

Levamisol kezelés recidiváló herpes simplex corneaeben

HAMMER HELGA dr.

Bevezetés

A Herpesvírus hominis gyakran okoz szemészeti megbetegedéseket. A primer herpes kórtana jól ismert, azonban a recidiváló fertőzés patológiájával kapcsolatban még számos kérdés megoldatlan. Az utóbbi években az az egyik legtöbbet vitatott kérdés, hogy az immunológiai folyamatoknak milyen szerepe van a recidiváló herpes kialakulásában illetve gyógyulásában.

A vírus fertőzésekkel szembeni védelemért elsősorban a celluláris immunreakciók a felelősek, ennek ellenére csak kevesen vizsgálták recidiváló herpesben ezeket a folyamatokat. Az immunfolyamatok kórtani jelentőségének a megértését nehezíti, hogy a limfocita transzformáció, a limfokin szintézis és a direkt limfocita citotoxicitás vizsgálatának az eredményei ellentmondóak [8, 9, 12, 13, 4]. Ezért jelen munkánkban recidiváló herpes simplex corneaeben szenvedő betegeknek (tünetes szakban és 3 hónapos tünetmentes szak után), valamint olyan egészséges személyeknek, akik kórelőzményében nem szerepel klinikailag manifest herpes fertőzés, összehasonlítottuk a perifériás vérben a T limfociták arányát, azok phytohaemagglutinin reaktivitását, valamint a tisztított tuberkulin fehérje és egy herpes vírus antigén leukocita migrációt gátló hatását. Vizsgálataink második részében azoknak a megfigyeléseinknek az eredményét ismertetjük, amelyek során 41 recidiváló herpes simplex corneaeben szenvedő beteget kezeltünk levamisollal.

Módszerek

Betegek. Immunológiai vizsgálatainkat 25 recidiváló herpes simplex corneaeben szenvedő beteg (17 férfi, 8 nő; átlagos életkor: 37 év) esetében végeztük el, akiknek a betegsége legalább 3 alkalommal (maximum hétszer) recidivált. A vizsgálatokat a betegség aktív szakában végeztük, de 14 beteg esetében 3 hónapos tünetmentes periódus után megismételtük. Eredményeinket 17 olyan egészséges személy (11 férfi, 6 nő; átlagos életkor: 31 év) hasonló adataival hasonlítottuk össze, akik kórelőzményében nem szerepelt klinikailag manifest herpes fertőzés.

A levamisol terápiás hatásának a vizsgálatát 59 recidiváló herpes simplex corneaeben szenvedő betegnél végeztük el. Közülük 18 (7 nő, 11 férfi; átlagos életkor: 41 év) csak hagyományos kezelésben részesült (IDU, atropin, B₁ és B₂ vitamin, abrasio corneae), míg 41 személy (17 nő, 24 férfi; átlagos életkor: 37 év) az előző kezelés mellett levamisolt is kapott. A két csoport az előzetes recidivák szempontjából nem különbözött egymástól.

A T limfociták arányát a birka vörösvértestekkel történő spontán rozetta képzés, a phytohaemagglutinin limfocita stimuláló hatását a ³H-thymidin inkorporáció mérése, míg a tisztított tuberkulin fehérje és a herpes vírus antigén leukocita migrációt gátló hatását a migrációs index segítségével, a korábban leírt módon határoztuk meg [1, 2, 3].

Herpes antigénként jelölt 1-es típusú herpes vírus heminist tartalmazó vakcinát (Lupidon[®]; gyártja: Hermal Chemie, Hamburg) használtunk.

Levamisol kezelés. A kezelést két egymást követő napon 150 mg levamisolt tartalmazó Decaris[®]-szal (Kőbányai Gyógyszerárugyár, Budapest) végeztük, majd 5 nap szünet következett és a terápiát 6 hónapon keresztül így folytattuk. A kezelést megelőzően, az 1., 2. és 4. hét végén, később pedig havonta ellenőriztük a fehérvérsejt és a trombocita számot. A Decaris-szal kezelt és a kontroll csoportot az átlagos gyógyulási idő (a betegség kezdete és a szaru teljes hámosodása közötti idő) és a recidivák gyakorisága alapján hasonlítottuk össze.

