

Prázdninové aktuality

(Nanobiotechnologie, Multirezistence pneumokoků, Surveillance VH-C u dialyzovaných, Chřipka A H7 u lidí, Polio a náboženství)

MUDr. Viktor Příkazský, CSc., Ph.D. zemřel

Zprac.: MUDr. Vladimír Plesník

Nanobiotechnologie a vakcíny

Nanobiotechnologie je mimořádně rychle vyvíjející se věda, zasahující téměř do všech oborů, od interakcí na molekulární úrovni třeba až po objasňování vzniku a terapie nemocí. Jednou z oblastí těžících z poznatků chování molekul na úrovni nanoprocesů je vývoj očkovacích látek. Například současné studium nanoemulzí ukázalo slibné možnosti jejich využití ve vývoji vakcíny proti virové hepatitidě typu B (VH-B). Touto nemocí trpí ve světě víc jak 350 milionů lidí. Její původce, virus HBV je mnohonásobně nakažlivější než HIV, jím vyvolaná infekce může mít vážné následky, zvláště po infekci v dětství. Bohužel v rozvojových státech se nedaří plně využít možností kontroly VH-B existující vakcínou. Důvodem jsou překážky v podobě potřeby očkování velkého počtu osob, dodávky potřebného množství vakcíny, zajištění chladového řetězce, sterilních jehel a nutnosti podání několika dávek vakcíny.

Nově na základech nanobiotechnobiologie vyvinutá vakcína proti VH-B nepotřebuje injekční aplikaci jehlou. Osvědčila se při pokusech na zvířatech a odstranila hlavní překážky hromadného očkování. Vakcína aplikovaná do nosu v podobě aerosolu „nanoemulze“, obsahující sojový olej, alkohol, vodu a detergenty, tvoří emulzi kapiček o velikosti menší než 400 nanometrů. Pro lepší představu kapičky mají průměr 200x menší než je průměr lidského vlasu. Na tyto nanočástice je navázán inaktivovaný HBV nebo jeho antigeny, které vyvolávají imunitní reakci těla.

Podle nedávno publikované studie má tento nový typ vakcíny řadu předností. Nevyžaduje přísné skladování při nízkých teplotách, nemusí být podáván v tolika opakovaných dávkách jako současné vakcíny a také je téměř vyloučeno riziko přenosu nějaké infekce injekční jehlou.

Je známo, že nanoemulze vakcín velmi dobře pronikají nosní sliznicí a vyvolávají silné imunitní reakce. Skupina výzkumníků z americké Michiganské univerzity, která nazální vakcínu vyvinula, publikovala také dřívější studie potvrzující výhody aplikace nanoemulzí do nosu při přípravě vakcín proti variole, chřipce, antraxu a HIV. Vakcína proti variole navodila slizniční a humorální imunitu současně s buněčnou Th1 imunitou, která se považuje za spolehlivý ukazatel ochrany před variolou.

Ale i když nás nanobiotechnologie vybavila novou zbraní pro boj s nemocemi musí být výzkumníci stále opatrní při zacházení s molekulami v tomto miniaturním prostředí. Intranazální aplikace nanočástic vakcín vyvolává obavy, zda částice nemohou pronikat do bulbus olfactorius v mozku a tak způsobit nežádoucí vedlejší reakce. Molekuly mají často na nanoúrovni jiné vlastnosti a jejich reakce se složkami buněk není dosud dostatečně známá. Pokud však nový typ vakcín odstraní překážky hromadného očkování dětí a dospělých v rozvojových zemích musíme připustit, že za cenu malého rizika se jejich podávání vyplatí.

(Knowles Ruth: A vaccine to be sniffed at. Bio. Tech. Int., 2008, 20, č. 4, s. 4.)

