

Významné objevy roku 2000

Zprac.: MUDr. Vladimír Plesník

Terapie antibiotiky zvyšuje riziko vzniku hemolyticko-uremického syndromu (HUS)

V prospektivní kohortové studii u 71 dětí ve věku do 10 let majících průjmová onemocnění vyvolaná *Escherichia coli* O157:H7, ověřovali, zda podávání antibiotik zvyšuje u nemocných nebezpečí vzniku HUS a sledovali okolnosti přispívající k tomuto riziku.

HUS se objevil u 10 (14%) dětí, 5 z nich bylo léčeno antibiotiky. Čtyři měli oligurii vyžadující dialyzační léčbu, 7 dětí dostalo transfuzi červených krvinek, krevních destiček, nebo obou krevních produktů. Žádné z hospitalizovaných dětí nezemřelo. Klinické a laboratorní nálezy u celkem 9 dětí léčených ATB, ve srovnání s nálezy u 61 dětí bez ATB léčby, byly si podobné. Multivariační analýzou s adjustací na počet leukocytů v prvním vyšetření a na pořadí dne nemoci, ve kterém byl odebrán vzorek stolice ke kultivaci, bylo zjištěno, že aplikace antibiotik je trvalým rizikem vzniku HUS (relat.riziko 17,3. 95%interval spolehlivosti činí 2,2-137, P= 0,007). Dvě děti s HUS byly léčeny trimethoprim-sulfamethoxazolem a tři cefalosporiny. Všechny izolované kmeny *E.coli* O157:H7 byly citlivé na tyto léky. Autoři uvádí, že ATB terapie u dětí s průjmy vyvolávanými *E.coli* O157:H7 zvyšuje riziko vzniku HUS a toto riziko převyšuje očekávaný přínos takové terapie. Nejlepší prevencí HUS je ochrana před infekcí *E.coli* O157:H7. (Wong C.S., Jelaici S., Habeeb R.L. aj. The New England Journal of Medicine, Vol.342,2000,č.26,s.1930- 1936).

Objev slibné vakcíny k terapii Alzheimerovy nemoci (AN)

Na světovém kongresu o Alzheimerově nemoci ve Washingtonu roku 2000 vyvolala pozdvižení zpráva o tom, že v USA a UK byla zahájena první fáze studie s vakcínou, kterou lze užít k terapii a která snad i zabrání progresi Alzheimerovy nemoci. Vývoj vakcíny úzce souvisí s řadou dřívějších studií patogeneze AN. Výsledkem byl objev příčiny dědičné AN - amyloidního prekurzoru proteinu (APP), presenilinu 1 a presenilinu 2. Vakcína je v podstatě určena k imunizaci pacientů proti hromadění amyloidních plaků, které byly prvně pozorovány v preparátech mozkové tkáně zemřelých pacientů s demencí. Stále však není jasné, zda plaky jsou příčinou, nebo následkem AN. Odhaduje se, že jen v USA je nyní asi milion pacientů s AN.

Amyloid vzniká aktivací dvou enzymů: beta-sekretázy a gama-sekretázy. Hromadící se amyloid asi poškozuje neurony, což vede k degeneraci synapsí, případně k odumrtí neuronů. Redukce hromadění amyloidu může zabránit vzniku AN, nebo aspoň jej oddálit. V pokusech na transgenních myškách, očkovaných purifikovaným beta-amyloidem, byl prokázán značný úbytek amyloidových plaků, které po 13-ti měsících prakticky vymizely. Vakcína se zdá být bezpečná a je dobře snášena.

V ohlášené první fázi studie bylo ověřeno dávkování vakcíny a její bezpečnost. Ve druhé fázi se testuje, zda vakcína s přidavkem adjuvans bude stejně tak dobře snášena a bezpečná.

Současná terapie AN spočívá v podávání inhibitorů acetylcholinesterázy. Zvýšené množství acetylcholinu v mozku sice zlepšuje kognitivní schopnosti, ale nebrání progresi nemoci. Při AN se uplatňují i jiné neurotransmitery s vlivem na paměť. Jeden

známý systém je receptor MND, jehož antagonistou je memantin. Studie s podáváním memantinu prokázaly jeho bezpečnost, ale efekt na AN byl nevelký. Uplatňuje se však i při jiných demenčních stavech. (Marwick Ch., JAMA, Vol.284,2000,č.12,s.1503-1505).

