin, abacavir tartalmú készítményeket vizsgáltuk. A non-nukleozid reverz-transzkriptáz csoporton belül az efavirenz, nevirapin és etravirin gyógyszereket vettük vizsgálat alá. A proteáz inhibitorok közül is a legnagyobb gyakorisággal alkalmazott gyógyszerekre fókuszáltunk, mint a lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir és az atazanavir. Vizsgáltuk a kombinációs kezelések összetételét és az egyes vegyületek szedésének időtartamát.

Kutatásunk következő fázisában a betegek által szedett antiretrovirális kombináció *aktuális* CPE értékét (a vizsgálat ideje alatt szedett gyógyszerek CPE értéke), illetve *kumulatív* CPE értékét (a kezelés kezdetétől szedett egyes gyógyszer-kombinációk időarányos CPE érték átlaga) határoztuk meg a teljes antiretrovirális kezelést figyelembe véve. A fent részletezett ARV gyógyszerekre külön is kalkuláltuk a szedés időtartamát és a vonatkozó CPE értékeket. A statisztikát a 3.1. fejezet alatt részletezett szoftverrel és eljárásokkal végeztük el.

3.4. Nemzetközi együttműködésben a hármas kombinált antiretrovirális terápia és a monoterápia alkalmazása mellett megjelenő liquor- és neurokognitív eltérések vizsgálata

A madridi La Paz Egyetemi Kórház és Infektológiai Kutató Intézet kutatócsoportjával közös munkánkban határérték alatti vírus kópiával rendelkező (virologiailag szupprimált) betegeket vontunk be a kutatásba, akik hármas kART-ját (a két NRTI-t tartalmazó váz mellett darunavir/ritonavir, vagy lopinavir/ritonavir), illetve

monoterápiát kaptak vagy darunavir/ritonavir, vagy lopinavir/ritonavir formájában (6. ábra). A kutatás a PICASSO fantázianevű, egycentrumos kutatási projekt keresztmetszeti alvizsgálata, amely a két különböző terápiás stratégia mellett észlelt neurokognitív eltéréseket elemezte, és melynek részleteit a kutatócsoport a közelmúltban publikálta (61). Az alvizsgálatban való részvétel lehetőségét a neurokognitív tünetekkel rendelkező betegek számára ajánlottuk fel. A beleegyezésüket írásban adó betegektől lumbálpunkcióval liquort nyertünk és vért vettünk.

3.4.1. Laboratóriumi módszerek

A plazma és liquor vírus mennyiség meghatározása NucliSens HIV-1 EasyQ v1.2 (Biomérieux) vagy Cobas AmpliPrep-Cobas TaqMan HIV-1 (Roche Diagnostics) 2.0 verziójú nukleinsav amplifikációs teszt használatával történt, amelyek méréshatára 25, illetve 20 kópia/milliliter. Emellett laboratóriumban dolgozó kollégáim a liquorból a HIV RNS kimutatását egy ultraszenzitív nested polimeráz láncreakcióval (PCR) is elvégezték. A vírus RNS 1000 mikroliter liquorból automata extrakciós módszer (easyMAG, BioMérieux, Madrid, Spain) segítségével vonták ki. A cDNS szintézis random hexamerek és Superscript[®] III reverz transzkriptáz (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) használatával történt. A reverz transzkriptáz és proteáz kódoló szekvenciákat tartalmazó *pol* gén fragmentet nested-PCR-rel amplifikálták. Az első PCR reakció 20 mikroliter cDNS és az alábbi oligonucleotidok EXT103F (5'-TAAATGGAGAAAATTAGTAGA-3') és EXT103R (5'-TTCTAAGTCAGATCCTACATA-3') felhasználásával 50 mikroliter térfogatban valósult meg. A reakció Platinum[®]Taq DNA Polymerase (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) 2,5 U felhasználásával történt. A kezdeti lépések az alábbiak voltak: 5 perces kezdeti denaturáció 95°C-on, majd 45 ciklus 95°C-on 30 másodpercen át, ezt követően 50°C-on 30 másodpercen át, majd 72°C-on 30 másodpercen át. A második reakció, az első reakció produktumának 2 mikroliterével, 2 U Biotools DNA Polymerase 5 U/μl (Biotools, Madrid, Spain) és K103F (5'-GGAATACCA CATCCYGCAGG-3') és a K103R (5'-AATATTGCTGGTGATCCTTTCC-3') oligonucleotidok felhasználásával történt. Mindkét PCR esetén negatív kontrollok párhuzamosan futottak.

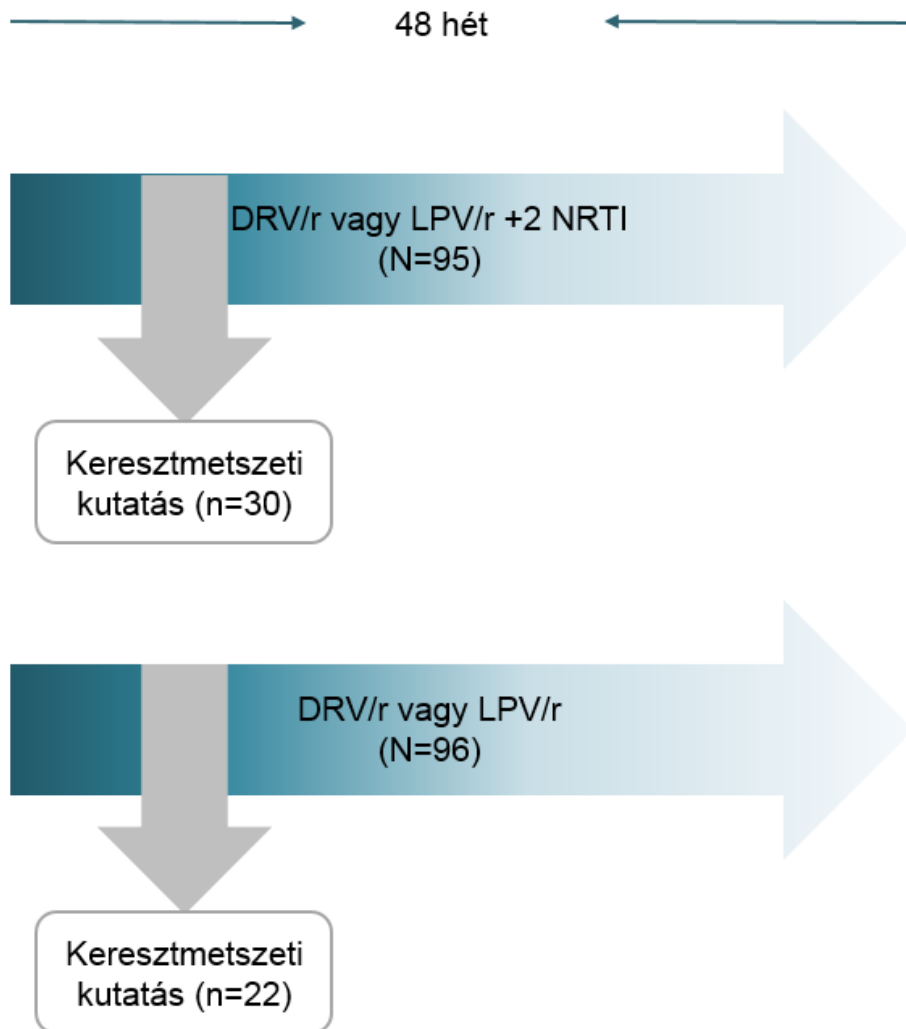
A mintákban az alábbi markerek liquor koncentrációit mértük: adenzin-deamináz, β2-mikroglobulin, neuron-specifikus enoláz, tau protein, myelin bázikus protein, S100B protein, illetve az IgG indexet határoztuk meg. A totál tau protein meghatározásra

ELISA microplate assayt (Innotest, Innogenetics, Gent, Belgium) használtunk. Neuron-specifikus enoláz szintet a Modular Analytics E170 (Elecsys modul) analizátorával (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), electro-chemiluminescencia immunoassay (ECLIA) technikával mértük. Az S100B szintet egy ELISA Kit (Abnova, Walnut, CA, USA) segítségével határoztuk meg. Az adenzin-deamináz aktivitást enzimatikus assay-vel mértük az Analyser A25 (BioSystems, Barcelona, Spain) segítségével. A myelin bázikus protein koncentrációt a kereskedelmi forgalomban lévő ELISA-val (Beckman Coulter, Brea, CA, USA) vizsgáltuk. A β 2 mikroglobulin, az IgG és albumin szinteket nephelometriával határoztuk meg (Izasa SA, Barcelona, Spain). A Tibbling-Link IgG indexet az alábbi formula alapján számoltuk: (liquor IgG/szérum IgG)/(liquor albumin/szérum albumin). Az egyes markerek normálérték tartományai az eredeti közleményben fel vannak tüntetve.

3.4.2. Neurokognitív vizsgálat

Az alanyok mindegyike részletes neurokognitív kivizsgáláson vett részt. Ezt olyan pszichológus végezte el, aki a terápiás csoportot nem ismerte. A komplex kivizsgálás 14 tesztet tartalmazott, 7 különböző kognitív doménre kiterjedően: figyelem/munka memória, exekutív funkciók, verbális folyékonyág, információ feldolgozás gyorsasága, tanulás, memória és motoros funkciók (kézügyesség). Az elérhető legjobb normatív adatokat használtuk fel az alanyok egyes teszt eredményeihez tartozó Z-érték meghatározására. Kognitív doménenként két tesztet használtunk, a Z-értéket a kettő átlagából nyertük. A neurokognitív károsodás mértékét az amerikai Neurológiai Társaság 2007-es klasszifikációja alapján határoztuk meg (39).

Folyamatos változók esetén a deskriptív adatokat százalékban, vagy mediánnal fejeztük ki interkvartilis tartomány megadásával. A hármas terápia és a monoterápia kvalitatív és kvantitatív változóit a non-parametrikus Mann-Whitney U-teszttel, illetve a Kruskal Wallis teszttel hasonlítottuk össze. A 0.05-nál alacsonyabb p értéket vettük szignifikánsnak. A számításokat az SPSS 15.0 verziójával végeztük (SPSS, Chicago, IL, USA).



6. ábra. Hármas kombinált antiretrovirális terápia és a monoterápia szedése mellett észlelt neurokognitív eltérések liquor biomarker vizsgálata. DRV/r: darunavir/ritonavir booster, LPV/r: lopinavir/ritonavir booster, NRTIs: nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok

3.5. Az antiretrovirális gyógyszerek alkalmazása mellett potenciálisan fellépő gyógyszer-interakciók vizsgálata hazai HIV fertőzöttek körében és esetbemutató

A 3.3. alfejezetben részletezett módon, a neurokognitív vizsgálat idejében legalább 6 hónapja kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegek csoportján

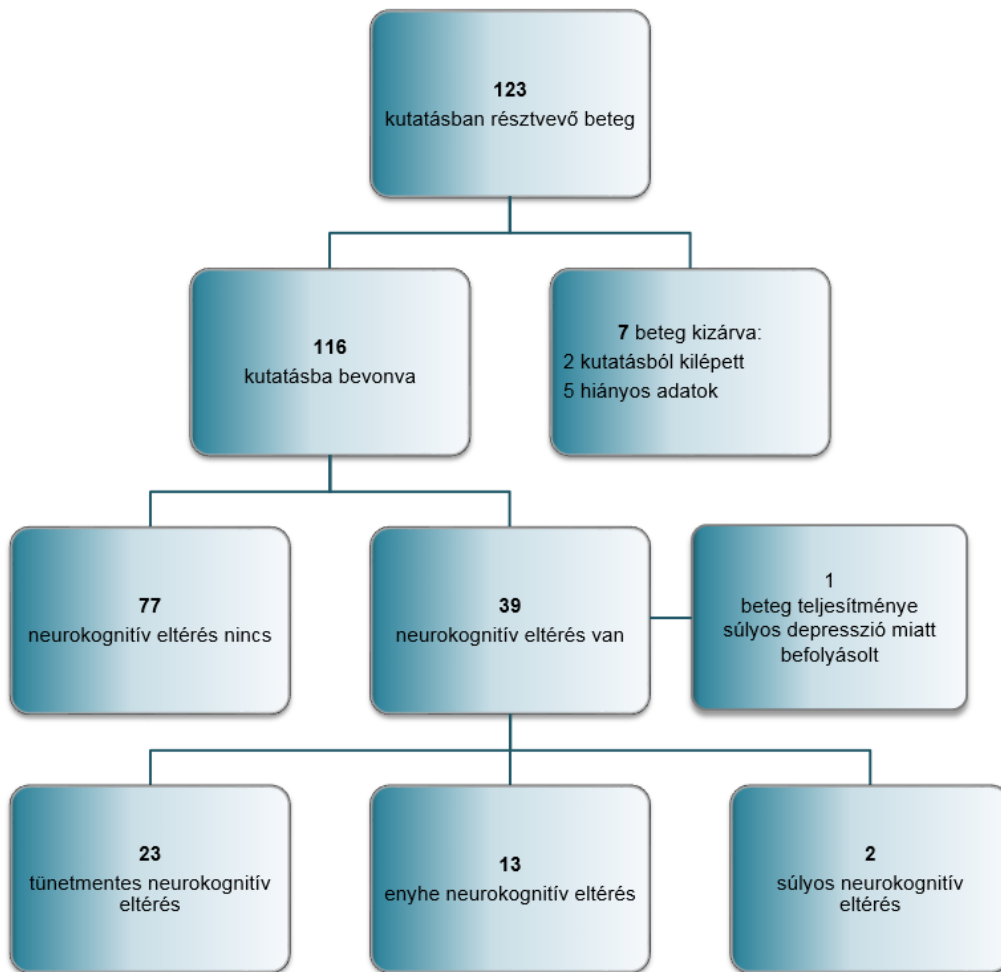
keresztmetszeti vizsgálatot végeztünk a potenciális gyógyszer-interakciók feltérképezése céljából. A kórházi betegnyilvántartó szoftver adatbázisát, illetve az ambulancia vényíró programjában prospektíven gyűjtött gyógyszerelési dokumentációt használtuk fel az adatok kinyerésére. A neurokognitív vizsgálat idejében, ± 3 hónapon belül receptre felírt, illetve hospitalizáció során alkalmazott gyógyszereket gyűjtöttük ki hatóanyag, illetve hatástani csoport alapján. Minden egyes személy kART melletti gyógyszerelését a Liverpooli Egyetem HIV Farmakológiai Csoportja által rendszerezett adatbázisa (www.hiv-druginteractions.org) alapján értékeltük: interakció nincs, potenciális interakció felmerül, illetve súlyos gyógyszer-interakció lehetséges az adott gyógyszer kART melletti adásakor. A potenciális, illetve súlyos interakció fennállása esetén a vizsgálat időpontját követő 12 hónap virológiai és immunológiai paramétereit áttekintettük. A tranziens vírus kiugrásokat és terápiás kudarcot vizsgáltuk. Tranziens vírus kiugrást az alábbiak alapján definiáltuk: a szérum vírusrészecske-szám > 20 kópia/mL, < 1000 kópia/mL („blip”), míg a terápiás kudarc definíciója: a szérum vírusrészecske-szám > 1000 kópia/mL és a kART módosítása történt.

Elsőként közöltünk egy mentő (salvage) terápián lévő, proteáz inhibitorot tartalmazó kombináció mellett alkalmazott direkt hatású Xa faktor inhibitor által okozott vérzéses szövődeményt.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A neurokognitív eltérések prevalenciájának meghatározása hazai HIV fertőzöttek körében

123 HIV fertőzött személyt vontunk be a kutatásba, közülük két beteg a kutatásból kilépett, míg másik 5 beteget hiányos adatok miatt kellett kizárni. Így végső soron 116 beteg adatait dolgoztuk fel (7. ábra). A kutatásba bevont személyek átlag életkora 40 (IQR:33.2-48.4) év volt, közülük 15 (13%) nő volt. Az alanyok medián nadir CD4 sejtszáma 223 (IQR:93-301) sejt volt mikroliterenként. A betegek átlagosan 80 (IQR: 30-165) hónapja voltak fertőzöttek, és közülük 106 részesült medián 48 (IQR: 24-172) hónapja antiretrovirális kezelésben. A vizsgálat idejében a betegek 76%-a volt virológiailag szupprimált, tehát 20 kópia/ml határérték alatti. A vizsgált társbetegségek vonatkozásában: a betegek 44%-a (51 fő) hyperlipidaemiás volt; 10 beteg hepatitis B, míg öt beteg hepatitis C szeropozitivitást mutatott; az alanyok 29%-ának az elmúlt egy évben szerológiaiilag igazolt primer syphilise, vagy reinfekciója zajlott. A kutatásban résztvevő betegek 47%-a dohányzott, míg 9%-a rendszeresen fogyasztott alkoholt, illetve 6%-a (nem intravénás) droghasználó volt.



7. ábra. A kutatásba bevont betegek folyamatábrája

A Frascati kritériumok alapján két betegnél (1.7%) igazolódott HIV-hez társuló demencia. További 36 betegnél (31%) enyhe, illetve tünetmentes fokú HIV-hez társuló neurokognitív eltérést találtunk (13 fő, illetve 23 fő). Összességében a kutatásba bevont fertőzöttek 32.7%-nál igazolódott neurokognitív eltérés.

A Beck-féle depresszió kérdőív 3 betegnél jelzett súlyos fokú depressziót. Közülük két beteg neurokognitív teszt eredményei nem maradtak el a normál csoportban mértékhez képest. A harmadik beteget nem soroltuk a HIV-asszociált neurokognitív eltéréseket mutató betegcsoportba. Az ő esetében a számítógépes tesztek során észlelt eltérés a depresszióval volt magyarázható, mely zavaró tényezőként befolyásolta a teljesítményét.