Eredmények

A kerindő T limfociták aránya, azok phytohaemagglutinin reaktivitása és a tisztított tuberkulin fehérje leukocita migrációt gátló hatása csaknem megegyezett a recidiváló herpes simplex corneaeben szenvedő betegek és az egészséges kontroll csoport esetében

(I. táblázat). Ezzel szemben a herpes vírus vakcina a recidiváló herpeszes betegek migrációját nem, míg az egészségesekét jelentős mértékben gátolta. A két csoportban az átlagos migrációs index szignifikánsan különbözik ($p < 0,01$).

I. táblázat

A T limfociták aránya a perifériás vérben, azok phytohaemagglutinin reaktivitása, valamint a tisztított tuberkulin fehérje és a herpes vírus antigén leukocita migrációt gátló hatása recidiváló herpes simplex corneaeben szenvedő betegeknél és egészségeseknél

	n	T sejt	PHA reaktivitás cpm/10 ⁶ limfocita	PPD migrációs index	HSV index
Recidiváló herpes (aktív szak)	25	67,6 ± 5,7	32303 ± 7571	0,75 ± 0,15	0,95 ± 0,09 ⁺
Recidiváló herpes (inaktív szak)	14	68,2 ± 3,5	34055 ± 6334	0,76 ± 0,17	0,80 ± 0,07
Egészségesek	17	68,2 ± 6,8	31667 ± 6382	0,76 ± 0,13	0,75 ± 0,13

PHA: phytohaemagglutinin

PPD: tisztított tuberkulin fehérje

HSV: 1-es típusú herpesvírus hominist tartalmazó vakcina

+ Szignifikánsan alacsonyabb, mint az egészségeseknél ($p < 0,01$)

Vizsgálatainkat 14 recidiváló herpes corneaeben szenvedő beteg esetében 3 hónapos tünetmentes szak után megismételtük (II. táblázat). A 14 beteg közül 13-nál a herpes antigén kifejezettebb migráció gátlást (alacsonyabb migrációs indexet) eredményezett a tünetmentes szakban, mint a klinikai tünetek fennállása idején. Az átlagos migrációs indexek közötti különbség statisztikailag szignifikáns ($p < 0,05$).

II. táblázat

A herpes vírus antigén leukocita migrációt gátló hatása recidiváló herpes simplex corneaeben szenvedő betegeknél a klinikai tünetek fennállása idején, valamint 3 hónapos tünetmentes szak után

Betegek	Migrációs index	
	tünetes szak	tünetmentes szak
1	1,04	0,78
2	0,91	0,82
3	0,98	0,77
4	1,03	0,87
5	0,82	0,64
6	1,09	0,91
7	1,02	0,83
8	0,93	0,71
9	0,98	0,80
10	0,90	0,73
11	0,97	0,85
12	0,81	0,83
13	1,03	0,79
14	0,95	0,82
Átlag	0,96 ± 0,08	0,80 ± 0,07

A különbség statisztikailag szignifáns ($p < 0,01$)

Vizsgálataink második részében a Decarisnak a herpes simplex corneae gyógytartamára illetve a recidivák gyakoriságára kifejtett hatását vizsgáltuk (III. táblázat). A levamisollal kezelt csoportban a cornea átlag 15,6 nap alatt hámosodott be, és gyakorlatilag azonos

volt a gyógyulási idő a Decaris nélkül, hagyományosan kezelt betegek esetében is. Ezzel szemben szignifikánsan kevesebb recidivát észleltünk az elbocsajtást követő félévben belül (tehát a levamisol kezelés idején) a Decaris-szal kezelték között, mint a kontroll csoportban. A kezelés során egyetlen betegnél sem alakult ki olyan mellékhatás, amely miatt a kezelést meg kellett szakítani.

