

Brygida Knysz, Jacek Gąsiorowski, Małgonata Inglot, Weronika Rymer, Aleksandra Szymczak, Andrzej Gładysz

ROLA I ZASTOSOWANIE TERAPEUTYCZNE INTERLEUKINY 2 W ZAKAŻENIU HIV

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej we
Wrocławiu
Kierownik: A. Gładysz

Przedstawiono rolę interleukiny 2 (IL-2) w terapii zakażeń HIV. Omawiana cytokina jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego. Jej wysokie stężenia obserwuje się w bezobjawowej fazie zakażenia HIV, a spadek - podczas progresji do AIDS. U większości pacjentów zakażonych HIV podawanie IL-2 powoduje znaczny wzrost liczby limfocytów T CD4+, co tym samym wydłuża czas przeżycia tych osób i poprawia rokowanie.

Słowa kluczowe: zakażenie HIV, interleukina-2, IL-2

Key words: HIV infection, interleukin-2, IL-2

WSTĘP

Interleukina 2 (IL-2) należy do rodziny cytokin wydzielanych przez leukocyty. Została po raz pierwszy zidentyfikowana w 1976 r. przez Morgan i wsp. jako czynnik wzrostu komórek T (TCGF - *T cell growth factor*) (1). Najważniejszymi komórkami produkującymi IL-2 są limfocyty T CD4⁺, a ponadto niektóre limfocyty T CD8⁺ oraz komórki NK aktywowane antygenem lub mitogenem (2, 3, 4, 5, 6). Wykazano, że produkują także komórki nowotworowe niektórych typów chłoniaków (1). IL-2 działa autokrynnie na komórki ją produkujące oraz endokrynnie na inne komórki wykazujące ekspresję jej receptora błonowego (1).

Rola, jaką odgrywa IL-2 w procesie odpowiedzi immunologicznej polega na modulowaniu układu immunologicznego. Bierze ona udział w różnych mechanizmach odpornościowych (zarówno swoistych jak i nieswoistych) związanych zarówno z zakażeniami, jak i nowotworami (3, 4, 5, 6). Komórkami efektorowymi są przede wszystkim aktywowane limfocyty T, tak CD4⁺ jak i CD8⁺ IL-2 odgrywa podstawową rolę w procesie ich proliferacji (stąd nazwa „czynnik wzrostu limfocytów”) (1). Wydłuża także czas przeżycia tych komórek oraz wzmacnia efektywność ich działania (2). Drugą ważną grupą komórek reagujących na IL-2 są komórki NK. Pod wpływem tej cytokiny następuje ich aktywacja oraz stymulacja do wydzielania szeregu cytokin takich jak

czynnik martwicy nowotworów alfa (*Tumor necrosis factor-TNF α*), interferon gamma (IFN γ), GM-CSF. To działanie z kolei, jest badane i wykorzystywane w terapii nowotworów (1, 2, 6, 7, 8, 9, 10).

IL-2 wywiera również wpływ (zarówno bezpośrednio jak i pośrednio) na inne komórki układu odpornościowego, jak: limfocyty B, makrofagi i monocyty oraz na komórki macierzyste układu krwiotwórczego (zwłaszcza erytroidalnego i granulocytarno-makrofagowego). Stymuluje także ekspresję własnego receptora na komórkach T, B i NK (1, 6, 7, 9, 11).

Z powyższych względów, od wielu lat prowadzone są badania wykorzystania immunobiologicznych właściwości IL-2 w leczeniu różnych stanów chorobowych (1,10,12,13).

WYKORZYSTANIE IL-2 W TERAPII

Syntetyczna IL-2 jest zarejestrowana w Europie jako preparat stosowany w terapii raka nerki, ale trwają badania nad jej wykorzystaniem w innych rodzajach nowotworów (płuca, oskrzela, czerniaku) (1, 10), a także w leczeniu zakażenia HIV (7, 12). W piśmiennictwie można również spotkać się z propozycjami wykorzystania IL-2 u pacjentów z autoagresją i z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami (np. gruźlicą), jednak działania niepożądane występujące podczas stosowania tej cytokiny znacznie ograniczają jej szersze zastosowanie w praktyce klinicznej (1, 10).

