

AKTUALITY

Nová třída antibiotik; Prevence Ca žaludku eradikací *H. pylori*, Možnost nozokomiálního původu sporadické formy CJD, Kombinovaná vakcína MMRV, VH-E antropozoonózou ? Ptačí chřipka u lidí a ptáků, Nové případy SARS v Číně.

Zprac.: MUDr. Vladimír Plesník

Nová třída antibiotik na obzoru

Nedávný objev inhibitorů polymerázy RNA bakterií (RNAP), která je nejdůležitějším enzymem genu exprese, může vést (podle amerických vědců- *Science 2003;302:650-654*) objev nové třídy antibiotik. To by mohlo přispět k prohloubení znalostí o funkcích bakteriální polymerázy. Zmíněné inhibitory jsou látky, které potlačují katalytické pochody podmíněné RNAP, zejména inhibují adici nukleotidů v aktivní části struktury RNAP. Stále častější využívání důmyslných diagnostických metod k rychlé identifikaci původce nemoci vedlo také ke snaze o přípravu antibiotik proti jednotlivým agens. Ta by měla omezit možnost vzniku a šíření antibiotikorezistence. Studována je zejména skupina látek CBR703, mezi nimiž bude snad možné najít přípravek specificky zaměřený proti Gram-negativním patogenům, působícím závažné infekce gastrointestinálního a močového traktu. Ty dnes vyžadují nasazení širokospektrých antibiotik, což často vede ke vzniku rezistence. Dosud byly získány slibné výsledky jen na zvířecím modelu. Je však třeba podrobněji prozkoumat jejich toxikologii.

(Kathryn Senior: New class of antibiotics on the horizon ? *The Lancet Infect.Dis.*, Vol. 3, Dec.2003, s. 746)

Je možná prevence Ca žaludku eradikovaním *Helicobacteria pylori* ?

Stále chybí konečný důkaz, že eradikace *Hp* s jistotou zabrání vzniku karcinomu žaludku. Prevence Ca žaludku, souvisejícího s infekcí *Hp*, vyžaduje buď úplně zabránit vzniku infekce, což je možné jen včasným očkováním a dalšími preventivními opatřeními, nebo zahájit léčbu hned na počátku infekce, což vyžaduje screeningové vyšetření a terapii dětí, nebo při screeningu dospělých aspoň před objevením se prvních dysplastických buněk ve sliznici žaludku.. I když lze takto předejít jen menšímu počtu případů tumorů žaludku je podle ekonomických modelů hromadné vyšetřování a léčení infikovaných osob výhodné. Zdá se však, že přítomnost *Hp* může být jen průvodním znakem skutečné příčiny vzniku Ca, úzce spojené se socioekonomickými poměry pacienta. Podle účastníků Evropské konference v Maastrichtu není hromadné vyšetřování celé populace žádoucí, ale mělo by se zaměřit na osoby s vysokým rizikem vzniku Ca (se zjištěnými preneoplastickými změnami, osoby již dříve léčené pro Ca žaludku, nebo s rodinnou anamnézou výskytu tohoto nádoru) a tyto by při nálezu *Hp* měly být léčeny.

V čínské provincii Fuijan probíhá od r. 1994 prospektivní, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie mezi 1630 zdravými nosiči *Hp*. Z nich 988 nemělo na počátku studie žádné prekancerózní změny v podobě atrofické gastritidy, metaplasie střešní sliznice a dysplasie žaludeční sliznice. Pacienty náhodně rozdělili do dvou skupin. Jedna (n=817) preventivně dostávala po dva týdny 2x denně omeprazol, kombinaci amoxicillinu s klavulánovou draselnou solí a metronidazol, druhá (n=812) dostávala placebo. Při kontrole v lednu 2002 zjistili vznik Ca žaludku u 18 osob. Nebyl rozdíl mezi osobami, které podstoupily eradikaci *Hp* (n=7) a kontrolní skupinou (n=11; P= 0,33). V podskupině osob s prekancerózními změnami při vstupu do studie nevznikl po eradikaci *Hp* ani po 7,5 letech trvání Ca žaludku u nikoho, ale byl zjištěn u 6 osob bez této preventivní terapie (0 vs 6 ; P=

0,02). Dalšími nezávislými riziky vzniku Ca žaludku bylo kouření a vyšší věk. Výsledky studie naznačují, že eradikace Hp u nosičů bez prekancerózních změn významně snižuje riziko vzniku Ca žaludku. Infekce Hp je nepochybně závažnou příčinou vzniku tohoto nádoru, ale zůstává nejasné, kdo má podstoupit preventivní eradikaci Hp.

