

## Zajímavosti pro epidemiology

(BCG-škrkavky aj., Šíření HAV a HEV, Infekce H.pylori, Revmatická artritída a parvovirus B19, Nová podoba spalniček u dospělých, Chřipka H9N2, Oseltamivir, E.coli O157:H7 v bazénu)

Zprac.: MUDr. Vladimír Plesník

### Chrání aplikace BCG před infestací střevními parazity ?

V Lancetu (Vol.354,1999, č.9183,s.1000-1) bylo publikováno překvapivé pozorování, že očkování kojenců BCG vakcínou vedlo k jejich zvýšené odolnosti vůči střevním parazitům. Ve studii s pneumokokovou vakcínou u 103 HIV-1 pozitivních dospělých osob z Ugandy zjišťovali také jejich infestaci pomocí parazitologického vyšetření vzorků stolice (červi, vajíčka). Pozitivní nálezy mělo 27 osob (21x tasemnice, 11x Strongyloides stercoralis, 2x Trichuris trichiura a 1x Ascaris lumbricoides). Nápadná byla nízká infestace u osob s jizvou po očkování BCG ( $p=0,007$ ). Původní domněnka, že je to důsledek lepší životní úrovně (bohatší by mohli být spíše očkováni a méně často infestováni), byla vyloučena: nebylo rozdílů mezi zaměstnáním, stravováním, ani bydlením. Opakovaným vyšetřením většího souboru 519 z 1372 HIV-1 pozitivních osob byla nižší infestace u BCG očkovaných potvrzena. Efekt byl jasný i v malém souboru, nesouvisel se socioekonomickými vlivy a uplatňoval se proti různým druhům střevních parazitů.

Možné vysvětlení se hledá v již známé nepřímé souvislosti mezi prožitím infekce v dětství a vznikem atopie. Mykobakterie, včetně BCG, vyvolávají typické imunitní reakce prvního typu, provázené tvorbou interferonu gamma (IfG) a interleukinu 2 (IL-2), které podporují aktivaci makrofágů a reakci cytotoxických T-buňek. Alergeny a helminti vyvolávají imunitní reakce druhého typu s interleukiny 4, 5 a 10, provázené tvorbou protilátek, sekrecí IgE a s eosinofilií. Reakce prvního a druhého typu se navzájem vylučují. Může tedy očkování kojenců BCG vést ke vzniku dlouhodobého ovlivnění imunitních reakcí a snižovat vnímavost k helmintózám? Protekční imunita vůči střevním parazitům není dosud zcela objasněna, je však známo, že imunitní reakce prvního typu chrání i před filariózami. Lze shrnout, že v tropech poskytuje očkování BCG vakcínou jen nevelkou ochranu před TBC, ale prokazatelně chrání před leprou a tzv. vředy Buruli (mykobakterií). Může také přispívat k ochraně před nemocemi při atopii a jak se zdá i před střevními parazity.

### Společné a rozdílné rysy infekce HAV a HEV

Virus hepatitidy typu A (HAV) je heparnavirus, virus hepatitidy typu E (HEV) patří ke calicivirům. V rozvojových zemích je původcem obrovských epidemií i podstatné části sporadických hepatitid v endemických oblastech. Zejména postihuje oblasti s nedostatečnou likvidací odpadních vod a s nezabezpečenou dodávkou

nezávadné pitné vody. Riziko epidemií ještě zvyšují mimořádné situace při záplavách, zemětřeseních, nebo za války.

Obě hepatitidy mají stejnou cestu přenosu a většina jimi vyvolaných infekcí je krátkodobých, se spontánní úzdravou. Rozdíl je však v tom, že přes fekálně-orální přenos je VH-E nečekaně častá u dospělých osob. Většina nákaz s touto cestou přenosu je