4.2. A neurokognitív eltérésekre predisponáló tényezők feltérképezése hazai HIV fertőzöttek körében

A neurokognitív eltérést mutató, illetve a nem érintett betegcsoport részletes adatait a 4. táblázatban tüntettük fel. A két betegcsoport demográfiaiilag nem mutatott szignifikáns különbséget. Az iskolázottság vonatkozásában észleltünk szignifikáns eltérést: a legalább 13, vagy annál több éven át iskolába járó alanyok kevésbé voltak hajlamosak ($p=0.019$) neurokognitív eltérés kialakulására. A vizsgált HIV virológiai és immunológiai markerek esetén szintén nem volt észlelhető szignifikáns különbség, de tendenciózan alacsonyabb nadir és aktuális CD4+ T sejt ($p=0.14$, $p=0.12$) volt az érintett csoportban. A komorbiditások vonatkozásában a koinfekciók (HCV, HBV, syphilis), illetve a kardiovaszkuláris rendszer állapotára utaló hyperlipidaemia nem mutatott szignifikáns különbséget a csoportokban. A korábbi, központi idegrendszert érintő események közül a stroke és a pszichés megbetegedések voltak gyakoribbak ($p=0.025$, $p=0.029$) az érintett betegek körében. A dohányzás gyakorisága és mértéke, illetve az aktív alkoholfogyasztás megközelítőleg hasonló volt a két betegcsoportban. Aktív drogfogyasztás (stimulánsok 4 fő, cannabis 2 fő, kokain 1 fő) gyakoribb volt az érintett betegek körében. Az SF36 önértékelés alapján kitöltött életminőség kérdőív a két csoportban megközelítőleg azonos pontszámot adott. Tehát összességében a kórelőzményben szereplő idegrendszeri megbetegedés, pszichés megbetegedés, aktív drog használat kockázati tényező volt, míg a magasabb iskolázottság protektívnek bizonyult.

Egyes demográfiai adatok és a HIV státusz változóinak korrelációját vizsgáltuk a különböző képesség tesztek viszonylatában a vizsgálatba bevont összes beteg körében. Az alábbiakban a szignifikáns eredményeket részletezzük. Az alacsonyabb nadir és a vizsgálat idejében mért CD4+ T sejtszám értékek a gyengébb nem-verbális tanulási teszt eredményekkel szignifikáns összefüggést mutattak ($p=0.038$, $p=0.013$). Az életkor, a fertőzöttség- és az antiretrovirális kezelés időtartama gyengébb vizuomotoros teljesítményekkel mutatott szignifikáns összefüggést ($p=0.003$; $p=0.007$; $p=0.001$).

A neurokognitív eltérést mutató betegek csoportjában a különböző területek érintettségének gyakoriságát az alábbiakban részletezzük. A betegek 29%-a (34 fő) a vizuo-spaciális memória teszténél, 28%-a (33 fő) a finom motoros koordináció

vizsgálatánál, míg 20%-a (24 fő) a nem-verbális tanulási tesztnél legalább 1 SD-val rosszabb eredményt ért el a normál populációhoz képest. Hasonlóan, a betegek 17%-a (20 fő) az exekutív funkciók vizsgálatánál, 16%-a a vizuomotoros teljesítmény felmérésénél, illetve 12%-a (14 fő) a reakció idő mérésénél teljesített átlag alatt.

4. táblázat. Neurokognitív eltérést mutató és eltérést nem mutató személyek jellemzői a hazai neurokognitív kohorszban

	Neurokognitív eltérés nincs (n=77)	Neurokognitív eltérés van (n=38)	p érték
Demográfia			
Életkor átlaga. (SD)	42 (±12.1)	41.8 (±10.1)	0.9
Férfi nem. N (%)	69 (88%)	32 (84%)	0.52
Iskolázottsági év			
0-8	8 (10.2%)	8 (21.1%)	0.12
9-12	27 (34.6%)	18 (47.4%)	0.18
13-18	43 (55.1%)	12 (31.6%)	0.019
HIV státusz			
HIV fertőzés átlagos ideje hónapokban. (SD)	91.8 (±73.6)	108.6 (±82.5)	0.27
A kART átlagos ideje hónapokban. (SD)	76 (±67)	95 (±73)	0.18
N=106			
Átlag nadir CD4+T sejtszám/μl. (SD)	238 (±152)	194 (±138)	0.14
Átlag CD4+T sejtszám/μl a neurokognitív vizsgálat idejében. (SD)	634 (±276)	496 (±260)	0.12
Komorbiditások			
Hepatitis C koinfekció. N (%)	5 (6.5%)	0	0.11
Hepatitis B koinfekció. N (%)	9 (11.7%)	1 (2.7%)	0.11
Lues. N (%)	20 (26.3%)	14 (37.8%)	0.21
Hyperlipidaemia. N (%)	36 (46.8%)	15 (40.5%)	0.53
Idegrendszeri megbetegedés a kórelőzményben. N (%)	1 (1.3%)	4 (10.5%)	0.025

Pszichiátriai megbetegedés a kórelőzményben. N (%)	3 (4%)	6 (15.8%)	0.029
Epilepszia. N (%)	2 (2.7%)	2 (5.3%)	0.48
Életmód			
Dohányzás. N (%)			
Nincs	40 (53.3%)	19 (50%)	0.89
<10 év	15 (20%)	5 (13.2%)	0.42
>10 év	20 (26.7%)	14 (36.8%)	0.21
N=113			
Aktív alkoholfogyasztás az utóbbi 3 hónapban. N (%)	8 (10.7%)	3 (7.9%)	0.64
Aktív (nem intravénás) drog használat az utóbbi 3 hónapban. N (%)	2 (2.7%)	5 (13.5%)	0.026
Transzmisszió útja			
MSM	53 (70.7%)	27 (71%)	0.98
Önértékelési életminőségi mutató átlaga (SF36 teszt, nyers pontszám). (SD)	57.4 (±23)	52.2 (±21)	0.247
SD: standard deviáció; HIV: humán immundeficiencia vírus; kART: kombinált antiretrovirális terápia; MSM: men who have sex with men			

4.3. Az antiretrovirális gyógyszerek és a neurokognitív eltérések összefüggéseinek vizsgálata

A neurokognitív kohorsz 116 betege közül 89 személy felelt meg a következő kutatási szak beválasztási kritériumainak (legalább 6 hónapja antiretrovirális kezelésben részesülő betegek). Kutatásunk következő fejezetének elsődleges célja az antiretrovirális kombinációk és a neurokognitív eltérések közötti összefüggések feltérképezése volt. A vizsgálat alkalmával, a fertőzöttek 88%-a volt virológiailag szupprimált. A betegek demográfiai adatai és HIV státusza kiegyensúlyozott volt a két csoportban, az aktuális CD4+ T sejt számot kivéve ($p=0.03$) (5. táblázat). Az

antiretrovirális gyógyszerhasználatra vonatkozóan a zidovudin használat a vizsgálat idejében protektív tendenciát mutatott, míg a tenofovirt szedőknél szignifikánsan gyakoribb volt neurokognitív eltérés detektálása.

5. táblázat. Az antiretrovirális kombinációt szedő betegek demográfiai adatai és gyógyszerhasználatuk a neurokognitív eltérés viszonylatában

	Neurokognitív eltérés nincs (n=58)	Neurokognitív eltérés van (n=31)	p érték
Életkor átlaga. (SD)	45 (±12)	43 (±10)	0.46
Férfi nem. N (%)	49 (84%)	27 (87%)	1.00
Határérték alatti (<20 kópia/ml)	51 (88%)	27 (87%)	1.00
HIV vírusrészlet. N (%)			
HIV fertőzés átlagos ideje hónapokban. (SD)	105 (±67)	121 (±77)	0.30
A kART átlagos ideje hónapokban. (SD)	83 (±65)	102 (±67)	0.18
Átlag nadir CD4+T sejt szám/μl. (SD)	219 (±147)	189 (±125)	0.312
Átlag CD4+T sejt szám/μl a neurokognitív vizsgálat idejében. (SD)	677 (±283)	541 (±260)	0.03
ZDV használat a vizsgálat idejében. N (%)	18 (31%)	4 (13%)	0.059
TDF használat a vizsgálat idejében. N (%)	15 (26%)	15 (48%)	0.037
EFV használat a vizsgálat idejében. N (%)	10 (17%)	6 (19%)	0.805
NVP használat a vizsgálat idejében. N (%)	12 (21%)	6 (19%)	0.881
NNRTI használat a vizsgálat idejében. N (%)	22 (38%)	12 (39%)	0.943
PI használat a vizsgálat idejében. N (%)	30 (52%)	14 (45%)	0.555

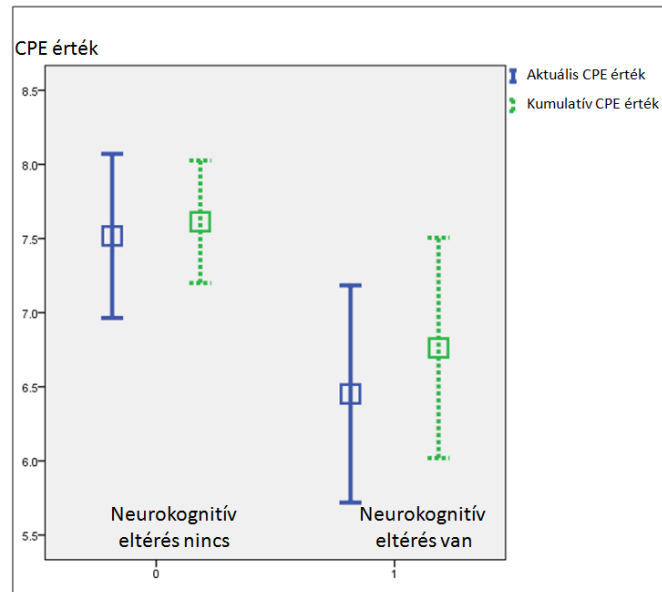
SD: standard deviáció; HIV: humán immundeficiencia vírus; kART: kombinált antiretrovirális terápia; ZDV: zidovudin, TDF: tenofovir, EFV: efavirenz, NVP: nevirapin, LPV: lopinavir/ritonavir, DRV: darunavir/ritonavir, ATV: atazanavir, NNRTI: nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor, PI: proteáz inhibitor.

A betegek által szedett antiretrovirális kombináció *aktuális* CPE értéke, tehát a vizsgálat ideje alatt szedett gyógyszerek CPE értékei, szignifikánsan alacsonyabbak voltak az érintett csoportban (az egyes gyógyszerek CPE értékeit ld. 3. Táblázatban) ($p=0.023$). Hasonlóan szignifikáns különbség mutatkozott ($p=0.031$), a *kumulatív* CPE érték vonatkozásában (a kezelés kezdetétől szedett egyes gyógyszer-kombinációk időarányos CPE érték átlaga). Tehát a magasabb kumulatív és aktuális CPE értékű kombinációk szedése esetén szignifikánsan kevesebb neurokognitív eltérést észleltünk (8. ábra, 6. táblázat).

6. táblázat. Az alkalmazott antiretrovirális kombináció aktuális és kumulatív CPE értékek átlagai neurokognitív eltérést mutató és eltérést nem mutató HIV fertőzötteknél

	Neurokognitív eltérés nincs (n=58)	Neurokognitív eltérés van (n=31)	p érték
Átlag aktuális CPE érték. (SD; 95% CI)	7.5 (± 2.1 ; 6.9-8)	6.5 (± 2 ; 5.8-7.1)	0.023
Átlag kumulatív CPE érték. (SD; 95% CI)	7.6 (± 1.6 ; 7.2-8)	6.8 (± 2 ; 6-7.5)	0.031

CPE: central nervous system penetration effectiveness (liquor penetrációs hatékonysági mutató); SD: standard deviáció; CI: konfidencia intervallum



8. ábra. Aktuális és kumulatív CPE értékek neurokognitív eltérést mutató és eltérést nem mutató fertőzötteknél, n=89; átlag, illetve 95% konfidencia intervallum feltüntetésével. CPE: central nervous system penetration effectiveness (liquor penetrációs hatékonysági mutató)

A használt antiretrovirális gyógyszerek vonatkozásában vizsgáltuk a gyógyszereszedés időtartamának és a neurokognitív eltérések kialakulásának összefüggését (7. táblázat). A tenofovir használat időtartama szignifikánsan hosszabb volt a neurokognitív eltérést mutató csoportban ($p=0.021$), míg a többi vizsgálat vegyületnél különbséget nem tapasztaltunk.

7. táblázat. Különböző antiretrovirális gyógyszerek használatának időtartama hónapban kifejezve a neurokognitív eltérés viszonylatában, N=89

használt ARV	Betegek száma	Neurokognitív eltérés nincs (n=58) Átlag hó (SD)	Neurokognitív eltérés van (n=31) Átlag hó (SD)	p érték
ZDV	50	62 (± 48)	65 (± 47)	0.852
TDF	30	27 (± 17)	48 (± 28)	0.021
EFV	25	59 (± 37)	81 (± 45)	0.203
NVP	23	54 (± 42)	53 (± 30)	0.935
LPV/r	33	50 (± 30)	60 (± 44)	0.480

DRV/r	16	27 (± 19)	27 (± 16)	0.989
ATV	8	14 (± 9)	32 (± 21)	0.169
NNRTI használat	-	31 (± 42)	39 (± 47)	0.408
PI használat	-	44 (± 29)	58 (± 40)	0.145

ARV: antiretrovirális vegyület, ZDV: zidovudin, TDF: tenofovir, EFV: efavirenz, NVP: nevirapin, LPV/r: lopinavir/ritonavir, DRV/r: darunavir/ritonavir, ATV: atazanavir, NNRTI: nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor, PI: proteáz inhibitor.

A továbbiakban vizsgálat alá vettem a különböző antiretrovirális gyógyszerek és a különböző neurokognitív tesztek esetleges összefüggéseit, amelyek közül a szignifikáns eltéréseket emeltem ki és a 8. táblázatban tüntettem fel. A zidovudin, az efavirenz és a lopinavir/ritonavir szedés időtartama a finom motorikai zavarral mutatott szignifikáns összefüggést (8. táblázat).

8. táblázat. Szignifikáns összefüggések az egyes antiretrovirális vegyületek szedésének hossza és a neurokognitív tesztek gyengébb teljesítményei között

Az alkalmazott ARV	A szedés átlagos időtartama hónapokban. (SD)	Vizuomotoros koordináció, p érték	Reakció idő, p érték	Exekutív funkció (interferencia teszt), p érték
LPV/r	54 (± 36)	-	0.007	0.013
ZDV	63 (± 47)	0.005	0.025	-
EFV	69 (± 52)	0.009	-	-

ARV: antiretrovirális vegyület; SD: standard deviáció; LPV/r: lopinavir/ritonavir; ZDV: zidovudin; EFV: efavirenz,

4.4. Nemzetközi együttműködésben a hármas kombinált antiretrovirális terápia és a monoterápia alkalmazása mellett megjelenő liquor- és neurokognitív eltérések vizsgálata

A madridi La Paz Egyetemi Kórház és Infektológiai Kutató Intézet kutatócsoporttal végzett kutatásunkba összesen 52 neurokognitív tünetet mutató beteget vontunk be. A monoterápiában részesülő csoport tagjai idősebbek voltak, a fertőzöttség, az antiretrovirális kezelés és a virológiai szuppresszió időtartama pedig hosszabb volt (9. táblázat). A vizsgált neurokognitív doménekben észlelt eltérések prevalenciája nem különbözött szignifikánsan a két csoport között. A monoterápiában részesülő csoportban a finom motorikai zavar tendenciaszerűen gyakoribbnak mutatkozott.

9. táblázat. Demográfia, HIV státusz, komorbiditások és a kognitív eltérések, a hármas kombinációt, illetve proteáz inhibitor monoterápiát szedő HIV fertőzött betegek esetén

	Hármas kART (n=30)	Monoterápia (n=22)	p érték
Demográfia			
Életkor átlaga. (IQR)	43.2 (33-49)	48.9 (45-53)	0.01
Férfi nem. N (%)	24 (80%)	14 (64%)	0.22
Kaukázusi rassz	21 (70%)	20 (91%)	0.09
Medián iskolázottság években. (IQR)	9 (7-12)	8 (5-9)	0.03
HIV státusz			
HIV fertőzés átlagos ideje években. (IQR)	10.9 (6-15)	15.6 (12-18)	0.01
A kART átlagos ideje években. (IQR)	9.9 (3-13)	12.6 (9-15)	0.04
Monoterápia átlag ideje években (IQR)	-	2.5 (1.5-3)	
Átlag nadir CD4+T sejt szám/μl. (IQR)	95 (43-259)	204 (52-348)	0.18
Átlag CD4+T sejt szám/μl a vizsgálat idejében. (IQR)	546 (445-756)	754 (463-1091)	0.07

Komorbiditások

Hepatitis C koinfekció. N (%)	6 (21%)	3 (14%)	0.64
Idegrendszeri megbetegedés a kórelőzményben. N (%)	7 (23%)	3 (14%)	0.49
Pszichiátriai megbetegedés a kórelőzményben. N (%)	2 (7%)	3 (14%)	0.64

Életmód

Aktív dohányzás. N (%)	17 (57%)	12 (55%)	0.97
Aktív drog használat. N (%)	10 (35%)	6 (27%)	0.83
Transzmisszió útja			
MSM	12 (40%)	7 (32%)	0.38
PWID	8 (27%)	5 (23%)	0.83
Neurokognitív károsodás típusa			
Motoros deficit	12 (40%)	15 (68%)	0.06
Verbális fluencia	9 (30%)	4 (18%)	0.51
Tanulás	15 (50%)	7 (32%)	0.26
Memória	21 (67%)	11 (50%)	0.26
Információ feldolgozás gyorsasága	14 (47%)	12 (55%)	0.78
Exekutív funkciók	6 (20%)	3 (14%)	0.71

kART: kombinált antiretrovirális terápia; IQR: interkvartilis távolság; HIV: humán immundeficiencia vírus; MSM: (men who have sex with men) homoszexuális, PWID: (people who inject drugs) intravénás kábítószer használó

Harminc beteg egyezett bele a liquor vizsgálatba, a HIV RNS kimutatás során 1-1 határérték (20 kópia/mL) feletti esetet azonosítottunk az egyes csoportokban. A liquor összfehérje és az adenozin deamináz medián értékek enyhén a normál tartomány felett voltak, míg a neurospecifikus enoláz a normál tartomány felső értékének háromszorosát mutatta mind a két csoportban. Nem találtunk szignifikáns különbséget a többi liquorban mért biomarker koncentrációi között (10. táblázat).