ROLA IL-2 W TERAPII ZAKAŻEŃ HIV

Obecnie już rutynowo stosowana w zakażeniach HIV, wysoce aktywna skojarzona terapia antyretrowirusowa (*highly active antiretroviral therapy-HAART*) lekami hamującymi replikację HIV w znacznym stopniu przyczynia się do spowolnienia progresji zakażenia i prowadzi do częściowej rekonstrukcji układu immunologicznego. Jednakże, zakażenie HIV wymaga - jak uczy doświadczenie kliniczne - terapii kompleksowej, o różnych punktach uchwytu, prowadzącej do odbudowy układu odpornościowego osób żyjących z HIV (2, 7, 14). W związku z tym poszukiwane są nowe, alternatywne, bardziej skuteczne sposoby leczenia, których celem jest dalsze wydłużenie przeżycia osób żyjących z HIV, a przede wszystkim dążenie do całkowitej eradykacji wirusa w ich organizmie (14).

Obecnie najbardziej zaawansowane są badania kliniczne zastosowania kompleksowej terapii przeciwwirusowej hamującej replikację HIV łącznie z terapią wpływającą na ilościową i jakościową poprawę układu immunologicznego. Trwają badania III. fazy zastosowania HAART łącznie z interleukiną-2 podawaną cyklicznie (13, 15, 16). Taki sposób leczenia wynika z poznania wielokierunkowych, korzystnych mechanizmów działania IL-2 na układ immunologiczny (2, 5, 7, 14, 15).

Wiadomo, że wysokie stężenia tej cytokiny oraz interferonu gamma obserwuje się w bezobjawowej fazie zakażenia HIV (profil cytokin TH-1-zależnych), podczas gdy progresja infekcji koreluje z przewagą cytokin TH-2-zależnych, takich jak IL-4 i IL-10 (17,18). Wiadomo też, że istotą zakażenia HIV jest rozwój szeregu zaburzeń immunologicznych ilościowych i jakościowych, które w efekcie prowadzą do progresji infekcji i pojawiania się zakażeń oportunistycznych oraz nowotworów związanych z AIDS (3, 5, 16, 18, 19).

W przebiegu zakażenia HIV dochodzi do stopniowego spadku liczby limfocytów T CD4+ i wzrostu prawdopodobieństwa rozwoju AIDS (17). Mechanizm niszczenia tych komórek jest wieloraki. Polega on m.in. na uszkodzeniu błony komórek zakażonych (efekt cytopatyczny), niszczeniu limfocytów niezakażonych wskutek tworzenia zespólni (syncytiów) pomiędzy komórkami zakażonymi i niezakażonymi oraz łączeniu cząstki gp120 z receptorem CD4 komórek niezakażonych (17, 18). Natomiast IL-2 wpływa na wzrost liczby limfocytów z puli obwodowej, wydłuża również czas ich przeżycia, nie zwiększając produkcji limfocytów grasiczych (12, 13, 14, 15, 16). Fakt długotrwałego i znacznego wzrostu liczby limfocytów T CD4+ pod wpływem IL-2, zwłaszcza w połączeniu z HAART, potwierdzają liczne badania (13, 19, 20, 21).

Poza wpływem na proliferację limfocytów poprawa funkcji efektorowych jest również spowodowana zwiększeniem cytotoksyczności swoistej komórek T CD8+ (22). Dane dotyczące wpływu IL-2 na apoptozę są sprzeczne. Pandolfi (4) porównywał wielkość apoptozy u osób otrzymujących HAART lub HAART i IL-2. W obu grupach w 28 tygodniu badania wykazał jej spadek, który był bardziej znaczący wśród osób otrzymujących również IL-2. Obserwacji takich nie potwierdził Durier (23). Stwierdził on, że apoptoza komórek T CD4+ była hamowana w takim samym stopniu wśród osób otrzymujących HAART lub HAART i IL-2.

Przeprowadzono także badania oceniające wpływ IL-2 na liczbę i czynność komórek NK. Rook (5) stwierdził, że egzogenna IL-2 częściowo przywraca zaburzoną, również w przebiegu zakażenia HIV, aktywność NK, a Durier (23) wykazał wzrost liczby tych komórek pod wpływem IL-2. Podobne obserwacje uzyskał Lalazari (16), który podawał IL-2 w dawce 1,21 MIU/m² pacjentom z liczbą limfocytów CD4 < 300 kom./μL i wiremią < 50 kopii/ml. W 26 tygodniu badania stwierdził w grupie osób otrzymujących IL-2 wzrost liczby komórek NK o 144,3 kom./μL, a w grupie kontrolnej tylko o 19,93.

