

## Prázdninová všehochuť pro epidemiology

Užitečnost tuberkulinového testu ; Souvislost očkování s rizikem vzniku melanomu ; Odpůrce očkování – Dr Buchwald ; Rizikové faktory nákazy kamylobakterem ; Přenos vztekliny netopýry ; Transmisivní infekce a genetické inženýrství ; Nová vakcína proti variole ; Abortivní formy SARS ;

Zpracoval MUDr. Vladimír Plesník

### Užitečnost tuberkulinového testu

Podle prof.Dr. H.-J. Schmitta z Univerzity dětské kliniky v Mohuči je třeba uvážit, že tuberkulinové testy (**tt**) mají při průkazu nákazy tuberkulózu nanejvýš 95 % citlivost a specifčnost V Německu to znamená, že ročně při testování 1 milionu dětí najdou celkem 5 %, tedy 50 000 „pozitivních“ výsledků **tt**. Ročně je však v Německu diagnostikováno méně než 500 dětí s tuberkulózu. I kdyby specifčnost **tt** dosáhla 99 %, bylo by ročně mylně označeno za infikované ještě 10 000 dětí. Na jedno skutečně infikované dítě by připadalo 20 falešně pozitivních nálezů. Tuberkulinové testy k průkazu infekce *Mycobacterium tuberculosis* **mají smysl jen při vyšetřování populačních skupin s vyšším rizikem nákazy, nebo u pacientů se suspektními potížemi pro tuberkulózu.**

Pädiat. Prax. 65, č.1/2004, s. 14

### Souvislost očkování a prožití infekcí s rizikem vzniku melanomu

V retrospektivní studii FEBIM (Febrile Infections and Melanoma), uskutečněné na šesti pracovištích v Evropě a jednom v Izraeli, bylo zjištěno **statisticky významně menší riziko melanomu u osob očkových v dětství proti tuberkulóze a variole**. Analýzovali anamnézu 603 pacientů s maligním melanomem a 627 kontrolních osob, odpovídajících věkem, pohlavím a dalšími sledovanými faktory. Usoudili, že jak očkování, tak prožití závažného infekčního onemocnění, navozuje stejné ochranné mechanismy vůči riziku vzniku melanomu. Pro „překrývající efekt“ očkování proti variole nebylo možné samostatně vyhodnotit ochranu po očkování BCG, nebo po prožití určité nakažlivé nemoci. S ohledem na ukončení očkování proti variole v celém světě a na snahy o upuštění od očkování proti tuberkulóze, doporučují autoři (K. Krone aj. z Univerzity v Göttingenu) znovu uvážit dnešní strategii očkování.

Europ. J. Cancer, 39, 2003, s. 2372-2378

### Čelný odpůrce očkování – Dr Buchwald

Na jeho názory a publikace se často odvolávají ti, kteří považují veškeré očkování za nepřirozené a škodlivé. Málo se však ví, kdo vlastně „Dr Buchwald“ je a o jaké poznatky se opírá.

Podle prof. Dr. B Stücka je Dr Buchwald, nar. 1920, **odborným lékařem pro plicní a interní nemoci** a navíc má titul „**Lékař přírodní medicíny** (Artz für Naturheilverfahren)“. Řadu let je lékařským poradcem „Ochranného spolku osob poškozených očkováním“. Je autorem mnoha přednášek, které byly téměř výlučně publikovány jen v časopisech referujících o přírodní medicíně. **Na základě vlastní zkušenosti (u syna došlo po očkování proti variole k poškození zdraví)** pochopitelně očkování nedoporučuje. Námitky proti očkování shrnul v monografii „**Očkování - obchod se strachem**“.

Tvrdí, že „*člověk, ať dospělý nebo dítě, nikdy není chráněný před nemocí, proti které se očkuje*“. „*Aplikace tetanického antitoxinu je 100 % účinná, očkování proti tetanu je neúčinné*“.

