

Poznámky k aktuální epidemiologické situaci v Evropě

Zprac. : MUDr Vladimír Plesník

S ohledem na probíhající chřipkovou epidemii začínám dvěma informacemi o chřipce:

Efekt zavírání škol během zimní epidemie chřipky 2008 v Hongkongu

Zvýšený výskyt respiračních infekcí v oblasti jihovýchodní Asie bývá pravidelně v zimním období, tj. od ledna do března a v letním období mezi červnem a červencem. Dne 12. 3. 2008 po úmrtí tří dětí se suspektní chřipkou rozhodlo vedení Hongkongu o uzavření všech základních, odborných a mateřských škol, včetně jeslí, na dobu dvou týdnů. K vyhodnocení účinnosti tohoto postupu, odpovídajícího nekontrolované studii na úrovni celé populace, využili data sbíraná v rámci surveillance ARO z různých zdrojů a výsledky laboratorních vyšetření u pacientů s ARO. Ukázalo se, že zvýšený výskyt chřipkových onemocnění začal v lednu, narůstal a epidemie vyvrcholila koncem února. V době příkazu k uzavření škol již nemocnost klesala. Ve srovnání s hlášenou nemocností ARO, počtem návštěv u lékaře a počtu hospitalizovaných za předchozích 9 let, byla tato epidemie středně těžká. Uzavření škol nemělo na průběh epidemie prokazatelný efekt. Podle laboratorních nálezů se na nemocnosti podíleli také jiní původci ARO, navíc cirkulace viru chřipky v populaci trvala déle než doba signalizované zvýšené nemocnosti. Není však možné provoz škol dlouhodobě přerušit. Byly ale publikovány zprávy o zmírnění chřipkových epidemií, jejich rozmělnění na delší období.následkem uzavření škol.

Cowling B.J., Lau E.H.Y., Lam C.L.H. a ost. : Effects of School Closures, 2008 Winter Influenza Season, Hong Kong. *Emerging Infect. Dis.*, Vol. 14, No. 10, October 2008, s. 1660-62.

Poznámka: Uzavírání škol je i u nás v epidemii často užívané epidemiologické opatření, oblíbené školáky i jejich učiteli. Bez ohledu na původce ARO mohlo by mít efekt jen tehdy, dojde-li k zákazu docházky do zařízení pro děti a školáky ještě před epidemickým rozšířením infekčního agens, bude-li zabráněno styku dětí v dopravních prostředcích, mimoškolních zařízeních a kolektivech i v čekárnách zdravotnických zařízení (což je zejména ve městech prakticky nemožné) a bude-li celá populace dodržovat zásady osobní hygieny, především hygieny rukou. Úmyslně pomímám význam očkování proti chřipce, které má vliv jen na skutečnou chřipku, nikoli na všechna ARO s jinou etiologií, kterých není málo. Ovšem i zmenšení návalu nemocných a zmírnění provozních potíží, vyvolaných absencí pro nemoc v době epidemie, může být rozumným důvodem pro vyhlášení „chřipkových prázdnin“.

Lišky infikované vysoce patogenním virem ptačí chřipky (H5N1)

Požírání infikovaných divoce žijících ptáků může představovat pro volně žijící šelmy riziko, že se nakazí vysoce patogenním virem (HPA) ptačí chřipky (H5N1). K ověření tohoto předpokladu pokusně intratracheálně infikovali tímto virem tři lišky (*Vulpes vulpes*). Již za 24 hodin po čelendži prokázali virus ve faryngu a krátce i v trusu . Vylučování faryngem trvalo 3-7 dnů, maximální titr byl $10^{5.2}$ TCID₅₀ v 1 ml, objevila se těžká pneumonie, myokarditida a encefalitida. Aby se přesvědčili, zda se lišky mohou nakazit při předpokládaném požeru uhynulých infikovaných ptáků, nakazili orální cestou další tři lišky. Virus byl vylučován od prvního dne až po pět dnů faryngem, nozdrami i trusem, ale v menším titru (max. $10^{4.5}$ TCID₅₀

na 1 ml). Průběh infekce byl mnohem mírnější, jen s lehkou pneumonií, nebo bez ní. Pokus prokázal, že lišky infikované HPA virem ptáčí chřipky A (H5N1) po požití uhynulých ptáků mohou vylučovat virus bez toho, že by samy uhynuly. Jsou tak potenciálními šířiteli viru spolu s dalšími šelmami, u nichž byla infekce zjištěna (tygři a leopardi v zoo, kočky, psy a cibetky chované v domácnostech, volně žijící skalní kuny a norci). Nákaza u nich nejčastěji probíhá jako respirační a neurologické potíže.