Nová naděje pro Parkinsoniky

Podle amerických a švýcarských výzkumníků může nový způsob terapie Parkinsonovy nemoci chránit dopaminové neurony i napravit již vzniklou motorickou poruchu. Na primátech testovali genovou terapii Parkinsonovy nemoci. Bylo totiž zjištěno, že protein nazvaný buňkami glie produkovaný neurotrofní faktor (GDNF) podporuje in vitro růst dopaminergních neuronů. Velká klinická studie, při níž byl GDNF aplikován parkinsonikům přímo do mozkových komor, byla loňského roku už zastavena.

Aby nebyly nutné opakované intracerebrální injekce aplikovali rhesus-makakům lentivirus nesoucí gen pro tvorbu GDNF přímo do bazálních ganglií a substantia nigra. Lentivirus pak dlouhodobě expimoval gen pro GDNF s minimální toxicitou. U pokusných zvířat ustupovaly změny substantia nigra působené stářím. V dalších pokusech na dospělých opicích ověřili účinek lentivirového GDNF proti neurotoxinu specificky poškozujícímu dopaminergní neurony. Než však bude možné genovou terapii GDNF zavést do klinické praxe je nutné vyřešit ještě řadu problémů. Je to zvláště určení dávky genu pro GDNF v lentiviru a překonání přirozeného rizika, které provází každé vpravení genu prostřednictvím aktivního viru. Podaří-li se ovládat expresi genu, bude možné ověřit, zda lentivirový GDNF zabrání degeneraci substantia nigra u pacientů s Parkinsonovou nemocí (Lancet, 356, 2000, č.9240, s.1498).

Dokonalá ochrana turistů před malárií- Tafenoquin

Profesor P. Kremser z Tropickeho ústavu Univerzity v Tübingen skončil testování nového chemoprophylaktika proti malárii. Usoudil, že pro Evropany vypravující se do malarických oblastí je to přímo preparát volby. K jeho přednostem patří velmi dobrá účinnost, velmi dobrá snášenlivost a velmi dlouhý poločas eliminace z těla. Navíc lépe než jiná antimalarika působí na plasmodia při jejich vývoji v játrech. Není jej proto třeba užívat ještě po návratu z tropů. Preparát byl testován v endemické malarické oblasti (Gabun) u mladistvých, nejprve přeléčených Halofantrinem, aby u nich došlo k vymizení plasmodií z těla. Pak v randomizované a dvojité slepé studii podávali preparát nebo placebo ve třech po sobě následujících dnech. Absolutní ochranu zaručovaly 250mg dávky Tafenoquinu. Zatím co během 10 týdnů sledování bylo malárií infikováno cca 20% osob kontrolní skupiny, z pokusné skupiny nedostal malárii nikdo. Výskyt nežádoucích reakcí byl stejný jako v kontrolní skupině. Opatrnost je však namístě u osob s nedostatkem glukoso-6-fosfát dehydrogenázy. Je známo, že osoby s touto mutací se objevují častěji mezi obyvatelstvem států kolem Středozevního moře. Podobně jako po Primachinu, jemuž je Tafenoquin chemicky příbuzný, hrozí vznik anémie. Potrvá však asi ještě dva roky než se preparát dostane na trh. Není zatím známo, zda bude působit i na klony plasmodií rezistentních na primachin, ani jak rychle se vyvíjí rezistence na tafenoquin. Přesto výhled, že pouze tři tablety na začátku cesty do malarické oblasti ochrání turistu po dobu asi dvou měsíců je velmi nadějný. (Eiden Petra:MMW-Fortschr.Med.,Vol.142, 2000, č.38, s.13).

Problémy s očkováním proti pneumokokům

Nedávné klinické studie s konjugovanými pneumokokovými vakcínami (KPV) naznačují, že by mohly velmi dobře chránit před invazivní infekcí, působenou některým ze sérotypů obsažených ve vakcíně. Je však třeba také uvážit dlouhodobější efekt vakcinace, která chrání jen před malou částí sérotypů pneumokoků a možný selekční tlak na jejich cirkulaci. Časté obavy vyvolává skutečnost, že KPV jsou zaměřeny jen vůči 7-11 z 90 sérotypů pneumokoků. Nenahradí sérotypy neobsažené ve vakcíně sérotypy přítomné v nosohltanu s možným vznikem jejich častějšího nosičství a cirkulace v populaci ?