*a zbytečné“.* Zavádění nových očkování v posledních letech povede podle něj ke kriminalitě mládeže, k poruchám chování a předepisování brýlí již malým dětem...*„V generaci našich prarodičů, očkovaných nejvýše jednou, po skončení školní docházky nikdo nenosil brýle“.* Jedině perorálnímu očkování proti polio přiznává jakousi cenu, i když pochybuje o potlačení cirkulace divokých poliovirů následkem očkovacích kampaní. Ani na samotném vymýcení neštovic se podle něj očkování nepodařilo. Hromadné očkování prý dokonce způsobilo vzestup hlášených případů varioly, podobně jako je tomu u jiných infekcí. *„ Teprve až SZO přešlo na tzv. „modifikovaný“ postup eradikace, tj. mnou stále doporučovanou koncepci (pečlivá kontrola, spolehlivá izolace nemocných, karanténování kontaktů a důkladná dezinfekce) podařilo se neštovice sprovodit ze světa“.*

Pokles výskytu infekčních onemocnění přisuzuje pouze zlepšení hygienických poměrů. Velký význam vidí v tom, že Fridrich Veliký zavedl pěstování a konzumaci brambor *„neboť brambory zahnal infekční nemoci“.*

Pädiatr Prax, č. 2/2004, s. 328-9

### **Rizikové faktory nákazy Campylobacter**

Prospektivní kontrolovaná studie z let 1999-2000 se uskutečnila ve třech oblastech Norska za účelem zjistit rizikové či ochranné faktory sporadické kamylobakteriízy v rodinách. Ke 212 pacientům vybrali podle věku, pohlaví a bydliště 422 kontrolních osob. Pomocí regresní analýzy vytypovali jako faktory, které **zvyšují** riziko kamylobakterové nákazy, **pití nedesinfikované vody, konzumace grilované pečení, koupené syrové drůbeže, tepelně nedostatečně opracovaného vepřového masa a profesionální péče o zvířata.** Riziko naopak **snížovala konzumace skopového masa, ovoce, bobulovin a plavání.** K nákaze častěji **dochází následkem kontaminace prostředí a hotových jídel syrovou drůbeží** než samotným požitím drůbežního masa. Hlavním rizikovým faktorem v této prospektivní studii (53 % případů) bylo pití nedesinfikované vody. Voda může být společným rezervoárem nákazy pro lidi i zvířata, včetně drůbeže a divoce žijících ptáků. K pochopení epidemiologie kamylobakteriízy může být nutné poznat ekologii kamylobakterů v ekosystémech vodárensky neupravovaných vod. Další studium si také zaslouží možnost, že některé potraviny by mohly chránit proti kamylobakteriíze.

Am J Epidemiol, Vol. 158, 2003, č. 3, s. 234-242

### **Přenos vztekliny netopýry**

Lysa netopýrů byla rozpoznána teprve v posledních 50 letech. Ještě stále jsou zjišťovány **nové** lysaviry, posledně byly v Rusku u **netopýrů** nalezeny roku 2002 dva (Irkutsk a West Caucasian- WBC). Fylogenetické studie naznačují, že vzteklina ani zdaleka není primární infekcí psů a že se vyvíjela mezi hmyzožravými netopýry o 900 – 1500 let dříve než mezi masožravci. Na všech kontinentech, s výjimkou Antarktidy, bylo zjištěno, že **rezervoárem lysavirů jsou netopýři.** Dnes je známo 7 genotypů lysavirů, včetně původce klasického rabického viru (tj. genotyp 1), a všechny byly izolovány od netopýrů. Vzteklina lidí je pouhou klinickou diagnózou, protože všechny lysaviry mohou způsobit smrtelné onemocnění, klinicky neodlišitelné od klasické vztekliny.

