

Aprílový speciál

Zprac.: MUDr. Vladimír Plesník

VH-B v Číně

Účastníci olympiády v Číně by měli také vědět, že jde o stát s endemickým výskytem virové hepatitidy typu B. Na světě je virem HBV infikováno asi 400 milionů lidí, mezi nimi je asi 120 milionů jeho nosičů v Číně. Prevalence nosičů mezi obyvatelstvem dosahuje 9 %, chronicky infikováno je 30 milionů obyvatel. Během pěti let vzniká u 10-20 % pacientů s chronickou hepatitidou cirhosa jater a u 20-23 % pacientů dochází k její dekompenzaci. Asi u 6-15 % pacientů s chronickou hepatitidou a u cirhotiků hepatocelulární karcinom (HCC). Při kompenzované cirhose přežívá asi 55 % postižených pět a více let, při HCC méně než 5 procent. Každý rok umírá v Číně na onemocnění spojená s infekcí HBV 300.000 osob, v tom 180.000 pacientů s HCC.

Incidence VH-B v Číně ještě stále roste: ze 21,9/100.000 obyvatel v roce 1990 na 53,3 na 100.000 v roce 2003. Stoupání incidence pokračuje přes to, že od devadesátých let minulého století probíhá očkování novorozenců proti VH-B a že u dětí je už patrný pokles výskytu chronické VH-B. Příčiny stoupání incidence infekce HBV nejsou jasné, stejně jako cesty přenosu nákazy u většiny infikovaných Číňanů. Nejčastější je asi infekce novorozenců a v časném dětství.

Protože hlavní příčinou progresu hepatitidy u pacientů je vysoká virová nálož, je hlavním cílem jejich léčby eradikace viru dříve, než dojde k nenapravitelnému poškození jater. Bohužel, pro tento účel není dostupný žádný dostatečně účinný a bezpečný lék. Ani interferon alfa, včetně jeho standardní a pegylované podoby, ani analogy nukleotidů, včetně lamivudinu, adefovir dipivoxilu a nejnověji entecaviru, nemohou zlikvidovat HBV, kovaletně vázaný v buňkách jater na DNA. Není také žádný preparát, který by narušil imunotoleranci hostitele na HBV. Ta je dalším významným faktorem persistentní infekce HBV, ač někteří pacienti dobře, žel jen dočasně, odpovídají navýše uvedené léky. Některá čínská tradiční fytofarmaka, jako „kushenin“ a některé směsi, mají určitý antivirový účinek. Je třeba ověřit jejich hepatoprotektivní účinek a zjistit látky a mechanismy takto působící. V současnosti se v Číně užívá k terapii chronické VH-B kombinace antivirotik (lamivudinu, adefovir dipivoxilu), s imunomodulátory (interferon alfa, peginterferon alfa, thymosin) a s hepatoprotektivy, jako je glycyrrhizin, essentielle nebo glucuroolakton. Taková léčba stojí ročně asi 900 miliard jüanů (110.000 milionů US dolarů). Krom finančních nákladů jsou pacienti a nosiči HBV často vystaveni velkým omezením a sociálnímu tlaku, i když je taková diskriminace v Číně nezákonná.

V poledním roce čínská vláda věnovala na výzkum asi 390 milionů US dolarů, hlavně pak na opatření proti VH-B a na s touto infekcí souvisejícími nemocemi. Výzkum se má zabývat retrospektivními a prospektivními studii u populace očkované proti VH-B a incidencí Ca jater; genetickými variantami HBV, jejich subtypy a mutacemi DNA HBV po podávání interferonu a nukleových analogů; genetickou variabilitou hostitele v souvislosti s odpovědí na léčbu; mutacemi viru a mechanismem imunitní reakce při fulminantním jaterním selhání, imunologickými faktory, které poškozují jaterní tkáň a markery, které předznamenávají pokles činnosti jater; hodnocením a předpovědí fibrosy jater pomocí neinvazivních biomarkerů a ovlivňováním fibrosy některými chemickými látkami, nebo tradičními čínskými

fytofarmaky; předpovědí vzniku, metastázování a prognózy Ca jater pomocí molekulární typizace a dalšími otázkami.