Reperant L.A., van Amerongen G., van de Bildt M.W.G. a ostatní: Highly Pathogenic Avian Influenza Virus (H5N1) Infection in Red Foxes Fed Infected Bird Carcasses. *Emerging Infect. Dis.*, Vol. 14, No. 12, December 2008, s. 1835-41.

Poznámka: Představa lišky chované v domácnosti a krmené uhynulými divoce žijícími ptáky je více fantasmagorií. Pokud místo lišky zasadíme do podobného scénáře v domácnosti žijícího psa nebo kočku je možnost přenosu viru chřipky mnohem reálnější.

Multirezistentní a extrémně multirezistentní tuberkulóza v Německu

Světová zdravotnická organizace odhadla, že 32 % lidí na světě je infikováno původcem tuberkulózy, *Mycobacterium tuberculosis*. V roce 2006 bylo zjištěno asi 9,2 milionu nových případů Tb a asi 1,7 milionu úmrtí na Tb. Celosvětově narůstá rezistence vůči dvěma účinným antituberkulotikům 1.řady- isoniazidu a rifampinu. Takové kmeny *M. tuberculosis* jsou označovány jako multirezistentní, jejich výskyt je nejvyšší v zemích bývalé SSSR, Izraele a Číny. Aktivní onemocnění Tb se však krátce po nákaze projeví jen u části infikovaných osob, takže prevalence multirezistentních kmenů *M. tuberculosis* (MDR TB) bude vyšší, než jsou dnešní odhady. Objevují se však kmeny *M. tuberculosis* rezistentní i na antituberkulotika 2. a 3. řady. Jako extrémně multirezistentní (XDR TB) jsou označovány kmeny odolné navíc vůči všem fluorochinolonom a vůči nejméně jednomu z injekčně podávaných antituberkulotik (capreomycinu, kanamycinu nebo amikacinu). Tyto kmeny byly dosud izolovány od pacientů ve více než 45 státech z celého světa, nejčastěji u HIV pozitivních osob s Tb na jihu Afriky. Zatím jsou jen zřídka zachyceny v Západní Evropě, nejspíše od cizinců přicházejících z bývalého SSSR. Za roky 2004-6 identifikovali v Německu 177 (4 %) MDR TB ze 4557 kultivačně prokázaných případů Tb. Další 7 (0,15 %) pacientů vylučovalo XDR TB. Z těchto 184 nemocných se 148 (80 %) narodilo v bývalém SSSR. Léčba pacientů s XDR TB vyžadovala delší hospitalizaci (202 ±130 dnů) a rezistence na všechna antituberkulotika 1. řady byla u nich častější (36 %) než u pacientů s MDR TB. Čtyřicet z těchto 184 nemocných dostalo také linezolid. Více než třetina jím léčených trpěla nežádoucími reakcemi, které vedly až k přerušení léčby. Ta však byla úspěšná u 89 % případů MDR TB a u 80 % případů XDR TB. Tohoto úspěchu bylo dosaženo díky téměř neomezené možnosti testování citlivosti kmenů *M. tuberculosis* na antituberkulotika a díky dostupnosti antituberkulotik 2. a 3. řady pro léčbu hospitalizovaných pacientů.

Eker Barbara, Ortmann J., Migliori G.B. a ost.: Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis, Germany. *Emerging Infect. Dis.*, Vol. 14, No. 11, November 2008, s. 1700-6.

V současnosti je 56 % případů Tb v USA zjišťováno u osob narozených v zahraničí, nejčastěji u nových imigrantů. Ročně imigruje do USA 50-70 tisíc cizinců. Před vstupem do USA se museli podrobit standardnímu screeningovému vyšetření na Tb. Screening spočíval v odebrání anamnézy, v provedení klinického vyšetření a u osob 15letých a starších v rtg snímku plic. Osoby s pro Tb suspektním klinickým, či rtg nálezem, se musely podrobit třem odběrům sputa, které vyšetřili na přítomnost acidorezistentních bacilů. Vstup do USA byl pozitivním osobám umožněn až po zahájení terapie antituberkulotiky a po negativních nálezech mykobakterií ve třech vzorcích sputa. Přesto krátce po příjezdu do USA byla mezi přistěhovalci vysoká incidence Tb. Jednou z příčin byla malá citlivost standardního screeningu, který zjistil méně než 35 % ze všech případů Tb. Obavy ze stoupající prevalence Tb v USA,

včetně multirezistentních případů Tb, vedly v červenci 2004 k rozšíření pre-imigračního skríningu u osob s pozitivním i s negativním mikroskopickým vyšetřením o kulturační vyšetření na mykobakteria a o testování citlivosti na antituberkulotika. Tento postup vedl k podstatnému snížení výskytu Tb mezi osobami, které se přistěhovaly do USA (4 z 5705 imigrantů).