V USA působí většinu případů vztekliny lidí netopýří varianty lysaviru i když vzteklina netopýrů představuje jen 8 % ze všech případů vztekliny živočichů. U onemocnění získaného od netopýrů je problém hlavně v tom, že chybí údaje o kontaktu s netopýry a často se neví, jakým způsobem došlo k nákaze. Řada lidí neví, že poranění netopýrem je co do přenosu vztekliny nebezpečné a proto se o něm ani nezmiňuje.

Postexpoziční profylaxe lysis spočívá v aplikaci rabické vakcíny a imunoglobulinu. Objevily se obavy, zda komerční vakcíny a IgG chrání i před vývojově méně příbuznými lysaviry. Laboratorně bylo na zvířatech zjištěno, že **preexpoziční očkování komerční rabickou vakcínou poskytovalo podstatně slabší ochranu před infekcí lysaviry Irkutsk,**

WBC a dalšími dvěma lysaviry z centrální Asie. **Postexpoziční profylaxe vakcínou a IgG** v těchto případech **selhala**. Při každém kontaktu s netopýry je proto hlavní bezpečnostní zásadou co nejvíce omezit expozici a nosit ochranné rukavice.

Odhaduje se, že ročně dochází ve světě ke 55 000 až 70 000 případům vztekliny lidí, především v jihovýchodní Asii. Více než 5 milionů lidí každý rok podstupuje postexpoziční profylaxi. Naléhavě je třeba nových vakcín a protilátek k ochraně před klasickou vzteklinou i novými lysaviry. Vakcíny připravované na tkáních jsou velmi účinné, ale jsou velmi drahé a je jich málo. Vakcíny vyráběné na nervových tkáních, které se užívají hlavně v rozvojových zemích, jsou méně účinné a mohou způsobit závažné nežádoucí postvakcinační reakce. Na celém světě je **nedostatek rabického IgG**, ale díky objevu Koprowského se **snad podaří** tuto nepříznivou situaci **vyřešit**. **Protilátky tvořené transgenými rostlinami tabáku** jsou údajně stejně dobré a bezpečné jako protilátky vznikající na živočišných tkáních, ale jejich **výroba je podstatně levnější** a možná v **libovolném množství**.

The Lancet Infect Dis, Vol. 4, January 2004, s. 8.

### Genetické inženýrství a nemoci přenášené členovci

Genetické inženýrství otevřelo nové cesty k boji s malárií, africkou spavou nemocí, Chagasovou nemocí i jinými závažnými infekcemi, přenášenými hmyzem. **Pomocí genetické manipulace je možné buď redukovat populaci přenašeče, nebo jej zbavit schopnosti původce přenášet.**

Ke snížení početnosti přenašeče se užívá k zavedení do jeho genomu genu, který omezuje jeho reprodukční schopnost. Např. jedna anglická biotechnologická společnost se zaměřila na způsob redukce populace *Aedes aegypti*, který se účastní na přenosu horečky dengue. Vyvinula genetický kontrolní systém s názvem „Vypouštění hmyzu s dominancí letálního genu (RIDL)“. Při něm je do genomu hmyzu zaveden gen, který je po něj smrtelný i když je přítomný jen v jediné aléle. Během výroby je hmyz chráněn před letálním genem dávkou jeho antidota v potravě, to však v přírodě není. K dosažení účinku je ale třeba, aby nedošlo k okamžitému úhynu dospělců hmyzu. Ti musí žít dost dlouho k tomu, aby se spáрили s divokou populací hmyzu. Všichni jejich potomci pak nesou v sobě kopii letálního genu a uhynou. V podstatě bude možné připravit jednorázovou akci, kdy z jediného originálně transformovaného komára se získá velké množství geneticky ovlivněných potomků.

Studuje se ještě rafinovanější postup, spočívající v introdukci genu, který povede pouze k úhynu samiček. Pouze samičky se živí krví a při tom předávají původce nemoci, takže ke kontrole transmisivních infekcí stačí likvidovat samičky. Přeživší potomci- samci se vypustí do volné přírody, kde se spáří s divokou populací přenašeče a umožní tím přenos fatálního genu na další potomstvo.