Nový multirezistentní typ pneumokoků

Závažným celosvětovým problémem je dnes vznik a rychlé šíření multirezistentních klonů *Streptococcus pneumoniae*. Rezistence pneumokoků na antimikrobní preparáty byla prvně zjištěna v polovině šedesátých let 20. století. Na počátku devadesátých let byla v USA prevalence pneumokoků vysoce rezistentních na penicilin a jiné preparáty nízká. V posledních deseti letech se však objevily multirezistentní klony *St. pneumoniae*. Z 90 dnes uznávaných sérotypů pneumokoků je u dětí nejčastějším původcem závažné nemoci sérotyp 19A, který snadno nabývá rezistenci k antimikrobním preparátům. Po zavedení sedmivalentní konjugované pneumokokové vakcíny v USA roku 2000 (PVC7) podstatně poklesl počet onemocnění působených sedmi sérotypy, obsaženými ve vakcíně. Nyní jsou však stále častěji od nemocných izolovány sérotypy pneumokoků, které nejsou ve vakcíně, včetně klonů, které se staly multirezistentními. Mezi nimi je opět častý sérotyp 19A.

Byl izolován kmen tohoto sérotypu, pojmenovaný jako „Legacy strain“ (legacy = odkaz, dědictví), který je pro rezistenci vůči všem FDA schváleným lékům k terapii akutního zánětu středouší, i vůči dalším osmi neschváleným antimikrobním preparátům, označován za „superbug“ (supermikrob). Pomocí molekulárně epidemiologických metod, zvláště MLST (multilocus sequence typing), autoři studovali 40 kmenů pneumokoků, izolovaných od dětí s otitidou. Z nich do sérotypu 19A patřilo 16 (40 %) kmenů a 9 (23 %) kmenů bylo multirezistentních. Další izolované kmeny byly geneticky příbuzné, ale nesly odlišné kapsulární sérotypy (9V, 14, 11A, 15C a 19F).

Vznik nových kmenů 19A se zdá být úspěšnou odpovědí pneumokoků na imunitu dětské populace očkované sedmivalentní vakcínou. Jejich multirezistence jim zajišťuje výhodu v přežívání a umožňuje další šíření. Závažnost jimi vyvolávaných onemocnění je vysoká, protože běžná empirická terapie suspektních, ale i prokázaných pneumokokových infekcí, obvykle spoléhá na efekt ceftriaxonu.

(Xu Q., Pichichero M.E., Casey Janet R., Zeng M.: Novel Type of *Streptococcus pneumoniae* Causing Multidrug-Resistant Acute Otitis Media in Children. *Emerging Infect. Dis.*, Vol.14, No. 4, Apríl 2009, s. 547-551.)

Lidské viry chřipky A subtypu H7

Dosud byly od divoce žijících vodních ptáků izolovány chřipkové viry typu A, patřící do subtypů se 16 odlišnými hemaglutininy a 9 různými neuraminidázami. Divoce žijící vodní ptáci tvoří rezervoár chřipkových virů, které příležitostně infikují chovy drůbeže, ojediněle i savce. Většina infekcí probíhá bezpříznakově nebo lehce, proto se tyto viry považují za málo patogenní viry ptačí chřipky (LPAI = low pathogenic avian influenza viruses). Než kmeny subtypu H5 a H7 mohou získat genetické vlastnosti, které značně zvyšují jejich virulenci. Po zavlečení do chovů drůbeže mohou v nich vyvolat hromadný úhyn. Označují se proto jako vysoce patogenní viry ptačí chřipky (HPAI= highly pathogenic avian influenza viruses). V řadě zemí mezi drůbeží cirkulují LPAI viry (H9N2), které také mají schopnost způsobit pandemii. Chovy domestikovaných ptáků mohou být důležitým zprostředkovatelem přenosu chřipkových virů od divoce žijících ptáků na lidi. Podobná situace je známa v chovech prasat.

V poslední dekádě byly prokázány infekce lidí LPAI i HPAI kmeny ptačí chřipky po přímém styku s drůbeží. Žádný kmen však nebyl schopný více se šířit mezi lidmi. LPAI viry subtypů H7 a H9 působily u lidí jen lehké infekce respiračního traktu nebo spojivek. Avšak některé HPAI kmeny subtypů H5 a H7, které vyvolávaly vysoký úhyn experimentálně infikovaných kuřat, byly zjištěny také u lidí s těžkou, až smrtelnou infekcí. Pro mimořádné šíření subtypu H5N1 ve světě od roku 2003 a stále zjišťovaná sporadická onemocnění lidí, působená tímto subtypem, byla mu věnována největší pozornost jako možnému původci nové pandemie. Nákazy lidí subtypem H7 byly zatím málo sledovány.