Nie został jednoznacznie zbadany wpływ IL-2 na rezerwuuar komórek latentnie zakażonych, a dane uzyskane przez różnych badaczy są sprzeczne (3, 14, 24). Kovacs (3) i Wong (24) nie wykazali istotnego wpływu IL-2 na reaktywację HIV z prowirusowego HIV DNA. W odróżnieniu od przytoczonych autorów Zanussi (25) stwierdził z kolei spadek stężenia prowirusowego DNA pod wpływem IL-2.

Warto też przypomnieć, że IL-2 pobudza wytwarzanie przez limfocyty T CD8+ rozpuszczalnego czynnika przeciwwirusowego CAF, który hamuje aktywność wirusową (17).

Barker (17) wykazał, że dodanie IL-2 do hodowli limfocytów T CD8+ w znacznym stopniu poprawia właściwości hamujące replikację wirusa przez te komórki. Natomiast na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych stwierdzono, że IL-2 podawana łącznie z HAART nie redukuje wiremii w większym stopniu niż tylko HAART (26).

Do dziś przeprowadzono szereg badań II fazy oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IL-2 podawanej w różnych dawkach, dożylnie lub podskórnice, oraz w cyklach z różnie długimi przerwami pomiędzy nimi. Wykazano, że podobną skuteczność można osiągnąć stosując lek dożylnie lub podskórnice, najlepiej w dawce 7,5 MU/L Biorąc pod uwagę uciążliwości wynikające z dożylniej drogi podania oraz więcej działań niepożądanych, zaobserwowanych w prowadzonych obecnie dużych badaniach klinicznych III.

fazy, IL-2 jest stosowana w cyklach pięciodniowych, podskórnie w dawce 7,5 MU/1 co 8 tygodni. Nie stwierdzono poza tym, aby częstsze podawanie IL-2 poprawiało skuteczność terapii (12, 13, 19, 20, 23).

Trwają obecnie badania nad skutecznością IL-2 w zależności od wyjściowej liczby limfocytów T CD4+ i wyjściowego poziomu wirerii (12, 13). W badaniu ANRS 048 (12) pacjentów podzielono na 3 grupy: otrzymujących IL-2 (w dawce 12 MU/dobę) podskórnie (pierwsza grupa) lub dożylnie (druga grupa) wraz z dwoma analogami nukleozydowymi odwrotnej transkryptazy podawanymi w obu grupach. W trzeciej grupie stosowano jedynie leczenie antyretrowirusowe. Pacjenci otrzymali średnio 7 cykli IL-2 w ciągu 56 tygodni. W tym czasie odnotowano średni wzrost liczby limfocytów T CD4+ o 564 kom./ μ L wśród otrzymujących lek podskórnie, o 676 kom./ μ L po podaniu IL-2 dożylnie, a tylko o 55 kom./ μ L w grupie kontrolnej. W grupach osób otrzymujących IL-2 obserwowano również wzrost liczby komórek natywnych (o 340 u osób leczonych podskórnie i o 528 kom./ μ L u leczonych dożylnie) oraz komórek pamięci (o 275 wśród leczonych podskórnie i o 253 kom./ μ L u leczonych dożylnie). Odpowiedź na powtarzane dawki antygenów standardowych wynosiła 64% u otrzymujących IL-2 podskórnie i dożylnie, a tylko 29% w grupie kontrolnej.

W kolejnym badaniu ANRS 079 (13) pacjenci otrzymywali HAART (grupa I) lub HAART i IL-2 (grupa II) w dawce 5 MIU 2 razy dziennie przez 5 dni; 3 cykle co 4 tygodnie, następnie 7 cykli co 8 tygodni. Wyjściowa liczba limfocytów T CD4+ była w obu grupach porównywalna (342 i 353 kom./ μ L). Średni wzrost liczby limfocytów T CD4+ w tygodniu 74 wyniósł: +262 kom./ μ L (grupa I) i + 835 kom./ μ L (grupa II). Odsetek pacjentów, u których osiągnięto w 74 tygodniu leczenia zablokowanie HIV RNA do wartości niewykrywalnych był w obu grupach porównywalny (78% i 76%). Tym samym potwierdzono wcześniejsze obserwacje wskazujące na udział IL-2 we wzroście liczby limfocytów T CD4+ zarówno natywnych, jak i pamięci (3, 4, 9, 16), oraz w hamowaniu apoptozy (7). Badanie to wykazało ponadto, że leczenie IL-2 nie indukuje ekspansji HIV z komórek zakażonych latentnie.

