

## **Protiepidemická opatření po importu Marburgské hemoragické horečky do Holandska**

(Response to Imported Case of Marburg Hemorrhagic Fever, the Netherlands)

Timen Aura, Koopmans Marion P.G., Bossem Ann C.T.M. a ost.  
Emerging Infectious Diseases, Vol. 15, No. 8., August 2009, s. 1171-1175.  
Volně přeložil MUDr. Vladimír Plesník

### **Souhrn:**

**Dne 20. 7. 2008 bylo prokázáno onemocnění Marburgskou hemoragickou horečkou u holanďanky, která se vrátila z dovolené v Ugandě. K expozici nákaze nejspíše došlo v jeskyni Python, která je v pralese Maramagambo. Žije v ní několik druhů netopýrů u nichž byla na některých místech Afriky prokázána infekce virem Marburg. Byla svolána komise různých odborníků, která měla za úkol vyhodnotit rizika dalšího šíření infekce, stanovit ohrožené kontakty, vypracovat pokyny pro další postup, poskytovat informace a kontrolovat dodržování nařízených opatření. Celkem bylo zjištěno 130 osob, které byly v kontaktu s pacientkou, z nich 66 považovali za vysoce ohrožené a 64 za málo ohrožené. Kontakty sledovali po dobu 21 dnů od jejich posledního styku s pacientkou. V souvislosti s tímto případem vyvstaly otázky specificky se týkající mezinárodního cestování, postexpoziční profylaxe infekce Marburgským virem a laboratorních vyšetření kontaktních osob s horečkami. Článek popisuje zkušenosti získané při této práci, uvádí výsledky sérologického vyšetření kontaktů a zdůrazňuje faktory, které chrání před přehnanými opatřeními a panikou obyvatelstva při výskytu vysoce nebezpečné infekce.**

Ve státech na Západě patří Marburgská hemoragická horečka (MHH) mezi importované infekce s ojedinělým výskytem, ale lidmi velice obávané, protože se přenáší při styku s nemocným, má až 80 % letalitu a její rezervoár není zcela objasněn. Infekci působí RNA virus Marburg (vM), který spolu s virem Ebola patří do čeledě *Filoviridae*. I když hlavní cestou přenosu viru je přímý styk s krví a dalšími infekčními tělesnými tekutinami, nelze ani vyloučit přenos kapénkami a aerosolem, který byl prokázán u modelových zvířat.

vM byl identifikován roku 1967 v německém městě Marburg při epidemii v laboratoři, která pracovala s tkáněmi afrických zelených kočkodanů *Cercopithecus aethiops*. V letech 1975-87 se objevily sporadické případy v Jižní Africe u osob exponovaných v Zimbabwe, jejichž onemocnění bylo rozpoznáno v JAR (1975) a v Keni (1980, 1987). Menší epidemie byly hlášeny z Konžské demokratické republiky v letech 1998-2000, z Angoly (2004-5) a z Ugandy (2007). Podezřelými zdroji nákazy byly opice-primáti a netopýři, ale jejich význam jako přirozeného rezervoáru viru a pro přenos na lidi není jasný.

Holandsko hlásilo jeden importovaný případ Marburgské hemoragické horečky (MHH) v červenci 2007. Popisujeme zde práci orgánů ochrany veřejného zdraví, týkající se péče o 130 osob ohrožených touto infekcí.

### **Nemocná osoba**

Dne 5. července 2008 poslal praktický lékař do nemocnice v Elkerliek 41letou ženu, která se právě vrátila ze čtyřtýdenní dovolené v Ugandě a již tři dny měla horečku (39 °C) a zimnici. Po přijetí ležela na pokoji se třemi dalšími pacienty. Malárii vyloučili trojím

vyšetřením krevního roztěru s negativními nálezy. Provedli rutinní bakteriologické vyšetření a zahájili obvyklou empirickou terapii ceftriaxonem v dávce 2 g/den. Dne 7. července začali pro rychlé zhoršování klinického obrazu a hrozící selhání jater myslet v rámci diferenciální diagnostiky také na hemoragickou horečku (HH). Speciálně upravenou sanitkou, odpovídající všem požadavkům přísné izolace, převezli pacientku do Léčebného centra Leidenské univerzity, kde ležela na jednolůžkové jednotce s podtlakovou ventilací a s předpokojem.