Od roku 2002 vyvolal virus ptačí chřipky A subtypu H7 více jak stovku infekcí lidí v Nizozemo, Itálii, Kanadě, USA a v Británii. Klinický obraz těchto infekcí sahá od zánětu spojivek, přes lehké respirační onemocnění až po pneumonii. I když podíl hospitalizovaných a zemřelých lidí po infekci viru subtypu H7 je menší než po infekci subtypem H5N1, některé kmeny subtypu H7 se zdají být podle vazebné schopnosti viru a podle podílu nemocných mezi exponovanými osobami lépe adaptovanými na lidi. Navíc, častější záchyty chřipkových virů subtypu H7 u drůbeže a schopnost těchto virů způsobit i závažné onemocnění člověka, jsou pádným důvodem pro soustavné jejich sledování a detailnější charakterizaci. Autoři identifikovali molekulární znaky pro patogenitu viru subtypu H7 a pokusili se o vytypování vhodných preventivních opatření (vývoj vakcíny, efekt antivirotik, osobní ochranné pomůcky navíc brýle a obličejové štíty k ochraně infekce spojivek).

(Beiser Jessica A., Bridges Carolyn B., Katz Jacqueline M., Tumpey T.M. : Past, Present, and Possible Future Human Infection with Influenza Virus A Subtype H7. *Emerg Infect Dis*, Vol. 15, No. 6., June 2009, s. 859 – 867).

Poliomyelitis a náboženství

V roce 1988 byl vyhlášen Program světové eradikace poliomyelitidy (dále jen P) s cílem vymýtit infekce vyvolávané polioviry. Po dvaceti letech, roku 2008, byla diagnostikována u 1625 dětí akutní chabá obrna po infekci polioviry. Tento počet nemocných byl o 150 % vyšší než v roce 2007. Jedna z nejnebezpečnějších infekcí světa se opět vyskytovala častěji. Ještě v roce 2009 se P endemicky vyskytuje ve 4 státech (Indie, Nigérie, Pákistán, Afghánistán). V roce 2008 byly případy P hlášeny také v dalších 14 státech.

Hlavní příčinou selhávání imunizačních programů proti P v Nigérii, Pákistánu a Afghánistánu je nábožensky motivovaný odpor muslimských fundamentalistů k tomuto očkování. Ten je v pákistánských oblastech s nadvládou některých kmenů největší překážkou efektivní imunizace. Epidemiologové zjistili přenos divokého polioviru z endemických ohnisek P v Afghánistánu, která jsou většinou při jižních hranicích s Pákistánem, do oblastí ovládaných v Pákistánu muslimskými fundamentalisty. Důsledkem je opětovný výskyt P na území, které již bylo prosté poliomyelitidy. Místní Tálibánci vyhlásili fatvu (prokletí) a obviňují Američany, že očkováním sterilizují muslimskou populaci. Další často extremisty šířenou pověrou je, že očkování je snahou o odvrácení vůle Alláha. Tálibánci povraždili členy očkovacího týmu, včetně Abdula Ghani Marwata, který řídil očkovací kampaně na území jejich kmenů, když se právě vracel ze schůzky s duchovními. V posledním roce došlo k několika přepadením, bitím a únosům dětí členů očkovacích týmů. Také v Nigérii a v Afghánistánu jsou očkovací akce brzděny islámskými extremisty, zvláště roku 2003 v nigerijské provincii Kano, což mělo za následek opětovný výskyt P v osmi afrických státech, kde se tato infekce již neobjevovala.

Před zahájením Programu eradikace P roku 1988 bylo na světě každý den infikováno polioviry cca 1000 lidí, což je mohlo zmrzačit na celý život. Pro dosažení eradikace je prvořadou podmínkou získání podpory osob ovlivňovaných propagandou fundamentalistů. Náboženská nauka islám se šíří, proto je třeba žádat vedoucí náboženské činitele o podporu Programu eradikace P. Očkovací týmy pracující v oblastech politických konfliktů musí být lépe chráněny. Pak budou také chráněny děti před infekcí a svět před opětovným šířením poliovirů.

(Warraich H.J. : Religious Opposition to Polio Vaccination. *Emerging Infectious Diseases*, Vol. 15, No. 6., June 2009, s. 978)

Zdroj informací v následujícím Algoritmu surveillance HCV na dialyzační jednotce:
(Hepatitis C Virus Transmission at an Outpatient Hemodialysis Unit – New York. 2001-2008.
MMWR, 2009 ; 58:189-194. Uvedeno dle JAMA, Apríl 15, 2009 – Vol 301, No.15, s.1530-35).