Podobne wnioski wyciągnąć można na podstawie analizy wstępnych wyników badania ESPRIT, w którym uczestniczą również ośrodki polskie, a do którego kwalifikowani są pacjenci leczeni antyretrowirusowo z liczbą limfocytów T CD4+ > 300 kom./ μ L (14). IL-2 podawana jest tu w dawce 7,5 MU 2 razy dziennie w cyklach pięciodniowych powtarzanych co 8 tygodni. Wstępne wyniki dotyczą 219 pacjentów, którzy ukończyli 3 cykle IL-2. Już po tych trzech cyklach zaobserwowano u nich znaczny wzrost liczby limfocytów T CD4+, wynoszący średnio 389 kom./ μ L. Warto podkreślić, że wzrost ten obserwowano u większości pacjentów niezależnie od występujących między nimi różnic demograficznych i niezależnie od stadium zakażenia HIV, czy wyjściowej liczby limfocytów T CD4+, jak i wyjściowej wartości HIV RNA (14).

Ciekawe są również obserwacje dotyczące stosowania IL-2 u pacjentów w ostrej fazie zakażenia HIV. Z patogenetycznego punktu widzenia, ostra faza zakażenia HIV jest najbardziej optymalnym momentem na rozpoczęcie terapii antyretrowirusowej. W tej fazie zakażenia replikacja wirusa zachodzi w obecności sprawnego jeszcze układu immunologicznego. Badania przeprowadzone przez Hechta i wsp. (15) wykazały, że zastosowanie IL-2 wraz z HAART w ostrej fazie zakażenia HIV prowadziło do większego wzrostu liczby limfocytów T CD4+ w porównaniu do grupy kontrolnej otrzy-

mującej jedynie HAART (1669 vs. 686 kom./ μ L). Ponadto w grupie leczonej IL-2 obserwowano wzmocnienie odpowiedzi immunologicznej, zarówno cytotoksycznej, jak i niecytotoksycznej ze strony limfocytów T CD8+.

Obiecujące są wyniki badań zastosowania w leczeniu osób żyjących z HIV tylko IL-2 bez HAART. Celem takiego postępowania jest odroczenie terapii antyretrowirusowej, a tym samym odsunięcie ryzyka wystąpienia z powodu HAART działań niepożądanych i lekooporności itp. Planowane są także badania nad tzw. strukturalnymi przerwami w terapii (STI - *structured treatment interruptions*) u osób leczonych równocześnie HAART i IL-2. Polegają one na stosowaniu HAART tylko podczas podawania IL-2, co pozwala pacjentom odpocząć od leków, ma zmniejszać ryzyko wystąpienia objawów ubocznych oraz pobudzić odpowiedź ze strony limfocytów T cytotoksycznych (27).

Ze stosowaniem IL-2 wiąże się występowanie różnych działań niepożądanych (14, 28, 29). Najczęściej, niemal w każdym przypadku, występują objawy rzekomogrypowe tj. gorączka, dreszcze, osłabienie, bóle mięśni i stawów. Nasilenie tych objawów może być znaczne, pacjenci zwykle wymagają podawania dużych dawek niesterydowych leków przeciwzapalnych. Inne objawy ogólne to bóle głowy, nudności, czasem wymioty, utrata apetytu, bezsenność oraz zatrzymanie płynów z pojawianiem się obrzęków, głównie w okolicy szyi (28). Dość często stwierdza się zmiany skórne w postaci swędzącej wysypki typu *rash* oraz bolesność, obrzmienie i świąd w miejscu iniekcji (28). Rzadziej występujące objawy to: obniżenie ciśnienia tętniczego, bóle w nadbrzuszu i prawym podżebrzu związane z odczynem zapalnym ze strony pęcherzyka żółciowego, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, nosa i gardła oraz niepokój, drażliwość, depresyjny nastrój (28, 29).