Po přijetí se u pacientky rozvinul raš, konjunktivitida, průjem, došlo k selhání jater a ledvin, nakonec k hemoragiím. Provedli rozsáhlé bakteriologické a virologické vyšetření, vzorky plasmy zaslali do holandských národních laboratoří i do Institutu tropické medicíny v německém Hamburгу s požadavkem vyšetření přítomnosti protilátek a RNA filovirů. Prvé výsledky z holandské Národní referenční laboratoře HH nepotvrdily, ani nevyloučily. Ale 10. července Institut tropické medicíny hlásil pozitivní výsledek reverzní PCR na Marburgskou hemoragickou horečku, který byl potvrzen sekvenční analýzou genu polymerázy. Kmen byl příbuzný, ne však identický, s dříve izolovanými kmeny vM. Tento virus byl také potvrzen při vyšetření polymerázovou řetězovou reakcí v Ústavu virologie Erasmusovy akademie medicíny v holandském Rotterdamu. Pacientka zemřela 11. července následkem otoku mozku.

### **Cestovní anamnéza a předpokládaný zdroj nákazy**

Pacientka cestovala ve skupině 7 holandských turistů se dvěma průvodci. Tři turisté, včetně pacientky, si s jedním průvodcem prohlíželi dne 16. června prostory staré pevnůstky Fort Portal a 19. června jeskyni Phytón v pralese Maramagambo. Partnerka pacientky uvedla, že v jeskyni byli netopyři, kteří nalétávali na návštěvníky, a že tam byla půda pokryta velkým množstvím trusu. Netopyři nikoho nezranili, nikdo neměl nějaká poranění, která by mohla být jimi kontaminovaná. Dne 23. června se skupinka turistů ocitla v divočině jen v pětimetrové vzdálenosti od goril a navštívila vesničku křováků, kde uviděli starou nemocnou ženu, ležící pod dekou.

Předpokládáme, že nejpravděpodobněji došlo k nákaze vM při pobytu v jeskyni Phytón. Je známo, že zde žije kolonie plodožravých netopyřů *Rousettus aegyptiacus*. Na jiných subsaharských lokalitách bylo zjištěno, že tento druh může být nosičem filovirů, včetně vM. Turisté netopyře fotografovali. Inkubační dobu odhadujeme v trvání 13 dnů.

### **Organizace epidemiologických opatření**

Ošetřující lékař Léčebného centra Leidenské univerzity ohlásil toto onemocnění orgánům ochrany veřejného zdraví (*dále jen epidemiologovi*). Byl ustaven Poradní sbor („national outbreak response team“), v němž byl kliník, mikrobiolog, virolog, hygienik, epidemiolog, pracovníci Léčebného centra a tiskový mluvčí. Poradní sbor denně pořádal telekonference za účelem (1) určení velikosti ohrožení veřejného zdraví ve dvou nemocnicích a u obyvatelstva, (2) klasifikování rizika nákazy u kontaktů, (3) vypracování postupu jejich sledování, (4) poskytování informací odborníkům a sdělovacím prostředkům a (5) monitorování efektu epidemiologických opatření.

Hned po potvrzení diagnózy byla 10.7. svolána tisková konference. Na ní byla zdůrazněna kontrolní opatření nutná pro prevenci dalšího šíření infekce. V souladu s Mezinárodním zdravotnickým předpisem informovaly holandské úřady SZO a mezinárodně platná výstraha byla uveřejněna prostřednictvím Systému časného varování a reakce („*Early Warning and Response System*“) a prostřednictvím ProMED.