K hlavním cílům patří prohlubování strategie imunoprophylaxe vakcinací, která má snížit výskyt Ca jater o více než 10 %. Dále nalezení molekulárních biomarkerů a vývoj diagnostických souprav pro předpověď reakce na terapii, vývoj léčebných postupů VH-B, identifikace biomarkerů signalizujících agresivní formu závažné hepatitidy a vývoj soupravy pro časnou diagnostiku Ca jater, pro časnou diagnostiku a předpověď opakovaného vzplanutí nemoci, pro odhalení metastáz a nalezení nových léků na Ca jater. O 20 % se má zvýšit podíl pacientů s časně zjištěným Ca jater a o více než 5 % podíl pacientů s pětiletým přežitím Ca. Boj s HBV a jím vyvolávaným nemocím bude trvat dlouho, ale v čínských podmínkách bude i malé zlepšení znamenat velkou změnu k lepšímu.

(Jie Liu, Daiming Fan: Hepatitis B in China. *TheLancet.com.*, Vol.369, May 12, 2007, s. 1582-3)

Nemoc Modrých uší („blue ear disease“)

Infekce prasat, řádící v Číně, se nyní dostala do Vietnamu. Vědci se obávají, že se objevil nebezpečný kmen dlouho známého viru prasečího reprodukčního a respiračního syndromu (PRRS), vyvolávající tzv. nemoc modrých uší. Pracovníci americké Potravinářské a zemědělské organizace (FAO) byli v srpnu 2007 na týdenní návštěvě Vietnamu a zjistili mnoho sekundárních ložisek nemoci s narůstající letalitou zvířat. Komise odborníků usoudila, že šíření PRRS by snad bylo možné potlačit očkováním a antibiotickou léčbou nemocných kontaktů.

Prasečí reprodukční a respirační syndrom byl prvně popsán v polovině osmdesátých let 20. století v USA. Jeho původce, arterivirus, byl izolován roku 1991. Virus není patogenní pro člověka. U prasat napadá makrofágy, zajišťující ochranu před invazí bakterií. Prasata s takto oslabenou imunitou jsou vnímavá na sekundární infekce. Dospělá zvířata se obvykle uzdraví a stanou se imunní. U nakažených selat, jejichž uši často zmodrají, však může dojít k úhynu na sekundární infekce.

Vývoj viru je rychlý, podle odborníků patří tento arterivirus mezi nejrychleji se vyvíjející viry. Obvykle dochází k tomu, že virus kolující v populaci nového hostitele vyvolává zpočátku těžké onemocnění a časem jeho patogenita postupně klesá. U PRRS je však tomu opačně. V Severní Americe původně cirkuloval mezi prasaty nepatogenní kmen viru, který však postupně zvyšoval svou patogenitu. Zdá se, že ještě nebezpečnější kmen nyní koluje v Číně a vyvolává úhyn prasníc i selat. Jeho výskyt byl prvně zaznamenán v létě roku 2006. Čína ohlásila, že roku 2006 uhynulo, nebo muselo být pro tuto nemoc poraženo 400.000 prasat a v první polovině roku 2007 dalších 243.000 prasat. Objevily se zprávy o tom, že oficiální údaje silně podhodnocují skutečné ztráty.

Analýza vzorků viru, izolovaného od prasat v Číně, zjistila podle šéfa Institutu mikrobiologie v Beijingu genetickou variantu, která může být příčinou narůstající letality zvířat infikovaných tímto virem. I američtí vědci se shodli na tom, že vznik nové varianty viru, vyvolávající častější úhyn infikovaných zvířat, je pravděpodobný a velmi znepokojivý. Čína prý odmítla poskytnout vzorky viru a spolupracovat s mezinárodními organizacemi, ale na pařížské konferenci Světové organizace pro zdraví zvířat (WOAH) se ukázalo, že čínské ministerstvo zemědělství ještě nebylo požádáno o poskytnutí vzorků, nebo o umožnění práce zahraničních expertů v této situaci. Vietnam však nečekal na podobnou žádost. Prvá onemocnění tam byla hlášena v březnu 2007, v červnu a červenci byly vzorky viru odeslány k vyšetření do laboratoří v USA.