Odchylenia w badaniach laboratoryjnych wiążące się z podawaniem IL-2 to objawy uszkodzenia funkcji wątroby i nerek oraz niedokrwistość, leukopenia i małopłytkowość. Stwierdzenie któregokolwiek z tych zaburzeń może spowodować konieczność redukcji dawki leku (28).

Podawanie IL-2 może także spowodować pogorszenie stanu chorych cierpiących na schorzenia o podłożu autoimmunologicznym, w tych przypadkach zalecana jest duża ostrożność (28, 29).

Na ogół jednak, wszystkie wymienione objawy nie powodują ciężkich, poważnych zaburzeń i ustępują w ciągu kilku dni po zaprzestaniu podawania leku. Coraz lepsza ich znajomość i prawidłowe postępowanie w przypadku zaistnienia, dają gwarancje bezpiecznego stosowania leku, który może wyraźnie poprawić skuteczność terapii antyretrowirusowej.

B Knysz, J Gąsiorowski, M Ingot, W Rymer, A Szymczak, A Gładysz

THE ROLE AND THERAPEUTIC USE OF INTERLEUKIN-2 IN HIV INFECTION

SUMMARY

Interleukin-2 (IL-2) is a cytokine produced by lymphocytes T CD4+, T CD8+ and NK cells. IL-2 increases the number of lymphocytes T and prolongs their survival and has extensive immunomodulatory effect. High levels of IL-2 are observed during asymptomatic phase of HIV infection (TH-1 dependent cytokine) and low levels are observed during progression of immunodeficiency. IL-2 inhibits apoptosis of CD4+ T cells, improves NK cells activity, has influence

on production of soluble antiviral factor (CAF) which inhibits viral activity etc. That is why IL-2 has been introduced to the treatment of HIV infection along with highly active antiretroviral therapy (HAART). High T CD4+ cells count predicts long survival of HIV infected individual Phase III clinical trials concerning IL-2 are now performed and the preliminary results are promising. Polish centers also take part in the ESPRIT study. Adverse events of various severity are seen in patients under treatment (anti-inflammatory drugs are required). The symptoms usually resolve within a few days after IL-2 therapy is stopped.

PIŚMIENNICTWO

1. Nowicki A: Interleukina 2 w leczeniu nowotworów, W: Podolak-Dawidziak M, Jędrzejczak W, red.: Cytokiny. Zastosowanie kliniczne, Wrocław: Volumed; 1997:177-83.
2. Kelly E, Won A, Refaeli Y, i in. IL-2 and related cytokines can promote T cell survival by activating AKT. *J Immunol* 2002;168(2):597-603.
3. Kovacs AK, Baseler M, Dewar RJ, i in. Increases in CD4 T lymphocytes with intermittent courses of interleukin-2 in patients with Human Immunodeficiency Virus infection: A preliminary study. *NEJM* 1995;332(9):567-75.
4. Pandolfi F, Pierdominici M, Marziali M, i in. Low-dose IL-2 reduces lymphocyte apoptosis and increases nadve CD4 cells in HIV-1 patients treated with HAART. *Clin Immunol* 2000;94(3):153-9.
5. Rook AH, Masur H, Lane HC, i in. Interleukin-2 enhances the depressed natural killer and cytomegalovirus-specific cytotoxic activities of lymphocytes from patients with the Acquired Immune Deficiency Syndrome. *J Clin Invest* 1983;72:398-403.
6. Vitale M, Bassini A, Secchiero P, i in. NK-active cytokines IL-2, IL-12 and IL-15 selectively modulate specific protein kinase C (PKC) isoforms in primary human NK cells. *Anat Rec* 2002;266(2):87-92.
7. Mitsuyasu RT: The potential role of interleukin-2 in HIV. *AIDS* 2001; Suppl 2:S22-7.
8. Nelson BH, Willerford DM: Biology of the interleukin-2 receptor. *Adv Immunol* 1998;70:1-81.
9. Smith KA: Low-dose daily interleukin-2 immunotherapy: accelerating immune restoration and expanding HIV-specific T-cell immunity without toxicity. *AIDS* 2001;15(suppl.2):S28-S35.
10. Fehniger TA, Cooper MA, Caligiuri MA: Interleukin-2 and interleukin-15: immunotherapy for cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002;13(2):169-83.
11. Theze J, Alzari PM, Bertoglio J: Interleukin 2 and its receptors: recent advances and new immunological functions. *Immunol Today* 1996;17:481-6.
12. Levy Y, Capitant C, Houhou S, Carriere I, i in. Comparison of subcutaneous and intravenous interleukin-2 in asymptomatic HIV-1 infection; a randomized controlled trial. *Lancet* 1999;353:1923-9.
13. Levy Y, Durier C, Lascaux A-S Et, i in. Long-Term Efficacy of Subcutaneous IL-2 therapy in HIV Infection: Final Analysis of the ANRS 079 Randomized Trial and Long-Term Follow-Up. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2002 Feb 24-28; Seattle, USA; abstract 514-M.
14. Labriola A, Denning E, Klimas N, i in. Baseline Characteristics Associated with CD4+ Response after 3 Cycles of Subcutaneous (S.C.) Recombinant Human Interleukin-2 (IL-2), 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2002 Feb 24-28; Seattle, USA; abstract 517-M.
15. Hecht F, Kahn J, Martin ez-Marino B, i in. Interleukin-2 (IL-2) Added to HAART in Primary HIV Infection Enhances Anti-HIV Immune Responses. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, 2002 Feb 24-28; Seattle, USA; abstract 527-M.