Algoritmus rutinní surveillance infekce virem hepatitidy typu C (VH-C) u chronicky dialyzovaných pacientů na dialyzační jednotce

Všichni pacienti, kteří jsou anti-HCV negativní

jsou vyšetřováni testy enzymatické imunoanalýzy (EIA) na přítomnost anti-HCV

- při přijetí a pak vždy po 6 měsících, nebo při zvýšení hladiny alanin aminotransferázy (ALT) z nejasného důvodu
 - je-li výsledek testu negativní není třeba žádných okamžitých opatření
 - je-li výsledek testu hraniční opakuj vyšetření po 1 – 2 měsících
 - je-li pozitivní (opakovaně) vyžádej si potvrzení konfirmačním testem

Hladinu ALT

- vyšetří při přijetí pacienta a pak v měsíčních intervalech, vždy však při jejím zvýšení z nejasných důvodů

U všech pacientů, kteří jsou anti-HCV pozitivní má být nález potvrzen některým ze specifitějších testů :

- **testem rekombinantního imunoblotu (RIBA) pro anti-HCV**
 - je-li výsledek negativní není třeba žádných okamžitých opatření
 - je-li výsledek hraniční vyžádej si vyšetření HCV RNA pomocí reverzní transkripce polymerázové řetězové reakce (RT-PCR) a vyšetření ALT. Nález pozitivní RT-PCR, nebo zvýšené hladiny ALT, potvrzuje infekci HCV
 - je-li výsledek pozitivní prokazuje infekci HCV

Nebo

- **testem RT-PCR**
 - je-li výsledek negativní vyžádej si vyšetření RIBA pro anti-HCV (někteří pacienti infikovaní HCV mohou být přechodně HCV RNA negativní)
 - je-li výsledek testu pozitivní prokazuje infekci HCV (je známkou virémie a aktivní infekce)

U všech pacientů se sérokonverzí anti-HCV z negativního do pozitivního nálezu

- ⊗ Byl-li na dialyzační jednotce prokázán jediný případ infekce HCV
 - zkontroluj ke zjištění dalších infekcí výsledky laboratorních vyšetření všech ostatních pacientů
 - zkontroluj pracovní režim a postupy zavedené na dialyzační jednotce a hledej možné zdroje nákazy ke zjištění, zda k přenosu mohlo dojít na jednotce
 - zkontroluj u nově infikovaného pacienta léčebné a vyšetřovací procedury, také s přihlédnutím k jeho dřívějšímu rizikovému životnímu stylu
- ⊗ Pokud se během šestiměsíčního období prokáže na jednotce více jak jedna infekce HCV
 - postupuj stejně jako při průkazu jedné infekce a navíc
 - konzultuj další postup s orgány ochrany veřejného zdraví a dodržuj další opatření uvedená v Pokynech Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC)

U všech pacientů s prokázanou infekcí HCV (HCV-pozitivní pacienti)

- informuj pacienta o jeho nákaze
- předej povinné hlášení o všech prokázaných HCV infekcích a sérokonverzích orgánů ochrany veřejného zdraví
- podle současně platných Zásad pro optimální terapii rozvaž, zda pacient má aktivní infekci HCV a onemocnění jater (s využitím konzultací a odborné literatury)
- informuj pacienta jak by se měl chránit před dalším poškozováním jater a jak by se měl chovat, aby infekci dále nešířil.

ooOoo

MUDr. Viktor Prikazský, CSc., Ph.D., 15.7.1930 – 23. 6. 2009

Milý Viktoro,

věru jsem se nenadál, že budu o Tobě psát v minulém čase. Loňskou odmlku v naší vzájemné korespondenci jsem přičítal Tvé zaneprázdněnosti a cestám po světě, obvykle daných Tvým odborným posláním. Velkým překvapením pro mne byla proto Tvá zpráva ze září 2008, v níž si psal o urgentní operaci ileu, vzniklého následkem metastazující rakoviny tlustého střeva. Přes chmurnou prognózu jsi statečně snášel složitou a náročnou terapii, v čemž Ti byla velkou oporou Tvá paní Magda. Když mi 25.6. došla zpráva o Tvém sice předpokládaném, přesto bolestném odchodu a neměl jsem jinou možnost se s Tebou rozloučit a posílám Ti jako poslední pozdrav aspoň tuto vzpomínku.