Oeltmann J.E., Varma J.K., Ortega L., a ost. : Multidrug-Resistant Tuberculosis Outbreak among US-bound Hmong Refugees, Thailand, 2005. Emerging Infect. Dis., Vol. 14, No. 11, November 2008, s. 1715-21.

Poznámka: Naprosté zrušení přeočkování mladistvých BCG vakcínou považuji za nesprávný a riskantní krok v době, kdy k nám legálně i nelegálně proniká stále více osob z oblastí s endemickým až epidemickým výskytem tuberkulózy, včetně případů vyvolávaných multirezistentními mykobakteriemi. Navíc rozumný požadavek na aspoň preventivní rtg vyšetření plic u evidovaných přistěhovalců je fanatickými „obhájci lidských práv“ považován za útok na svobodu osobnosti. Ale co nás pak stojí léčba nemocných a vyšetřování jejich kontaktů, nemluvě o ohrožování zdraví našich občanů !

Mutanta vakcinálního polioviru, která ve Španělsku způsobila obrnu a šířila se mezi kontakty

Akce SZO mající za cíl eradikaci poliomyelitidy dosáhly toho, že dnes jsou pouze čtyři státy s endemickou cirkulací divokých poliovirů. Současně však široce cirkulují mutanty poliovirů, vzniklé z atenuovaných, vakcinálních poliovirů, obsažených v živé poliovakcíně OPV. Jsou to tzv. vaccine-derived polioviruses (VDPVs). Je známo, že se mohou replikovat u imunokompromitovaných osob, u nichž vyvolávají obrny a že se mohou přenést na kontakty a způsobit obrny imunokompetentních, ale neúplně očkovaných osob. V oblastech s nízkou proočkovanosťi proti poliomyelitidě (dále jen **polio**) mohou být dokonce původci epidemí polio. Má-li se zabránit dalšímu šíření VDPVs je důležité pečlivě sledovat osoby s tímto nálezem i jejich kontakty. Vzhledem k bodovým mutacím, nebo k rekombinaci virů, lze čekat opětovný vznik jejich neurovirulence a tedy i riziko jejich epidemického šíření.

Ve Španělsku zavedli roku 2004 očkování všech dětí OPV. Následkem toho počty zachycených vakcinálních poliovirů u čerstvě očkovaných dětí, které byly do té doby poměrně časté (51 izolátů v roce 2003), klesaly (15 izolátů v r. 2004 a 0 v r. 2005). Výjimku tvoří 14tí měsíční chlapec z Maroka, u kterého byla v červenci 2005 hlášena v rámci španělské surveillance akutních chabých obrn residuální obrna a imunodeficit MHC II. Pacient byl v Maroku očkován po narození a ve věku 6 měsíců dvěma dávkami OPV. Za osm měsíců na to se u něj objevila meningoencefalitida. Jako suspektní onemocnění byl případ monitorován nejméně jednou měsíčně až do chlapcovi smrti. Vzorky jeho stolice byly odebrány při každé návštěvě v nemocnici za účelem léčby gammaglobulinem (0,5 g / kg). Sledovali osoby, které přišly s chlapcem do styku, u nichž také odebírali vzorky stolice.

Ve všech 10 vzorcích stolice chlapce, odebraných během 6 měsíců než zemřel, byl nalezen VDPV typu 2. Stejný kmen byl ve stolici tří ze sedmi rodinných kontaktů (u otce a bratrů ve věku 11 a 13 let), z nichž nikdo neměl doklad o očkování. Jeden z nich, považovaný za imunokompetentního, vylučoval virus 216 dnů a až vzorek stolice odebraný 284. dne byl negativní. Množství vylučovaného polioviru ve stolici nemocného se měnilo od 10^6 do 10^9 kopií v mL, zmenšovalo se vždy po podání imunoglobulinu. Nejvyšší hodnota byla ve vzorku stolice pacienta, odebraném před jeho smrtí. Množství viru ve stolicích kontaktů bylo do 10^5 . Homologie genů VP1 u vakcinálního polioviru typu 2 a VDPV pacienta činila 97,8-98,6 %, u VDPV kontaktů byla stabilně 98,4 %.