III. táblázat

A levamisol (Decaris®) kezelés hatása a herpes simplex corneae gyógytartamára és a recidívák gyakoriságára

	Hagyományosan kezelt csoport (n = 18)	Decarisszal is kezelt csoport (n = 41)
Átlagos gyógytartam (nap)	16,3 ± 4,1	15,5 ± 5,7
Recidívák száma a klinikai tünetek lezajlását követő első fél- évben	7	5

A hagyományosan kezelt csoportban szignifikánsan több recidivát észleltünk, mint azoknál, akik Decarist is kaptak ($p < 0,05$)

Megbeszélés

Ma még nem tudjuk, hogy mi a magyarázata annak, hogy a primer herpes vírus fertőzés legtöbbször csak enyhe tünetekkel jár, míg másoknál súlyos klinikai kép vagy recidiváló fertőzés alakul ki. Kétségtelen, hogy ez az utóbbi forma újszülötteknél, immunodeficienciában szenvedő vagy immunoszpresszív kezelésben részesülő betegeknél sokkal gyakoribb, mint az immunológiailag egészségeseknél [4, 6, 7], de az is biztos, hogy a rekurrens herpesben szenvedők legnagyobb részénél gondos vizsgálatokkal sem lehet semmiféle immunológiai defektust kimutatni. A recidiváló herpesben szenvedők szérumban igen magas titerben található vírus antitestek [5, 11], és a herpes antigénnel végzett bőrpróba eredménye megegyezik az egészségesek és a recidiváló herpesben szenvedő betegek esetében [10, 15].

Vizsgálataink során a recidiváló herpes corneaeben szenvedő betegeinknél a perifériás vérben a T limfociták aránya, azok phytohaemagglutinin reaktivitása, valamint tuberkulin stimuláció után a migráció gátló faktor termelés megegyezett az egészségesekével, azaz jelentős celluláris immunkárosodást nem tudtunk kimutatni. Eltérő eredményeket kaptunk azonban a herpes antigénnel szemben specifikus immunvédelmet vizsgálva. Egészségeseknél, akik kórelőzményében nem szerepel klinikailag manifeszt herpes fertőzés, valamint recidiváló herpes simplex corneaeben szenvedő betegeknél a tünetmentes szakban azonos mértékű herpes antigénnel szembeni specifikus immunreakciót tudtunk kimutatni. Ezzel szemben a tünetek fennállása idején ez a fajlagos immunvédelem lényegesen csökkent, majd a klinikai gyógyulás után teljesen helyreállt. Ezek alapján lehetségesnek tartjuk, hogy a specifikus védelem átmeneti csökkenése vezet a tünetek fellobbanásához, a recidívák kialakulásához.

A levamisol klinikai hatásának vizsgálata során a hagyományos módon kezelt, illetve a Decarist is kapott betegeink átlagos gyógyulási ideje csaknem megegyezett. Ez arra utal, hogy a levamisol nem befolyásolja a cornea hámosodását. Ezzel szemben a klinikai tünetek lezajlását követő első félévben (a levamisol kezelés idején) lényegesen kevesebb recidivát észleltünk a Decarisszal is kezelt csoportban, mint azok között, akik nem kaptak levamisolt. Lehetségesnek tartjuk, hogy az immunmoduláns hatású levamisol az immunvédelem átmeneti csökkenését megelőzve gátolja a recidívák kialakulását.

ÖSSZEFOGLALÁS: Huszonöt recidiváló herpes simplex corneaeben szenvedő beteg és 17 egészséges személy (akik kórelőzményében nem szerepel klinikailag manifeszt herpes

vírus fertőzés) esetében a keringő T limfociták aránya, azok phytohaemagglutinin reaktivitása, valamint a tisztított tuberkulin fehérje leukocita migrációt gátló hatása megegyezett. Ezzel szemben a herpes vírus antigén a recidiváló herpeses betegek migrációját nem, míg az egészségesekét jelentősen gátolta. Három hónapos tünetmentes szak után 14 beteg esetében ismét meghatározva a herpes vaccina migrációt gátló hatását az megegyezett az egészségeseknél észlelt migrációs indexszel.

A levamisol klinikai hatásának vizsgálat során 18 recidiváló herpes simplex corneae-ben szenvedő beteget hagyományos módon (IDU, atropin, B₁ és B₁₂ vitamin, abrasio corneae) kezelve, 41 betegnek pedig levamisolt (Decaris^R) is adva a két csoportban az átlagos gyógyulási idő megegyezett, de a tünetek lezajlását követő félévben (a levamisol kezelés idején) a Decaris-szal is kezelt csoportban szignifikánsan kevesebb volt a recidiva.