Prvně jsme se potkali na Ostravici při námi pořádaných Epidemiologických dnech SMK. Jezdíval si na ně spolu s dalšími slovenskými epidemiology. Významnou měrou jste se podíleli na odborném i společenském úspěchu těchto Dnů a ani později vytýčené hranice nic nezměnily na naší spolupráci. Troufám si říci, že díky vysoké odbornosti a neobyčejně taktnímu chování jsi mi tam „padl do oka“ a po nějaké době i „do srdce“.

Nicméně až z Tvého příspěvku do vzpomínek na prof. Rašku jsem se dověděl, že ses při náboru přihlásil spolu s prvou manželkou Márií Rublíkovou do LFH, že po promoci jsi byl přidělen na KHS Prešov a že praxi v terénu jsi absolvoval také u Dr. Patery na KHS pražského kraje. V r. 1954 při velké epidemii TA ve Valašském Meziříčí jste byli s manželkou členy epidemiologického týmu, vedeného Buriánovou, Kazmarem a Šerým. Spolu s námi jsi se pod vedením nezapomenutelného prof. Juraje Červenky podílel na výzkumné aplikaci GG v prevenci virové hepatitidy. Znal jsi mé slabůstky, nesmírně jsi mne překvapil a potěšil dovozem dvou balíčků semen kaktusů, které jsi mi koupil za pobytu v Kanadě. Jako jeden z reprezentantů našich epidemiologů při Světové zdravotnické organizaci odvedl jsi vynikající práci při organizaci a realizaci důležitých vakcinačních programů jak v zahraničí, tak u nás. Po zásluze jsi byl také předsedou Národní komise pro certifikaci eradikace poliomyelitidy v republice, později váženým členem a vysokým funkcionářem světového Rotary klubu.

V době, kdy jsi z pověření SZO pracoval na Maltě, napsal jsi mi několik dopisů s tolika návrhy a dobrými radami, že jiný by to nesvedl za celý život. Tobě z velké části vděčíme v kraji za účast na výzkumu vakcíny proti planým neštovicím a za poznání jak složitá, někdy hodně těžká, je práce epidemiologa v zahraničí.

Když jsem dostal 1. 6. 2009 Tvůj mail „Všichni drazí na světě, posíláme něco k zamyšlení“, pochopil jsem, že je to Tvé důstojné rozloučení a proto si dovoluji je ocitovat: *„Šťěstí nezávisí na množství věcí, štěstí si nezávisle vybírám. Každý den je jako dáreček, když umím otevřít oči, na nový den se koncentrovat na pěkné vzpomínky, které jsem po dobu svého života nashromáždil. Stáří je jako bankovní konto. Vyber si to, co jsi tam nashromáždil. Proto moje rada je: hodně - hodně radosti a pěkného odkládej stranou na vzpomínkové bankovní konto. Děkuji Ti, že jsi se přičinil něčím pěkným do mého vzpomínkového bankovního konta, děkuji Bohu, že ještě stále mohu odkládat ...*

Vzpomeň si na tyto obyčejné body, které Ti zaručí abys byl šťastný: 1.osvobod' se od zbytečných starostí, 2. osvobod' se od nenávisti, 3. žij obyčejně, 4. dávej více, 5. čekej méně.“

Milý Viktoro, nepatřím k lidem, kteří dokážou jen „utřít slzu a jít dále“. Znamenal jsi pro mne mnoho, od prvního setkání jsem v Tobě měl a ctil velmi slušného, vzdělaného a nápaditého přítele. Plinius mladší kdysi napsal: „Poněvadž nám není dopřáno dlouho žít, zanechajme něco po sobě jako svědectví, že jsme tu žili“ (Dopisy V, 5,8). Toto věky prověřené moudro jsi vrchovatě naplnil Nejen svou prací, ale též svou ochotou pomáhat a třeba i potěšit. Chci Tě za všechny naše epidemiology, známé a čtenáře SMS ještě naposled pozdravit a ujistit, že si Tvé památky nad jiné ceníme.

Vláďa