Podle navrhované klasifikace patřily všechny izolované polioviry ke kmenům primárně přítomným u stavů imunitní nedostatečnosti (iVDPV – viz také SMS43). Ty se šíří jen mezi blízkými kontakty a nebyly nalezeny v místních odpadních vodách. Kmen polioviru pacienta a kmeny izolované od jeho kontaktů měly mezitypovou Sabin 1/Sabin 2 rekombinaci nestrukturálních proteinů i většinu stejných nukleotidů a změn aminokyselin. Patogenní

změny však vznikly jen u pacienta s imunitní poruchou, jehož virová nálož byla proto mnohem větší.

Dowdle a Kew (J Infect Dis. 2006; 194:539-41) se domnívají, že VDPVs mohou vznikat v každé zemi s nízkou proočkovaností, kde se očkuje orální poliovakcínou (OPV). V zemi bez výskytu polia, kde očkují IPV, může dojít k polio a jeho šíření mezi nedostatečně očkovanými osobami. Tato zpráva referuje o situaci v Španělsku s vysokou proočkovaností OPV, kde se díky surveillanci a rychlému kontrolnímu vyšetření blízkých kontaktů podařilo zabránit šíření polioviru. Před eradikací polia na celém světě se státům doporučuje zaměnit očkování OPV za očkování IPV. Je však skutečností, že státy očkující IPV mají zpravidla společné hranice se státy, kde se očkuje OPV a občané mohou cestovat ze země do země. I když možnost cirkulace VDPV se zmenšuje, není nulová. Proto nezbytná je aktivní surveillance, rychlé určení isolátů polioviru i jejich molekulárních charakteristik.

Avellón Ana, Cabrerizo Maria, de Miguel Teresa a ost. : Emerging Infect. Dis., Vol. 14, No. 11, November 2008, s. 1807-9.

Výskyt Nemoci modrého jazyka v Evropě

Nemoc modrého jazyka (**bluetongue**) je na celém světě se vyskytující transmisivní infekce postihující všechny přežvýkavce, ale manifestující se hlavně u ovcí. Hovězí dobytek a kozy jsou obvykle asymptomatickými rezervoáry viru bluetongue (**BTV**), patřícího do rodu *Orbivirus* z čeledě *Reoviridae*. Ke známějším orbivirům patří původci nemocí koní, jako African a Peruvian horse sickness virus, jiná zvířata infikují Epizootic hemorrhagic disease virus, Chuzan, Yunan, nebo Croix River virus. BTV se přenáší hlavně krev sajícími komáry rodu *Culicoides*. Podle antigenního profilu hlavního obalového proteinu viru VP2 se dosud rozlišovalo 24 sérotypů BTV.

V Evropě bylo v 90. letech 20. století ojedinele zachyceno několik sérotypů BTV. V letech 1998-2006 se v jižní Evropě uchytilo pět sérotypů (1,2,4,9 a 16). Oblast jejich výskytu byla však malá především proto, že jejich hlavní vektor, *C. imicola*, nikdy nebyl v Evropě zjištěn na sever od Alp. V severní Evropě se až do roku 2006 nikdy Nemoc modrého jazyka (**NMJ**) nevyskytla, i když jejího původce, BTV, mohou přenášet i jiné druhy zde žijících komárů rodu *Culicoides*. Roku 2006 došlo nezjištěným způsobem k zavlečení BTV sérotypu 8 do Belgie a virus se rychle šířil do dalších zemí. V roce 2008 byl BTV původcem mnoha případů NMJ u ovcí a krav v Nizozemí, Belgii, Německu, Lucembursku, Francii, Dánsku, České republice, Spojeném království, Itálii, Španělsku a Švýcarsku. Zde izolovali od ovcí a od koz nový sérotyp BTV (25.), který pojmenovali jako Toggenburg orbivirus. Je málo patogenní, stejně jako další jemu blízké, dosud nezcela charakterizované izoláty viru. Nález umožňuje předpokládat, že i v zemích tzv. prostých NMJ cirkulují málo- až apatogenní typy BTV, a že je snad bude možné využít k vývoji účinné vakcíny pro zvířata.