(Dennis Normile: China, Vietnam Grapple With „Rapidly Evolving“ Pig Virus. *SCIENCE*, Vol 317, 24 Aug 2007, s. 1017)

Nemoc modrého jazyka

Toto exotické virové onemocnění (bluetongue) velice znepokojuje farmáře také v severní a střední Evropě. Lidé se ptají, zda se podaří tuto transmisivní infekci zvířat, která do Evropy nenadále pronikla roku 2006 a v následujícím roce se zde agresivně rozšířila, potlačit aspoň v roce 2008. V posledním jeden a půl roce se usilovně snaží několik výrobců o vývoj vakcíny proti sérotypu 8 viru bluetongue, který vyvolává tuto nemoc v Evropě.

Je známo 24 různých sérotypů tohoto viru, který přenáší komáři rodu *Culicoides*. U zvířat se infekce tímto virem projevuje vysokými horečkami a otoky okolí tlamy, pysků a jazyka. Nejvážnější jsou ovce. Úhyn nemocných zvířat je silně variabilní v závislosti na kmenu viru a na životním prostředí, může dosáhnout 10 % i více. Jiní přežvýkavci, včetně krav a koz, jsou na infekci virem bluetongue také vnímaví. Dosud není znám lék na toto onemocnění, stykem mezi zvířaty se infekce nepřenáší.

Před deseti lety byla nemoc modrého jazyka (NMJ) v Evropě prakticky neznámá. Virus se primárně vyskytoval v tropických a subtropických oblastech Afriky, Asie a obou Amerik. Ale počátkem roku 1998 se sérotypy 1, 2, 4, 9 a 16 začaly šířit z Afriky přes Střední Východ do jižní Evropy. Největším překvapením byly v roce 2006 velké epizootie, vyvolávané sérotypem 8, pocházejícím asi ze subsaharské Afriky, mezi ovci v Nizozemí, Belgii a Německu. Nebylo jasné jak se virus tady uchytil, protože jeho nejčastější vektor, *Culex imicola*, se v těchto zeměpisných šířkách nevyskytuje. Nové poznatky však odhalily, že zdejší druhy komárů, např. *C. obsoletus*, jsou také dobrými přenašeči viru bluetongue.

Epizootie sérotypu 8 se z jihu Evropy rozšířily na sever a postihly mnohem větší počty zvířat. V létě 2007 byla zjištěna přítomnost viru v osmi nově postižených státech (Portugalsko, Španělsko, Francie, Švýcarsko, Lucembursko, Česko, Dánsko, Anglie). Pokud nebudou zavedena drastická opatření, je podle některých epizootologů možné, že v roce 2008 dojde ke katastrofě. V Belgii uhynulo roku 2007 15 % chovaných ovcí, totéž se stalo v Británii, kde mají 34 milionů ovcí.

Vakcíny proti NMJ jsou k dispozici, avšak pro každý kmen je třeba specifická vakcína a použití některých je do jisté míry riskantní. Prvé vakcíny proti NMJ obsahovaly živé, oslabené kmény viru. Většinu z nich vyráběla firma Onderstepoort Biological Products z Jižní Afriky, kde se vyskytuje několik sérotypů viru bluetongue endemicky. Vakcíny se produkují mnohonásobným pasážováním viru na buněčné kultuře, nebo na kuřecích zárodcích, až je dosaženo jeho dostatečné atenuace. Výroba i velkého množství vakcín je snadná a levná. V posledních osmi letech byly tato vakcíny většinou úspěšně užívány ve Španělsku, Portugalsku, Francii a Itálii. Bohužel, atenuovaný virus sérotypu 16 ve vakcíně, kterou použili Francouzi při epizootii na Korsice roku 2004, opětovně nabyl patogenitu a byl přenášen komáři. Podávání živých vakcín provázela vyšší potratovost a snížená produkce mléka. Proto Evropský úřad pro bezpečnost potravin (European Food Safety Authority) doporučil používání nové generace vakcíny, obsahující inaktivovaný virus. V současnosti nabízí inaktivovanou vakcínu proti sérotypu 8 pět výrobců.

