

Co by epidemiologům nemělo ujít

(Epidemie nvCJ. Odolnost vůči infekci HIV. Novinky o chřipce. Očkování proti VH-B a vznik RS. Očkování novorozenců proti VH-B. Eliminace latentní TBC. Vakcína proti malárii. Noví původci virových hepatitíd.)

Zpracoval MUDr. Vladimír Plesník

Vyvrcholila již epidemie nové varianty Creutzfeldt-Jakobovy nemoci ?

Podle názoru výzkumníků ze Školy hygieny a tropické medicíny v Londýně se epidemie nvCJD blíží svému vrcholu, nebo snad již vyvrcholila. Domnívají se, že postihne několik tisíc osob a jejich počet za rok nepřevyší víc jak 100 nových případů. Podle jejich matematického modelu epidemie s milionem nakažených osob se ukázalo, že při velkém rozpětí inkubační doby nvCJD, převyšuje průměrná inkubace nemoci délku lidského života. Pokud se skutečně prokáže, že inkubace nvCJD je tak dlouhá a že došlo k nákaze několika milionů lidí, vyvstává závažné ohrožení celé společnosti zejména sekundárním šířením nemoci krví a iatrogení cestou. Nelze také vyloučit, že překročí-li BSE druhovou bariéru, inkubační doba se zkrátí. Proto je nezbytné mít co nejdříve spolehlivý test k detekci nákazy BSE, jehož pozitivita však při současné nemožnosti terapie vyvolá další nesnáze.

(Lancet, Vol.358, 2001, č. 9291, s.1432)

Geneticky podmíněná odolnost vůči nákaze HIV

Podle zprávy výzkumníků ze Školy medicíny při Univerzitě v New Yorku a z dalších pracovišť, mohou být lidé, mající jen jednu kopii mutací pozměněného genu, který ovlivňuje průnik HIV do CD4 T-buněk, odolnější vůči této infekci. Taková ochrana však není úplná. Potvrdí-li se jejich pozorování bude to znamenat, že nově vyvíjené preparáty k napodobení mutačního účinku, nezajistí očekávanou dokonalou ochranu.

Sledovaný gen kóduje receptor CCR5 na povrchu buňky, kterým HIV-1 obvykle (mimo receptoru CD4) proniká do CD4⁺ T-buněk. Již delší dobu je známo, že mutace označovaná jako CCR5-Δ32 snižuje vazbu na receptor a že lidé, kteří mají dvě kopie takto mutovaného genu (čili mají nefunkční receptory CCR5) jsou vysoce odolní před nákazou HIV. Výzkum také ukázal, že u osob majících pouze jednu kopii genu s Δ-32 mutací, je průběh onemocnění, vyvolaného HIV, pomalejší. Nová prospektivní studie, probíhající na několika pracovištích u téměř 3000 HIV-seronegativních osob s předpokládaným vysokým rizikem infekce HIV zjistila, že u osob majících jen jednu kopii mutovaného genu je riziko nákazy o 70 % menší.

Asi 1 % bělochů má dva geny s mutací Δ32, zatím co u nebělošské populace je takový nález poměrně vzácný. Výzkumníci proto soudí, že se v současnosti uplatňuje v USA silný přirozený selekční tlak mezi homosexuály. Značná část z těch, kteří zůstávají HIV-negativní i při trvaném praktikování anální soulože, může být geneticky rezistentní vůči infekci nejčastěji prevalujícím kmenem HIV. Ale ani osoby se dvěma kopiemi mutovaného genu nejsou zcela chráněny před infekcí HIV, neboť jeho některé kmeny užívají k infekci buněk ještě další receptory.

Tyto poznatky jsou důležité i pro vývoj vakcíny proti AIDS a antiretrovirových preparátů, které mají blokovat CCR5 receptory. Nicméně redukce receptorů buňky pro HIV může navodit významnou, i když jen částečnou ochranu před infekcí.