10. táblázat. Liquor HIV RNS detektálás és a liquorban mért biomarker koncentrációk neurokognitív eltérést mutató és hármas kombinált antiretrovirális terápiát, illetve proteáz inhibitor monoterápiát szedő betegekben

	Hármas kombinált terápia (n=16)	Monoterápia (n=14)	p érték
Kimutatható HIV RNS liquorban - standard assay módszerrel. N (%)	1 (6.3)	1 (7.1)	1.0
Kimutatható HIV RNS liquorban - ultraszenzitív assay módszerrel. N (%)	8 (50.0)	10 (71.4)	0.28
Fehérvérsejt <5 sejt/ μ l. N (%)	16 (100)	14 (100)	0.85
Összfehérje, mg/l. Medián (IQR)	350 (262-524)	353 (265-374)	0.47
Total tau fehérje, pg/ml. Medián (IQR)	185 (105-257)	177 (103-311)	0.83
Myelin bázikus protein, ng/ml. Medián (IQR)	0.7 (0.4-0.9)	0.9 (0.4-1.6)	0.68
Neurospecifikus enoláz, ng/ml. Medián (IQR)	26.9 (15.0-32.8)	26 (23.6-32.3)	0.65
Tibbling-Link IgG. Medián (IQR)	0.7 (0.5-1.3)	0.6 (0.5-0.7)	0.32
β 2 mikroglobulin, mg/l. Medián (IQR)	2 (1-2)	1 (1-2)	0.58
S100B* protein, pg/mL (IQR)	246.8 (171-287.3)	252.4 (199.7-280-2)	0.79
Adenozin-deamináz, U/l. Medián (IQR)	4.7 (3.7-5.1)	4.8 (3.5-6.1)	0.91

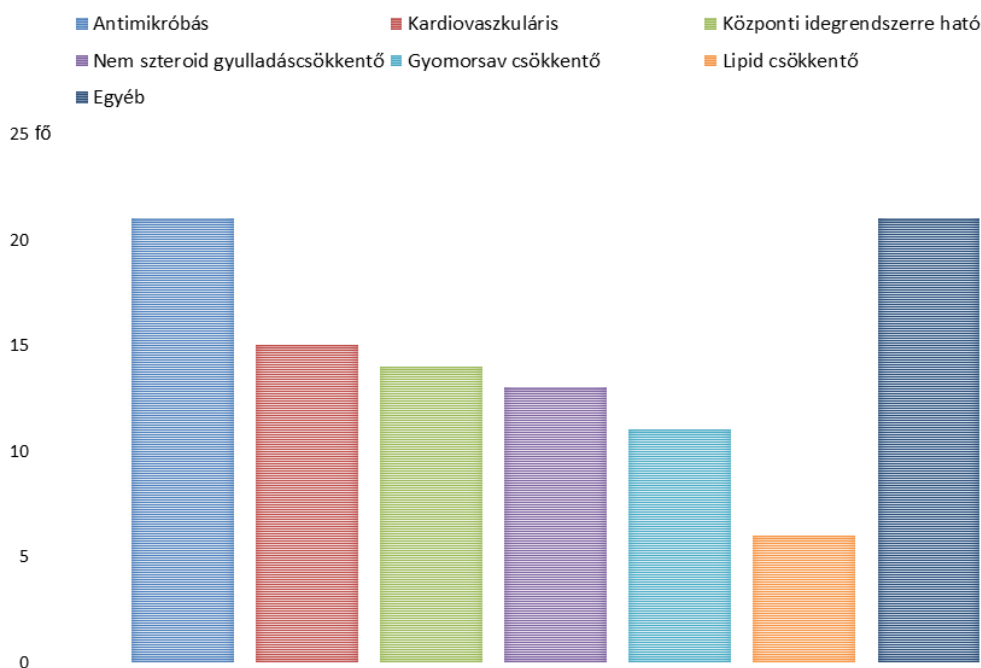
*S100B protein: leginkább astrocyták által expresszált kalcium kötő fehérje, központi

idegrendszeri károsodásokban használt klinikai marker. HIV: humán immundeficiencia vírus; RNS: ribonukleinsav; IQR: interkvartilis távolság

4.5. Az antiretrovirális gyógyszerek alkalmazása mellett potenciálisan fellépő gyógyszer-interakciók vizsgálata hazai HIV fertőzöttek körében

Az alvizsgálatba bevont 89 beteg közül 13 (14.6%) volt nő. A betegek átlagéletkora 43.6 (IQR: 36-52) év volt. Az alanyok medián nadir CD4 sejtszáma 210 (IQR:89-277) sejt volt mikroliterenként. Átlagosan 97 (IQR: 43-167) hónapja voltak fertőzöttek, és átlagosan 69 (IQR: 27-163) hónapja részesültek antiretrovirális kezelésben. A vizsgálat idejében a betegek 87%-ának volt határérték alatti vírus mennyisége. A betegek 70%-a (62 fő) legalább egy gyógyszert szedett, míg 25%-uk (22 fő) három, vagy annál több gyógyszert szedett a kART mellett.

Leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek az antimikróbás vegyületek voltak, továbbá a kardiovaszkuláris gyógyszerek, a központi idegrendszerre ható gyógyszerek, a gyomorsavcsökkentők, lipidcsökkentők, illetve egyéb gyógyszerek csoportjából kerültek ki (9. ábra).



9. ábra. A kombinált antiretrovirális terápia mellett szedett gyógyszerek megoszlása

Betegeink 27%-nál (24 fő) találtunk a neurokognitív vizsgálat idejében (± 3 hó) potenciális gyógyszer-interakciót, míg két esetben kontraindikált gyógyszert szedett a beteg az alkalmazott kART mellett. Tizenöt betegnél a PI, míg 9 betegnél a NNRTI és egy betegnél NRTI csoportba tartozó vegyületek eredményezték a potenciális, illetve valós interakciót (11. táblázat). A vizsgálat időpontját követő 12 hónapon belül összesen négy betegnél jelent meg a vírus átmenetileg a plazmában (> 20 kópia/mL, < 1000 kópia/mL). Három betegnél terápiás kudarc lépett fel, ami miatt a kART váltására került sor. Két betegnél a vírus megjelenése a plazmában egyértelműen a gyógyszer önkényes felfüggesztése miatt történt.

11. táblázat. A kombinált antiretrovirális terápia (ARV1-3) mellett szedett potenciális interakcióval járó (narancs) vagy kontraindikált (piros) komedikációk

Beteg sorszám	Életkor (év)	ARV1	ARV2	ARV3	Komedikáció 1	Komedikáció 2	Komedikáció 3	Komedikáció 4	Komedikáció 5
1	60	3TC	ABC	ETR	atorvastatin	ciprofibrate			
2	43	3TC	ABC	LPV/r	clonazepam	berodual			
3	44	3TC	TDF	ATV/r	moxifloxacin				
4	28	3TC	TDF	DRV/r	ramipril	dapson	spironolactone	furosemid	bisoprolol
5	60	3TC	ZDV	LPV/r	pantoprasol	nebivolol	doxazosine	furosemid	ferrous sulfate
6	45	3TC	ABC	NVP	bisoprolol	valproate	aciclovir	zopiclone	pantoprasol
7	50	3TC	TDF	LPV/r	phenytoin	carbamazepine	clonazepam		
8	35	3TC	ZDV	NVP	tiapride	tramadol	aciclovir	alprazolam	
9	47	3TC	ddI	LPV/r	famotidine	niflumic acid	clonazepam		
10	52	3TC	TDF	DRV/r	clonazepam	mirtazapine	ciprofibrate	doxycilince	cataflam
11	59	3TC	TDF	NVP	tramadol				
12	45	3TC	TDF	ATV/r	valproate				
13	75	3TC	ABC	LPV/r	metoprolol	fenofibrate	lansoprasole	ramipril	tramadol
14	64	3TC	TDF	DRV/R	atorvastatin	pantoprasol	tolperizon	enalapril	clopidogrel
15	65	3TC	TDF	DRV/r	coamoxiclav	tramadol	fluconazole		
16	45	3TC	TDF	ATV/r	famotidine	pantoprasol			
17	36	3TC	ZDV	EFV	amilorid	bisoprolol			
18	56	3TC	ZDV	EFV	acenocumarole				
19	38	3TC	TDF	DRV/r	famotidine	dapson	naproxen		
20	43	3TC	ZDV	ATV/r	diphenoxylate/atropine	tramadol	azithromycin		
21	45	3TC	TDF	NVP	zolpidem				
22	54	3TC	ZDV	NVP	amlodipin				
23	59	3TC	TDF	DRV/r	alprazolam	midazolam	fluconazole	ciprofloxacin	
24	53	3TC	EFV	LPV/r	aceclofenac	metoprolol	enalapril		

Világoskék színnel jelölt betegek víruskiugrás (blip) volt észlelhető; a lilával jelölt betegek terápia kudarc következett be és gyógyszerváltás történt; a citromsárgával jelölt betegek terápia kudarc adherencia probléma miatt történt. ARV: antiretrovirális vegyület, 3TC: lamivudin, ABC: abacavir, ETR: etravirin, TDF: tenofovir, LPV/r: lopinavir/ritonavir, ATV/r: atazanavir/ritonavir, DRV/r: darunavir/ritonavir, NVP: nevirapin, EFV: efavirenz

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. A neurokognitív eltérések prevalenciájának meghatározása hazai HIV fertőzöttek körében

Az általunk vizsgált, hazai kohorszban a betegek kevesebb, mint egyharmadánál alakult ki tünetmentes, vagy enyhe neurokognitív eltérés. A nemzetközi szakirodalomban számos prevalencia adat elérhető el, csaknem minden kontinens több régiójából. Ugyanakkor Közép- illetve Kelet-Európából munkánkhoz hasonló közlemény, mely a HAND gyakoriságáról, rizikó faktorairól közölne adatokat, általunk nem ismert, így munkám úttörő jellegű ezen a területen (36, 38, 63-67). *Robertson* és munkatársai az Egyesült Államokban 1160 személyt vizsgálva 458 betegben (39%) igazoltak enyhe neurokognitív eltérést (60). Ugyanebben a kutatásban, a kritériumok szűkítése esetén 304 (26%) beteget soroltak az érintett csoportba. *Arribas* munkacsoportja egy madridi HIV Centrumban kivitelezett keresztmetszeti vizsgálat során 191 betegből 27%-os prevalenciát talált (61). Az egyik legnagyobb esetszámú, több mint 1500 HIV fertőzött beteget felölelő, Egyesült Államokban végzett multicentrikus keresztmetszeti kohorsz vizsgálat (CHARTER) a betegek több mint felében (814 fő, 52%) írt le neurokognitív eltérést. A súlyos zavaró tényezőket kizárva is 47%-osnak találták az eltérés gyakoriságát a kohorsz HIV fertőzött betegei között (38). Más szerzők statisztikai megfontolások alapján ezeket az arányokat túlbecsültnek tartják, és a súlyossági szintek definícióihoz objektívebb laboratórium alapú markerek hozzáadását javasolják (68).

Betegeink 31%-ában igazolódott tünetmentes, valamint enyhe neurokognitív eltérés, és a 116 általunk vizsgált alany közül csupán két beteg merítette ki a súlyos kategória kritériumait. Az elmúlt két évtizedben regisztrált HIV neurokognitív kohorszok adatai, illetve a nagy átfogó nemzetközi tanulmányok változatos: 20-50% közötti prevalenciáról számolnak be (20, 21, 38, 60, 62, 63), ám egyesek akár 69%-os gyakoriságot is közöltek (109). A variabilitás legfőbb oka az esetdefinícióban megjelenő bizonytalanság. A legtöbb kutatás, saját munkánkhoz hasonlóan, az Amerikai Neurológiai Társaság kritériumrendszerét veszi alapul, melynek metodológiai alapja a normatív értékekhez viszonyított neurokognitív teljesítmény (39). A szerzők

ezen kívül meghatározzák a HIV-hez társuló neurokognitív eltéréseket elősegítő tényezőket (contributing factors), illetve azokat a jelenségeket, állapotokat, amelyek a helyes diagnózis megállapítását zavarhatják (confounding factors). Ilyen diagnosztikus értelemben vett zavaró tényező például a súlyos depresszió, amely megléte esetén, magától értetődően befolyásolja a neurokognitív tesztek teljesítését. Kutatásunkban egy betegen igazolódott egy időben fennálló súlyos depresszió és teszt eredmények alapján meghatározott enyhe neurokognitív eltérés. Ezt a beteget a kutatásból kizártuk (ld. 7. ábra). További „confounding factor” a zajló központi idegrendszeri esemény, vagy infekció, mentális retardáció, maradandó károsodást okozó agysérülés, a vizsgálat idejében alkohol, vagy drog által befolyásolt állapot, melyek kohorszunkban nem voltak fellelhetőek. Az elősegítő tényezők (contributing factors) közül a kardiovaszkuláris rendszer érintettsége, a maradványtünet nélkül gyógyult korábbi központi idegrendszeri megbetegedések (cerebrovasculáris esemény, infekció, trauma, pszichiátriai betegség), a hepatitis C fertőzés, a dohányzás és pszichoaktív szerhasználat emelendő ki (44).

Ugyanakkor, egyes kutatók véleménye szerint az említett aranystandardnak tekintett amerikai klasszifikáció túlbecsüli a valós adatokat, hiszen a nem fertőzött populációhoz viszonyítja a prevalenciát, holott, ott is 10-15% körül mérhető a neurokognitív eltérések mértéke, tehát összességében akár ilyen arányban generálódnak fals-positív esetek a célpopulációban (68, 110). Jóllehet, a kórkép definícióját, a diagnosztikai eljárások és terápiás megközelítések felülvizsgálatát célzó konszenzus jelentés (Mind Exchange Working Group, 43) néhány megjegyzés kíséretében alapvetően megerősítette a 2007-ben megfogalmazott diagnosztikai procedúrát. A fenti ajánlás mellett az Európai AIDS Klinikai Társaság (EACS) is javasolja minden HIV fertőzött betegnél az enyhe-tünetmentes neurokognitív eltérések lehető leghamarabbi felismerése céljából a rendszeres, egyszerűsített szűrővizsgálatot (10, 43).

A kART bevezetése előtt előrehaladott HIV fertőzött betegek esetén a HAND legsúlyosabb formáját a HIV-asszociált demenciát (HAD) a betegek 20-30%-ában lehetett tapasztalni, ám az antiretrovirális terápiának köszönhetően a HIV demencia incidenciája drámai mértékben csökkent. Az elmúlt években ez a súlyos szövődmény jóformán kizárólag az előrehaladott HIV státuszú betegek köréből, vagy az úgynevezett „late presenter”-ek csoportjából származnak, akik fertőzöttsége későn, tünetes HIV,

vagy AIDS stádiumban került felismerésre. Napjainkban az AIDS demencia prevalenciája 2-5% alatt található (20, 76, 92, 111).

A hazai kohorsz adatai alapján valamely neurokognitív eltérés minden harmadik beteget érint, de súlyos károsodást csupán két (1.7%) betegben találtunk. Ez az adat, egybevetve a nemzetközi eredményekkel, reális és valós arányokat mutat.

5.2. A neurokognitív eltérésekre predisponáló tényezők feltérképezése hazai HIV fertőzöttek körében

Kutatásunk következő szakaszában azt vizsgáltuk, hogy milyen rizikótényezők hajlamosítják a kohorsz betegeit a kognitív és motoros teljesítmény csökkenésére. Ismert, hogy a jelenség háttere komplex, mivel számos virológiai-immunológiai, fizikális és szociális tényező befolyásolhatja a neurokognitív eltérések kialakulását (112, 113). A neurokognitív eltérést mutató és nem mutató csoportokban az alapvető demográfiai karakterisztikák egyensúlyt mutattak, egy paraméter – az iskolázottság – kivételével. A 13-18 évet tanult, tehát főiskolát, vagy egyetemet végzett betegek szignifikánsan kevésbé voltak hajlamosak neurokognitív eltérésre. Itt ismét megjegyzendő, hogy az általunk alkalmazott számítógépes teszt nem kíván meg speciális képzettséget, kiemelkedő intelligenciát, és korhoz és iskolázottsághoz illesztett normacsoport áll rendelkezésre a számítógépes programba implementálva. Egy friss közlemény, HIV fertőzött és nem fertőzött személyek komparatív vizsgálatában az iskolázottsági éveket találta a tünetes HAND rizikó faktorának (OR:1.22, 95%CI: 1.04-1.44, $p=0.016$) (65). Ugyanakkor egy Kaliforniában 113 HIV-fertőzött beteg bevonásával végzett vizsgálatban azt találták, hogy a beteg által megadott iskolázottsági éveknél érzékenyebb és használhatóbb eszköz a standardizált olvasási-értési készség mérése (114). Egy másik kaliforniai munkacsoport 86 beteg vizsgálatával kimutatta, hogy a tünetes HAND-ban szenvedőeknek alacsonyabb a kognitív rezerv-kapacitása ($p=0.03$; 71). Mindezeket egybevetve a jelen megfigyelésből messzemenő következtetéseket aligha lehet levonni. Az eredmény csupán azt a lehetőséget veti fel, hogy a betegek szellemi kapacitásának aktív használata akár egy olyan megelőzési módszer részét képezheti, mely véd a kognitív deficit kialakulásával szemben.

Munkánk eredményei azt mutatják, hogy szignifikánsan nagyobb gyakorisággal jelent meg az érintett csoport kórelőzményében a depressziótól eltérő egyéb pszichiátriai megbetegedés, továbbá eltérés gyakrabban volt észlelhető azoknál a betegeknél, akik kórtörténetében stroke szerepelt. Ezek a tényezők egyrészt mind elősegítő tényezők neurokognitív eltérés kialakulására, így nem meglepő szignifikánsan magasabb gyakoriságuk (39). Egy kanadai kutatócsoport a helyi (Ontario) egészségügyi adatbázis felhasználásával végzett nemrégiben nagy esetszámú epidemiológiai felmérést a HIV-fertőzöttek komorbiditási adatairól, mely azt mutatta, hogy mentális megbetegedés prevalencia aránya jelentősen magasabb volt a nem fertőzöttekhez képest (OR:1.84, 95% CI:1.75-1.95) (16).

Egyéb komorbiditások vonatkozásában a hepatitis C neurokognitív funkciókat negatívan befolyásoló szerepe kohorszunkban nem nyilvánult meg (74, 75). Ez a hazai alacsony prevalenciájú HIV- Hepatitis C koinfekció előfordulással magyarázható. Hasonlóképpen nem jelent meg rizikótényezőként az amerikai kutatók által leírt cerebro- és cardiovascularis kockázatot okozó hyperlipidaemia sem (115). Kutatásunkban a hyperlipidaemia, mint indirekt cardiovascularis károsodást jelző faktor nem bizonyult elég szenzitívnek az érkárosodás kockázati szerepének bemutatására.