Na rozdíl od jiných polysacharidových vakcín KPV ovlivňují frekvenci nosohltanového nosičství. Ve studii z Gambie u kojenců očkovaných pentavalentní KPV a ve dvou letech přeočkovaných 23-valentní KPV byla potvrzena redukce nosohltanového nosičství sérotypů pneumokoků, obsažených ve vakcíně. Došlo však k jejich náhradě ostatními sérotypy, takže celková prevalence nosičství pneumokoků se téměř nezměnila. Podobné studie v Izraeli a JAR vedly ke stejným nálezům. U očkovaných zjistili, že podíl nevakcínálních sérotypů pneumokoků, mezi kmeny izolovanými z nosohltanu, s věkem postupně narůstal a u tříletých již převládaly sérotypy neobsažené ve vakcíně.

Hromadné očkování KPV může tedy vést ke změně sérotypů pneumokoků u jejich nosohltanových nosičů. Je těžké předvídat, zda to povede k větší incidenci invazivních onemocnění, vyvolávaných nevakcinálními sérotypy pneumokoků. Obvykle se soudí, že nevakcinální sérotypy jsou zřídka původci pneumonie a jiné invazivní infekce, že tedy častější nosičství a cirkulace těchto sérotypů nebude mít vliv na incidenci invazivních pneumokokových infekcí. Je ale možné, že některé nevakcinální sérotypy mají vysoký attack rate, ač jsou dnes řídkými původci pneumonie, protože jejich přítomnost v nosohltanu je potlačena vakcinálními sérotypy. Po očkování dojde k vymizení vakcinálních sérotypů, což umožní nevakcinálním sérotypům pneumokoků častější kolonizaci nosohltanu a mohou se pak stát závažnými původci pneumonií i jiných invazivních pneumokokových infekcí. Nejpravděpodobněji však tyto infekce vyvolané nevakcinálními sérotypy budou po hromadném očkování častější, ale celkový výskyt pneumokokových infekcí výrazně klesne.

Výměna sérotypů může více ovlivnit incidenci zánětů středouší (ZS), než jiných invazivních infekcí. Neví se, zda jsou kmeny pneumokoků (na rozdíl od sérotypů), které přednostně vyvolávají ZS, nebo zda skoro všechny pneumokoky kolonizující středouší mohou vyvolat ZS. Je-li tomu tak, pak očkování KPV sotva ovlivní prevalenci ZS. Změna sérotypů po vakcinaci povede jen k ZS častěji vyvolávaném nevakcinálními sérotypy pneumokoků.

Kmeny pneumokoků, které byly zařazeny do vakcíny, téměř vždy bývají vysoce rezistentní vůči penicilínu. Proto očkování může zredukovat počet nosičů a nemocných s PNC-rezistentními pneumokoky. Dá se však očekávat, že změna prevalujících sérotypů povede k nárůstu rezistentních kmenů i mezi nevakcinálními sérotypy pneumokoků. Nález PNC-rezistentních nevakcinálních sérotypů pneumokoků v nosohltanu očkovaných dětí bude citlivým ukazatelem změn vyvolaných očkováním.

Není jasné co se stane když převládnu varianty PNC-rezistentních a multirezistentních nevakcinálních pneumokoků. Tři hlavní ve Španělsku zachycené rezistentní klony jsou virulentní a jsou nejčastěji izolovány od současných případů meningitíd ve Španělsku. Jejich rychlé geografické šíření svědčí o přenosnosti a schopnosti kolonizovat vnímavé osoby. Je jen naděje, že tyto varianty rezistentních klonů nevakcinálních sérotypů budou méně virulentní a že po očkování KPV očekávané snížení incidence invazivních infekcí působených PNC-rezistentními pneumokoky bude dostatečné a déle trvající.

Konjugované pneumokokové vakcíny jsou významnou, ale nikoli definitivní prevencí pneumokokových infekcí. Je třeba pokračovat ve výzkumu vakcín, které by chránily proti všem sérotypům pneumokoků (Lancet, 356,2000,č.9237,s.1210-1211).

Poznámka: Tato práce mne zaujala hlavně proto,že v Čechách a na Slovensku je připravena studie,mající zhodnotit účinnost 11-valentní pneumokokové vakcíny,konjugované na D-protein, firmy SKB Biologicals. Ve věku 3,4 a 5 měsíců dostanou po jedné dávce této vakcíny, ve 12-15 měsících budou přeočkovány jednou dávkou. Stejným způsobem vybraná skupina dostane ve stejných termínech vakcínu proti HAV. Děti, u nichž dosud nebylo zahájeno očkování naší DiTePerou, mohou být očkovány vakcínou DTPa-HBV-IPV/Hib f. SKB. Na Slovensku obě skupiny budou ještě očkovány vakcínou MMR téže firmy.Cílem této kontrolované studie je průkaz užitečnosti této 11-valentní KPV v prevenci ZS u očkovanych dětí. Navíc by měla být zhodnocena prospěšnost KPV v prevenci ZS vyvolávaného hemofilu nebo všemi sérotypy pneumokoků. Velmi dobře naplánovaná studie (jak je ostatně u všech studií organizovaných SKB dobrým zvykem) však přispěje k odpovědi na otázky položené v Lancetu nejdříve za 2-4 roky. Ale co to je proti věčnosti !