### **Opatření u kontaktů**

I když nakažlivost je při MHH nejvyšší v pozdních stádiích nemoci, kdy projevy silné krvácivosti provází i nejvyšší virová nálož v krvi, zvolili jsme začátek horeček (2.7.) za dobu

prvé možnosti nákazy kontaktů. Opatření trvala do 21 dnů od poslední možnosti nákazy. Mezi vysoce ohrožené byly řazeny osoby, které byly v nechráněném styku s kůží, sliznicí, krví či jinými tělesnými tekutinami pacienta (index case). Patřily k nim i tři pacientky, které s index case ležely v Elkerliekské nemocnici na společném pokoji a personál, který bez příslušné ochrany manipuloval se vzorky materiálu od index case. Mezi méně ohrožené kontakty patřil personál Lékařského centra Leidenské univerzity a personál sanitního vozu, vybavený ochrannými pomůckami, který pečoval o pacientku, nebo manipuloval se vzorky materiálu od ní. Osoby, které byly s pacientkou během její dovolené, při zpátečním letu do Holandska a doma před přijetím do nemocnice, které však nepřišly do styku s jejími tělesnými tekutinami před nástupem horečky a zaměstnanci laboratoří, kteří pracovali v podmínkách odpovídajících 3. stupni biologické bezpečnosti, byli považováni za náhodné kontakty.

Celkem našli 131 ohrožených osob, z toho 64 mělo vysoké riziko nákazy a 67 menší riziko nákazy. Po osobách s vysokým rizikem nákazy požadovali, aby si 2x denně měřily tělesnou teplotu, každý den se ohlásily na místním zařízení ochrany veřejného zdraví (OHS) a nikam neodjížděly. Osoby s menším rizikem nákazy požádali, aby si 2x denně měřily tělesnou teplotu a pokud by měly 38 a více °C měly to oznámit OHS. Náhodným kontaktům neuložili žádná protiepidemická opatření.

Protože asymptomatická forma MHH je vzácná a nemá proto význam pro další šíření infekce, byli klinicky a laboratorně vyšetřováni jen osoby s teplotou  $\geq 38$  °C, opakovaně zjištěnou po 12 hodinách. Každý případ horečky posuzovala ustanovená komise odborníků samostatně. Pohotovostní izolační jednotky pro hospitalizaci kontaktů byly zajištěny ve třech státních nemocnicích.

Každodenní sledování tělesné teploty kontaktů skončilo 1. srpna. U žádného z nich se neobjevila horečka trvající aspoň 12 hodin, nebo nějaký příznak MHH. Během 21 dnů inkubace nevznikla horečka u nikoho ze spolucestujících pacientky, ani u domorodce, který výpravu provázal při návštěvě jeskyně. Protože během inkubace se neobjevila déle trvající horečka ani u vysoce ohrožených, ani u méně ohrožených kontaktů, nebylo je třeba dále klinicky, či laboratorně sledovat. Další technická opatření jsou uvedena na internetové adrese ([www.cdc.gov/EID/content/15/8/1171-Techapp.pdf](http://www.cdc.gov/EID/content/15/8/1171-Techapp.pdf)), kde je i souhrn výsledků ostatních vyšetření za dobu sledování, otázky týkající se omezení cestování, postexpoziční opatření pro případ vzniku závažné situace a kritéria laboratorní diagnózy v časně fázi infekce. Popsány jsou tam také použité laboratorní postupy.

### **Sérologická vyšetření**

Za účelem zjištění asymptomatické sérokonverze vyšetřili krev 85 (65 %) ze 130 kontaktních osob, které se podílely na této studii. Mezi nimi bylo 78 % (50/64) vysoce ohrožených kontaktů a 53 % (35/66) méně ohrožených kontaktů, včetně holandských návštěvníků jeskyně s netopýry. Vzorky krve jim byly odebírány za 5-7 měsíců po možné expozici, od prosince 2008 do února 2009. Vyšetření protilátek provedla laboratoř Ústavu tropické medicíny v Hamburgu testem imunofluorescence (IFA).