Kutatásunk életmódra vonatkozó alvizsgálataiból kitűnik, hogy az aktív drog használat, típustól függetlenül rizikótényezőt jelent a neurokognitív teljesítmény csökkenése tekintetében. Öt eltérést mutató betegünk közül négy cannabis-, míg egy személy kokainhasználó volt. A pszichoaktív szerhasználat HAND-ban játszott kockázati szerepét más kutatások is megerősítik, ugyanakkor nem világos, hogy a szerhasználat független kockázati tényező-e, vagy elősegítő (contributing), esetleg zavaró (confounding) faktorként szerepel (70, 116). Valószínűleg mind a három megállapítás valós. Érdekes, hogy bár egyes kutatások az alkohol és a nikotin használatot is rizikótényezőnek tartják, az általunk vizsgált kohorszban ez nem rajzolódott ki (70).

A HIV fertőzés markereit tekintve érdekes, hogy sem a fertőzöttség-, illetve az antiretrovirális kezelés időtartama, sem a CD4+ T lymphocyták nadir értéke, illetve a vizsgálat idejében mért szintjei között nem találtunk szignifikáns eltéréseket. Kutatásunk pilot szakaszában a vizsgálatkor mért CD4+ sejtszám szignifikánsan alacsonyabb volt neurokognitív eltérést mutató csoportban, mely az esetszám megduplázásánál csupán tendenciává mérséklődött. Ugyanakkor, a 89 fős,

antiretrovirális kezelésben legalább hat hónapja részesülő al csoportot vizsgálva (5. táblázat) is szignifikánsan alacsonyabb volt az érintett csoportban. A CD4 sejtszám kockázati szerepét, különös tekintettel a nadir értékre más, nagy esetszámú (1525 fő) kohorsz vizsgálat is alátámasztja (72). A HIV vírusmennyiség diagnóziskor, terápia elkezdésekor és a vizsgálat idejében nem mutatott különbséget a két csoportban, mely egybevág a korábbi kutatásokban találtakkal (60).

Több kohorsz vizsgálattal ellentétben a kort nem találtuk független rizikó tényezőnek, ugyanakkor az életkor növekedése szignifikánsan korrelált a gyengébb vizuomotoros teljesítményekkel, illetve a reakcióidő motoros komponensével (76). A finom motorikai zavar kialakulását HIV fertőzött, terápia naiv (antiretrovirális terápiában nem részesülő) gyermekekben is igazolták (117). A megfigyelés mindenképpen arra utal, hogy a vírusnak direkt neurotoxikus hatása is van, mely motoros diszfunkcióban nyilvánulhat meg. A kART motoros funkciókat is érintő neuro-toxicitása is sokat kutatott jelenség (94, 118, 119). Mindezek alapján megállapítható, hogy az idő-függő finom motoros működésekben észlelt deficit összetett etiológiájú, de az eltérés kialakulásában - minden valószínűség szerint - mind a vírus direkt hatása, mind pedig a gyógyszer toxicitás szerepet játszik.

5.3. Az antiretrovirális gyógyszerek és a neurokognitív eltérések összefüggéseinek vizsgálata

Az adatok azt mutatják, hogy általánosságban az antiretrovirális terápia alkalmazása védi a központi idegrendszert a HIV direkt, illetve indirekt hatásaitól. A kardinális kérdés, hogy valamely ARV, vagy kombináció jobban védi-e a központi idegrendszert, vagy esetleg jobban károsítja-e azt? Kutatásunk ebben a fejezetében arra kerestük a választ, hogy kohorszunk betegei által szedett különböző antiretrovirális gyógyszerek, illetve kombinációk lehetnek-e hatással a neurokognitív teljesítésre. A betegek demográfiai adatai kiegyenlítettek voltak, egyedül a vizsgálatkor mért CD4+ T lymphocytá értékben észleltünk szignifikáns különbséget. Az alacsony CPE értékkel rendelkező TDF szignifikánsan gyakoribb komponens volt a vizsgálat idejében az érintett csoportban, míg a magas CPE értékű ZDV tendenciaszerűen gyakoribb komponense volt a kombinációnak a kognitív eltérést nem mutató csoportban. A ZDV

előnyös jótékony hatása régóta ismert HIV demencia vonatkozásában (120). A neurokognitív funkciók javítása mellett a ZDV és más magas CPE értékkel rendelkező gyógyszerek perinatálisan fertőzött gyermekek esetén a túlélést is javították (121). Az európai ajánlás nem használja a CPE pontrendszert, de ismeri a „potenciálisan központi idegrendszer-aktív” gyógyszer fogalmát, amely megfelel a magas CPE pontszámmal rendelkező vegyület kategóriájának (10). Egy az Egyesült Államokban végzett kis esetszámú (n=37) kutatásban a magasabb CPE értékkel rendelkező kombinációt szedő betegekben alacsonyabb liquor vírusrészletet találtak, továbbá ezek a személyek jobban teljesítettek neurokognitív vizsgálatokban (122). Egy olasz munkacsoport kutatásában 185 beteget vizsgáltak, és a magasabb CPE ponttal rendelkező betegek itt is jobban teljesítettek neurokognitív tesztek során (123). Napjainkig egyetlen randomizált kontrollált kutatást publikáltak, amely a vegyületek liquor penetrációs képességét és a HAND összefüggéseit vizsgálta (124). KIR-hatékony (zidovudin, emtricitabin, abacavir, lopinavir, nevirapin) és kevésbé KIR-hatékony (lamivudin, tenofovir, darunavir, etravirin) karba a betegeket 1:1 arányban vonták be, az elsődleges végpont a neurokognitív funkciók változása volt. Ám a kutatást 16 hét után, idő előtt be kellett fejezni a lassú betegbevonásra tekintettel. A vizsgálatba ily módon, a tervezett 120 beteg helyett 59 alany került. Az eredmények nem igazolták a KIR-hatékony kombinációk egyértelmű pozitív hatását a neurokognitív funkciókra.

Az általunk vizsgált kohorszban, mind az aktuálisan, mind a kumulatív magasabb CPE érték szignifikánsan jobb neurokognitív teljesítménnyel mutatott összefüggést. Ezek a megfigyelések összhangban állnak más kutatási eredményekkel, véleményekkel (83, 119, 125). Egy kutatócsoport periférián kontrollált, és neurológiai tüneteket produkáló HIV fertőzötteket vizsgált, akiknek liquorában HIV RNS „escape” volt detektálható. A kART optimalizálásával (liquorba jobban bejutó antiretrovirális kombináció alkalmazásával) 9-ből 8 beteg esetében a neurológiai tünetek rendeződtek (45). Más prospektív és nem kontrollált intervenciós kutatások is kimutatták, hogy a liquorba jobban penetráló gyógyszerek hatékonyabb központi idegrendszeri HIV RNS szint csökkenést eredményeznek (89, 90).

Az is igazolt tény, hogy a kombinált antiretrovirális kezelés a HAND súlyos formája (demencia) esetén javulást eredményez (20, 111), ugyanakkor a tünetmentes, vagy

enyhe forma esetén a neurokognitív funkciók javulása nem egyértelmű, és valószínűleg az antiretrovirális kombináció típusától függ (84).

Munkánkból következő másik fontos megfigyelés, hogy a magasabb CPE értékű antiretrovirális vegyületek (ZDV [CPE: 4], EFV [CPE: 3] és LPV/r [CPE: 3]) szignifikáns összefüggést mutattak a rosszabb vizuomotoros és reakcióidő teljesítményekkel. Mindez az antiretrovirális gyógyszerek neurotoxikus hatásait sugallja, melyet számos megfigyelés alátámaszt (62, 89, 92, 94, 118). Egy philadelphiai munkacsoport által közreadott friss közlemény szerint *in vitro* és patkányokban, illetve majmokban *in vivo* is igazolódott a hosszan tartó antiretrovirális vegyület expozíció által (ZDV) eredményezett központi idegrendszeri reaktív szabad gyök felhalmozódás, és neuronális károsodás (93).

Ezen eredmények a neuro-toxicitás jelenségét sugallják, és további támpontot adnak a terápiás ablak fogalmához és használatához. A megközelítés lényege, hogy az agyszövetben csupán alacsony koncentrációt elérő antiretrovirális vegyületek nem gátolják megfelelően a vírus replikációt, direkt sejtpusztító hatást eredményezve, ugyanakkor a magas központi idegrendszeri szintet elérő szerek neuro-toxicitásuk révén fejthetnek ki neuronkárosító hatást (91).

Mindezek eredményeképpen utóbbi időben a minden egyes beteg esetén mérlegelendő, individuális terápiás stratégia szükségessége kezd kirajzolódni, a különböző neurokognitív eltérések megelőzésére, kezelésére (117).

5.4. Nemzetközi együttműködésben a hármas kombinált antiretrovirális terápia és a monoterápia alkalmazása mellett megjelenő liquor- és neurokognitív eltérések vizsgálata

Hasonló jellegű neurokognitív eltérés mintázatot találtunk a tartós proteáz inhibitor monoterápiát, illetve a proteáz inhibitor is tartalmazó hármas terápiát szedő betegeknél. Mind az eltérések súlyossága, mind a liquor biomarkerek hasonló értékeket mutattak az egyes csoportokban. Részletes vizsgálattal a proteáz inhibitor monoterápiában részesülő betegekben nem találtunk különbséget sem a neurokognitív eltérés mintázatában, sem a liquor virális „escape” vonatkozásában. Mindez arra utal, hogy a monoterápiát szedő

betegcsoportban feltételezhetően nem a liquor vírus „escape” tehető elsődlegesen felelőssé a neurokognitív eltérések kialakulásáért (126). Ultraszenzitív assay módszerrel mért reziduális HIV RNS-t a hármas terápiában részesülőknél 50%-ban, míg a monoterápiát szedők körében 71%-ban észleltünk ($p=0.28$). Utóbbi évek közleményeiben liquor reziduális viraemiát 6-40% közöttinek találták különböző detektálási módszerekkel (127-129). A kutatásunkban identifikált magasabb reziduális vírus jelenlét részben az általunk használt ultraérzékeny nested PCR módszerrel, részben pedig a bevont betegpopuláció jellemzőivel magyarázható. Ugyanis betegeink mindegyike neurokognitív károsodást mutatott, míg a korábbi vizsgálatokba neurokognitív eltérést nem mutató betegeket is bevontak. Eredményeink alapján azt a hipotézist fogalmazhatjuk meg, hogy a liquorban detektált reziduális vírusrészlet összefüggésbe hozható a neurokognitív károsodással. Ismert, hogy a vírusnak direkt neurotoxikus hatása van a gp120 glycoprotein, illetve Tat fehérje révén (42, 52). Ugyanakkor megfigyelésünket kontroll csoport hiánya miatt óvatosan kell kezelni (44). A MIND konszenzus jelentés ultraszenzitív assay használatát javasolja azon betegek körében, akik virológiailag szupprimáltak (<50 kópia/mL) és kognitív eltérést mutatnak (43).

Tekintettel arra, hogy a HIV RNS jelenléte, illetve mennyisége önmagában nem direkt prediktora a neurokognitív károsodásnak, több liquor biomarker kombinált vizsgálatával közelíthetjük meg egzaktabb módon a neuronális károsodás mértékét (130).

Kutatásunk liquor biomarker vizsgálatait azt mutatták, hogy nem volt különbség a két csoport immunaktivációra (ADA és $\beta 2$ mikroglobulin), neuronális károsodásra (neuron specifikus enoláz, össz tau protein), illetve demyelinizációra (myelin bázikus protein) utaló biomarker koncentrációi között. Az astrocyta markerként használt S100B nem volt emelkedett sem a hármas kombinációt, sem a monoterápiát szedő betegek körében, jóllehet más kutatások ezt monoterápiát szedő, neurokognitív eltérést nem mutató betegeknél magasabbnak találták (131). Említésre méltó, hogy mind a két csoportban a neuron specifikus enoláz szintje konzekvensen magasabb volt. Ennek a markernek a szerepét eddig nem kutatták a HIV-hez társuló neurokognitív eltérésekkel kapcsolatosan. Kutatásunk korlátaiként említendő a kis esetszám, illetve a biomarker panel vélhetően nem elégséges szenzitivitása. Összefoglalva kimutattuk, hogy a neurokognitív eltérést mutató, periférián kontrollált, antiretrovirális kezelést szedő HIV

fertőzötteknél a neurokognitív eltérések mintázata, a liquor biomarkerek és a HIV vírusedzettség nem függ a szedett antiretrovirális gyógyszerek számától.

5.5.1. Az antiretrovirális gyógyszerek alkalmazása mellett potenciálisan fellépő gyógyszer-interakciók vizsgálata hazai HIV fertőzöttek körében

A vizsgált betegek 27%-nál találtunk potenciális gyógyszer-interakciót, mely magas, de megfelel a közölt adatoknak. Egy kutatócsoport megfigyelése szerint a gyógyszer-gyógyszer interakciók gyakorisága 13%-ról 82%-ra növekszik abban az esetben, ha a beteg nem kettő, hanem hét gyógyszert szed rendszeresen (132). A kohorsz betegek közül minden negyedik beteg több mint három gyógyszert szedett a kART mellett. Egy holland HIV klinikán végzett obszervációs vizsgálat eredménye alapján, az ott kezelt betegek 25%-nál kellett potenciális gyógyszer-gyógyszer interakcióval számolni a helytelen gyógyszerrendelések miatt (133). A potenciális interakciók önmagukban ritkán vezetnek terápiás kudarchoz, de annak kockázatát mindenképpen növelik, így az ilyen kombinációk alkalmazása lehetőség szerint kerülendő. Ezzel szemben a kontraindikált gyógyszerek az esetek legnagyobb részében virológiai kudarchoz, toxicitáshoz, vagy egyéb szövődményhez vezethetnek. Egy amerikai egyesült államokbeli klinikán végzett kutatásban, 209 kórházba felvett beteg 5.2%-a szedett az adott antiretrovirális gyógyszer mellett kontraindikált egyéb gyógyszert (134). Kutatásunkban, kontraindikált gyógyszer szedését 2%-ban észleltük, ugyanakkor célként kell kitűzni, hogy körültekintő gondozással ez az érték 0%-ra csökkenjen. Fontos megemlíteni, hogy gyógyszer-interakciókhoz legnagyobb mértékben a kombináció részeként adott PI és NNRTI csoportba tartozó antiretrovirális vegyületek járultak hozzá. A potenciális, illetve dokumentáltan súlyos interakció lehetősége esetén a betegek 12 hónapos dokumentációjának átvizsgálása alapján a 24 betegből ötnek (21%) jelent meg vírus a szérumban, és három betegnél (12%) a terápia módosítása vált szükségessé.

A kutatás idejében leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek a PI-k és NNRTI-k voltak a kettős NRTI váz mellett, ám az utóbbi három évben egy új hatástani csoport került hazánkban is bevezetésre, melynek hepatikus metabolizációja érdemben nincs, és a cytochrom P450 izoenzimrendszert nem érintik. Az integráz inhibitorok már elsőként

választandó gyógyszerek a naiv betegek kezelésében is, számos előnyös tulajdonságuk, többek között csekély gyógyszer-interakciós profiljuk miatt.

A kART mellett kialakult gyógyszer-gyógyszer interakciós mechanizmusok különösen károsak lehetnek, hiszen kedvezőtlenül befolyásolják az optimális antiretrovirális koncentráció elérését mind a szérumban, mind a liquorban (135). Az antiretrovirális gyógyszer szubterápiás szintje terápiás kudarchoz, adott esetben rezisztens vírus törzsek szelekcijához vezet, végső soron akár az antiretrovirális vegyület elvesztéséhez vezet. Ezzel szemben a túldozírozás a gyógyszer toxikus hatásait erősíti fel, ami szintén a gyógyszer elhagyásához vezethet. A HIV fertőzötteket kezelő klinikus határozott célja, a beteg egészségi állapotának, életminőségének javítása és fenntartása, így célja mindezeknek a folyamatoknak a megelőzése is.

5.5.2. Esetbemutató és megbeszélés

Az 52 éves, kaukázusi férfi HIV fertőzését 1984-ben diagnosztizálták. Kórtörténetét számos opportunistá infektio és malignus betegség komplikálta. Az évek során, nem megfelelő gyógyszereszedési compliance következtében kialakult gyógyszer-rezisztenciák miatt, az antiretrovirális kombinációk ismételt cseréjére és módosítására került sor. A beteg 2012 óta a fent említett kombinált terápiát szedte, amellyel plazma vírus mennyisége határérték alatt volt és CD4+T lymphocytá száma 300/mikroliter szint feletti tartományban mozgott. Ezen kívül epilepszia miatt lamotrigint, levetiracetam antiepileptikumokat, hypertrigliceridaemia miatt gemfibrozilt, reflux miatt pantoprazolt rendszeresen, illetve dermatomycosisa ellen aktuálisan terbinafint szedett. 2012 januárjában snowboard baleset következményként jobb bokatorést szenvedett, emiatt műtétre került sor. A posztoperatív szak eseménymentes volt, az ortopédián direkt Xa inhibitor csoportba tartozó rivaroxaban antikoagulánst (10 mg/die) rendeltek a műtétet követő hat héten át. A HIV specialista jelezte a sebésznek aggályát az új antikoaguláns miatt, de a műtétet végző orvos ragaszkodott az általa rendelt gyógyszerhez. A kezelőorvos a gyógyszer-interakció kockázata miatt rivaroxaban plazma koncentráció meghatározást szervezett, amely nem rutin vizsgálat, és amelyet akkor csak az ország egyetlen intézetében tudtak elvégezni. A rivaroxaban plazma szintje 253 µg/l volt.