(JAMA, Vol. 286, č. 12, s. 1441-2)

Chřipkové novinky

Po závažné epidemii „ptačí chřipky“ roku 1997 v Hong Kongu, vyvolané novým kmenem H5N1 viru chřipky, je oblast Hong Kongu jedním s nejsledovanějších míst na světě, kde se očekává výskyt nového pandemického kmene. V roce 2000/01 představoval subtyp A H1N1 90 % chřipkových virů, izolovaných od zdejších obyvatel. V předchozích letech však více jak 99 % izolátů patřilo k subtypu H3N2. Zatím co epidemický kmen „ptačí chřipky“ H5N1 nebyl od doby masové likvidace drůbeže v prosinci 1997 znovu zachycen, jeho předpokládání předchůdci stále v dané oblasti mezi drůbeží cirkulují. V dubnu a květnu 2001 stálé monitorování kmenů viru chřipky u importované a na trhu prodávané drůbeže odhalilo přítomnost kmenů H5N1 u slepic. Tyto kmeny však byly geneticky značně odlišné od viru H5N1 z roku 1997. Pro riziko možného vzniku mutanty patogenní pro lidi, byla v květnu 2001 poražena a zlikvidována veškerá v Hong Kongu prodávaná drůbež.

Přes nemalé náklady na vakcínu počet očkovaných lidí proti chřipce v řadě zemí rychle stoupá. Překvapením pro nás může být zpráva, že roku 2000 bylo v Brazílii prodáno cca 14 milionů dávek chřipkové vakcíny. Z tohoto množství připadlo 75 % na bezplatné očkování starých osob a 25 % na očkování dospělých a dětí za úplat. V posledních letech je každý rok distribuováno v Jižní Americe 20 milionů dávek chřipkových vakcín. Roste také prodej nových protichřipkových léků - inhibitorů neuraminidázy a testů k expresní diagnostice chřipky v ordinaci. V USA se rozhodli doporučit rutinní každoroční očkování proti chřipce všem osobám ve věku 50 a více let. Při nedostatku vakcíny budou přednostně očkovány osoby s vyšším rizikem těžkého průběhu chřipky – s chronickými nemocemi, nebo staré. Před sezónou 2000-01 bylo v kanadském Ontariu bezplatně očkováno proti chřipce 11,5 milionu obyvatel.

Japonci založili svou strategii ochrany před epidemiemi chřipky na očkování školáků, kteří jsou významnými šířiteli infekce do rodin a jiných kolektivů. V letech 1962-1977 bylo očkování školáků proti chřipce povinné a až v roce 1994 od tohoto očkování upustili. Američané porovnali úmrtnost celkovou a na chřipku v Japonsku v době očkování školáků s úmrtností v USA, kde byly očkovány jen zdravotně rizikové skupiny. Ukázalo se, že exces úmrtnosti v době očkování školáků proti chřipce byl v Japonsku 3-4 x menší než v USA, ale v devadesátých letech, kdy už školáky neočkovali, tato úmrtnost v Japonsku podstatně proti USA vzrostla. V jedné menší americké studii zjistili, že proočkování 85 % školáků snížilo incidenci chřipkovitých onemocnění dospělých proti kontrolní skupině, kde školáci nebyli očkováni proti chřipce, na jednu třetinu. I když se zdá, že očkování školáků je účinným opatřením, je nutné uvážit ekonomický dopad rozšíření očkování na všechny školáky, kterých má USA 50 milionů. *Poznámka překladatele: Efekt očkování proti chřipce školáků, všech dětí, či všech obyvatel určité obce či oblasti, sledovali ve velkých studiích pracovníci Institutu grippa v Leningradě. V době naší návštěvy Institutu referoval Karpov, Ruděnková a další o dobrých výsledcích při aplikaci sovětských živých vakcín proti chřipce, které však u velké části očkovaných vedly k lehčímu postvakcinačnímu onemocnění. Později začali zkoušet vakcíny inaktivované, které podle našich zkušeností a vzoru aplikovali intranazálně. Výsledky těchto ruských prací neznám, u nás ztroskotaly na nedostatku vakcíny pro tak velký počet osob.* Nyní Japonci užívají během zimního období v nemocnicích a na klinikách expresní laboratorní testy k diagnostice chřipky. Ty jsou sice drahé, ale ve srovnání s náklady na drahou a nežádoucí antibiotickou terapii virových ARO se vyplatí, neboť umožňují cílenou preskripci účinných antivirotik, včetně inhibitorů neuraminidázy, hrazených pojišťovny. (Europ.Sci.Work.Group on Influenza: Influenza, č.14/2001)