IRODALOM: 1. Hammer, H.: Brit. J. Ophthal. 55, 850 (1971). – 2. Hammer, H.: Brit. J. Ophthal. 58, 773 (1974). – 3. Hammer, H. and Dobozy A.: Acta Ophthal. 58, 161 (1980). – 4. Linnenmann, C. D., May D. B. Schubert, V. K. Caraway C. T., Schiff, G. M.: Amer. J. Dis. Child. 126, 100 (1973). – 5. Linnette, E. H. and Allen van A.: Amer. J. Ophthal. 43, 118 (1957). – 6. Muller, S. A., Hermann, E. C. Winkelman R. K.: Amer. J. Med. 52, 102 (1973). – 7. Nahmias, A. J., Alford, C. Koronos, S.: Adv. Pediat. 17, 185 (1970). – 8. Rosenberg, G. L., Synderman, R. Notkins, A. L.: Infect. Immunity 10, 111 (1974). – 9. Russel, A. S.: Amer. J. Clin. Path. 60, 825 (1973). – 10. Russel, A. C.: Infect. Dis. 129, 142 (1974). – 11. Shore, S. Starr, S., Wodd, P., Nahmia, A. J.: Nature 251, 350 (1974). – 12. Starr, S., Karatela, S. A. Soher, S. Duffey A., Nahmias A. J.: Infect. Immunity 11, 109 (1975). – 13. Thong, Y. H., Vincent, M. M., Hensen, S. A., Fucillo, D. A. Pleszczyński, M., Ballanti J. A.: Infect. Immunity 12, 76 (1975). – 14. Wilton, J. M. A., Ivanyi, L., Lehnen, T.: Brit. Med. J. 1, 723 (1972). – 15. Yanamoto, Y.: Jap. J. Microbiol. 10, 67 (1966).

Х а м м е р Х.: Лечение простого рецидивирующего герпеса роговой оболочки Левамизолом

Соотношение циркулирующих Т лимфоцитов, их фитогемагглютининовая реактивность, тормозящее влияние очищенного туберкулина миграцию лейкоцитов совпали у 25 больных простым рецидивирующим герпесом роговицы и 17 здоровых лиц (у которых в анамнезе клинически проявляющаяся инфекция вирусом герпеса не отмечалась). Антиген вируса герпеса у больных рецидивирующим герпесом не тормозил миграцию лейкоцитов, а у здоровых лиц отмечалось значительное торможение. После трёхмесячного бессимптомного периода снова определяя тормозящее влияние вакцины герпеса, отмечалось совпадение данных 14 больных с миграционным индексом здоровых лиц. По ходу исследования клинической эффективности Левамизола у 18 больных страдающих простым рецидивирующим герпесом роговицы произвели традиционную терапию (IDU, атропин, витамины В₁, В₁₂, абразия роговицы) а у 41 больного присоединили и Левамизол (Декарис^R). Общая продолжительность излечения в обеих группах совпала, но через полгода после исчезновения симптомов (во время лечения Левамизолом) в группе, где было произведено лечение и Декарисом количество рецидивов наблюдалось достоверно меньше.

Helga Hammer: *The use of levamisole in the treatment of recidive herpes simplex corneae*

25 patients suffering from herpes simplex corneae and 17 healthy individuals (with no evidence of any previous herpes virus infection) were tested to determine their circulating T lymphocytes counts, their phytohaemagglutinin reactivity and the purified tuberculin protein leucocyte migration inhibitory effect. The same results were found in both groups. The herpes virus antigen inhibited the leucocyte migration of the healthy individuals but not that of the herpes patients. After a 3 month symptom free interval following the treatment, 14 of the 25 patients again had had their migration inhibitory effect tested and the same migration index was found as in the healthy group. Within the treatment period 18 recidive herpes simplex corneae patients were treated in the traditional way (IDU, atropine, Vitamin B₁ and B₁₂, abrasio corneae), and 41 patients were given levamisole as well. The average recovery time was approximately the same in both groups, but during a 6 months period after treatment the number of recidives were significantly lower in the group receiving levamisole.