Megjegyzendő, hogy a populációs farmakokinetikai analízisek alapján a rivaroxaban napi 10mg szedésénél az átlagos csúcs koncentráció (C_{max}) 125 µg/l. A beteg értesítést kapott, és javaslat alapján a gyógyszer dózisát megfelelte. A beteg ekkor már külföldön volt, így későbbi rivaroxaban plazma koncentráció mérésére nem volt lehetőség. Néhány nap múlva Mexikóból hívta kezelőorvosát gyengeség, lázzal és görcsös hasi panaszokkal kísért hasmenés miatt, mely véressé vált; a három napja alkalmazott ciprofloxacinnal mellét panaszai nem múltak. A HIV specialista a rivaroxaban leállítását, sürgősségi osztályon való vizsgálatokat javasolt. A dehidrált beteg laboratóriumi leletei nem mutattak anaemiát (haemoglobin: 139 g/l, haematocrit: 0.43). A rivaroxaban koncentráció mérésére nem volt lehetőség. Parenterális ion- és folyadékpótlást követően állapota stabilizálódott, gasztrointesztinális vérzése megszűnt. Mikrobiológiai vizsgálatokkal salmonellosis, shigellosis és *Campylobacter jejuni* kóroki szerepét, illetve egyéb vizsgálatokkal coloretális vérzés lehetőségét kizárták. Az események időbelisége, a dokumentáltan emelkedett plazma rivaroxaban koncentráció, illetve a gyógyszerelhagyását követően megszűnő panaszok együttes fennállása támasztja alá a gyógyszer-gyógyszer interakciót, amely emelkedett antikoaguláns koncentrációt, végső soron gasztrointesztinális vérzést eredményezett.

Számos *in vitro* kutatás igazolta, hogy a proteáz inhibitorok, különösen a ritonavir a CYP3A4 enzim erős inhibitora, emellett feltételezhetően gátolja a CYP2J2 enzimet is (136-138). Így együttes adás esetén az ezen az enzimrendszeren metabolizálódó egyéb gyógyszereknek lebomlása csökken. Ez történik a rivaroxabannal is, amely 60%-ban metabolizálódik hepatikus úton az említett enzimrendszeren, és 40%-ban ürül ki változatlan formában a vizelettel (139). A renális ürülés a P-glycoprotein (P-gp) és az úgynevezett „breast cancer resistant protein” (BRCP) transzportereken történik (140). Érdekes, hogy valószínűsíthetően a ritonavir az említett két vesetranszporter inhibitora is, így a proteáz inhibitor lényegében mindkét eliminációs utat befolyásolta. Egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban ritonavir és rivaroxaban együttes adása az utóbbi csúcskoncentrációját 55%-al emelte (139). Mindezek a farmakokinetikai megfigyelések összhangban vannak, a betegünkénél mért emelkedett rivaroxaban koncentrációval. A gyógyszer-gyógyszer interakciós összefüggések komplexitását jól mutatja, hogy betegünk a kombinációs terápia részeként etravirint is szedett, amely a CYP3A4 és a P-

gp gyenge induktora (141). Ennek ellenére ez a kölcsönhatás nem mérsékelte a gyógyszer-gyógyszer interakció nagyságát.

Az antiretrovirális vegyületek közül leginkább a proteáz inhibitorok és a non-nukleozid reverz-transzkriptáz inhibitorok hajlamosak gyógyszer-interakciókra, a cytochrom P450 enzimrendszeren kifejtett inhibitoros és induktív hatásuk miatt. Így azon betegek számára, akik a jelzett enzimrendszeren metabolizálódó gyógyszereket – így például bizonyos antikoagulánsokat – szednek, a megfelelő antiretrovirális gyógyszer kiválasztása elengedhetetlen. Munkánkban külön felhívtuk rá a figyelmet, hogy az újabb antikoagulánsok, mint a rivaroxaban, vagy apixaban a CYP450 enzimrendszeren metabolizálódva potenciális interakciót eredményezhetnek, jóllehet alvadásgátló hatásuk rutinszerű módszerekkel nem mérhető. Éppen ezért, amennyiben mindenképpen PI, vagy NNRTI komponensű kombináció szükséges egy adott betegnél, inkább javasolt a cytochrom rendszeren metabolizálódó K vitamin antagonisták alkalmazása. Ezeket ugyan individuálisan kell beállítani, ugyanakkor antikoaguláns hatásuk az „international normalised ratio” (INR) használatával biztonságosan mérhető (142, 143). A heparin típusú antikoagulánsok hasonlóképpen biztonságosan adhatóak antiretrovirális gyógyszerekkel. A fix dózisú új antikoagulánsok, monitorozás nélkül alkalmazhatóak, így a gyógyszer-gyógyszerinterakció nem derül ki, vagy csak későn, klinikai tünetek esetén. A 10. ábrán tüntettük fel a leggyakrabban alkalmazott új és hagyományos antikoagulánsok és antiretrovirális vegyületek gyógyszer-interakciós összefüggéseit. Összegzésként elmondható, hogy a gyógyszer-interakció miatt emelkedett antikoaguláns vérszint és a potenciális vérzéses szövődmények gondos gyógyszerbeállítással megelőzhetőek.

A megelőzésben segít, ha a betegnél és a gyógyszerrendelési szoftverben rendelkezésre áll a rendszeresen és átmenetileg szedett gyógyszerek listája, amelyet minden egyes gyógyszerfelírásnál revideál a kezelő orvos. Továbbá nagyon hasznos és alkalmazandó, a gyógyszerrendelési szoftver saját, potenciális gyógyszer-gyógyszer interakciót jelző figyelmeztető programja is. Végző soron ajánlandó, mint az egyik legszélesebb körben, díjmentesen elérhető (egyéb szakterületek orvosai és betegek számára is), állandóan frissített gyógyszer-gyógyszerinterakciós adatbázis a www.hiv-druginteractions.org, mely a HIV fertőzött betegek ellátásában szerepet vállaló orvosok, mindennapos

információs segédlete. A honlap a Liverpooli Egyetem HIV Farmakológiai Csoportja által rendszerezett adatgyűjtemény, melynek célja, hogy egy megbízható, evidenciákon alapuló gyógyszer-gyógyszer interakciós információs platformot biztosítson a szakembereknek és érdeklődőknek.

Anti-coagulant, Anti-platelet and Fibrinolytic	Atazanavir	Darunavir	Lopinavir	Ritonavir	Efavirenz	Nevirapine	Rilpivirine
Acenocoumarol	□	□	□	□	□	□	◇
Heparin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Rivaroxaban	●	●	●	●	□	□	◇
Warfarin	□	□	□	□	□	□	◇

Anti-coagulant, Anti-platelet and Fibrinolytic	Abacavir	Emtricitabine (FTC)	Lamivudine (3TC)	Tenofovir	Zidovudine (AZT/ZDV)	Dolutegravir	Raltegravir
Acenocoumarol	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Heparin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Rivaroxaban	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Warfarin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇

◇ / ◇	klinikailag jelentős gyógyszer-interakció nem várt
□ / □	potenciális gyógyszer-interakció – szoros monitorozás javasolt, gyógyszer dózis, vagy adagolás gyakoriságára vonatkozó esetleges változtatások lehetségesek
● / ●	a gyógyszerek együttes alkalmazása hangsúlyozottan kontraindikált

10. ábra. A leggyakrabban használt hagyományos és új antikoagulánsok és antiretrovirális vegyületek egyszerűsített, aktualizált gyógyszer-interakciós összefüggései (www.hiv-druginteractions.org)

6. KÖVETKEZTETÉSEK

Kutatásaimban munkatársaimmal a HIV fertőzött betegek gondozásának aktuális interdiszciplináris kihívásait, a kognitív-motoros eltéréseket és a gyógyszer-interakciókat vizsgáltuk.

1. Kutatásunk alapján a HIV fertőzöttek neurokognitív eltérése a vizsgált betegek közel egyharmadánál (32.7%) volt kimutatható, mely megfelel egyéb fejlett országokban közölt adatoknak. Tudomásunk szerint közép-európai országból származó prevalenciára vonatkozó adatot elsőként közöltünk. A HIV demencia ma már hazánkban is ritka, de előforduló kórkép.

2. Kutatási eredményeink alapján aktív droghasználat, korábbi stroke, pszichiátriai megbetegedés, a vizsgálat idejében mért alacsonyabb CD4+ T sejtszám és alacsonyabb iskolázottsági szint a neurokognitív eltérés kialakulására hajlamosítottak. A különböző típusú neurokognitív eltérések közül a vizuo-spaciális memória zavara és a finom motorikai zavar volt a legnagyobb gyakorisággal észlelt entitás.

3. A hazai neurokognitív kohorsz adatain végzett kutatásunkban igazoltuk, hogy aktuális vagy kumulatív magas CPE értékű antiretrovirális kombináció protektív hatású neurokognitív eltérések vonatkozásában ($p=0.03$). Ugyanakkor, a jó liquor penetrációs hatékonyságú antiretrovirális gyógyszereket szedő (ZDV, EFV, LPV/r) betegek körében nagyobb gyakorisággal észleltünk finom motorikai zavart. Mindez a terápiás ablak hipotézisét erősíti.

4. A spanyol munkacsoporttal végzett közös kutatásunkban igazoltuk, hogy amennyiben a plazmában virológiailag szupprimált betegnél neurokognitív eltérés alakul ki (akár hármas kombináció, akár proteáz inhibitor monoterápia mellett), az eltérés súlyossága, a biomarkerek koncentrációi, vagy a liquorban megjelenő reziduális viraemia a beteg által szedett antiretrovirális vegyületek számával nincs összefüggésben.

5. Keresztmetszeti vizsgálatban kimutattuk, hogy az általunk vizsgált kohorszban a potenciális gyógyszer-interakciók száma minden negyedik betegnél előfordult, míg

ritkán súlyos interakció is megjelent. Klinikai eset kapcsán közöltük elsőként a darunavir/ritonavir és a rivaroxaban gyógyszer-gyógyszer interakcióját. Az antiretrovirális gyógyszerek közül különösen a proteáz inhibitorok és egyéb, a cytochrom P450 enzimrendszer segítségével metabolizálódó gyógyszerek potenciális interakcióira nagy figyelmet kell fordítani, a szövődmények megelőzése érdekében.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

A 2000-es évek második évtizedében a HIV fertőzöttek infektológiai gondozásának kihívásai a korábbiakhoz képest más súlypontokra helyeződtek át. Megnövekedett élettartam, a komorbiditások magasabb aránya figyelhető meg, és ezzel arányosan a szedett gyógyszerek mennyisége is nő. A betegek felét-harmadát érintő központi idegrendszeri problémák etiológiája összetett, és spektruma a korábbiakhoz képest megváltozott. Az antiretrovirális készítmények és a központi idegrendszer vonatkozásában a cél a megfelelő szöveti koncentráció elérése, amely vírusgátló hatást kifejti, de neurotoxikus mellékhatást minél kevésbé eredményez. Az antiretrovirális gyógyszerek alkalmazásánál a potenciális gyógyszer interakciók figyelembevétele a hatékonyság megőrzése és a komplikációk megelőzése szempontjából nélkülözhetetlen.

Célkitűzések: 1. A neurokognitív eltérések prevalenciájának és megoszlásának meghatározása a hazai HIV fertőzöttek körében. 2. A neurokognitív eltérésekre predisponáló tényezők feltérképezése. 3. Az antiretrovirális gyógyszerek és a neurokognitív eltérések összefüggéseinek vizsgálata. 4. A hármas kombinált antiretrovirális terápia és a monoterápia alkalmazása mellett megjelenő liquor- és neurokognitív eltérések vizsgálata nemzetközi együttműködésben. 5. Az antiretrovirális gyógyszerek alkalmazása mellett potenciálisan fellépő gyógyszer-interakciók vizsgálata a hazai HIV fertőzöttek körében és egy eset bemutatása.

Eredmények: 1. A HIV fertőzöttek neurokognitív eltérése a vizsgált betegek közel egyharmadánál (32.7%) volt kimutatható. Enyhe és tünetmentes eltérések felelősek az esetek 31%-áért. 2. Aktív droghasználat, korábbi stroke, pszichiátriai megbetegedés, a vizsgálat idejében mért alacsonyabb CD4 sejtszám és alacsonyabb iskolázottsági szint a neurokognitív eltérés kialakulására hajlamosítottak. 3. Magasabb CPE értékű antiretrovirális kombináció protektív hatású neurokognitív eltérések vonatkozásában ($p=0.03$). 4. Nemzetközi együttműködésben igazoltuk, hogy a proteáz inhibitor monoterápiában részesülő, neurokognitív tüneteket mutató virológiailag szupprimált betegeknél a liquor biomarkerek és a HIV RNS jelenléte nem különbözik a hármas terápiát szedő betegektől. 5. A kohorsz minden negyedik betegénél észleltünk potenciális gyógyszer-interakciót, három betegnél fordult elő terápiás kudarc. Elsőként közöltünk proteáz inhibitor tartalmazó kombináció mellett alkalmazott direkt hatású Xa faktor inhibitor által okozott vérzéses szövődményt.

8. SUMMARY

In the second decade of 2000s challenges in the medical management of HIV infected persons tend to change. Effective and safe antiretroviral medicines are available, consequently, average life expectancy of HIV reached that of uninfected persons. Comorbidities are, however, still more frequent among HIV infected persons resulting in an increased need for additional medication. Central nervous system involvement is present in 30 to 50 percent of patients with a complex etiology and an altered scope. Key issue in management of neurocognitive disorders is reaching optimal tissue concentration in brain sufficient to control HIV replication, but avoiding potential neurotoxic effect. When using antiretrovirals one should necessarily take into consideration drug interactions to maintain efficacy and prevent complications.

Objectives: 1. To identify prevalence and forms of neurocognitive disorders among Hungarian HIV infected patients. 2. To study risk factors among Hungarian HIV infected patients. 3. To assess correlations between antiretroviral use and neurocognitive impairment. 4. To investigate cerebrospinal fluid biomarker and neurocognitive pattern differences in triple antiviral therapy versus protease inhibitor monotherapy in international cooperation. 5. To study potential drug-drug interactions among Hungarian HIV infected patients and report a case.

Results: 1. In about one-third (32.7%) of included patients a neurocognitive disorder was detected. Mild and asymptomatic cases accounted for 31%. 2. Active drug consumption, a history of stroke, psychiatric diseases and lower CD4+ T lymphocyte count as well as lower level of education were risk factors for developing neurocognitive disorders. 3. Antiretrovirals with higher CPE scores proved to be protective against neurocognitive disorder ($p=0.03$). Fine motor skill deficit was more common in patients receiving antiretrovirals with higher CPE score. 4. In international cooperation we have described that biomarkers and presence of HIV RNA in the cerebrospinal fluid did not differ in triple antiretroviral combination versus protease inhibitor monotherapy in virologically controlled patients with neurocognitive impairment. 5. Potential drug-drug interactions were found in as many as one in four patients (27%), and we identified three cases of therapeutic failure. We were the first to report a drug interaction of a protease inhibitor containing regimen and direct factor Xa inhibitor resulting in complication.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. (1983) Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220: 868-71
2. Centers for Disease Control and Prevention: Update on immunodeficiency syndrome (AIDS)—United States. (1985) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 34:245-48
3. Centers for Disease Control and Prevention: Update on acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)—United States. (1982) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 31:507-14
4. Tseng A, Seet J, Phillips EJ. (2015) The evolution of three decades of antiretroviral therapy: challenges, triumphs and the promise of the future. *Br J Clin Pharmacol*, 79:182-94
5. Yazdanpanah Y, Sissoko D, Egger M, Mouton Y, Zwahlen M, Chêne G. (2004) Clinical efficacy of antiretroviral combination therapy based on protease inhibitors or non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: indirect comparison of controlled trials. *BMJ*, 328(7434):249
6. Deeks SG, Smith M, Holodniy M, Kahn JO. (1997) HIV-1 protease inhibitors. A review for clinicians. *JAMA*, 277:145-53
7. Szlávik J, Bánhegyi D, Lakatos B. Antiretrovirális kezelés és az opportunista betegségek primer és szekunder profilaxisa HIV-fertőzött felnőtteknél. Hazai módszertani levél 2015, Budapest. Internetes elérhetőség regisztrációt követően: http://informed.hu/szakmai_oldalak/modszertani_levelek/hiv-aids-betegek-diagnosztikus-es-terapias-protokollja-2015-december-203978.html.
8. Taylor BS, Shalev N, Wilkin TJ. (2014) CROI 2014: Advances in antiretroviral therapy. *Top Antivir Med*, 22:616-31
9. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. (1998) Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency infection. *N Engl J Med*, 338:853–60

10. EACS GUIDELINE 2016: http://www.eacsociety.org/files/2015_eacsguidelines_8_0-english_rev-20160124.pdf
11. Apostolova N, Blas-García A, Esplugues JV. (2011) Mitochondrial interference by anti-HIV drugs: mechanisms beyond Pol- γ inhibition. *Trends Pharmacol Sci*, 32:715-25
12. Volberding PA, Deeks SG. (2010) Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet*, 376:49-62
13. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. (2008) Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*, 372:293-9
14. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, Burchell AN, Cohen M, Gebo KA, Gill MJ, Justice A, Kirk G, Klein MB, Korthuis PT, Martin J, Napravnik S, Rourke SB, Sterling TR, Silverberg MJ, Deeks S, Jacobson LP, Bosch RJ, Kitahata MM, Goedert JJ, Moore R, Gange SJ; North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA. (2013) Closing the Gap: Increases in Life Expectancy among Treated HIV-Positive Individuals in the United States and Canada. *PLoS ONE*, 18;8(12):e81355
15. Greene M, Justice AC, Lampiris HW, Valcour V. (2013) Management of human immunodeficiency virus infection in advanced age. *JAMA*, 309:1397-405
16. Kendall CE, Wong J, Taljaard M, Glazier RH, Hogg W, Younger J, Manuel DG. (2014) A cross-sectional, population-based study measuring comorbidity among people living with HIV in Ontario. *BMC Public Health*, 14:161
17. Hoffman C. Introduction. In: *Hivbook 2011*. Edited by Hoffmann C, Rockstroh J. Medizin Fokus Verlag, Hamburg, 2011:6-10
18. Maagaard A, Kvale D. (2009) Mitochondrial toxicity in HIV-infected patients both off and on antiretroviral treatment: a continuum or distinct underlying mechanisms? *J Antimicrob Chemother*, 64:901-9
19. Srinivasa S, Grinspoon SK. (2014) Metabolic and body composition effects of newer antiretrovirals in HIV-infected patients. *Eur J Endocrinol*, 170:R185-202