Očkování proti VH-B a roztroušená skleróza

Roztroušená skleróza (RS) se vyskytuje zvláště v severní Evropě, v Severní Americe a na jihu Austrálie. Prevalence RS je v těchto oblastech 10 x vyšší než v Africe, Japonsku a v jiných asijských zemích. Prevalence RS se zvyšuje od jihu k severu. Převážně onemocní osoby ve věku 20 – 40 let, ženy dvakrát častěji než muži. U 80 % nemocných probíhá onemocnění ve vlnách, mezi nimiž může dojít u některých až k úplné remisi. U 20 % RS stále progreduje. V posledních letech zdůrazňují hlavně francouzští pracovníci časovou souvislost vzniku RS s očkováním proti VH-B. Řada nepřímých důkazů svědčí pro autoimunní nemoc, vyvolávanou T-buňkami. Zdá se, že virové infekty se uplatňují jako „spouštěč“ další vlny nemoci. Byla také pozorována častější účast *Chlamydia pneumoniae*-infektů při vzniku RS. Je známo, že chlamydie savců mohou u krav způsobit chronickou encefalomyelitidu, velmi podobnou RS. Studie u dvojčat svědčí také o genetické dispozici některých osob ke vzniku RS. V dosud jediné pečlivě kontrolované, dvojité slepé studii s placebem, nemělo očkování pacientů s RS proti chřipce během 6 měsíců sledování žádný vliv na průběh RS.

Eliminace VH-B, kterou si dalo za cíl SZO, je možná jen po proočkování rizikových skupin a cca 80 % populace světa. Současné poznatky takový rozsah očkování nevylučují. Je však třeba pečlivě uvážit očkování osob s autoimunními nemocemi a osob z rodin s výskytem RS. Nejde o obavy, že očkování povede ke vzniku RS, ale o neopodstatněné přičítání RS na vrub očkování.

(Pädiat.Prax., Vol.60,2001, č.1. s. 152-3)

Očkování novorozenců proti VH-B

Ještě stále jsou uváděny námitky proti univerzálnímu očkování všech novorozenců proti VH-B. Odpůrci tohoto očkování tvrdí, že nikdy nebyla prokázána přednost očkování novorozenců před očkováním dětí ve věku, kdy jejich imunitní systém „vyzrál“ a kdy se začínají uplatňovat rizika akvirace nákazy (sex, injekční aplikace drog apod.) Poukazují na to, že analýzy rizika daného očkováním v porovnání s jeho prospěšností u malých dětí svědčí o tom, že očkování malých dětí proti VH-B je jedním z největších a nezdůvodnitelných rizik. Navíc vyžaduje vysoké náklady, které jsou podobné jako u nové kontroverzní konjugované vakcíny proti pneumokokům. Práce Horwinovy a Orienta uvádí, že očkování proti VH-B souviselo z 53 úmrtími a 828 závažnými reakcemi, ač případů VH-B mezi 38 miliony dětí mladších 10-ti let bylo ročně jen 191. Odhadli, že na VH-B umírá jen 11 dětí mladších 14-ti let. Tato čísla stěží dokládají potřebu očkování malých dětí proti VH-B.

Příznivci tohoto očkování vychází z faktu, že část infekcí HBV, i když menší, postihuje dospělé i děti bez zjistitelného vyššího rizika nákazy. Tvrdí, že jsou nejméně čtyři dobré důvody k očkování novorozenců HBV-infikovaných rodiček. Především se tak na porodnicích vyloučí dohady, zda očkovat či neočkovat novorozence rodičky s pozitivním či neznámým nálezem HBsAg. Vyloučí se tím již neopakovatelná možnost přerušit vertikální přenos HBV, který může vést k tragickému konci. Za druhé navození imunity vůči VH-B v útlém dětství vede k ochraně i před malým, ale existujícím rizikem akvirace nákazy HBV horizontálním přenosem v dětství. Za třetí zahájení série tří dávek vakcíny hned po porodu zvyšuje pravděpodobnost, že základní očkování bude ukončeno včas spolu s očkováním proti DiTePer, IPV a MMR. Konečně za čtvrté je očkování v kojeneckém období, spojené s dalšími očkováními, nejlepší zárukou dosažení vysoké proočkovanosti a tedy i ochrany u většiny dětí i když nebezpečí VH-B prudce stoupá až u adolescentů. Tato očkovací strategie se osvědčila již při očkování dětí proti zarděnkám. K počtu 53 úmrtí v časové souvislosti s očkováním