- 2 -

získávána v dětství a zanechává celoživotní imunitu. Zdá se, že imunita po primoinfekci HEV v dětství časem vymizí a v dospělosti pak dochází k těžšímu onemocnění. Imunita vůči HEV stoupá až s věkem po opakovaných reinfekcích. Také infekce kontaktů ne-mocných s VH-E jsou méně časté než mezi kontakty VH-A (<5% proti 15%). Jako důvod menší nakažlivosti HEV se uvádí jeho vyšší labilita v zevním prostředí. Bylo však prokázáno, že HEV přežívá ve vodě delší dobu a přenos vodou vyvolal desítky tisíc onemocnění. K vyvolání nákazy je tedy spíše třeba vyšší infekční dávky viru. Ve vyspělých zemích nebyla zjištěna žádná epidemie VH-E především pro daleko lepší zabezpečení pitné vody a likvidaci fekálií. Na vzniku epidemií VH-E se podílí dvě protikladné situace: 1. záplavy vedoucí ke kontaminaci pitné vody fekáliemi, 2. dlouhá období sucha, znemožňující zředění koncentrace HEV ve vodách. Vývoj vakcíny proti VH-E se táhne. Byla by užitečná pro určité populační skupiny, zvláště těhotné ženy, u nichž je infekce HEV (především ve 3. trimestru) provázena až 20% smrtností a pro osoby odjíždějící do oblastí endemického výskytu VH-E.

(Lancet, Vol.354, 1999, č.9184, s. 1049-50).

### **Novější poznatky o infekci vyvolávané Helicobacter pylori (Hp)**

Ač výzkum těchto nákaz trvá již 16 let jen málo se ví o tom jak k nim dochází. Stejně tak není jednoty v názoru na eradikaci každé (i asymptomatické) nákazy, nebo léčby jen prokázané infekce při peptickém vředu. Má se předcházet přenosu Hp nebo čekat na účinnou vakcínu proti Hp? To jsou hlavní náměty diskuse z konference Evropské studijní skupiny pro Helicob. pylori, konané v září 1999 v Helsinkách.

Séropozitivita Hp stoupá s věkem, ale předpokládá se, že celoživotní infekce bývá získána již v dětství. Novější prospektivní studie protilátek u dospělých však ukázaly, že u nich dochází k séroreverzi. To znamená, že část nákaz Hp, získaných v dětství, spontánně vymizí. V Německu pomocí nového testu, prokazujícího ve stolici antigen Hp, zjistili 16% incidenci nákazy Hp u dětí do dvou let věku. To opět dokládá, že k naze dochází již u malých dětí a že přechodný styk s Hp může navodit imunitu. Pokusy na myškách bylo zjištěno, že po expozici subinfekční dávkou Hp jsou chráněny i před stonásobnou infekční dávkou Hp. Nález bude zřejmě mít velký význam i pro vývoj vakcinace proti Hp.

(Lancet, Vol.354, 1999, č.9183,

### **Revmatická artritída a infekce parvovirem B19**

Již Koch prohlásil, že korelace nějakých jevů není důkazem jejich příčinné souvislosti. Roku 1985 zjistil White a spol, že 19 ze 153 pacientů se známkami akutní synovitídy má také známky akutní infekce parvovirem B19 (dále jen B19). U 17 z nich artritída přetrvávala déle než dva měsíce a u tří dokonce déle než čtyři roky. Od té doby bylo publikováno více prací o B19 jako o původci artritídy a o možnosti, že tento virus se také podílí na etiologii revmatické artritídy (dále jen RA). Pomocí reakce polymerázového řetězení (PCR) byla DNA B19 prokázána v synoviální tekutině u 75% pacientů s RA, ale jen u 17% kontrolních osob.

- 3 -

Historické doklady (staré popisy nemocí, podobizny, studie staršího kosterního materiálu) svědčí o tom, že RA je v Evropě poměrně novou nemocí. Zdá se, že se zde objevila až koncem 15. století po návratu Kolumbovy výpravy z Nového světa. Naopak, v Severní Americe se RA zřejmě vyskytovala tisíce let. Přijmeme-li hypotézu, že B19 či jiný původce RA necirkuloval v evropské populaci před koncem 15. století, pak by se před tímto datem neměly vyskytovat ani jiné nemoci spojené s B19. Patří k nim artritída při infekci B19, erythema infectiosum (EI), aplastická anémie, hydrops fetalis (postižení plodu po nákaze těhotné) a akutní, fulminantní jaterní selhání. EI dětí (pátá exantematická nemoc) je vysoce nakažlivá infekce s epidemickým výskytem. Nápádný je makulopapulární raš na lících, připomínající spolíčkovanou tvář. Může být provázen řetězcovitým uspořádáním exantému na hrudi a na končetinách. Prvý popis shodující se s touto nepřehlédnutelnou infekcí pochází v Evropě skutečně až z r. 1797.