RIDL je zdokonalená metoda sterilizačního programu hmyzu (SIT), který je široce užíván v řadě států, především proti škůdcům zemědělských plodin. Spočívá v masovém namnožení a radiační sterilizaci milionů samečků škůdce. Ti jsou vypuštěni a „soupeří“ se svými „soky“-samci z divoké populace, o možnost oplození samiček. Tento starší postup má některé nevýhody: Ozáření samci jsou oslabeni a „méně čilí“, přežívají kratší dobu.

Mnohem slibnější je tzv. změna (replacement) populace. Takto se označují změny genetického vybavení členovců tak, aby nebyli schopni sami se nakazit parazity, nebo aby parazity nešířili dále. Příkladem je příprava komárů, kteří tvoří modifikované myši monoklonální protilátky. Ty se specificky vážou na bílkovinu na povrchu sporozoitů, která je převažujícím povrchovým antigenem vývojového stádia *plasmodii* při jejich pronikání do slinných žláz komára. Experimentálně bylo ověřeno, že takto se sníží počet sporozoitů ve slinných žlázách ze 10000 na méně než 10, ale to nestačí. Jinou možností je vyžití geneticky upravených symbiontů, nalézáných u hmyzu. Symbiotické bakterie obvykle žijí v hmyzím „střevě“ a produkují látky naprosto nezbytné pro přežívání hmyzu.

Výsledky pokusů o kontrolu výskytu americké trypanosomózy – Chagasovy nemoci tímto postupem jsou slibné. Chagasovu nemoc přenáší krev sající ploštice *Triatoma*. Mladí jedinci zpravidla získávají střevní symbionty při lízání výkalů dospělých ploštic. V pokusu exponovali trypanosomami infikované ploštice geneticky modifikovaným bakteriím, které produkovaly peptin cecropin A. Ten je pro trypanosomy letální a takto ošetřené ploštice byly jich zbaveny. O podobný postup se pokouší také u africké trypanosomózy – spavé nemoci, která je přenášena mouchami tse-tse (*Glossina palpalis*). V jejich střevě je jiná mikroflóra. Larvy much se jí nakazí během vývoje v děloze matky. Aksoy se spolupracovníky zavedli do symbiotických bakterií, žijících ve střevní rouře mouchy geny, které produkují antimikrobní peptidy, přítomné pak v hemolymfě. Používání geneticky modifikovaného hmyzu se může velice výrazně uplatnit v prevenci transmisivních infekcí, ale je třeba ještě mnoho vykonat a hlavně ověřit, jak takový postup ovlivní celý ekosystém. Vývoj hmyzu i mikrobu je rychlý a objevily se obavy, že genetická modifikace hmyzu a jeho symbiontů může vést ke vzniku ještě nebezpečnějších přenašečů nákazy.

Lancet, Vol. 363, č. 9417, April 17, 2004, s. 1288-9

### **Slibná nová vakcína proti variole**

Současné licensované vakcíny proti variole obsahují živý virus vakcinie. Jejich podání imunokompromitovaným osobám však může vyvolat závažné postvakcinní reakce. Nedávné obavy z využití viru varioly teroristy uspíšily práce na vývoji nových, bezpečnějších vakcín. Na zvířatech byla odzkoušena nová atenuovaná vakcína, které jsou bezpečné i účinné. Vědci vyvinuli **atenuované kmény viru vakcinie**, z nichž nejvhodnějším se ukázal modifikovaný virus vakcinie Ankara (**MVA**). Protože variola byla na světě eradikována v roce 1980 není možné ověřit ochranou účinnost vakcíny proti nákaze v přirozených podmínkách.. Opět byla využita zvířata (myši a opice) k průkazu ochrany po vakcíně MVA proti letálním dávkám viru vakcinie a viru opičích neštovic, které jsou viru varioly blízce příbuzné.