Dr. Helga Hammer: *Levamisol Behandlung bei rezidivierendem Herpes simplex corneae*

Im Fall von 25 an rezidivierendem Herpes simplex corneae leidenden Patienten und 17 gesunden Personen (in deren Krankengeschichte keine klinisch manifestierte Herpesvirus Infektion vorkam) stimmte das zirkulierende T Lymphozyten Verhältnis, deren Phytohaemagglutinin Reaktivität und die

Leukozytenmigration hemmende Wirkung durch gereinigtes Tuberkulineiweiß überein. Dagegen hat des Herpesvirusantigen die Migration der an rezidivierendem Herpes leidenden Patienten nicht, die der gesunden Personen, aber bedeutend gehemmt. Nach 3 monatiger Symptomfreiheit, bei 14 Patienten erneut untersucht, stimmte die migrationshemmende Wirkung der Herpes Vaccine mit dem beobachteten Migrationsindex der Gesunden überein. Zur Untersuchung der klinischen Wirkung des Levamisols wurden 18 an rezidivierendem Herpes simplex corneae leidende Patienten auf konventionelle Art (IDU, Atropin, Vitamin B1 und B12, Abrasio corneae) behandelt, 41 Patienten dagegen bekamen auch Levamisol (Decaris^R). Bei beiden Gruppen stimmte die Durchschnittszeit der Heilung überein, aber in dem darauf folgenden Halbjahr des Abklingens der Symptome (während der Levamisolbehandlung) waren signifikant weniger Recidive bei der auch mit Decaris behandelten Gruppe zu beobachten.

Könyvismertetés

A. G. Mowat és T. L. Vischer: „Immunmodulation“ – A new approach to basic therapy of rheumatoid arthritis (Immunomoduláció – a rheumatoid arthritis bázisrápíájának új megközelítése) EULAR Monograph Series no. 5., EULAR Publishers, Basel

A 80 oldal terjedelmű kismonográfia hét fejezetre oszlik: a levamisol kifejlesztésének története, farmakokinetikája és hatásmódja után a szerzők a rheumatoid arthritis immunológiai abnormalitásait sorolják fel, amelyek célpontjai lehetnek az immunológiai korrekciós törekvéseknek. Ismertetik a levamisolnak a rheumatoid arthritisben kifejtett immunológiai hatásait és azok összefüggéseit a klinikai hatásossággal – a gyulladási aktivitás csökkenésével. Az általuk feldolgozott közlemények szerzőinek többsége amellet foglalt állást, hogy a klinikai hatásosság és az egyes észlelt immunológiai hatások között nincs szoros kapcsolat. Összefoglalóan feldolgozták az 1979-ig folytatott klinikai hatásvizsgálatok eredményeit, állást foglaltak a tartósan, kisebb dózissal (150 mg hetente egyszer) végzett kezelési mód mellett. Összefoglalják az észlelt mellékhatásokat: körülbelül a levamisollal kezelt rheumatoid arthritises betegek 50%-ában kell mellékhatások jelentkezésével számolni, és ezen belül mintegy 20% a potenciálisan veszélyes mellékhatás: granulocitaszám-csökkenés, bérelváltozás, valamint a nem veszélyes, de a levamisol kezelés megszakítására kényszerítő nem kívánatos hatás, mint stomatitis, lázas, influenza-szerű tünetcsoport. A szerzők felsorolják ajánlásaikat a levamisol-kezeltek ellenőrzését illetően: kéthetenként teljes, mennyiségi és minőségi vérkép, havonta enzim és vizeletvizsgálatot javasolnak. Felhívják a figyelmet arra, hogy a várható mellékhatásokról informálni kell a beteget és kezelőorvosát, a kontroll vizsgálat megbeszélte időpontjában meg nem jelent betegek levélben való behívását ajánlják. Ellenjavalltnak tartják a levamisolnak más bázisgyógyszerrel (arany, D-penicillamin, immunszuppresszív szerek) illetve fenilbutazonnal kombinált adását. Az utolsó fejezetben összefoglalást adnak a levamisolnak más gyulladási reumatológiai betegségekben való alkalmazásáról. Szeronegatív spondarthritisekben a gyulladási aktivitást mérő jellemzők javultak levamisol kezelés alatt, ezzel szemben a szisztémás lupus erythematosusban alkalmazott levamisol hatásosságát kérdésesnek tartják.

A tömör, tartalmas munka lényegretörően foglalja össze a rheumatoid arthritis levamisol-kezelésével kapcsolatos tapasztalatokat és irányelveket.

Referálta: Hodinka László dr.