Studijní materiál důchodce č. **174**
Říjen 2003

A K T U A L I T Y

(HIV/AIDS, BSE v Kanadě, TSE v USA, Vakcína proti rotavirům, SARS a chřipka, Pertuse)

Zprac.: MUDr. Vladimír Plesník

ENFUVIRTIDE, nový lék HIV/AIDS

V květnu 2002 byly publikovány výsledky dvou kontrolovaných studií s prvním inhibitorem fúze HIV- enfuvirtide (Fuzeon). Probíhaly v Severní Americe a Brazílii, nebo v Evropě a Austrálii. Do studií zařadili pacienty, kteří byli již aspoň 3-6 měsíců léčeni třemi skupinami antiretrovirotik, s resistencí na tyto léky nebo bez ní, mající v 1 ml plasmy nejméně 5000 kopií HIV-1 RNA. Pacienty po stanovení optimální terapie (s přihlédnutím ke resistenci na již užívaná antiretrovirotika) rozdělili na dvě skupiny. Prvá o počtu 661 osob, dostávala optimální terapii, obsahující 3-5 antivirotik a navíc enfuvirtide (En), druhá skupina 334 osob dostala jen optimální terapii. Ve 24. týdnu léčby došlo ve skupině s En k významně většímu poklesu množství kopií HIV/ml než v kontrolní skupině. Také počet buněk CD4+ byl ve skupině s En významně vyšší.

Enfuvirtide je peptid se 36 aminokyselinami, který inhibuje fúzi HIV-1 s buňkami CD4+. Tento lék je novou skupinou anti-HIV preparátů, která byla uvedena do prodeje v roce 1996. Jeho cena je poměrně vysoká, za roční léčbu pacient zaplatí asi 20 000 USD (kolem 600 000 Kč). Pro složitost výroby je v prodeji jen malé množství preparátu, postačující k léčbě asi 12 až 15 tisíc pacientů. I při rozšíření výroby bude v roce 2005 stačit asi pro 39 000 pacientů. Podává se injekčně dvakrát denně, lokální reakce v místě vpichu jsou pravidlem. Je určen pro pacienty s resistencí na jiná antiretrovirotika, kteří mají vysokou virovou nálož. Musí být podáván v kombinaci s dalšími účinnými antiretrovirotiky, jinak se také na něj rychle vyvine resistence. (The LANCET Infectious Diseases, Vol.3, July 2003, s. 397)

Zatím co postupně přibývá nových anti-HIV preparátů, objev skutečně účinné vakcíny je stále v nedohlednu. Podle presidenta společnosti „Mezinárodní iniciativa vývoje vakcíny proti AIDS“ (IAVI) není naděje, i když probíhá několik terénních studií s různými kadidátními vakcínami, že se do r. 2009 podaří vyvinout použitelnou vakcínu. Existuje značná genetická rozdílnost mezi kmeny HIV, izolovanými ve světě a proto vývoj vakcíny, která bude před nimi spolehlivě chránit, je mimořádně obtížný a zdlouhavý. (The LANCET Infect.Dis., Vol.3, August 2003, s. 457)

Podrobný výzkum opičího viru SIV přinesl další zajímavé poznatky. Nosiči SIV je několik druhů opic, ale přirozená infekce vzniká jen u šimpanzů. O těch se ví, že loví a pojídají jiné opice. Porovnáním sekvencí genomu SIV od různých druhů opic a od šimpanzů se zjistilo, že šimpanzí kmeny SIV vznikly rekombinací dvou kmenů SIV jiných druhů opic. Je nebezpečí, že šimpanzi nejsou mezi zvířaty jediným zdrojem viru SIV, který se dokáže adaptovat na nového hostitele. Více než 25 druhů afrických opic je nosiči svých vlastních variant SIV. Lidé je loví, prodávají a konzumují jejich maso. Současná epidemie HIV-2 v západní Africe vznikla přenosem viru SIV na lidi od kočkodanů. Dokud bude chudoba a hlad nutit Afričany k lovu a ke konzumaci primátů, potud bude stále velké riziko zavlečení dalších opičích lentivirů mezi lidi. (The LANCET Infect.Dis., Vol.3, August 2003, s. 457).