Hofmann M.A., Renzullo Sandra, Mader M. aj. : Genetic Characterization of Toggenburg Orbivirus, a New Bluetongue Virus, from Goats, Switzerland. Emerging Infect. Dis., Vol. 14, No. 12, December 2008, s. 1855-61

Transmisivní infekce ohrožující Evropu

Koncem června 2008 hlásilo Řecko první případ úmrtí na **Krymsko-Konžskou hemoragickou horečku** (KKHH). Zavlečení této virové nákazy přenášené klíšťaty z okolních států do Řecka připomnělo Evropanům, že transmisivní nákazy nejsou problémem pouze v tropech. Zemřelá žena žila v Komatini, patřící do provincie Makedonie, která hraničí s Bulharskem a Tureckem. Výskyt KKHH v Turecku byl prvně zjištěn roku 2002. Během května a června 2008 tam na tuto infekci zemřelo 37 lidí.

Evropské centrum pro kontrolu a prevenci infekcí (ECDC) vypracovalo seznam deseti transmisivních nákaz s nejpravděpodobnějším výskytem v Evropě. Mezi ně patří též KKHH, dengue, chikungunya, klíšťová encefalitida, leishmaniáza a hantavirové infekce.

Roku 2007 vznikla v Itálii epidemie horečky **chikungunya** (CH), při níž bylo postiženo více jak 300 osob. Díky rychlým a rázným opatřením byla epidemie brzy potlačena, ale stále hrozí možnost opakovaného výskytu. Podle odborníků může se CH stát v Evropě velkým problémem. Virus CH přenáší obvykle komár *Aedes aegypti*, který je také vektorem viru dengue. V letech 2005-6 probíhala v oblasti Indického oceánu velká epidemie horečky CH vyvolaná mutací kmene viru, která usnadnila jeho přenos komárem *Aedes albopictus*. Význam nového vektoru je dán jeho celosvětovým rozšířením po II.světové válce při převozech ojetých pneumatik. *A. albopictus* se uchytil v Itálii a byl přenašečem při epidemii CH roku 2007 v Raveně. Následkem rozšíření oblastí s výskytem *A. albopictus* je podle odborníků nutno změnit představy o arbovirových nákazách jako o infekcích tropů. Nyní se mohou objevit jejich epidemie i v mírném klimatickém pásu. Vzhledem k oteplování evropského klimatu je také možný návrat *A. aegypti*. Naposled v letech 1927-1928 se rozšířila epidemie **horečky dengue**, přenášené *A. aegypti*, v Řecku. Onemocněl tehdy asi milion osob, z toho 100 lidí zemřelo.

Obavy vzbuzují také infekce přenášené klíšťaty. Jde hlavně o **virovou encefalitidu přenášenou klíšťaty** (KE). Podle přehledů evropské CDC došlo během posledních třiceti let v endemických oblastech Evropy k podstatnému zvýšení počtu nemocných KE. Z části to lze přičíst lepší diagnostice, ale přesto je zřetelný vzestupný trend výskytu KE. Výskyt KE je v Evropě nižší než výskyt Lymeské nemoci, vyskytuje se převážně v dobře ohraničených přírodních ohniscích a je mnohem závažnější infekcí s letalitou kolem 1 %. Příčiny narůstajícího počtu nemocných nejsou ve změnách úrovně zdravotnictví, ani ve zvýšení teploty klimatu, vedoucí k vyšší aktivitě klíšťat. Závažnější jsou zemědělské reformy a rostoucí počet divoce žijících zvířat, např. populace vysoké zvěře a divokých prasat, podporující zvyšování počtu klíšťat. Návrat k tradičním formám zemědělství a častější rekreační pobyt ve volné přírodě a lese, včetně sběru hub a lesních plodin, ovlivňují výskyt transmisivních infekcí v Evropě mnohem více a rychleji než změny klimatu.

Z **hantavirových infekcí** je v Evropě nejběžnější nákaza vyvolávaná hantavirem Puumala. Projevuje se jako **epidemická nefropatie**, což je lehčí hemoragická horečka s renálním syndromem. Rezervoárem a vektorem viru jsou hraboši. Dynamika změn populací hrabošů přímo ovlivňuje počet lidí infikovaných virem Puumala. Evropa potřebuje jak kvalitní laboratoře, tak vyškolené terénní pracovníky a lékaře, kteří včas odhalí tyto i jiné transmisivní nákazy a stanoví optimální preventivní opatření.

(Dle: Kathryn Senior: Vector-borne diseases threaten Europe. Lancet Infection, Vol. 8, Sept. 2008, s. 531-2)