Není jisté, zda to postačí k odvrácení letošní hrozby. Většina zemí nechce objednat větší množství vakcíny. Pouze Británie a Nizozemí si objednaly 22,5 milionu a 6 milionů dávek u dánské firmy Intervet. Výroba vakcíny trvá asi 5 měsíců, takže ten, kdo ji má objednanou, dostane první zásilku vakcíny v květnu. To je předpokládaná doba opětovného šíření viru. Státy, které si vakcínu dosud neobjednaly, se mohou dostat do potíží s jejím nedostatkem. Opožděné objednávky souvisí jak s byrokratickým postupem zadávání státních zakázek, tak s otázkami, jak vakcínu nejlépe využít. Teoreticky je možné eliminovat výskyt sérotypu 8 v severní Evropě. Vyžaduje to však mimořádně důkladné, mnohaleté očkovací kampaně v každém státě. Pro Německo nemá smysl organizovat takové očkování, pokud tak neučiní také Švýcarsko a Belgie. Není také jisté, zda náklady na očkovací kampaně budou

vyváženy úsporami v důsledku nižší nemocnosti a úhynu zvířat. Navíc by očkování muselo být na všech farmách povinné. I když majitelé ovčích farem, zvláště v postižených oblastech, jsou očkování více nakloněni, ostatní chovatelé dobytka, kteří nejsou tak ohroženi, jsou v této otázce mnohem zdrženlivější.

K zastavení dalšího šíření NMJ je třeba dosáhnout aspoň 80 % proočkovanosti ovcí, proto se evropská komise rozhodla přispívat státním na očkovací kampaně. Jedná se stále i o tom, zda při nedostatku inaktivované vakcíny lze použít i živé vakcíny. Italové se podílejí na vývoji živé vakcíny a obávají se, že situace v severní Evropě vystavuje jih Evropy nežádoucímu riziku invaze viru sérotypu 8. Ale i kdyby se podařilo letos zastavit šíření viru je nebezpečí, že oteplování klimatu poskytuje výhodné podmínky pro život a množení komárů rodu *Culicoides* a tím i pro další šíření viru. Je známo 24 sérotypů viru bluetongue a pokud jeden z nich dokáže v severní Evropě přežít, nelze vyloučit, že to dokáže i jiný.

(M. Enserink: Exotic Disease of Farm Animals Tests Europe's Responses. SCIENCE, Vol. 319, 8 Feb 2008, s. 710-711).

Vakcína proti AIDS

Oznámení objevu viru získaného lidského imunodeficitu HIV v dubnu 1984 bylo provázeno siláckými předpověďmi, že během dvou, nanejvýš tří let, bude v prodeji vakcína proti AIDS. Přes velké úsilí, náklady a řadu podobných falešně optimistických prohlášení vakcína dosud není na světě. Zklamání přinesly také výsledky studie s nejnovější vakcínou firmy Merck, označovanou jako V520. Ukázaly, že vakcína nejen nechrání, ale u některých osob zvyšuje riziko akvirence HIV. Po skoro čtvrtstoletí od objevu HIV nemáme ani vakcínu, ani věrohodný odhad, kdy můžeme vakcínu očekávat.

Dobrá vakcína proti infekci HIV by měla buď zabránit nákaze, nebo snížit u infikovaných osob virovou nálož. Tím by u nich došlo k prodloužení doby relativního zdraví a snad i ke snížení přenosu viru na jinou osobu. Výrobci vakcíny se však potýkají s řadou odborných problémů, včetně těch, které souvisejí s genetickou diverzitou a s rychlými změnami proteinů virového obalu, nebo s dalšími faktory, které umožňují viru HIV unikat kontrole imunitního systému. Chybí úplná a podrobná znalost rozhodujících imunitních pochodů, které by mohly zabránit vzniku nákazy, nebo potlačovat replikaci viru v těle. Velké naděje se vkládají do vakcín vyvolávajících hlavně imunitní reakce T-buněk, k nimž patří i V520. Řada studií totiž přinesla důkazy o roli imunity vyvolávané T-buňkami při kontrole infekce HIV.