(Parsonet J., Forman D.: *Helicobacter pylori* Infection and Gastric Cancer. JAMA, Vol. 291, 2004, č.2, s. 244-5)

(Wong B.Ch-Y., Lam S.K., Wong W.M. a ostatní: *Helicobacter pylori* Eradication to Prevent Gastric Cancer in High-Risk Region of China. JAMA, Vol. 291, 2004, č. 2, s. 187-194)

Pomíjená možnost nozokomiálního původu sporadické formy nemoci Creutzfeldt-Jakoba

U pacientů trpících sporadickou formou Creutzfeldt-Jakobovy nemoci (sCJD) byl protein PrP^{SC} dosud prokazován jen v CNS a v tkáni olfaktorického nervu. Důležité je však poznání skutečné přítomnosti PrP^{SC} v tkáních pacientů se sCJD. Glatzel a spo. použili vysoce citlivou metodu průkazu přítomnosti tohoto prionu, založenou na jeho koncentraci pomocí diferencované precipitace. Citlivost Western blot analýzy tak stoupla o tři řády. Vyšetřili extraneurální orgány 36 pacientů se sCJD, kteří ve Švýcarsku zemřeli době od 1996-2002. PrP^{SC} našli v mozkové tkáni všech zemřelých pacientů, navíc v 10 ze 28 vyšetřovaných vzorků jejich sleziny a v 8 ze 32 vyšetřených vzorků svaloviny. Pacienti s nálezem prionu v extraneurálních orgánech byli významně déle nemocní a častěji bylo možné u nich najít neobvyklé varianty molekuly prionu sCJD, než u ostatních pacientů se sCJD. Pomocí citlivějších metod prokázali extraneurální plaky PrP^{SC} u třetiny pacientů, kteří zemřeli se sCJD, trvající déle než je obvyklé. Odhadli také, že množství PrP^{SC} bylo v extraneurálních tkáních asi o 4 řády nižší, než bývá v CNS pacientů se sCJD. Již dříve bylo u zvířat zjištěno, že priony pronikají do lymforetikulárního systému. Experimentální nákaza myši byla také provázena nálezem PrP^{SC} v jejich svalovině. Je také prokázáno, že u nové varianty CJD (vCJD) lidí, kteří se infikovali masem krav s bovinní spongiformní encefalopatií (BSE) dochází k nahromadění PrP^{SC} v tonsilách a v dalších orgánech lymforetikulárního systému. Řada pacientů s CJD je v počátcích nemoci podrobně neurologicky vyšetřována, často podstupují elektromyografické vyšetření a svalovou biopsii. Zjištění přítomnosti PrP^{SC} ve svalech je varováním před možností jeho iatrogenního přenosu. Nezbytné se jeví používání jehlových elektrod pro jedno použití a speciální sterilizační postupy veškerých nástrojů, užitých k biopsii svalů.

(Glatzel M., Abela E., Maissen M., Aguzzi A.: Extraneural Pathologic Prion Protein in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. N Engl J Med., Vol.349, 2003, č. 11, s. 1812-1820)

Kombinované vakcíny proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím

Na 41. výročním sjezdu americké Společnosti pro infekční onemocnění, konaném v říjnu 2003 v San Diego, byla podána zpráva o experimentální kombinované vakcíně MMRV. Její účinnost byla stejná jako po podání samostatné, již dříve licencované vakcíny proti varicele a po současné aplikaci vakcíny MMR. Tuto novou vakcínu s prozatímním názvem ProQuad vyvinula firma Merck, která její efekt porovnávala s podáním Varivaxu a MMRII ve studii u 480 dětí ve věku 12-23 měsíců. Po prvé dávce ProQuad bylo dosaženo ochranné hladiny protilátek proti viru spalniček u 96 % očkovaných, proti parotitidě u 99 %, proti rubeole u 95,1 % a proti varicele u 91,2 %. Druhá dávka zvýšila počet chráněných proti spalničkám na 98,6 %, parotitidě na 100 %, rubeole na 94,8 % a proti varicele na 99,2 %. Vakcína byla velmi dobře snášena, výskyt nežádoucích reakcí byl stejný jako po aplikaci Varivaxu a MMRII. O málo častější byl jen výskyt slabého morbiliformního raše po prvé dávce ProQuad. Obdobnou kombinovanou vakcínu vyvinula také firma GlaxoSmithKline. Dosud se ověřuje optimální množství virových částic v jedné dávce, potřeba druhé dávky vakcíny, ale i přiměřená doba její expirace.