proti VH-B je třeba dodat, že analýza hlášených případů úmrtí novorozenců očkovanych HBV vakcínou svědčí o něčem jiném. V letech 1991 – 1998 bylo hlášeno 18 případů úmrtí kojenců, kteří nedlouho před smrtí byli očkováni HBV vakcínami. U 17 z nich byla stanovena jiná pravděpodobná příčina úmrtí a žádný z nich neměl potíže, které by mohla vyvolat vakcinace. Je nepochybné, že zahájení imunizace proti VH-B u novorozenců je nejlepší strategií pro zajištění nejvyššího stupně ochrany před touto infekcí.

(JAMA, Vol. 286, 2001, č. 5, s. 535)

Nadějný způsob eliminace latentní infekce tuberkulózou

Mycobacterium tuberculosis je infikována třetina lidstva. Poměrně častá kombinovaná infekce TBC a AIDS je ročně příčinou 2-3 milionů lidí, což je nejvíce ze všech infekcí. Tajemství úspěšnosti Kochova bacilu spočívá v tom, že dokáže celá desetiletí přežít v plicní tkáni, chráněný před makrofágy, které jej likvidují. V poslední době jedna skupina výzkumníků našla slabinu této ochrany, která ukazuje nové možnosti jak vypudit tuberkulózní zárodky z jejich skrýše. U persistující nákazy počet patogenních zárodků nevzrůstá, ale imunitní systém je není chopen zlikvidovat. Infikované osoby nemusí mít třeba po celý život žádné zdravotní potíže. Ale asi u 10 % infikovaných, následkem různých stresů, nebo oslabením imunity, propukne manifestní onemocnění.

V době latence přežívají bakterie usídlené v makrofázích díky metabolismu uhlíku z lipidů pomocí glykooxylátového zkratu (shunt), který mají některé bakterie a rostliny. Výzkumníci nově odhalili, že pro tento metabolismus potřebuje *Myco tbc* nezbytně enzym isocitrát lyázu (ICL). Kmeny z latentní fáze infekce mají vyšší hladinu ICL. Byla již popsána proteinová struktura ICL a nalezeny dva preparáty, které pozměňují aktivní zakončení enzymu, čímž jej vyřazují z účasti na glykooxalátovém zkratu. Nyní za sponzorství Glaxo Wellcome probíhá v Anglii skrining preparátů obdobného složení, z nichž se některé mohou podílet na „vyhladovění“ zárodků TBC, přežívajících v makrofázích. Dnešní antituberkulotika účinkují v době replikace mykobakterií pomocí interference s nukleotidy, nebo se stavbou jejich buněčné stěny, ale v podstatě nemají žádný vliv na bakterie usídlené v makrofázích. Proto ani nejúčinnější antituberkulotika, podávaná po dobu 6 měsíců, latentní fázi infekce neovlivní. V tomto případě se však může uplatnit preparát, který zlikviduje i klidové formy *Mycobacterium tuberculosis* v makrofázích.

(Science, Vol. 289, 18 August 2000, s. 112-3)

Nová vakcína proti malárii

V řadě tropických zemí, zvláště v subsaharské Africe, je stále malárie, vyvolávaná *Plasmodium falciparum*, hlavní příčinou nemoci a úmrtnosti. Vývoj účinné vakcíny je pro tyto země největší zdravotnickou prioritou. Ukázalo se, že vakcíny proti pre-erytrocytárním stádiím *P falciparum* mohou zabránit, nebo omezit počet parazitů, kteří dosáhnou erytrocytárního stádia, vedoucího k onemocnění. Firma GlaxoSmithKline Biologicals vyvinula novou „pre-erytrocytární“ malarickou vakcínu RTS,S/AS02, založenou na povrchovém proteinu sporozoitů *P falciparum*, který je fúzován s povrchovým „S“ antigenem viru hepatitidy typu B a exprimován na kvasinkách. Dále obsahuje nové adjuvans AS02. Protekční efekt (PE) vakcíny byl ověřován u semiimuních osob ve věku 18-45 let z Gambie. Z nich 131 dostal tři dávky RTS,S/AS02 a do kontrolní skupiny zařadili 119 osob očkovanych vakcínou proti vzteklině. PE činil během 15 týdnů sledování 34 % (95% IS je 8,0-53, p=0,014). Imunita byla však poměrně krátká: v prvních 9 týdnech byl PE 71%, ale pak klesla až vymizela. Revakcinace po roce jednou dávkou vakcíny vedla v prvních 9 týdnech po přeočkování k PE 47 % (IS 4-71, p=0,037). Výsledek studie s touto vakcínou ukázal, že tři dávky RTS,S/AS02 zajišťují částečnou a krátkodobou imunitu proti přirozené infekci *P falciparum* u semiimunních osob v endemické oblasti malárie. PE by byl lepší v oblastech