Možná souvislost mezi B19, EI a RA, navozuje několik důležitých otázek. Prožívají pediatři častěji subklinickou infekci B19 po expozici dětem s EI a trpí častěji RA než jiní lékaři? Nebylo by možné zbavit pacienta s RA (je-li B19 séropozitivní a imunokompetentní) potíží tím, že bude úmyslně exponován viru (při styku s dítětem majícím EI)? Tato expozice by mohla podnítit imunitní odpověď postačující k eliminaci či potlačení B19 v jeho těle. Vývoj vakcíny proti B19 by přispěl k potlačení výskytu nejen EI, ale i RA a jiných nemocí.

(Lancet, Vol.354, 1999, č.9183, s.1026-7)

### **Spalničky dospělých s akutním selháním ledvin a s neurologickým postižením až smrtí**

V jedné indické nemocnici hospitalizovali tři pacienty

(dva muže a jednu ženu) ve věku 37-43 let pro akutní selhání ledvin. Jejich sérum a likvor vyšetřili pomocí IgM ELISA na protilátky proti japonské encefalitídě, horečce Západního Nilu, dengue a morbilám. Na Vero-buňkách izolovali virus spalniček. V klinickém obraze dominovaly horečky, zvracení, oligurie až anurie, oboustranná paréza n. facialis, porucha sluchu, slepota, chabé obrny končetin a respirační selhání. Nikdo z nich neměl žádný exantém. IgM protilátky vůči viru spalniček byly nalezeny v krvi i v likvoru. Na Vero buňkách byl prokázán cytopatický efekt typický pro virus spalniček. Neobvyklý průběh infekce dospělých virem spalniček, bez exantému, ale s akutním selháním ledvin a těžkými neurologickými projevy (dva ze tří pacientů zemřeli) nelze v programech eliminace spalniček pominout.

Infekce virem spalniček u mladistvých a dospělých bývá pro- vázena řadou různých klinických obrazů. Patří k nim velkobuněč- nā pneumonie, hepatobiliární onemocnění, arteriitída koronárek, myokarditis, subakutní sklerotizující panencefalitis, inkusní encefalitis, postinfekční encefalomyelitis a Crohnova nemoc. Je uváděno i postižení ledvin v podobě akutní glomerulonefritídy a akutního selhání ledvin. U většiny těchto onemocnění se spalnič- ky manifestují s typickým makulopapulárním exantémem.

V publikované sérii 3 pacientů přežila onemocnění jen 37-ti letá žena po i.v. léčbě velkými dávkami imunoglobulinů. Zůstala však zcela slepá a hluchá, s poruchami hybnosti. Druhým pacien- tem byl její 43-tiletý manžel, hospitalizovaný o 3 dny později.

- 4 -

Zemřel po čtyřech dnech na těžkou intersticiální nefritídu se sepsí. Třetí pacient, 38-tiletý muž neměl žádnou epid. souvis- lost se zmíněným párem manželů. Hospitalizován byl o měsíc po- zději a zemřel po čtyřtýdenním pobytu v nemocnici za známek to- tálního rozvratu činnosti srdce, selhávání ledvin a hypotenze. Detailní virologické vyšetření vyloučilo jiná virová agens a u izolovaných kmenů přesvědčivě doložilo jejich příslušnost k vi- ru spalniček. Zdá se, že onemocnění vyvolal kmen s vysokou neu- rotropií. U dospělých někdy trvá virémie dlouho, virus je vylu- čován i močí.

Žádný se 3 pacientů nebyl očkován proti spalničkám a u ni- koho nebyla v anamnéze zjištěna možná expozice viru. V jiné ne- nemocnici zemřel další pacient se shodnými potížemi, ale nebyl vi- rologicky vyšetřen. Ve stejné době vznikly v různých oblastech Indie epidemie neobvyklé encefalopatie dětí. Nemocní byli bez exantému, ale byl od nich izolován virus spalniček. Podobné po- tíže, provázené navíc postižením ledvin, vznikaly u dospělých. Intenzivně se zkoumá, zda nejde o novou variantu spalničkového viru, což by znamenalo závažné změny dosavadních postupů k era- dikaci spalniček.