Očkování vakcínou V520 sestávalo ze tří injekcí rekombinantního, replikace neschopného adenoviru typu 5, který slouží jako vektor tří genů HIV. Vakcína měla navodit HIV-specifickou imunitní reakci T-buněk. Adenovirus typu 5 vyvolává lehkou formu „nemoci z nachlazení“ a všeobecně je považován za neškodný virus. Vakcína byla testována ve dvou studiích. Do nich byly zařazeni HIV-negativní dobrovolníci, ale s velkým rizikem nákazy HIV. V září 2007 připravila firma Merck pilotní (STEP) studii u 3000 osob v USA a u 800 osob v Jižní Africe. Již po prvním vyhodnocení výsledků získaných během studie řídicí skupina studii zastavila. Usoudila, že vakcína ani nechrání před infekcí HIV, ani nesnižuje u infikovaných osob virovou nálož. K 17. říjnu 2007 zjistili infekci HIV u 49 mužů, kteří byli na počátku studie HIV-seronegativní a kteří dostali aspoň jednu dávku vakcíny. V kontrolní skupině, která dostávala placebo, vznikla HIV-seropozitivita u 33 mužů. Zdá se, že nejvíce byli ohroženi vznikem infekce HIV muži, kteří byli očkováni a současně měli před zařazením do studie vyšší úroveň imunity vůči adenoviru typu 5. Tuto souvislost se nepodařilo objasnit, proto byla odložena další připravená studie s vakcínou Národního institutu zdraví (NIH). Při ní měly být aplikovány tři injekce a jedna bústř dávka HIV DNA vakcíny s adenovirovým vektorem.

V prvních velkých studiích s vakcínami proti AIDS bylo zjištěno, že vakcíny obsahující rekombinantní glykoprotein 120 (z obalu viru), které navodily tvorbu neutralizačních protilátek, nechrání před infekcí HIV. V současnosti probíhá u 16.400 HIV-negativních dospělých osob v Thajsku jediná velká studie s AIDS vakcínou. Je založena na stimulaci („priming“) imunitního systému vakcínou, která obsahuje jako vektor genů HIV živý rekombinantní virus ptačích neštovic („canary pox“). Na to navazuje bůstr dávka glykoproteinu 120 tak, aby došlo k tvorbě humorální i buněčné imunity. Studie začala roku 2003 a předpokládá se, že potrvá do července 2009. Komise hodnotící průběžná data o bezpečnosti vakcíny rozhodla v červnu 2007 o pokračování ve studii.

Odhaduje se, že jen v roce 2005 činily náklady na výzkum a vývoj HIV vakcíny 759 milionů USD. Národní institut zdraví ročně utratí za hledání vhodné vakcíny okolo 600 milionů USD. Do března 2007 podpořil 99 studií s 55 různými HIV vakcínami, s 22 adjuvantními látkami a s více než 26.000 dobrovolníky. Každá neúspěšná studie podporuje názor, že k licencování AIDS vakcíny bude třeba neméně deset let a to jen za předpokladu, že vše půjde dobře (což se ještě nestalo). Do té doby je třeba využívat k prevenci přenosu HIV zdravotní výchovu a nabádat ke změně rizikového chování, používat prezervativy, programy výměny jehel a další účinné, byť nedokonalé postupy, které dnes máme k dispozici.

Podle ředitele NIAID Anthony-ho Fauci „musíme si zcela otevřeně přiznat, že je zde možnost, že vakcínu proti HIV nikdy nebude mít. Lidé se to bojí říct protože si myslí, že to vypadá, jako bychom se už vakcíny vzdali. Ale není to tak. Snažíme se o ni tak silně jako dosud. Je však možné, a to je ta poslední možnost, že vakcína nebude.“

(Steinbrook R. : On Step Forward, Two Steps Back – Will There Ever Be an AIDS Vaccine ?. N Engl J Med 357; 26, December 27, 2007, s. 2653-5)

00000

Poznámka:

Ujišťuji čtenáře, že volba informací o nemoci „modrého jazyka“, či „modrých uší“, byla čistě náhodná a nesouvisí s modrým Velikonočním pondělkem.