s menším výskytem malárie, nebo tam, kde je třeba získat imunitu jen na několik týdnů. Fúze S-antigenů HBsAg ve vakcíně navozuje také současnou ochranu před HB virem. Vakcína je reaktogenější, než kontrolní rabická vakcína. Je to však první pre-erytrocytární vakcína vyvolávající statisticky významnou ochranu osob jak s předchozí expozicí malárii, tak dosud malárii neexponovaných.

(Lancet, Vol.358, 2001, č.9297, s. 1972-34)

Noví původci virové hepatitídy

Více než 80 % onemocnění virovým zánětem jater působí pět virů hepatitídy (A-E). Pokračují práce na identifikaci dalších agens. V roce 2001 popsal Primi se spolupracovníky devět nových virů rodu SEN (SEN A-H), což jsou jednovláknité, cirkulární DNA viry bez obalu, podobné circovirům. Zjistili, že SEN D a SEN H se přenáší parenterálně a mohou vyvolávat potransfuzní hepatitídy. Dále bylo zjištěno, že koinfekce virem hepatitídy typu (HCV) a SEN viry D a H může nepříznivě ovlivnit antivirovou terapii interferonem a ribavirinem. Nálezy je třeba ověřit na větších souborech pacientů a na jiných pracovištích. Je však známo několik jiných případů interakce mezi viry hepatitídy. Typická je závislost infekce HDV, vyžadující k replikaci viru nejen koinfekci HBV, ale také významně zhoršující následek nákazy HBV. Také akutní VH-A u pacientů s chronickou VH-C častěji provází akutní selhání jater, než při samotné VH-A. U obou uvedených příkladů je akutní superinfekce spojena s dočasnou supresí původce předchozí infekce. Nedávno bylo také zjištěno, že koinfekce GB virem typu C (někdy zvaného HGV) asi zmírňuje průběh infekce HIV. Tyto objevy naznačují nové možnosti sledování mechanismů působení antivirotik, příčin terapeutických neúspěchů, nebo atypického průběhu virové infekce.

Kombinovaná infekce HCV a SEN viry je častá u pacientů s chronickou VH-C, zejména u injekčních toxikomanů. Studium rodu SEN virů teprve začalo a je omezeno jen na několik málo pracovišť.

(Lancet, Vol. 358, 2001, č. 9297, s. 1925-6 a 1961-2)

Poznámka překladatele:

Tvrzení, že „Medicína spěje milovými kroky do druhého tisíciletí“, vypadá jako fráze, ale jak vidíte z několika výše uvedených ukázek, je to pravda. Předložený výběr novinek je zcela náhodný. Odpovídá konci roku 2001 tak, aby informace, které mohou zaujmout epidemiology, byly aktuální a podnětné. A podnětů v nich zájemce najde dost a dost !

Nemálo zajímavá je také knižní novinka nesoucí poutavý název „Epidemie“. Pamětníci si připomenou horké chvíle v létě 1979, kdy v českých krajích probíhala dosud největší epidemie VH-A. Oba autoři (Lubomír Tichý a František Švec) se na zvládnutí epidemie také podíleli a jejich pohled na celou situaci, podaný vkusnou a i laikům přístupnou formou, jistě epidemiology zaujme. Knižku vydalo roku 2001 nakladatelství AOS PUBLISHING, P.O Box 22, Ústí nad Labem, PSČ 400 10. Doporučená cena činí 139 Kč. Doporučuji také.