Epidemie vyvolaná virem Ebola

Hemoragická horečka vyvolávaná virem Ebola patří k nejvirulentnějším lidským infekcím. Její smrtnost dosahuje 50-90%. Mezi lidmi se virus přenáší potřísněním krví, sekrety, ejakulátem nebo orgány infikovaných osob. Inkubační doba je mezi 2-21 dny. Virus Ebola byl prvně detekován r. 1976 v jihozápadní části Sudánu a v přilehlé oblasti Zairu (nyní to je Democratic Republic of the Congo). Epidemie vznikají z jednoho společného zdroje a typicky probíhají ve vlnách. V současnosti je hlášen epidemický výskyt Eboly z Ugandy, kde ke 2.11.2000 činil kumulativní počet nemocných 262 případů, včetně 81 úmrtí.Centrum spolupracující s WHO při Národním virologickém ústavu pro Jižní Afriku zjistilo, že kmen z Ugandy je podobný, ale není totožný s kmenem ze Sudánu. Smrtnost u infekcí vyvolávaných sudánským kmenem dosahovala v epidemiích roku 1976 a 1979 až 50-70%. Zdá se, že kmen ze Zaire je virulentnější, neboť smrtnost dosahuje 70-90%. Oba kmene viru Ebola a blízkce příbuzný virus Marburg byly zjištěny v centrální Africe. (WER,č.42/2000, s.337-8, č.44/2000, s.353).

Překvapující je průkaz asymptomatické nákazy virem Ebola. Nejde o infekci nějakou méně virulentní mutantou viru. U osob s asymptomatickým průběhem infekce byla prokázána rychlá a intenzivní imunitní reakce specifických protilátek a aktivace cytotoxických buněk,vedoucí k eliminaci viru z těla.Vzhledem k menší virové náloži jsou tyto osoby asi i méně nakažlivé, nicméně infekční filovirus bývá nalézán v ejakulátu přeživších pacientů ještě po 2-3 měsíce od nemoci (Lancet,355,2000,č.9222, s.2210- 2215 a s.2178-9).

Zemřel Beethoven na otravu olovem ?

Jeden z největších hudebních géníů všech dob, Ludvík Beethoven, trpěl řadou útrap a nakonec v roce 1827 předčasně zemřel. Pracovníci Výzkumného zdravotního ústavu v Chicagu oznámili v říjnu r.2000, že v posmrtně odebrané kadeři vlasů skladatele je 100x vyšší koncentrace olova, než jakou mají lidé dnes. Je také známo, že Beethoven měl řadu let chronické bolesti břicha a pro ascites mu v prosinci 1826 až únoru 1827 čtyřikrát punktovali břicho. Kolika je známým projevem těžké otravy olovem. Beethoven napsal r. 1802 svému bratrovi dopis, ve kterém ho žádal, aby po jeho smrti dal zjistit příčinu těžké koliky. Jeho přání mohlo být úspěšně splněno až po 199 letech (Lancet,356,2000,č.9240,s. 1498).