Podložní sklíčka byla preparována kmenem viru Marburg, který byl izolován od pacientky (index case). Podrobnosti o laboratorním vyšetření jsou obsaženy na výše uvedené internetové adrese. Při prvních dvou vyšetřeních byl negativní nález protilátek proti vM, vyjma dvou, ve všech vyšetřovaných vzorcích séra. Při opakovaném vyšetření byla všechna séra prosta IgG a IgM protilátek proti vM.

### **Diskuze**

Popsali jsme klinické vyšetření a protiepidemická opatření vyvolaná onemocněním Marburgskou hemoragickou horečkou (MHH) u holandské turistky, která se vrátila ze zahraničí. Nejspíš k její nákaze virem Marburg (vM) došlo při návštěvě jeskyně, v níž žili

netopyři. Epidemie vyvolávané filoviry jsou v subsaharských státech závažným zdravotnickým problémem a působí značné ztráty. V zemích, kde se filoviry endemicky nevyskytují, se ojediněle objevují importovaná onemocnění a jen zřídka dochází k jejich dalšímu přenosu. Naše pacientka představuje řídký případ infekce vM importované na Západ. Neobvyklý je v tom, že jediná možnost získání infekce byla v Ugandě při návštěvě jeskyně, v níž žijí netopyři. Hmyzožraví netopyři byli možnými zdroji nákazy sporadických onemocnění v Zimbabwe roku 1975 a v Keni roku 1980 a 1987. Epidemiologové také prokázali, že velká epidemie MHH v Durba (Demokrat. Republika Kongo) souvisela s návštěvou dolu, v němž žila velká kolonie plodožravých netopyřů. Ač zdroj nákazy pro naši pacientku není spolehlivě znám, okolnosti nepřímo svědčí o získání nákazy v jeskyni Phyton. Dosud probíhá vyšetřování ekologů, zaměřené na přítomnost infikovaných netopyřů v této jeskyni.

Naš případ ukazuje, že nenadálá expozice dosud neznámému rezervoáru nákazy v zemi bez zjištěného výskytu MHH může vést k infekci. V zemích, kde se již MHH dříve vyskytla, by nepochybně měl být vstup do jeskyní obývaných netopyři, dokud nebude objasněna jejich úloha jako rezervoáru viru MHH, zakázán. Zavlékání této infekce do zemí na Západě může být stále častější, neboť stále více osob jezdí do rizikových oblastí a vystavuje se nebezpečí nákazy při pronikání do dosud neprozkoumaných přírodních lokalit. Nemocniční personál v zemích, kde se MHH nevyskytuje, musí však pamatovat na možnost výskytu této infekce. U většiny cestovatelů, vracejících se z tropů, bývají horečky způsobeny běžnými patogeny, nebo malárií. Horečka s rychle se zhoršujícím klinickým stavem a s projevy krvácivosti musí však u cestovatelů, kteří pobývali v rizikových oblastech, vést k podezření, že jde o virové hemoragické horečky, zvláště když anamnesticky je zjištěna expozice možnému zdroji nákazy.

Pokud při diagnostické rozvaze je nutno myslet u pacienta i na MHH, pak je také nutné neprodleně zahájit protiepidemická opatření. Jejich cílem je hlavně omezit nebezpečí dalšího přenosu infekce tím, že budou zjištěny ohrožené osoby, které se setkaly s pacientem. V zemích, kde je výskyt MHH endemický, je znám mezilidský přenos této nákazy, ale jinde byl zaznamenán jen jednou. Zjistili jsme 130 ohrožených osob, které se setkaly s naší pacientkou. Ohnisko možného výskytu nákazy představovaly dvě nemocnice, dvě terénní zdravotnická zařízení a tři laboratoře. Rozhodli jsme se pro sledování všech osob, které se setkaly s naší pacientkou od doby, kdy začala mít horečku a zvažili jsme stupeň jejich expozice možné nákaze. Všechny kontaktní osoby souhlasily se sledováním tělesné teploty a s každodenním hlášením zdravotního stavu. Až na dvě osoby také všichni po celou inkubační dobu 21 dnů zůstali ve svém bydlišti.