16. Lalazari J, Beal J, Ruane P, i in. Low-dose subcutaneous (S.C.) IL-2 in combination with HAART therapy induces significant increases in NK cells and naďve T-cells in patients with < 300 CD4⁺ T cells/mm³: results of a randomized controlled trial MA-9801. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2000; San Francisco, USA; abstract 381.
17. Barker E, Mackiewicz CE, Levy JA. Effects of TH1 and TH2 cytokines on CD8⁺ T-cell response against human immunodeficiency virus: Implications for long-term survival. PNAS 1995;92:11135-9.
18. Clerici M, Balotta C, Salvaggio A, i in. Human immunodeficiency virus (HIV) phenotype and interleukin-2/interleukin-10 ratio are associated markers of protection and progression in HIV infection. Blood 1996;88(2):574-9.
19. Davey RT Jr, Murphy RL, Graziano FM, i in. Immunologic and virologic effects of subcutaneous interleukin 2 in combination with antiretroviral therapy. JAMA 2000; 284:183-9.
20. Chaitt D, Metcalf J, Kovacs J, i in. Extended therapy with subcutaneous interleukin-2 (scIL-2) in HIV-infection: Long-term follow-up of 3 trials. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2001; Chicago, USA; abstract 347.
21. Hengge UR, Goos M, Esser S, Exner V, i in. Randomized, controlled phase II trial of subcutaneous interleukin-2 in combination with highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV patients. AIDS 1998;12:F225-F234.
22. Trimble LA, Shankar P. Human immunodeficiency virus specific circulating CD8 T lymphocytes have down-modulated CD3zeta and CD28, key signaling molecules for T-cell activation. J Virol 2000;74(16):7320-30.
23. Zanussi S, Simonelli C, Bortolin MT, i in. Immunological changes in peripheral blood and in lymphoid tissue after treatment of HIV-infected subjects with highly active antiretroviral therapy (HAART) or HAART + IL-2. Clin Exp Immunol 1999;116:486-92.
24. Wong J, Billingsley J, Wang Z, i in. Induction and elimination of latent HIV via T cell activation. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2000; San Francisco, USA; abstract 547.
25. Zanussi S, Bortolin MT, Tirelli U, i in. Effects of 2-year antiretroviral combination therapies on HIV-1 DNA levels. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2000;23(5):439-40.
26. Aboulker JP. Viral load in treatment with antiretroviral therapy and interleukin 2. JAMA 2000;284(16):2055-9.
27. Tavel Jorge. STALWART Study of Aldesleukin With and Without Antiretroviral Therapy. Beyond ESPRIT: Future International AIDS Research Collaborations. 2002 July 6; Barcelona, Spain; Program Badania.
28. Sundin S, Wolin MJ. Toxicoty management of patients receiving low-dose aldesleukin therapy. The Annals of Pharmacotherapy 1998;32:1344-52.
29. Powell FC, Spooner KM, Shawker TH, i in. Symptomatic interleukin-2-induced cholecystopathy in patients with HIV infection. AJR 1994;163:117-21.

Adres autorów:

Brygida Knysz
Katedra i Klinika Chorob Zakaznych AM
ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław
tel./fax: (O-prefiks-71) 325-52-42
e-mail: brygida@wroclaw.dialog.net.pl