BOVINNÍ SPONGIFORMNÍ ENCEFALOPATIE V KANADĚ

Nedávný případ BSE v Albertě (Kanada) je naštěstí pozůstatkem krmivářských zvyklostí z doby před rokem 1997. Vyšetření expresním diagnostickým testem na BSE všech vzorků od

zvířat v lokalitě, kde kráva žila a od všech jejích potomků bylo negativní. Není však jisté, kde se narodila. Vyšetřili asi 2000 krav a zjistili dvě možnosti: dovoz pěti chovných býků do USA z farmy, která mohla být ložiskem BSE. Telata se narodila roku 1996 a byla následující rok prodána a expedována. Kanadská potravinářská inspekce (CFIA) odhalila, že před šesti lety byla telata živena krmivem pro slepice a pro psy. Odhad inkubace BSE je 2-8 let, při čemž delší doba bývá při nižší infekční dávce. Kanada přistoupila na naprostý zákaz podávání krmiv pocházejících ze zvířat jiným savcům. (The LANCET Infect.Dis, Vol.3, July 2003, s. 397)

SURVEILLANCE SPONGIFORMNÍCH ENCEFALOPATIÍ V SEVERNÍ AMERICE

Jeden zvídavý Američan začal po oznámení, že jeho blízká příbuzná zemřela na rychle progredující demenci, odpovídající spontánní Creutzfeldově-Jakobově nemoci (CJD), pátrat po informacích o výskytu CJD a chronického chátrání jelenů a losů (CWD) v USA. Zjistil, že hlášení CJD je povinné jen v některých zemích USA. Přitom hlášení lidských a zvířecích transmisivních encefalopatií by mělo být povinné jak v celém státě, tak na celém světě. Zprávy o výskytu CJD jsou zřejmě jen zlomky velkého počtu. Když Britové prokázali souvislost mezi BSE a novou variantou CJD u lidí, mohou mít Američané podobný problém s příbuznou nemocí CWD. Je těžké si představit, že by CDC nadále tvrdila, že více jak 85 % případů CJD v USA jsou sporadická spontánní onemocnění, bez společné cesty přenosu. Až donedávna byl výskyt CWD hlášen u vysoké v malé lokalitě v Kolorádu. Od loňska je tato nemoc zjištěna také ve třech dalších státech a je důvodné se obávat, že její rozšíření je ještě větší, včetně obav z jejího možného přenosu na lidi. Experimentálně bylo ověřeno, že agens CWD lze intracerebrální inokulací přenést na krávu, že proniká sliznicemi zažívacího traktu a že před invazí do CNS vyvolává infekci lymfatického systému. Pravděpodobnost přenosu CWD na lidi je zatím nejasná. Zjišťování infekce CWD u vysoké zvěře chované na farmách je ojedinělé, existuje však nařízení, podle kterého nesmí být žádný materiál z CWD pozitivních zvířat využíván jako složka krmiva pro kterýkoli druh zvířat. Ali Samii, neurolog ze Seattlu, nedávno referoval o třech lovcích, kteří zemřeli na sekčně prokázanou CJD. Pouze podrobné šetření každého případu CJD, zaměřené také na konzumaci zvěřiny z ulovené vysoké zvěře, pomůže k ojasnění možnosti takového přenosu. Nelze zcela vyloučit možnost, že agens CWD překonává druhovou bariéru a infikuje lidi, takže ani nelze si být jistý, že CWD u lidí neexistuje.(Bosch X.: Tracking spongiform encephalopathies in North America. The LANCET Infectious Diseases, Vol. 3, August 2003, s. 463).

Již dříve se objevila hypotéza o existenci specifických protilátek proti isoformě prionového proteinu (PrP^{C}), která je podstatou prionových nemocí, jako je CJD u lidí, nebo scrapie či BSE u zvířat. Vytváří v mozku postiženého jedince abnormální deposita- plaky amyloidu, vedoucí ke změnám chování a zatím k jeho neodvratné smrti. Hypotéza také předpokládá, že přece musí být nějaké vedlejší řetězce aminokyselin skryté v PrP^{C} , které se objeví na povrchu PrP^{SC}. Cashman se spolupracovníky soudí, že to mohou být imunologické epitopy, selektivní pro PrP^{SC}. Po náročných testech zjistili, že tyrosin v PrP^{C} po preparaci v kyselém prostředí vytváří podobné strukturální změny molekuly, jaké jsou v PrP^{SC}. Vybrali zvláštní jednotku dvou residuí tyrosinu, kombinovanou s terminálem C argininu a očkovali s ní laboratorní zvířata. U nich se objevily specifické anti-PrP^{SC} protilátky. Nyní se snaží pomocí nich vyvinout nový test ke skríningu prionových nemocí u lidí i zvířat. Další výzkum bude zaměřen na vývoj vakcíny nebo séra proti PrP^{SC} a na to, zda vzniklé protilátky, cirkulující v oběhu, dokážou zablokovat replikaci prionu. (Bradbury J.: PrP^{SC}-specific antibodies offer new hopes in prion disease. LANCET, Vol. 361, June 7, 2003, s. 1964)