V Holandsku je možnost zakázat zdravé osobě cestu do zahraničí velmi omezená, ale zákon o ochraně veřejného zdraví bude revidován a bude uvažována možnost zákonných opatření při mimořádných situacích. Přes různá doporučení není důkaz podložený, mezinárodně platný protokol, jak v těchto případech postupovat. Uzákonění epidemiologických opatření při výskytu závažných patogenů a o zacházení s osobami, které byly jim exponovány, se v různých státech liší a má někdy nečekané následky. Rozdíly protiepidemických postupů, spolu s požadavky na zachovávání osobní svobody a práv, velmi ztěžují výměnu nezbytných informací mezi státy.

Sérologické vyšetření zjištěných kontaktů naší pacientky potvrdilo, že nedošlo k přenosu nákazy od ní na kteroukoliv osobu, která se nechala vyšetřit. Výsledek odpovídá zjištění jiných autorů, kteří také neprokázali sérologicky zjiitelné případy symptomatické či lehké formy nákazy virem Marburg mezi kontakty v rodině nemocného.

Uvedený případ byl zvláštní v tom, že se turisté, vyhledávající zvláště atraktivní lokality, mohou v nich nakazit MHH. Tato infekce může vyvolat paniku a nepřiměřeně tvrdá opatření. Proto je třeba, aby protiepidemická opatření vycházela z prokazatelného rizika nákazy a

respektovala důkazy podložené poznatky. Reakce na výskyt MHH byla v Holandsku úměrně slabší a nevyvolala paniku veřejnosti. Jejím základem bylo koordinované hodnocení rizika a sledování kontaktů, spolu s aktualizovanými informacemi pro zdravotníky a veřejnost. S touto infekcí se průmyslové státy mohou v budoucnosti setkávat častěji, především následkem dobrodružných výprav do oblastí s endemickým výskytem MHH.

27 citací

### **Poznámka překladatele**

Práci jsem zařadil do Studijních materiálů ne tak pro její zajímavost, ale spíše jako upozornění na nebezpečí importu závažných infekcí turisty neznalými možného rizika a někdy až bláznivě „odvážnými“ osobami, které na cestách touží po „adrenalinových zážitcích“. Přes existenci různých Havarijních plánů a přes absolvování různých školení je v konkrétní situaci výskytu závažné infekce velkou výhodou zkušenost osobní, nebo aspoň vyčtená, jak postupovat. Nedělejme si iluze, že se vždy myslí na import u nás neobvyklé infekce, zejména, když „není čas“ na vzetí pořádné anamnézy. Obvyklé zacházení s pacientem se velice liší od žádoucích postupů při vyšetřování nakažlivé nemoci. Na vlastní kůži jsem zažíval stresy a zmatky při sporadických případech suspektní varioly, prokázané cholery, nebo při velkých epidemiích pertuse, spalniček, nebo virové hepatitidy. A to bylo v době, kdy se hygienická služba, potažmo epidemiolog, mohl opřít o zákon a vyhlášky, které více přihlížely k ochraně práva na zdraví u celé společnosti, než k ochraně práv jedince, podezřelého z infekce. Dnešnímu epidemiologovi (-ložce) sice přispívá větší a rychlejší možnost laboratorní diagnostiky, dokonalejší spojovací technika a více z internetu snadno získaných informací, ale nechtěl bych být na jeho místě. Zdá se mi, že jeho práci velice ztížilo byrokratické řízení, v němž nemá dost rozhodovacích pravomocí, zesoukromnění zdravotnictví, v němž se mnohý stará jen o vlastní píseček (penízky) a příliš bezzubé předpisy (nemluvě už o chybějícím potřebném znění zákona), které spíše ochraňují škůdce, než jeho potenciální oběti.