20. Bernardino JI, Antela A. (2015) Efficacy of dolutegravir in treatment-naïve patients. The SPRING-1, SPRING-2, SINGLE and FLAMINGO trials. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 33 Suppl 1:14-9
21. Sacktor N, McDermott MP, Marder K, Schifitto G, Selnes OA, McArthur JC, Stern Y, Albert S, Palumbo D, Kieburtz K, De Marcaida JA, Cohen B, Epstein L. (2002) HIV-associated cognitive impairment before and after the advent of combination therapy. *J Neurovirol*, 8:136-42
22. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, McCutchan JA, Letendre SL, Leblanc S, Corkran SH, Duarte NA, Clifford DB, Woods SP, Collier AC, Marra CM, Morgello S, Mindt MR, Taylor MJ, Marcotte TD, Atkinson JH, Wolfson T, Gelman BB, McArthur JC, Simpson DM, Abramson I, Gamst A, Fennema-Notestine C, Jernigan TL, Wong J, Grant I. (2011) HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol*, 17:3–16
23. Kranick SM, Nath A. (2012) Neurologic complications of HIV-1 infection and its treatment in the era of antiretroviral therapy. *Continuum (Minneapolis)*, 18:1319-37.
24. McArthur JC, Brew BJ, Nath A. (2005) Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol*. 4:543-55
25. Seden K, Back D, Khoo S. (2009) Antiretroviral drug interactions: often unrecognized, frequently unavoidable, sometimes unmanageable. *J Antimicrob Chemother*, 64:5-8
26. Barnes DM. (1986) AIDS-related brain damage unexplained. *Science*, 232:1091-3
27. Shaw GM, Harper ME, Hahn BH, Epstein LG, Gajdusek DC, Price RW, Navia BA, Petito CK, O'Hara CJ, Groopman JE. (1985) HTLV-III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy. *Science*, 227:177-82
28. McArthur JC, Steiner J, Sacktor N, Nath A. (2010) Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders: Mind the gap. *Ann Neurol*, 67:699-714
29. Grant I, Atkinson JH, Hesselink JR, Kennedy CJ, Richman DD, Spector SA, McCutchan JA. (1987) Evidence for early central nervous system involvement in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and other human immunodeficiency

virus (HIV) infections. Studies with neuropsychologic testing and magnetic resonance imaging. *Ann Intern Med*, 107:828-36

30. Tan IL, Smith BR, von Geldern G, Mateen FJ, McArthur JC. (2012) HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *Lancet Neurol*, 11:605-17

31. Mamidi A, DeSimone JA, Pomerantz RJ. (2002) Central nervous system infections in individuals with HIV-1 infection. *J Neurovirol*, 8:158-67

32. Arribas JR, Clifford DB, Fichtenbaum CJ, Roberts RL, Powderly WG, Storch GA. (1995) Detection of Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid for diagnosis of AIDS-related central nervous system lymphoma. *J Clin Microbiol*, 33:1580-3

33. Martinella A, Lanzafame M, Bonometti MA, Gajofatto A, Concia E, Vento S, Monaco S, Ferrari S. (2015) Neurological complications of HIV infection in pre-KART and KART era: a retrospective study. *J Neurol*, 262:1317-27

34. Wright K. (1986) AIDS therapy. First tentative signs of therapeutic promise. *Nature*, 323:283

35. Stephenson J. (1997) The art of 'KART': researchers probe the potential and limits of aggressive HIV treatments. *JAMA*, 277:614-6

36. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, Kowalska JD, de Wit S, Law M, el Sadr W, Kirk O, Friis-Moller N, Monforte Ad, Phillips AN, Sabin CA, Lundgren JD. (2014) Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration.; D:A:D Study Group. *Lancet*, 384:241-8

37. Trujillo JR, Jaramillo-Rangel G, Ortega-Martinez M, Penalva de Oliveira AC, Vidal JE, Bryant J, Gallo RC. (2005) International NeuroAIDS: prospects of HIV-1 associated neurological complications. *Cell Res*, 15:962-9

38. Silva MM. (2012) Neurologic complications of HIV in the KART era: where are we? *Braz J Infect Dis*, 16:373-8

39. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr, Woods SP, Ake C, Vaida F, Ellis RJ, Letendre SL, Marcotte TD, Atkinson JH, Rivera-Mindt M, Vigil OR, Taylor MJ, Collier AC, Marra CM, Gelman BB, McArthur JC, Morgello S, Simpson DM,

McCutchan JA, Abramson I, Gamst A, Fennema-Notestine C, Jernigan TL, Wong J, Grant I; CHARTER Group. (2010) HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*, 75:2087-96

40. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, Clifford DB, Cinque P, Epstein LG, Goodkin K, Gisslen M, Grant I, Heaton RK, Joseph J, Marder K, Marra CM, McArthur JC, Nunn M, Price RW, Pulliam L, Robertson KR, Sacktor N, Valcour V, Wojna VE. (2007) Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, 69:1789-99

41. Letendre S. (2011) Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Top Antivir Med*, 19:137-42

42. Edén A, Fuchs D, Hagberg L, Nilsson S, Spudich S, Svennerholm B, Price RW, Gisslén M. (2010) HIV-1 viral escape in cerebrospinal fluid of subjects on suppressive antiretroviral treatment. *J Infect Dis*, 202:1819-25

43. Rao VR, Ruiz AP, Prasad VR. (2014) Viral and cellular factors underlying neuropathogenesis in HIV associated neurocognitive disorders (HAND). *AIDS Res Ther*, 11:13

44. Mind Exchange Working Group. (2013) Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program. *Clin Infect Dis*, 56:1004-17

45. Nightingale S, Winston A, Letendre S, Michael BD, McArthur JC, Khoo S, Solomon T. (2014) Controversies in HIV-associated neurocognitive disorders. *Lancet Neurol*, 13:1139-51

46. Peluso MJ, Ferretti F, Peterson J, Lee E, Fuchs D, Boschini A, Gisslén M, Angoff N, Price RW, Cinque P, Spudich S. (2012) Cerebrospinal fluid HIV escape associated with progressive neurologic dysfunction in patients on antiretroviral therapy with well controlled plasma viral load. *AIDS*, 26:1765-74

47. Pilcher CD, Shugars DC, Fiscus SA, Miller WC, Menezes P, Giner J, Dean B, Robertson K, Hart CE, Lennox JL, Eron JJ Jr, Hicks CB. (2001) HIV in body fluids during primary HIV infection: implications for pathogenesis, treatment and public health. *AIDS*, 15:837-45

- 48.** Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N, Marovich M, Lerdlum S, Suttichom D, Suwanwela NC, Jagodzinski L, Michael N, Spudich S, van Griensven F, de Souza M, Kim J, Ananworanich J; RV254/SEARCH 010 Study Group. (2012) Central nervous system viral invasion and inflammation during acute HIV infection. *J Infect Dis*, 206:275–82
- 49.** Resnick L, Berger JR, Shapshak P, Tourtellotte WW. (1988) Early penetration of the blood–brain-barrier by HIV. *Neurology*, 38:9–14
- 50.** Nottet HS, Persidsky Y, Sasseville VG, Nukuna AN, Bock P, Zhai QH, Sharer LR, McComb RD, Swindells S, Soderland C, Gendelman HE. (1996) Mechanisms for the transendothelial migration of HIV-1-infected monocytes into brain. *J Immunol*, 156:1284–95
- 51.** Lannuzel A, Lledo PM, Lamghitnia HO, Vincent JD, Tardieu M. (1995) HIV-1 envelope proteins gp120 and gp160 potentiate NMDA-induced $[Ca^{2+}]_i$ increase, alter $[Ca^{2+}]_i$ homeostasis and induce neurotoxicity in human embryonic neurons. *Eur J Neurosci*, 7:2285–93
- 52.** Kaul M, Lipton SA. (1999) Chemokines and activated macrophages in HIV gp120-induced neuronal apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96:8212–16
- 53.** Nath A, Psooy K, Martin C, Knudsen B, Magnuson DS, Haughey N, Geiger JD. (1996) Identification of a human immunodeficiency virus type 1 Tat epitope that is neuroexcitatory and neurotoxic. *J Virol*, 70:1475–80
- 54.** Garvey LJ, Pavese N, Politis M, Ramlackhansingh A, Brooks DJ, Taylor- Robinson SD, Winston A. (2014) Increased microglia activation in neurologically asymptomatic HIV-infected patients receiving effective ART. *AIDS*, 28:67–72.
- 55.** Wang Z, Trillo-Pazos G, Kim SY, Canki M, Morgello S, Sharer LR, Gelbard HA, Su ZZ, Kang DC, Brooks AI, Fisher PB, Volsky DJ. (2004) Effects of human immunodeficiency virus type 1 on astrocyte gene expression and function: potential role in neuropathogenesis. *J Neurovirol*, 10(Suppl 1):25–32
- 56.** Shapshak P, Kanguane P, Fujimura RK, Commins D, Chiappelli F, Singer E, Levine AJ, Minagar A, Novembre FJ, Somboonwit C, Nath A, Sinnott JT. (2011) Editorial neuroAIDS review. *AIDS*, 25:123-41

57. Price RW. (1996) Neurological complications of HIV infection. *Lancet*, 348:445-52.
58. Gildenberg PL, Gathe JC Jr, Kim JH. Stereotactic biopsy of cerebral lesions in AIDS. *Clin Infect Dis*. 2000;30(3):491-9
59. Heaton RK, Grant I, Butters N, White DA, Kirson D, Atkinson JH, McCutchan JA, Taylor MJ, Kelly MD, Ellis RJ. (1995) The HNRC 500-neuropsychology of HIV infection at different disease stages. HIV Neurobehavioral Research Center. *J Int Neuropsychol Soc*, 1:231-51
60. Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, Wu K, Bosch RJ, Wu J, McArthur JC, Collier AC, Evans SR, Ellis RJ. (2007) The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the KART era. *AIDS*, 21:1915-21
61. Pérez-Valero I, González-Baeza A, Estébanez M, Montes-Ramírez ML, Bayón C, Pulido F, Bernardino JI, Zamora FX, Monge S, Gaya F, Lagarde M, Rubio R, Hernando A, Arnalich F, Arribas JR. (2013) Neurocognitive impairment in patients treated with protease inhibitor monotherapy or triple drug antiretroviral therapy. *PLoS One*, 25;8:e69493
62. Marra CM, Zhao Y, Clifford DB, Letendre S, Evans S, Henry K, Ellis RJ, Rodriguez B, Coombs RW, Schifitto G, McArthur JC, Robertson K; AIDS Clinical Trials Group 736 Study Team. (2009) Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS*, 23:1359-66
63. Cysique LA, Bain MP, Brew BJ, Murray JM. (2011) The burden of HIV-associated neurocognitive impairment in Australia and its estimates for the future. *Sex Health*, 8:541-50
64. Yakasai AM, Gudaji MI, Muhammad H, Ibrahim A, Owolabi LF, Ibrahim DA, Babashani M, Mijinyawa MS, Borodo MM, Ogun AS, Habib AG. (2015) Prevalence and Correlates of HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HAND) in Northwestern Nigeria. *Neurol Res Int*, 486960
65. Kanmogne GD, Kuate CT, Cysique LA, Fonsah JY, Eta S, Doh R, Njamnshi DM, Nchindap E, Franklin DR, Ellis RJ, McCutchan JA, Binam F, Mbanya D, Heaton RK, Njamnshi AK. (2010) HIV-associated neurocognitive disorders in sub-Saharan Africa: a pilot study in Cameroon. *BMC Neurology*, 10:60

66. de Almeida SM, Ribeiro CE, de Pereira AP, Badiee J, Cherner M, Smith D, Maich I, Raboni SM, Rotta I, Barbosa FJ, Heaton RK, Umlauf A, Ellis RJ. (2013) Neurocognitive impairment in HIV-1 clade C- versus B-infected individuals in Southern Brazil. *J Neurovirol*, 19:550-6
67. Robertson K, Liner J, Heaton R. (2009) Neuropsychological Assessment of HIV-Infected Populations in International Settings. *Neuropsychol Rev*, 19:232-49
68. Gisslén M, Price RW, Nilsson S. (2011) The definition of HIV-associated neurocognitive disorders: are we overestimating the real prevalence? *BMC Infect Dis*, 11:356
69. Bonnet F, Amieva H, Marquant F, Bernard C, Bruyand M, Dauchy FA, Mercié P, Greib C, Richert L, Neau D, Catheline G, Dehail P, Dabis F, Morlat P, Dartigues JF, Chêne G; S CO3 Aquitaine Cohort. (2013) Cognitive disorders in HIV-infected patients: are they HIV-related? *AIDS*, 27:391-400
70. Durvasula RS, Hinkin CH. (2006) Neuropsychological Dysfunction among HIV Infected Drug Abusers. *Am J Infect Dis*, 2:67-73
71. Morgan EE, Woods SP, Smith C, Weber E, Scott JC, Grant I; HIV Neurobehavioral Research Program (HNRP) Group. (2012) Lower cognitive reserve among individuals with syndromic HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). *AIDS Behav*, 16:2279-85
72. Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, Letendre S, Heaton RK, Clifford D, Collier AC, Gelman B, McArthur J, Morgello S, McCutchan JA, Grant I; CHARTER Group. (2011) CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*, 25:1747-51
73. Sacktor N, Nakasujja N, Skolasky RL, Rezapour M, Robertson K, Musisi S, Katabira E, Ronald A, Clifford DB, Laeyendecker O, Quinn TC. (2009) HIV subtype D is associated with dementia, compared with subtype A, in immunosuppressed individuals at risk of cognitive impairment in Kampala, Uganda. *Clin Infect Dis*, 49:780-6
74. Ryan EL, Morgello S, Isaacs K, Naseer M, Gerits P. (2004) Manhattan HIV Brain Bank. Neuropsychiatric impact of hepatitis C on advanced HIV. *Neurology*, 62:957-62

- 75.** Ciccarelli N, Fabbiani M, Grima P, Falasca K, Tana M, Baldonero E, Colafigli M, Silveri MC, Vecchiet J, Cauda R, Di Giambenedetto S. (2013) Comparison of cognitive performance in HIV or HCV mono-infected and HIV-HCV co-infected patients. *Infection*, 41:1103-9
- 76.** Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, Watters M, Poff P, Selnes OA, Grove J, Liu Y, Abdul-Majid KB, Gartner S, Sacktor N. (2004) Age, apolipoprotein E4, and the risk of HIV dementia: the Hawaii Aging with HIV Cohort. *J Neuroimmunol*, 157:197-202
- 77.** Seignyn JJ, Albert SM, McDermott MP, Schifitto G, McArthur JC, Sacktor N, Conant K, Selnes OA, Stern Y, McClernon DR, Palumbo D, Kiebertz K, Riggs G, Cohen B, Marder K, Epstein LG. (2007) An evaluation of neurocognitive status and markers of immune activation as predictors of time to death in advanced HIV infection. *Arch Neurol*, 64:97-102
- 78.** Vivithanaporn P, Heo G, Gamble J, Krentz HB, Hoke A, Gill MJ, Power C. (2010) Neurologic disease burden in treated HIV/AIDS predicts survival: a population-based study. *Neurology*. 75:1150-8
- 79.** Heaton RK, Marcotte TD, Mindt MR, Sadek J, Moore DJ, Bentley H, McCutchan JA, Reicks C, Grant I; HNRC Group. (2004) The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. *J Int Neuropsychol Soc*, 10:317-31
- 80.** Heaton RK, Velin RA, McCutchan JA, Gulevich SJ, Atkinson JH, Wallace MR, Godfrey HP, Kirson DA, Grant I. (1994) Neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infection: implications for employment. HNRC Group. HIV Neurobehavioral Research Center. *Psychosom Med*, 56:8-17
- 81.** Woods SP, Moran LM, Carey CL, Dawson MS, Iudicello JE, Gibson S, Grant I, Atkinson JH. (2008) HIV Neurobehavioral Research Center Group. Prospective memory in HIV infection: is "remembering to remember" a unique predictor of self-reported medication management? *Arch Clin Neuropsychol*, 23:257-70
- 82.** Hinkin CH, Castellon SA, Durvasula RS, Hardy DJ, Lam MN, Mason KI, Thrasher D, Goetz MB, Stefaniak M. (2002) Medication adherence among HIV+ adults: effects of cognitive dysfunction and regimen complexity. *Neurology*, 59:1944-50

- 83.** Price RW, Spudich S. (2008) Antiretroviral therapy and central nervous system HIV type 1 infection. *J Infect Dis*, 197(Suppl 3):S294-306
- 84.** Meeker RB, Asahchop E, Power C. (2014) The brain and HAART: collaborative and combative connections. *Curr Opin HIV AIDS*, 9:579-84
- 85.** Urquhart BL, Kim RB. (2009) Blood-brain barrier transporters and response to CNS-active drugs. *Eur J Clin Pharmacol*, 65:1063-70
- 86.** Marzolini C, Mueller R, Li-Blatter X, Battegay M, Seelig A. (2013) The brain entry of HIV-1 protease inhibitors is facilitated when used in combination. *Mol Pharm*, 10:2340-9
- 87.** Harrington PR, Haas DW, Ritola K, Swanstrom R. (2005) Compartmentalized human immunodeficiency virus type 1 present in cerebrospinal fluid is produced by short-lived cells. *J Virol*, 79:7959-66
- 88.** Canestri A, Lescure FX, Jaureguiberry S, Moulignier A, Amiel C, Marcelin AG, Peytavin G, Tubiana R, Pialoux G, Katlama C. (2010) Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 50:773-8
- 89.** Smurzynski M, Wu K, Letendre S, Robertson K, Bosch RJ, Clifford DB, Evans S, Collier AC, Taylor M, Ellis R. (2011) Effects of central nervous system antiretroviral penetration on cognitive functioning in the ALLRT cohort. *AIDS*, 25:357-65
- 90.** Giancola ML, Lorenzini P, Cingolani A, Baldini F, Bossolasco S, Bini T, Monno L, Picchi G, d'Arminio Monforte A, Cinque P, Tozzi V, Antinori A. (2012) Virological Response in Cerebrospinal Fluid to Antiretroviral Therapy in a Large Italian Cohort of HIV-Infected Patients with Neurological Disorders. *AIDS Res Treat*, 2012:708456
- 91.** Letendre SL, Ellis RJ, Ances BM, McCutchan JA. (2010) Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Top HIV Med*, 18:45-55
- 92.** Underwood J, Robertson KR, Winston A. (2015) Could antiretroviral neurotoxicity play a role in the pathogenesis of cognitive impairment in treated HIV disease? *AIDS*, 29:253-61