NADĚJNÁ NOVÁ VAKCÍNA PROTI ROTAVIRŮM

Předběžné výsledky 3. fáze studie s orální vakcínou ROTATEQ firmy Merck, svědčí o tom, že u zdravých dětí je nová vakcína účinná a velmi dobře snášená. Dřívější licencovaná vakcína proti rotavirům (ROTASHIELD) byla stažena z prodeje, protože se po ní objevilo několik těžkých případů intussucepce střev. Nová vakcína je pentavalentní rekombinanta bovinního rotaviru a povrchových bílkovin lidských rotavirů sérotypů G1,G2, G3, G4 a PIA. V letech 1998-2000 bylo náhodně zařazeno 1946 finských dětí ve věku 2-8 měsíců do studie, v níž dostávaly v intervalech 4-8 týdnů tři dávky různě koncentrované vakcíny o odlišném složení, nebo dostaly placebo. Výskyt postvakcinačních reakcí (horečky, zvracení) byl ve všech skupinách, včetně s placebem, stejný. Dosavadní poznatky naznačují, že protekční efekt vakcíny proti rotavirům dosahuje asi 75 %. Pracovníci university v Pensylvánii (USA) vakcínou naočkovali 48 000 kojenců. Během dvou týdnů po vakcinaci nebyl hlášen případ intususcepce po žádné dávce vakcíny nebo placeba. Tato doba byla po podání Rotashieldu nejvíce riziková. (Orellana Claudia: Rotavirus vaccine shows promise The LANCET Infect. Diseases, Vol. 3, July 2003, s. 396).

SARS A CHŘIPKA

Jižní Čína a Hongkong jsou hlavními epicentry jak chřipkových epidemií, tak rozšíření těžkého akutního respiračního syndromu – SARS. Obě nemoci jsou snadno zaměnitelné. Navíc došlo v Hongkongu na počátku epidemie SARS k úmrtí na chřipku H5N1 a zdá se, některé nové mutanty chřipkového viru mají blízko k viru, schopnému vyvolat pandemii. V roce 1997, kdy se v drůbežích farmách šířil virus ptačí chřipky H5N1, byl asi odvrácen větší průnik tohoto kmene do lidské populace jen díky likvidaci veškeré drůbeže na farmách a na trhu. Přesto byla tehdy prokázána infekce 18 lidí, z nichž šest zemřelo. Po roce 1997 zavedená důkladná surveilance vedla roku 2001 k bleskové akci, neboť se na trhu v Hongkongu opět objevil u drůbeže virus chřipky podobný H5N1. Z preventivních důvodů byla všechna prodávaná drůbež likvidována. Je velmi potřebné určit geny a molekulární faktory, které odpovídají za mezidruhový přenos a patogenitu virů. Až dosud je předpokládaný zoonotický původ coronaviru SARS nejasný i když v poslední době se uvažuje o úloze cibetek. Obava z možné chřipkové pandemie letos ještě vzrostla, když se virus ptačí chřipky H7N7 rozšířil na drůbežářských farmách v Dánsku a infikoval asi 100 lidí. Většina nakažených měla jen zánět spojivek a jeden (veterinář) závažně onemocněl a zemřel. Soudí se, že pandemický kmen může vzniknout u osob současně infikovaných ptačími a lidskými chřipkovými viry následkem vzájemné výměny genů. V Evropě je současná infekce lidí ptačím a lidským kmenem viru chřipky málo pravděpodobná. Nicméně je zde další nebezpečí- virus chřipky prasat H9N2. Jeho záchyt u prasat i lidí z Hongkongu, ale i jinde, signalizuje, že epicentrum nové pandemie může vzniknout také mimo hlavní střediska chřipky. Proto sledování viru chřipky u zvířat je dnes důležitější než kdy jindy. Je nutné také zintensivnit veterinární prevenci, spočívající v kontrole obchodu s drůbeží a jejím očkování. Žádoucí je odstranit chovatelské praktiky, které umožňují infekci celých chovů a vznik pandemických kmenů. (Bonn D.: Is SARS masking an influenza threat ? The LANCET Infect Dis., Vol.. 3 , July 2003, s. 401)