Poznámka: Beethovenovu hudbu mám nejraději, proto se jeho osobností zabývám již delší dobu. Znovu jsem se vrátil k životopisnému dílu Romaina Rollanda "Beethovenov život" (překlad vydalo nakladatelství SUPRAPHON r.1956). Dílo vyšlo r.1903, tedy za 76 po Beethovenově smrti. Jeho předností je přesné uvádění životopisných dat, vřočení Beethovenových děl a okolností jejich vzniku, včetně zmínek o zdravotním stavu skladatele. Ty jsou popisovány v překladu Beethovenových dopisů a není to radostné čtení (stejně jako bída, která jej přes všechnu slávu provázela). Ze zdravotních potíží nejvíce Beethovena tížila rozvíjející se hluchota, kterou se úzkostlivě snažil utajit. Slábnutí sluchu začalo asi r.1976. Přisuzovalo se dědičné poruše následkem TBC u matky (?) a chronickému katarálnímu zánětu středouší. "Dnem i nocí mu v uších hučelo a navíc měl bolesti břicha". V tzv. Heiligenstadtském testamentu z r.1802, který napsal svým bratrům ve 32 letech s poznámkou, že má být přečten a proveden až po jeho smrti, uvedl: "Nyní se už musím vzdát milované naděje..., že se aspoň do jisté míry uzdravím". Hluchota sílila, ale nikdy nebyla úplná. V posledních letech života užíval údajně dřevěnou paličku, jejíž jeden konec zasunul do skříně klavíru a druhý mezi zuby. Prý po prožití varioly se stal již v dětství krátkozrakým a musel po celý život nosit brýle. Po padesátém roce života si často stěžoval na potíže se zrakem. V říjnu 1816 těžce onemocněl "zápalovým kataré", v létě 1817 vyslovili u něj podezření na tuberkulózu (nepotvrdilo se), v r.1820-21 měl akutní revmatismus, navíc dostal r.1821 žloutenku a r.1823 zánět spojivek. Vždy bydlel ve velmi bídných podmínkách. Během 35-tiletého pobytu ve Vídni 3x změnil byt. V letech 1816-21 pro chatrné zdraví a nedostatek financí mimo tři skladeb pro klavír nic nenapsal. Trpěl silnými (kolikovitými) bolestmi břicha řadu let. Zejména v zimě 1825/26 se mu velmi přitížilo. V květnu 1825 kašlal krev a krvácel z nosu. Napsal: "moje slabost hraničí často s mdlobou, smrt už na mne nebude dlouho čekat". Jeho obvykle zarudlá tvář byla nápadně bledá.

Poslední Beethovenovy dny popisuje Dr Wawruch v "Lékařském pohledu na poslední dny života L.v.B.". Nemoc proběhla ve 2 fázích. Prvou představovalo šestidenní období "plicních příznaků" po jednodenní přestávce se objevily zažívací poruchy s komplikacemi krevního oběhu. Vznikla žloutenka s těžkými průjmy a se zvracením, docházelo k nadměrnému hromadění moku v tkáních a v tělesných dutinách (vodnatelnost-hydrops), trpěl silně bolestivými křečovitými bolestmi břicha. Na to se objevila stáza krve v plicích, atrofická cirhóza s ascitem a otoky nohou. K tomu mohlo přispět též nadměrné požívání lihovin. Operace břicha (punkce) provedli 20.12.1826, znovu ještě 8.1., 2.2. a 27.2.1827. Na smrtelné posteli jej podle svědků ještě sužovaly štěnice. Zemřel 26.3.1827 ve věku necelých 57 let.

Podle prof. Teisingera patří do obrazu otravy olovem bledost a subikterické skléry, šedý lem na dásních, šedavý kolorit obličeje. Olovo v prachu se vstřebává plicemi (olovnatá běloba !), zažívacím ústrojím a porušenou kůží. Individuální vnímavost bývá různá: chronická otrava olovem je provázána nechutenstvím, únavou, bolestmi hlavy, průjmy někdy se zvracením, později i zácpou. Objevují se bolesti v kloubech ("revmatismus" ?), záchvaty prudkých křečovitých bolestí v břiše, lokalizované hlavně kolem pupku (koliky z olova). Vzácně žloutenka z postižení jater nebo obrny periferních nervů. Dnešní možnosti diagnostiky otravy olovem jsou nesrovnatelně lepší, stejně jako terapeutické možnosti. Epidemiologa zajímá hlavně jakým způsobem mohlo docházet k opakované expozici olovu. Bohužel, zdroje které mám k dispozici, potřebné informace neobsahují. Různé spekulace si čtenář učiní už sám.

oooOOOooo

Na rozdíl od okřídleného úsloví "Učení - Mučení" a časté citace jednoho výroku tatíčka Masaryka "Učení bolí", může se soustavné vzdělávání stát životní potřebou, ba i koníčkem. Není málo zájemců o absolvování "university třetího věku". Těší mne, že čtenáři SMD patří do elitní skupiny zájemců o stálé sebezdokonalování.

Asi nejvhodnějším zakončením tohoto ročníku SMD bude citace některých myšlenek Beethovena:

Hudba je větším jevem než všechna moudrost a filosofie. Kdo porozumí mojí hudbě, musí být osvobozen od každé bídy se kterou se potýkají jiní lidé.

Nikdy jsem nepomyslel na to, aby jsem psal pro slávu a čest. Co mám na srdci, to musí ven, proto píšu.

Co se týká lidských volů, jen je nechte mluvit. Jistě svým plkáním nikoho neučiní nesmrtelným, ale ani nevezmou nesmrtelnost tomu, komu ji Apolón určil.