- 93.** Akay C, Cooper M, Odeleye A, Jensen BK, White MG, Vassoler F, Gannon PJ, Mankowski J, Dorsey JL, Buch AM, Cross SA, Cook DR, Peña MM, Andersen ES, Christofidou-Solomidou M, Lindl KA, Zink MC, Clements J, Pierce RC, Kolson DL, Jordan-Sciutto KL. (2014) Antiretroviral drugs induce oxidative stress and neuronal damage in the central nervous system. *J Neurovirol*, 20:39-53
- 94.** Robertson K, Liner J, Meeker RB. (2012) Antiretroviral neurotoxicity. *J Neurovirol*, 18:388-99
- 95.** Lindl KA, Marks DR, Kolson DL, Jordan-Sciutto KL. (2010) HIV-associated neurocognitive disorder: pathogenesis and therapeutic opportunities. *J Neuroimmune Pharmacol*, 5:294-309
- 96.** Baxter K. Introduction. In: *Stockley's Drug Interactions*. Eighth edition. Edited by Baxter K, Pharmaceutical Press, London, 2008:3-4
- 97.** Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. (2013) The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. *Drugs Aging*, 30:613-28
- 98.** Richardson ET, Grant PM, Zolopa AR. (2014) Evolution of HIV treatment guidelines in high- and low-income countries: converging recommendations. *Antiviral Res*, 103:88-93
- 99.** de Maat MM, Ekhardt GC, Huitema AD, Koks CH, Mulder JW, Beijnen JH (2003) Drug interactions between antiretroviral drugs and comedicated agents. *Clin Pharmacokinet*, 42:223-82
- 100.** Ladenheim D, Horn O, Werneke U, Phillpot M, Murungi A, Theobald N, Orkin C. (2008) Potential health risks of complementary alternative medicines in HIV patients. *HIV Med*, 9:653-9
- 101.** Langhammer AJ, Nilsen OG. (2014) In vitro inhibition of human CYP1A2, CYP2D6, and CYP3A4 by six herbs commonly used in pregnancy. *Phytother Res*, 28:603-10
- 102.** Moltó J, Valle M, Miranda C, Cedeño S, Negredo E, Clotet B. (2012) Herb-drug interaction between *Echinacea purpurea* and etravirine in HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 56:5328-31

- 103.** Stone VE, Mansourati FF, Poses RM, Mayer KH. (2001) Relation of physician speciality and HIV/AIDS experience to choice of guideline-recommended antiretroviral therapy. *J Gen Intern Med*, 16:360-8
- 104.** Garvey LJ, Yerrakalva D, Winston A. (2009) Correlations between computerized battery testing and a memory questionnaire for identification of neurocognitive impairment in HIV type 1-infected subjects on stable antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 25:765-9
- 10.** Kessels RP, van Zandvoort MJ, Postma A, Kappelle LJ, de Haan EH. (2000) The Corsi Block-Tapping Task: standardization and normative data. *Appl Neuropsychol*, 7:252-8
- 106.** MacLeod CM. (1991) Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychol Bull*, 109:163-203
- 107.** Perczel Forintos D, Sallai, J, Rózsa, S. (2001) A Beck-féle Reménytelenség Skála Pszichometriai vizsgálata. *Psychiatria Hungarica*, 6:632-43
- 108.** Czibalmos Á, Nagy Zs, Varga Z, Husztik P. (1999) Páciens megelégedettségi vizsgálat SF-36 kérdőívvel, a magyarországi normálértékek meghatározása. *Népegészségügy*, 80:4–19
- 109.** Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, Rimbault Abraham A, Bourquin I, Schiffer V, Calmy A, Chave JP, Giacobini E, Hirschel B, Du Pasquier RA. (2010) Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*, 24:1243-50
- 110.** Torti C, Focà E, Cesana BM, Lescure FX. (2011) Asymptomatic neurocognitive disorders in patients infected by HIV: fact or fiction? *BMC Med*, 9:138
- 111.** Joska JA, Gouse H, Paul RH, Stein DJ, Flisher AJ. (2010) Does highly active antiretroviral therapy improve neurocognitive function? A systematic review. *J Neurovirol*, 16:101-14
- 112.** McCombe JA, Vivithanaporn P, Gill MJ, Pow C. (2013) Predictors of Symptomatic HIV-associated Neurocognitive Disorders in Universal Health Care. *HIV Med*, 14:99-107

- 113.** Tedaldi EM, Minniti NL, Fischer T. (2015) HIV-associated neurocognitive disorders: the relationship of HIV infection with physical and social comorbidities. *Biomed Res Int*, 2015:641913
- 114.** Rohit M, Levine A, Hinkin C, Abramyan S, Saxton E, Valdes-Sueiras M, Singer E. (2007) Education correction using years in school or reading grade-level equivalent? Comparing the accuracy of two methods in diagnosing HIV-associated neurocognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc*, 13:462-70
- 115.** Wright EJ, Grund B, Robertson K, Brew BJ, Roediger M, Bain MP, Drummond F, Vjecha MJ, Hoy J, Miller C, Penalva de Oliveira AC, Pumpradit W, Shlay JC, El-Sadr W, Price RW; INSIGHT SMART Study Group. (2010) Cardiovascular risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons. *Neurology*, 75:864-73
- 116.** Gonzalez R, Jacobus J, Amatya AK, Quartana PJ, Vassileva J, Martin EM. (2008) Deficits in complex motor functions, despite no evidence of procedural learning deficits, among HIV+ individuals with history of substance dependence. *Neuropsychology*, 22:776–86
- 117.** Ruel TD, Boivin MJ, Boal HE, Bangirana P, Charlebois E, Havlir DV, Rosenthal PJ, Dorsey G, Achan J, Akello C, Kanya MR, Wong JK. (2012) Neurocognitive and motor deficits in HIV-infected Ugandan children with high CD4 cell counts. *Clin Infect Dis*, 54:1001-9
- 118.** Brew BJ. (2010) Benefit or toxicity from neurologically targeted antiretroviral therapy? *Clin Infect Dis*, 50:930-2
- 119.** Wright E. (2011) Neurocognitive impairment and neuroCART. *Curr Opin HIV AIDS*, 6:303-8
- 120.** Sidtis JJ, Gatsonis C, Price RW, Singer EJ, Collier AC, Richman DD, Hirsch MS, Schaerf FW, Fischl MA, Kiebertz K. (1993) Zidovudine treatment of the AIDS dementia complex: results of a placebo-controlled trial. AIDS Clinical Trials Group. *Ann Neurol*, 33:343-9
- 121.** Patel K, Ming X, Williams PL, Robertson KR, Oleske JM, Seage GR; International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials 219/219C Study Team. (2009)

Impact of HAART and CNS-penetrating antiretroviral regimens on HIV encephalopathy among perinatally infected children and adolescents. *AIDS*, 23:1893-901

122. Cysique LA, Vaida F, Letendre S, Gibson S, Cherner M, Woods SP, McCutchan JA, Heaton RK, Ellis RJ. (2009) Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology*, 73:342-8

123. Tozzi V, Balestra P, Salvatori MF, Vlassi C, Liuzzi G, Giancola ML, Giulianelli M, Narciso P, Antinori A. (2009) Changes in cognition during antiretroviral therapy: comparison of 2 different ranking systems to measure antiretroviral drug efficacy on HIV-associated neurocognitive disorders. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 52:56-63

124. Ellis RJ, Letendre S, Vaida F, Haubrich R, Heaton RK, Sacktor N, Clifford DB, Best BM, May S, Umlauf A, Cherner M, Sanders C, Ballard C, Simpson DM, Jay C, McCutchan JA. (2014) Randomized trial of central nervous system-targeted antiretrovirals for HIV-associated neurocognitive disorder. *Clin Infect Dis*, 58:1015-22

125. Garvey L, Winston A, Walsh J, Post F, Porter K, Gazzard B, Fisher M, Leen C, Pillay D, Hill T, Johnson M, Gilson R, Anderson J, Easterbrook P, Bansi L, Orkin C, Ainsworth J, Palfreeman A, Gompels M, Phillips AN, Sabin CA; UK Collaborative HIV Cohort (CHIC) study. (2011) Antiretroviral therapy CNS penetration and HIV-1-associated CNS disease. *Neurology*, 76:693-700

126. Santos JR, Muñoz-Moreno JA, Moltó J, Prats A, Curran A, Domingo P. (2013) Virological Efficacy in Cerebrospinal Fluid and Neurocognitive Status in Patients with Long-Term Monotherapy Based on Lopinavir/Ritonavir: An Exploratory Study. *PLoS ONE*, 8:e70201

127. Yilmaz A, Verhofstede C, D'Avolio A, Watson V, Hagberg L, Fuchs D, Svennerholm B, Gisslén M. (2010) Treatment intensification has no effect on the HIV-1 central nervous system infection in patients on suppressive antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 55:590-96

128. Dahl V, Lee E, Peterson J, Spudich SS, Leppla I, Sinclair E, Fuchs D, Palmer S, Price RW. (2011) Raltegravir treatment intensification does not alter cerebrospinal fluid

HIV-1 infection or immunoactivation in subjects on suppressive therapy. *J Infect Dis*, 204:1936-45

129. Eden A, Fuchs D, Hagberg L, Nilsson S, Spudich S, Svennerholm B, Price RW, Gisslen M. (2010) HIV-1 Viral Escape in Cerebrospinal Fluid of Subjects on Suppressive Antiretroviral Treatment. *J Infect Dis*, 202:1819-25

130. Marcotte TD, Deutsch R, Michael BD, Franklin D, Cookson DR, Bharti AR, Grant I, Letendre SL; CHARTER Group. (2013) A concise panel of biomarkers identifies neurocognitive functioning changes in HIV-infected individuals. *J Neuroimmune Pharmacol*, 8:1123-35

131. Pasquier Du RA, Jilek S, Kalubi M, Yerly S, Fux CA, Gutmann C, Cusini A, Günthard HF, Cavassini M, Vernazza PL; Swiss HIV Cohort Study. (2013) Marked increase of the astrocytic marker S100B in the cerebrospinal fluid of HIV-infected patients on LPV/r-monotherapy. *AIDS*, 27:203-10

132. Sanderson N. (2005) Drug-drug interaction: the silent epidemic. *Psychiatr Serv*, 56:22-4

133. de Maat MM, de Boer A, Koks CH, Mulder JW, Meenhorst PL, van Gorp EC, Mairuhu AT, Huitema AD, Beijnen JH. (2004) Evaluation of clinical pharmacist interventions on drug interactions in outpatient pharmaceutical HIV-care. *J Clin Pharm Ther*, 29:121-30

134. Rastegar DA, Knight AM, Monolakis JS. (2006) Antiretroviral medication errors among hospitalized patients with HIV infection. *Clin Infect Dis*, 43:933-8

135. de Maat MM, Huitema AD, Mulder JW, Meenhorst PL, van Gorp EC, Mairuhu AT, Beijnen JH. (2003) Subtherapeutic antiretroviral plasma concentrations in routine clinical outpatient HIV care. *Ther Drug Monit*, 25:367-73

136. Eagling VA, Back DJ, Barry MG. (1997) Differential inhibition of cytochrome P450 isoforms by the protease inhibitors, ritonavir, saquinavir and indinavir. *Br J Clin Pharmacol*, 44:190-4

- 137.** Storch CH, Theile D, Lindenmaier H, Haefeli WE, Weiss J. (2007) Comparison of the inhibitory activity of anti-HIV drugs on P-glycoprotein. *Biochem Pharmacol*, 73:1573-81
- 138.** Gupta A, Zhang Y, Unadkat JD, Mao Q. (2004) HIV protease inhibitors are inhibitors but not substrates of the human breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2). *J Pharmacol Exp Ther*, 310:334-41
- 139.** Mueck W, Kubitzka D, Becka M. (2013) Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 76:455-66
- 140.** Gnoth MJ, Buetehorn U, Muenster U, Schwarz T, Sandmann S. (2011) In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther*, 338:372-80
- 141.** Schöller-Gyüre M, Kakuda TN, Raoof A, De Smedt G, Hoetelmans RM. (2009) Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of etravirine. *Clin Pharmacokinet*, 48:561-74
- 142.** Welzen ME, van den Berk GE, Hamers RL, Burger DM. (2011) Interaction between antiretroviral drugs and acenocoumarol. *Antivir Ther*, 16:249-52
- 143.** Bonora S, Lanzafame M, D'Avolio A, Trentini L, Lattuada E, Concia E, Di Perri G. (2008) Drug interactions between warfarin and efavirenz or lopinavir-ritonavir in clinical treatment. *Clin Infect Dis*, 46:146-7

10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

10.1. Az értekezéshez kapcsolódó közlemények

1. **Lakatos B**, Szabó Zs, Bozzai B, Bánhegyi D, Gazdag G. (2014) HIV fertőzött személyek neurokognitív eltérései – hazai prevalencia vizsgálat előzetes eredményei. *Ideggyogy Sz*, 67:409-14
2. Estébanez M, Stella-Ascariz N, Mingorance J, Pérez-Valero I, González-Baeza A, Bayón C, **Lakatos B**, Borobia A, Arnalich F, Arribas JR. (2014) A comparative study of neurocognitively impaired patients receiving protease inhibitor monotherapy or triple-drug antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 67:419-23
3. **Lakatos B**, Stoeckle M, Elzi L, Battegay M, Marzolini C. (2014) Gastrointestinal bleeding associated with rivaroxaban administration in a treated patient infected with human immunodeficiency virus. *Swiss Med Wkly*, 144:w13906

10.2. Egyéb közlemények

1. Osthoff M, Sidler JA, **Lakatos B**, Frei R, Dangel M, Weisser M, Battegay M, Widmer AF. (2016) Low-Dose Acetylsalicylic Acid Treatment and Impact on Short-Term Mortality in *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection. A Propensity Score-Matched Cohort Study. *Crit Care Med*, 44:773-81
2. Senbayrak S, Ozkutuk N, Erdem H, Johansen IS, Civljak R, Inal AS, Kayabas U, Kursun E, Elaldi N, Savic B, Simeon S, Yilmaz E, Dulovic O, Ozturk-Engin D, Ceran N, **Lakatos B**, Sipahi OR, Sunbul M, Yemisen M, Alabay S, Beovic B, Ulu-Kilic A, Cag Y, Catroux M, Inan A, Dragovac G, Deveci O, Tekin R, Gul HC, Sengoz G, Andre K, Harxhi A, Hansmann Y, Oncu S, Kose S, Oncul O, Parlak E, Sener A, Yilmaz G, Savasci U, Vahaboglu H. (2015) Antituberculosis drug resistance patterns in adults with tuberculous meningitis: results of haydarpasa-iv study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 14:47

3. Widmer AF, **Lakatos B**, Frei R. (2015) Strict Infection Control Leads to Low Incidence of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bloodstream Infection over 20 Years. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 36:702-9
4. Erdem H, Ozturk-Engin D, Tireli H, Kilicoglu G, Defres S, Gulsun S, Sengoz G, Crisan A, Johansen IS, Inan A, Nechifor M, Al-Mahdawi A, Civljak R, Ozguler M, Savic B, Ceran N, Cacopardo B, Inal AS, Namiduru M, Dayan S, Kayabas U, Parlak E, Khalifa A, Kursun E, Sipahi OR, Yemisen M, Akbulut A, Bitirgen M, Popovic N, Kandemir B, Luca C, Parlak M, Stahl JP, Pehlivanoglu F, Simeon S, Ulu-Kilic A, Yasar K, Yilmaz G, Yilmaz E, Beovic B, Catroux M, **Lakatos B**, Sunbul M, Oncul O, Alabay S, Sahin-Horasan E, Kose S, Shehata G, Andre K, Dragovac G, Gul HC, Karakas A, Chadapaud S, Hansmann Y, Harxhi A, Kirova V, Masse-Chabredier I, Oncu S, Sener A, Tekin R, Elaldi N, Deveci O, Ozkaya HD, Karabay O, Senbayrak S, Agalar C, Vahaboglu H. (2015) Hamsi scoring in the prediction of unfavorable outcomes from tuberculous meningitis: results of Haydarpasa-II study. *J Neurol*, 262:890-8
5. **Lakatos B**, Jakopp B, Widmer A, Frei R, Pargger H, Elzi L, Battegay M. (2014) Evaluation of treatment outcomes for *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia. *Infection*, 42:553-8
6. Tornero E, Senneville E, Euba G, Petersdorf S, Rodriguez-Pardo D, **Lakatos B**, Ferrari MC, Pilares M, Bahamonde A, Trebse R, Benito N, Sorli L, Toro MD, Baraiaetxaburu JM, Ramos A, Riera M, Jover-Sáenz A, Palomino J, Ariza J, Soriano A; The European Society Group of Infections on Artificial Implants (ESGIAI). (2014) Characteristics of prosthetic joint infections due to *Enterococcus* sp and predictors of failure: a multi-national study. *Clin Microbiol Infect*, 20:1219-24
7. Erdem H, Ozturk-Engin D, Elaldi N, Gulsun S, Sengoz G, Crisan A, Johansen IS, Inan A, Nechifor M, Al-Mahdawi A, Civljak R, Ozguler M, Savic B, Ceran N, Cacopardo B, Inal AS, Namiduru M, Dayan S, Kayabas U, Parlak E, Khalifa A, Kursun E, Sipahi OR, Yemisen M, Akbulut A, Bitirgen M, Dulovic O, Kandemir B, Luca C, Parlak M, Stahl JP, Pehlivanoglu F, Simeon S, Ulu-Kilic A, Yasar K, Yilmaz G, Yilmaz E, Beovic B, Catroux M, **Lakatos B**, Sunbul M, Oncul O, Alabay S, Sahin-Horasan E, Kose S, Shehata G, Andre K, Alp A, Cosić G, Cem Gul H, Karakas A, Chadapaud S, Hansmann Y, Harxhi A, Kirova V, Masse-Chabredier I, Oncu S, Sener A, Tekin R,

Deveci O, Karabay O, Agalar C. (2014) The microbiological diagnosis of tuberculous meningitis: results of Haydarpasa-1 study. *Clin Microbiol Infect*, 20:O600-8

8. Lakatos B, Prinz Geza, Sárvári C, Kamotsay K, Molnár P, Abrahám A, Budai J. (2011) Central nervous system tuberculosis in adult patients. *Orv Hetil*, 152:588-96

9. Lakatos B, Nikolova R, Ocskay L, Csomor J, Prinz Gy. (2010) Case of a diabetic man cured of rhinocerebral zygomycosis. *Orv Hetil*, 151:1591-6

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálásan köszönöm családomnak az elközeleztett támogatást, amely hazai és külföldi munkáim során mindvégig elkísért.