Ke 4.7.2003 bylo ve světě hlášeno celkem 8439 případů SARS s 812 případy úmrtí. Dnem 5.7.2003 vyhlásila SZO i poslední postiženou oblast- Tajvan, za prostý SARS, neboť od posledního případu uplynulo 20 dnů, což je dvojnásobek inkubace SARS. Bylo zdůrazněno, že SARS se podařilo vymýtit (aspoň na nějakou dobu) pomocí starých, ale osvědčených protiepidemických opatření: denního monitorování tělesné teploty, izolace nemocných, vyhledávání kontaktů, jejich karanténování a všeobecného omezení cestování. Přesto je naléhavě třeba vyvinout spolehlivý, jednoduchý a levný test k průkazu SARS, použitelný v terénu. Nelze vyloučit opětovný výskyt této nemoci, zvláště v době sezónního výskytu

ARO. (Schlagenhauf Patricia: SARS in hiding: WHO calls for vigilance. The LANCET Infect Dis., Vol. 3, August 2003 , s. 458).

Výstižný, stručný souhrn poznatků o SARS je v článku doc. MUDr. Vladko Poljaka, CSc, uveřejněném v časopise „Interní medicína pro praxi“, č. 7/2003, s. 330-331.

Obavy z pandemie chřipky mobilizují výzkumníky a farmaceutické firmy k hledání nových a lepších způsobů prevence chřipky. Jedním z nich je intranazální aplikace živé chřipkové vakcíny, obsahující tři kmeny viru, adaptované na replikaci při nižších teplotách, které jsou geneticky i fenotypicky stabilní. V USA schválil Úřad pro potraviny a léky (FDA) prodej této vakcíny s názvem FLUMIST od firmy MedImmune. Určena je zdravým osobám ve věku od 5-49 let. Její podání mladším dětem se nedoporučuje, protože v terénních studiích u nich vedla ke zhoršení astmatu. Po vstříknutí do nosu snižovala u očkovanců výskyt respiračních příznaků, horečnatých onemocnění a počet návštěv lékaře. Zhruba u poloviny očkovanců se objevila nežádoucí reakce na podání vakcíny v podobě rýmy. Před laboratorně prokázanou chřipkou bylo chráněno 60-90 % dětí a dospělých. Předností tohoto očkování je i to, že vakcínu může aplikovat očkovanec sám sobě. (Quirk M.: Flu pevention is delivered to the nose. The LANCET Infect. Dis., Vol.3, August 2003, s. 456).

JE PERTUSE NA ÚSTUPU ?

Celá řada států zařadila do očkovacího kalendáře dětí očkování proti pertusi. Současné vakcíny chrání před závažnějším průběhem této infekce, ale mají mnohem menší vliv na její šíření. Surveilance pertuse trpí řadou nedostatků, především v diagnostice a hlášení nemoci. I v zemích, kde mají povinné hlášení pertuse, jsou lehčí formy pertuse hlášeny neúplně, zvláště v meziepidemickém období. Crowcroft a spol. vypracovali jednoduchou a spolehlivou (dle jejich názoru) metodu k odhadu počtu případů pertuse a úmrtí na ni u dětí do 15 let věku. V úvahu vzali počet ve světě hlášených případů za rok 1999, oficiálně uváděnou proočkovanost a předpokládaný 80 % protekční efekt očkování vůči onemocnění a 95 % efekt proti úmrtí na pertusi. Podle jejich metody vzniklo na světě roku 1999 odhadem 48,5 milionu případů pertuse u dětí. Úmrtnost dětí na pertusi byla odhadem 390 000 případů, po adjustaci na místní podmínky 295 000 případů.. Na základě těchto odhadů dosáhl počet let života, standardizovaných na invaliditu („disability-adjusted life years“) pro pertusi 12,7 milionu a v roce 2000 převýšil tento ukazatel u jiných preventabilních nemocí, jako je rakovina plic (11,4 milionu) nebo meningitida (5,8 milionu). Výsledky jsou užitečné pro rozhodování o prioritách vakcinačních programů, zejména tam, kde považují pertusi za mizející infekci. (Crowcroft N S, Stein C, Duclos P, Birmingham M : How best to estimate the global burden od pertussis ? The LANCET Infect.Dis., Vol. 3, July 2003, s. 413-418).