(Lancet, Vol.354, 1999, č.9183, s.992-5)

### **Epidemie encefalitídy St. Louis (?) v New Yorku**

Prvé 3 případy záhadné encefalitídy byly hlášeny 23.8.1999 infekcionista z městské nemocnice ve čtvrti Queens. Serologic- ky byla prokázána Sentluiská meningoencefalitída již 7. září u pěti pacientů. Dva z nich

(věk 80 a 87 let) zemřeli, dalších 40 suspektních onemocnění bylo prošetřováno. Epidemie postihla obyvatelstvo čtvrti Queens, ale téměř polovina dalších případů byla ve čtvrtích Manhattan a Bronx. Okamžitě po průkazu etiologie nemoci bylo obyvatelstvo informováno veřejnými sdělovacími prostředky a letáky o způsobech přenosu této infekce a o možnosti ochrany. Lidem bydlícím v postižené oblasti bylo zdarma poskytnuto 17.000 balení repelentů. Městské úřady za pomoci státních a federálních zdravotnických složek se odhodlaly k masivní kontrole výskytu komárů pomocí leteckých a pozemních postřiků insekticidy malathionem a pyrethroidem. Zdroj epidemie, či spíše způsob zavlečení nákazy do New Yorku, nebyl spolehlivě objasněn. Soudí se, že virus Sentlujské encefalitidy mohl být sem zavlečen stěhovavými ptáky, od nichž se infikovalo městské ptactvo a místní populace komárů *Culex pipiens*.

(Lancet, Vol.354, 1999, č.9182, s.925)

Tato meningoencefalitida je endemická ve středních a západních oblastech USA, prvně byla zjištěna 1933 při epidemii v St. Louis. Sezónní výskyt souvisí s letním maximem výskytu komárů. Po inkubaci 4-21 dnů se objeví vysoké horečky s prudkými bolestmi hlavy a psychickými poruchami. Škála projevů nemoci je od asymptomatického průběhu, přes abortivní až po nejtěžší, smrtelné případy. Průměrná smrtnost je okolo 20 %, v závislosti na věku kolísá od 3-60 %, nejvyšší je u nejstarších pacientů. Rezervoár viru tvoří divocí ptáci, výjimečně také drůbež nebo prasata. Většinou jsou komáři převážně rodu *Culex* a asi různí roztoči parazitující na drůbeži (např. *Dermanyssus gallinae*), u nichž byl zjištěn transovariální přenos viru na potomky. Jak je vidět i v prostředí velkoměsta může dojít k epidemii neobvyklé infekce.

- 5 -

Epidemie skončila koncem srpna. Ke 4.10.1999 bylo potvrzeno 50 nemocných s 5 úmrtími. Pozorovali také nápadné hynutí vran a asi 10 jiných druhů ptáků ze Zoo v Bronxu, se známkami krvácení do mozku. CDC **vyloučilo** dg Sentlujská encefalitida a tvrdí, že původce je v. West Nile, var. Kunjin. Tento virus nebyl dosud v USA zjištěn, ale r. 1996 vyvolal epidemii asi 400 onemocnění se 17 úmrtími v Rumunsku. K zavlečení do USA mohlo dojít importem exotů z Afriky nebo turisty, od nichž se infikovali komáři. (Lancet Vol.354, 1999, č.9186, s.1221).

### Chřipka stále hrozí

Když o Vánocích 1998 došlo v HongKongu k onemocněním a několika úmrtím lidí na infekci vyvolanou virem chřipky o antigenním složení H5N1, nechyběly úvahy o možném začátku nové chřipkové pandemie. K obávanému rozšíření chřipky mezi lidmi však nedošlo. Intenzivní vyhledávání infekcí působených tímto virem ukázalo jeho velké rozšíření v chovech drůbeže po celé Asii. Až v březnu 1999 byla prokázána dvě chřipková onemocnění u dětí z HongKongu. Horečkami, schváceností, bolestmi hlavy, v krku a v břiše se zvracením onemocnělo čtyřleté děvče, léčené pro astma kortikoidy. Po týdnu terapie antipyretiky nemoc ustoupila bez následků. Druhou nemocnou bylo roční

děvče se stejnými potížemi u nějž mimo viru chřipky byl izolován také adenovirus typu 3. Od obou děvčat izolovali virus chřipky H9N2 (!) Obě pacientky neměly nic společného, hospitalizovány byly ve dvou různých nemocnicích, jen starší děvčátko mohlo přijít do styku s drůbeží.