Hálás vagyok a betegek együttműködéséért, akik lehetővé tették, hogy ez a dolgozat megszülessen.

Különösképpen köszönöm a hazai és külföldi munkahelyi vezetőim, kollégáim és barátaim támogatását, amelynek köszönhetően a klinikai kutatásban elmélyülhettem. Köszönöm mindazok segítségét, akik a dolgozat létrehozásában támogattak:

Dr. Bánhegyi Dénes

Dr. Budai József

Dr. Gazdag Gábor

Dr. Karászi Éva

Dr. Kriván Gergely

Dr. Liptai Zoltán

Prof.Dr. Ludwig Endre

Prof.Dr. Masszi Tamás (programvezető)

Dr. Máthé András

Dr. Nikolova Radka

Dr. Pálos Gábor

Dr. Sinkó János (konzulens)

Dr. Szabó Zsuzsa

Dr. Szlávik János

Prof.Dr. Tímár László

Dr. Újhelyi Eszter

Zlinszky Zsuzsa

Prof.Dr. Manuel Battegay

Catia Marzolini

Dr. Marcel Stöckle

Prof.Dr. José Ramón Arribas

Dr. Miriam Estebanez

Dr. Alicia González-Baeza

Dr. Ignacio Pérez-Valero

Dr. Kate Adams

12. ÁBRÁK ÉS TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE

1. ábra. A különböző vegyületesoportba tartozó antiretrovirális gyógyszerek támadáspontjai
 2. ábra. A HIV átjutása a vér-agy-gáton trójai faló módjára
 3. ábra. A központi idegrendszeri tüneteket mutató HIV-fertőzött betegek várható leggyakoribb kóroki tényezői az immunstátusz függvényében
 4. ábra. Valószínűsíthető tényezők és mechanizmusok a HIV-ez társuló neurokognitív eltérések kialakulásában
 5. ábra. Terápiás ablak elmélet az antiretrovirális gyógyszerek központi idegrendszeri hatásának illusztrálására
 6. ábra. Hármas kombinált antiretrovirális terápia és a monoterápia szedése mellett észlelt neurokognitív eltérések liquor biomarker vizsgálata.
 7. ábra. A kutatásba bevont betegek folyamatábrája
 8. ábra. Aktuális és kumulatív CPE értékek neurokognitív eltérést mutató és eltérést nem mutató fertőzötteknél
 9. ábra. A kombinált antiretrovirális terápia mellett szedett gyógyszerek megoszlása
 10. ábra. A leggyakrabban használt hagyományos és új antikoagulánsok és antivirális vegyületek egyszerűsített, aktualizált gyógyszer-interakciós összefüggései
-
1. táblázat. A Frascati-féle kritériumrendszer
 2. táblázat. A HIV fertőzött betegek leggyakoribb neurológiai szövődményei
 3. táblázat. Az antiretrovirális készítmények központi idegrendszeri penetrációs értékei
 4. táblázat. Neurokognitív eltérést mutató és eltérést nem mutató személyek jellemzői a hazai neurokognitív kohorszban
 5. táblázat. Az antivirális kombinációt szedő betegek demográfiai adatai és gyógyszerhasználatuk a neurokognitív eltérés viszonylatában

6. táblázat. Az alkalmazott antiretrovirális kombináció aktuális és kumulatív CPE értékek átlagai neurokognitív eltérést mutató és eltérést nem mutató HIV fertőzötteknél
7. táblázat. Különböző antiretrovirális gyógyszerek használatának időtartama hónapban kifejezve a neurokognitív eltérés viszonylatában
8. táblázat. Szignifikáns összefüggések az egyes antiretrovirális vegyületek szedésének tartama és a neurokognitív tesztek gyengébb teljesítményei között
9. táblázat. Demográfia, HIV státusz, komorbiditások és a kognitív eltérések, a hármas kombináción, illetve proteáz inhibitor monoterápián lévő HIV fertőzött betegek esetén
10. táblázat. Liquor HIV RNS detektálás és a liquorban mért biomarker koncentrációk neurokognitív eltérést mutató és hármas kombinált antiretrovirális terápiát, illetve proteáz inhibitor monoterápiát szedő betegekben
11. táblázat. A kombinált antiretrovirális terápia mellett szedett potenciális interakcióval járó vagy kontraindikált komedikációk.

13. SUPPLEMENTUM

1. melléklet. Beck-féle depresszió kérdőív

Beck depresszió kérdőív
Beck Depression Inventory (BDI)
(rövidített változat)

A kérdőív csoportosított állításokat tartalmaz. Gondosan olvassa végig a csoporton belüli mind a négy állítást és válassza ki azt az egyet közülük, amely a legjobban leírja érzéseit az elmúlt héttől a mai napig.

1.

0 Nem vagyok szomorú

1 Szomorú vagy nyomott vagyok

2 Mindig szomorú vagyok, és nem tudok kikeveredni belőle

3 Annyira szomorú és boldogtalan vagyok, hogy nem bírom tovább.

2.

0 Nem félek különösebben a jövőt illetően.

1 Félek a jövőtől.

2 Úgy érzem, semmit sem várhatok a jövőtől.

3 Úgy látom, hogy a jövőm reménytelen, és a helyzetem nem fog javulni.

3.

0 Nem érzem, hogy kudarcot vallottam

1 Úgy érzem, több kudarc ér, mint másokat

2 Visszatekintve életemre kudarcok sorozatát látom

3 Úgy érzem, mint ember, teljesen kudarcot vallottam

4.

0 A dolgok ugyanolyan meglelégedéssel töltenek el, mint máskor

1 A dolgokkal nem vagyok úgy meglelégedve, mint máskor

2 Valójában többé semmi sem okoz meglelégedettséget nekem.

3 Mindennel elégedetlen vagy közömbös vagyok.

5.

- 0 Nem hibáztatom különösebben magam.
1 Gyakran hibáztatom magam.
2 Majdnem mindig hibáztatom magam valami miatt.
3 Állandóan hibáztatom magam.

6.

- 0 Nem érzem magam különösebben hibásnak.
1 Úgy érzem, lehet, Hogy rászolgáltam valami büntetésre.
2 Úgy érzem, hogy rászolgáltam a büntetésre.
3 Azt akarom, hogy megbüntessenek.

7.

- 0 Eszembe sem jut, hogy magamnak ártsak, vagy magam ellentegyek valamit.
1 Van öngyilkossággal kapcsolatos gondolatom, de nem tudom megtenni.
2 Szeretném megölni magam.
3 Megölném magam, ha tudnám.

8.

- 0 Az emberek iránti érdeklődésem nem csökkent.
1 Kevésbé érdekelnek az emberek most, mint azelőtt.
2 Jelentősen csökkent mások iránti érdeklődésem.
3 Minden érdeklődésemet elvesztettem mások iránt.

9.

- 0 Éppen olyan jól döntök, mint korábban.
1 Mostanában elhalasztom a döntésemet.
2 A korábbiakhoz képest igen nehezen döntök.
3 Semmiben sem tudok dönteni többé.

10.

- 0 Nem érzem, hogy rosszabbul nézek ki, mint azelőtt.
1 Félek, hogy öregnek és csúnyának látszom.
2 Úgy érzem, hogy hátrányomra változtam, és kevésbé vagyok vonzó.
3 Azt hiszem, csúnya vagyok.

11.

0 Éppen olyan jól tudok dolgozni, mint máskor.

1 Külön erőfeszítésembe kerül, hogy valami munkába belefogjak.

2 Nagy erőfeszítésre van szükségem ahhoz, hogy megcsináljak valamit is.

3 Semmi munkát nem vagyok képes ellátni.

12.

0 Nem fáradok el jobban, mint azelőtt.

1 Hamarabb elfáradok, mint azelőtt.

2 Majdnem minden elfáraszt, amit csinálok.

3 Túlságosan fáradt vagyok, hogy bármit is csináljak.

13.

0 Az étvágyam nem rosszabb, mint azelőtt.

1 Az étvágyam nem olyan jó, mint azelőtt.

2 Mostanában az étvágyam sokkal rosszabb.

3 Egyáltalán nincs étvágyam.

2. melléklet. MOS SF-36 önértékelési életminőségi-egészségi állapot kérdőív

SF-36

Kérdőív az Ön egészségi állapotáról

Név:

Dátum:

HOGYAN TÖLTSE KI A KÉRDŐÍVET? Ez a kérdőív azt vizsgálja, hogy mi az Ön véleménye a saját egészségi állapotáról. Segítségével nyomon követhetők, hogyan érzi magát és mennyire képes elvégezni megszokott tevékenységeit.

1. Hogyan jellemezné egészségét? (csak egy számot jelöljön meg)

Kitűnő.....	1
Nagyon jó.....	2
Jó.....	3
Tűrhető.....	4
Rossz.....	5

2. Az egy évvel ezelőttihez képest milyennek tartja egészségi állapotát most?

Most sokkal jobb, mint egy évvel ezelőtt.....	1
Most valamivel jobb, mint egy évvel ezelőtt.....	2
Nagyjából olyan, mint egy évvel ezelőtt.....	3
Most valamivel rosszabb, mint egy évvel ezelőtt.....	4
Most sokkal rosszabb, mint egy évvel ezelőtt.....	5

3. A következő felsorolás olyan fizikai tevékenységeket tartalma, amelyek egy átlagos napon előfordulhatnak. Korlátozza-e egészségi állapota ezek elvégzésében most? Ha igen mennyire? (minden sorban csak egy számot jelöljön meg)

TEVÉKENYSÉG	Igen, nagyon korlátoz	Igen, kicsit korlátoz	Egyáltalán nem

			korlátoz
a. Megerőltető fizikai tevékenység, pl.: futás, nehéz tárgyak emelése, megterhelő sportok	1	2	3
b. Közepesen megterhelő tevékenység, pl.: porszívózás, kertészkedés, kirándulás	1	2	3
c. Bevásárló szatyor felemelése vagy cipelés	1	2	3
d. Több emeletnyi lépcsőn felmenni	1	2	3
e. Az első emeletre gyalog felmenni	1	2	3
f. Előrehajlás, lehajolás vagy letérdelés	1	2	3
g. 1 kilométernél hosszabb séta	1	2	3
h. Több száz méter séta	1	2	3
i. Száz méter séta	1	2	3
j. Önálló fürdés vagy öltözködés	1	2	3

4. Az elmúlt négy hét során testi egészsége miatt előfordultak-e az alábbiak, munkája vagy más rendszeres tevékenysége során?

(soronként csak egy számot jelöljön meg)

	IGEN	NEM
a. Csökkentenie kellett a munkával vagy más elfoglaltsággal töltött időt	1	2
b. Kevesebbet végzett, mint amennyit szeretett volna	1	2
c. Bizonyos típusú munkát vagy tevékenységet nem tudott elvégezni	1	2
d. Csak nehézségek árán tudta elvégezni munkáját vagy más tevékenységeit (például az külön erőfeszítésébe került)	1	2

5. Az elmúlt négy héten lelki gondok (például lehangoltság vagy idegeskedés) miatt előfordultak-e az alábbiak munkája vagy más rendszeres tevékenysége során?

	IGEN	NEM
a. Csökkentenie kellett a munkával vagy más elfoglaltsággal töltött időt	1	2
b. Kevesebbet végzett, mint amennyit szeretett volna	1	2
c. Nem olyan gondosan végezte munkáját vagy más tevékenységét, ahogyan szokta	1	2

6. Az elmúlt négy hét során mennyire zavarta testi egészsége vagy lelki gondjai szokásos kapcsolatát családjával, barátaival, szomszédaival az másokkal?

(Csak egy számot jelöljön meg!)

Egyáltalán nem.....	1
Alig.....	2
Közepesen	3
Meglehetősen.....	4
Nagyon is.....	5

7. Milyen erős testi fájdalmai voltak az elmúlt négy hét során?

(Csak egy számot jelöljön meg)

Nem voltak	1
Nagyon enyhe.....	2
Enyhe	3
Közepes.....	4
Erős.....	5
Nagyon erős.....	6

8. Az elmúlt négy hét során a fájdalom mennyire zavarta megszokott munkájában (beleértve a munkahelyi és a házimunkát)? (csak egy számot jelöljön meg)

Semennyire.....	1
Egy kicsit.....	2
Közepesen.....	3
Meglehetősen.....	4
Nagyon.....	5

9. A következő kérdések arról érdeklődnek, hogy az elmúlt négy héten hogyan érezte magát.

Minden kérdésnél kérjük, azt az egy választ jelölje meg, amely a legközelebb áll Önhöz.

(minden sorban csak egy számot jelöljön meg)

	Mindvégig	Az idő legnagyobb részében	Meglehetősen sokat	Az idő kis részében	Az idő nagyon kis részében	Egyáltalán nem
a. Tele voltéletkedvvel?	1	2	3	4	5	6
b. Nagyon ideges volt?	1	2	3	4	5	6
c. Annyira maga alatt volt,hogy semmi sem tudta felvidítani?	1	2	3	4	5	6

d. Nyugodtnak és békésnek érezte magát?	1	2	3	4	5	6
e. Tele van energiával,	1	2	3	4	5	6
f. Szomorúnak és kedvetlennek érezte magát?	1	2	3	4	5	6
g. Kimerült volt?	1	2	3	4	5	6
h. Boldog embernek érezte magát?	1	2	3	4	5	6
i. Fáradt volt?	1	2	3	4	5	6

10. Az elmúlt négy hét során befolyásolta-e testi vagy lelki állapota személyes kapcsolatai (például barátok, rokonok meglátogatása, stb.)

(csak egy számot jelöljön meg!)

Mindvégig.....	1
Az idő legnagyobb részében.....	2
Az idő kis részében.....	3
Az idő nagyon kis részében.....	4
Egyáltalán nem.....	5

11. Mennyire IGAZAK a következő állítások az Ön esetében? (soronként csak egy számot jelöljön meg !)

	Teljesen igaz	Többnyire igaz	Nem tudom	Inkább nem igaz	Egyáltalán nem igaz
a. Könnyebben betegszem meg, mint mások	1	2	3	4	5
b. Olyan egészséges vagyok, mint bárki más	1	2	3	4	5
c. Romlik az egészségem	1	2	3	4	5
d. Makkegészséges vagyok	1	2	3	4	5

3. melléklet. Az elvégzett neurokognitív tesztek jellemzői (<https://www.schuhfried.com/tests/all-tests/>).

Teszt	Mit mér?	Mi a feladat?	Időtartam	Mérési tartomány	Normcsoport (Referencia)
B19	Vizuomotoros koordináció: egyesíti a koordinációt, a fókuszált figyelem és a finom mozgások pályához való precíz alkalmazkodás képességének mérését, figyelembe véve a vizuális percepció fenntartásának képességét is. (Motoros és kognitív funkciók vizsgálata)	A vizsgálati személynek köröket kell egy pályán belül tartania két irányító gomb segítségével. A bal oldali irányító gomb a bal oldali kört irányítja, a jobb oldali gomb pedig a jobb oldali kört. Törekedniük kell arra, hogy a körök ne érintsék a pályák széleit.	Egy 40 másodperces gyakorló fázis után kezdődik a teszt fázis, ami 3 percig tart.	Hibázások száma és hossza - külön bal és jobb kézre, időbeni bontással	567 fős reprezentatív minta
2HAND	Két kéz és szem koordinációját (Motoros funkciók vizsgálata)	A teszt kitöltő feladata az, hogy egy piros pontot végigvezessen egy megadott pályán. Kontrollgombbal végzi a feladatot. Az egyik kontrollgombbal a pontot horizontálisan, a másikkal vertikálisan tudja mozgatni. A pálya három szekcióból áll (egyenes és íves szakaszok). Amikor letér a pályáról, a rendszer a hibát hanggal jelzi.	5-8 perc	Teljesítési idő, hibázások száma, hibázások hossza, koordinációs nehézség	A reprezentatív normcsoportok 396 fő eredményeit tartalmazzák. Továbbá néhány speciális norma is rendelkezésre áll.
NVLT	Nonverbális tanulási képességet (Kognitív funkciók vizsgálata)	A számítógép képernyőjén jelentés nélküli ábrák jelennek meg, mindegyik 3 másodpercig. Az ábrák egy része geometrikus, a másik része szabálytalan. A vizsgálati személynek minden ábra után el kell döntenie, hogy látta-e már az ábrát.	10 perc	Helyes és téves válaszok száma, válaszadás középideje (külön geometrikus és szabálytalan ábrákra vonatkozóan)	342 fős reprezentatív normcsoport.
STROOP	Automatikus figyelmi gátlást, exekutív funkciókat (Kognitív funkciók vizsgálata)	A feladat a megfelelő szint vagy jelentést jelölő gomb mihamarabbi lenyomása.	10-15 perc	Olvasási interferencia, Megnevezési interferencia, Reakcióidők mediánja, Helytelen válaszok száma	Egészséges normcsoport, N=254.
CORSI	A rövid távú memória téri-vizuális alrendszerének kapacitását vizsgálja, valamint az implicit téri-vizuális tanulás képességét. (Kognitív funkciók vizsgálata)	A képernyőn szabálytalanul elhelyezett kockák láthatóak. Egy kurzor adott sorrendben mutat rá ezekre a kockákra. A válaszadó feladat, hogy ugyanazon kockákat, a korábban látott sorrendben érintse a kurzorral. Három itemenként nő a kockák sorozata egygyel. A teszt akkor áll le, amikor a válaszadó három azonos terjedelmű itemen belül két hibát vét.	10-15 perc	Téri-vizuális számterjedelmi kapacitás, implicit téri vizuális tanulási képesség	Kiterjedt mintaállomány normál, illetve klinikai populáció vonatkozásában

RT	Reakcióidő mérésére alkalmas teszt – az éberség, az inadekvát ingerek kiszűrésének és az irányított figyelem képességeit vizuális és/vagy akusztikus ingerek jelenlétében vizsgálja milliszekundumos pontossággal. (Motoros és kognitív funkciók vizsgálata)	A válaszadó feladata, hogy akkor nyomja meg a reakciógombot, ha egy specifikus inger jelen van, ezek után pedig azonnal helyezze vissza az ujját a pihenő gombra.	4-6 perc	A következő változók kerülnek kiszámításra: átlag reakcióidő, átlag motoros idő, különbség az átlagos reakcióidőben jelzőingerrel illetve anélkül, és különbség az átlagos motoros időben jelzőingerrel illetve anélkül.	Reprezentatív normacsoport: N=576.
-----------	--	---	----------	--	------------------------------------