V pokusech na myších bylo zjištěno, že imunokompromitovaná zvířata (bez odpovědi protilátek nebo T-buněk), očkovaná MVA, zůstala po expozici viru vakcinie zcela zdravá. Byla-li očkována současně schválenou vakcínou proti variole, došlo po expozici virulentnímu kmenu viru vakcinie k velké ztrátě hmotnosti, k vředům na kůži a následnému uhynutí. **MVA byla bezpečná i u těžce imunokompromitovaných myší**, bez humorální i celulární imunity. Kočkodani bylo po aplikaci jediné dávky MVA chráněni částečně, po dvou dávkách vznikla stejně hodnotná imunita jako po očkování současně licensovanou vakcínou. Nyní se MVA testuje v USA u **lidí a jeví se bezpečnější než současná vakcína**. Prvá dávka MVA snižuje výskyt nežádoucích reakcí po současné vakcíně. Je proto výhodné užít při preventivním očkování obyvatel očkovat MVA v první dávce a ve druhé podat současnou vakcínu proti variole. Při konkrétní expozici viru varioly po biologickém napadení teroristy je možné aplikovat jednu dávku licensované vakcíny, nebo bústrovat imunitu dříve očkovaných osob dávkou MVA.

JAMA, Vol. 291, 2004. č. 15, s. 1825

### **Abortivní formy SARS**

Koronavirus, vyvolávající těžký akutní respirační syndrom (SARS), často končící úmrtím na pneumonii, vyvolal ve světě mimořádnou pozornost a obavy. V poslední době však odborníci z Hongkongu uveřejnili zprávu, že tento koronavirus může také vyvolávat u osob z ohniska epidemie časté subklinické infekce, bez pneumonie. Vyšetřili protilátky vůči původci SARS u téměř 800 osob bez známek respirační infekce, včetně zdravých dárců krve, kteří darovali krev během epidemie SARS v Hongkongu, od zdravotníků, dětí a dospělých hospitalizovaných pro jiná onemocnění. Serologický důkaz o prožití nákazy koronavirem SARS našli u tří dárců krve a jednoho děčka. Incidence subklinické formy SARS činila asi 9 procent na rozdíl od incidence infekce SARS s pneumonií, která u obyvatel Honkongu

dosáhla hodnoty cca 0,025 %. Zdá se, že incidence subklinických forem nákazy koronavirem SARS je u osob, které nebyly v kontaktu s nemocným SARS častější, než incidence manifestních forem infekce s pneumonií.

JAMA, Vol 291. April 21, 2004, č. 15, s. 1826

00 O 00

### **Vážní čtenáři,**

Tímto SMD č. 200 jsem chtěl ukončit zhruba třicetiletou přípravu Studijních materiálů pro epidemiology. Připravoval jsem závěrečný epilog i sám sebe na to, že již nebudu každý měsíc psát průměrně tři čísla aktualit a rozloučím se s těmi, kteří po celou, nebo převážnou dobu jejich vydávání, mne v této práci podporovali. Zatím co po skončení vydávání SM odboru epidemiologie KHS SMK byly pro věrné čtenáře a respondenty na předem neohlašované testy připraveny zlaté a stříbrné diplomy, jako soukromník-důchodce takovou možnost už nemám.

Když se poněkud rozneslo, že SMD skončí, dostal jsem řadu žádostí o pokračování. Poněkud dojat tedy slibuji, že SMD budou vycházet ještě do konce roku 2004 a pak se s Vámi rozloučím.

Také mám potíže s rychlým vyhledáním žádoucí informace. Připravil jsem proto pro čtenáře Seznam vydaných čísel SMD (viz SMD201a) a Věcný rejstřík hesel (viz SMD201b).

MUDr. Vladimír Plesník