V sérech několika dárců krve z HongKongu byly prokázány neutralizační protilátky vůči kmenu H9N2. Tento kmen byl také izolován od prasat, která jsou považována za "kotel", ve kterém dochází k výměně genetického materiálu ptačích a lidských chřipkových virů a tak i ke vzniku pandemických kmenů viru chřipky. Doufejme, že chřipka H9N2 nebude nadána vyšší patogenitou pro člověka a schopností šířit se mezi lidmi než H5N1.

(Lancet, Vol.354, 1999, č.9182, s.916-7)

### **OSELTAMIVIR - nadějný lék proti chřipce**

Pro českého čtenáře je poněkud znevažující název preparátu, který se může stát důležitým profylaktikem i terapeutikem chřipky typu A i B. Replikaci chřipkových virů u lidí podmiňuje virová neuraminidáza, kterou lze blokovat specifickými inhibitory. Před 3 lety byl vyvinut a úspěšně použit ZANAMIVIR. Velmi nevhodná je však potřeba jeho aplikace přímo na sliznice dýchacích cest aerosolem s opakovaným podáváním. OSELTAMIVIR je další z inhibitorů chřipkové neuraminidázy, ale podává se orálně. V časopise JAMA (Vol.282,1999,č.12,s.1240-6) je zpráva o výsledku kontrolovaných studií profylaktického a terapeutického podávání preparátu 117 zdravým osobám průměrného věku 21 let. Ukázalo se, že jediná dávka 75 mg preparátu/den je při dlouhodobé profylaxi dostatečně účinná a bezpečná, k léčbě dospělých pak stačí podat tuto dávku 2x denně. Výsledky se intenzivně ověřují.

- 6 -

### **Kuriosní přenos E.coli O157:H7**

Dosud bylo známo, že *Escherichia coli* O157:H7 může vyvolat infekci po požití nedostatečně tepelně opracované hověziny, nepasterizovaného mléka a jablečného moštu, hlávkového salátu, vyonů vojtěšky, odpadní vody, nebo při plavání v kontaminovaných jezerech či přímým stykem. Friedman a spol., (Clin.Infect.Dis., Vol.29,1999,č.2.,s.298-303) popsali epidemii 14 onemocnění mezi 51 návštěvníky malého rekreačního zařízení s vlastním bazénem. Onemocnění hostů vznikala v intervalu čtyř týdnů v létě 1996. Voda v bazénu byla občas a nepravidelně dezinfikována chlornanem sodným, záznamy o dezinfekci (kdy, jaké množství, kdo), se nevedly. Účinek chlornanu souvisí s uvolňováním aktivního chloru. Ten však na slunci, při teplotách nad 25°C a při cirkulaci vodou z ní rychle vyprchává. Navíc je neutralizován organickými látkami přítomnými ve vodě, kterých je tím více, čím méně je v bazénu vody a čím více je koupajících se. Bez kontinuální chlorače je dezinfekční efekt nedostatečný a různé bakterie, včetně E.coli, mohou v bazénu přežívat.

Experimentálně bylo zjištěno, že *E.coli* O157:H7 vydrží ve vodě při 25°C až 8 týdnů.

Člen rodiny nájemce rekreačního zařízení, odpovědný za provoz bazénu, prožil jako první těžkou gastroenteritidu a ještě po devíti dnech bylo u něj prokázáno vylučování *E.coli* O157:H7. Jinými možnostmi kontaminace vody v bazénu byla přítomnost infikované osoby mezi koupajícími se hosty, nebo plavec, který před vstupem do bazénu přešel bosýma nohama přes nedaleké pastviště krav. Autoři upozorňují, že nebyl jedinou případu hemolyticko-uremického syndromu na počátku epidemie, nebyla by tato příhoda ani zjištěna. To je nejspíše osud všech podobných, méně dramatických "epidemií".