(Cathel Kerr: Good response rate for MMRV vaccine. The LANCET Infect.Dis., Vol. 3, December 2003, s. 748).

Je virová hepatitida typu E antropozoonózou ?

Na internetu (Promed) byly uveřejněny zprávy o onemocnění členů jedné japonské rodiny za několik týdnů po konzumaci syrového masa jelena sika. Příznaky nemoci odpovídaly virové hepatitidě, ale virologické vyšetření vyloučilo VH-A, VH-B i VH-C. Sekvence RNK odpovídaly VH-E a byly totožné jak od nemocných, tak ve zbytku mraženého jeleního masa. Byla popsána i další podobná onemocnění po požití syrové zvěřiny. Dokonce se uvádí úmrtí jednoho ze dvou konzumentů, kteří onemocněli VH-E po požití syrového masa divočáka. Ve vzorcích jater, prodáváných v supermarketech, našli sekvence genomu viru HE v 7 ze 363 vyšetřených vzorků. Dosud se běžně uvádí, že původce VH-E se šíří vodou (epidemie při záplavách) a sporadicky fekálně-orální cestou. Zdá se, že bude třeba při pátrání po zdroji nákazy a cestě přenosu VH-E vzít v úvahu zvířata co by rezervoár viru a syrovou zvěřinu jako jednu z cest přenosu viru.

(Promed-L: Hepatitis E virus, wildlife to humans 1-3. Promed@promed.isid.harvard.edu)

Infekce virem ptačí chřipky A(H5N1) u lidí a zvířat

Od konce října 2003 bylo do nemocnic v Hanoji a v jejím okolí přijato s těžkou respirační infekcí celkem 14 osob. Mezi nimi bylo 13 dětí a jedna dospělá osoba – matka zemřelého dítěte. Do poloviny ledna 2004 zemřelo na toto onemocnění 11 dětí a zmíněná matka. Neví se, zda všechna tato onemocnění vyvolal stejný patogen. Laboratorně byla ve vzorcích dvou dětí a matky prokázána přítomnost kmene viru ptačí chřipky A(H5N1). Zatím nejsou známky o jeho mezilidském přenosu, ani o přenosu infekce na zdravotníky. Nález viru A(H5N1) v materiálu dvou dětí a matky byl potvrzen Národním centrem pro chřipku v Hongkongu a Japonským národním ústavem pro infekční nemoci. Obě tato pracoviště jsou členy celosvětové sítě WOH pro surveillanci chřipky. Kmen viru, zachycený od těchto zemřelých, byl již částečně sekvenován. Všechny jeho geny jsou ptačího původu, což znamená, že virus, který způsobil onemocnění a smrt tří vyšetřených osob, nezískal dosud geny lidského chřipkového viru. Jejich přítomnost by zvyšovala možnost mezilidského přenosu ptačího viru.

Ptačí kmeny viru chřipky normálně infikují pouze ptáky. Prvý případ infekce člověka ptačím kmenem A(H5N1) byl zjištěn roku 1997 v Hongkongu. Virus infikoval 18 osob, z nichž šest zemřelo. Podrobná genetická analýza prokázala souvislost nákazy lidí s vysoce patogenní ptačí chřipkou drůbeže. Předpokládá se, že okamžitá likvidace zhruba 1,5 milionu kusů drůbeže v Hongkongu zabránila většímu rozšíření tohoto kmene ptačí chřipky mezi lidmi. V dubnu 2003 se v Nizozemí rozšířila v chovech drůbeže ptačí chřipka vyvolávaná kmenem A(H7N7). Došlo k infekci a úmrtí ošetřujícího veterináře a k lehkému onemocnění 83 osob. V roce 1999 byla zjištěna dvě lehká onemocnění dětí v Hongkongu a jedno onemocnění v polovině prosince 2003, vyvolané virem ptačí chřipky A(H9N2).

Virus ptačí chřipky A(H5N1) je původcem epizootie vysoce patogenní chřipky ptáků ve dvou provinciích na jihu Vietnamu. Dosud se rychle šířící virus, s téměř 100 % úmrtností infikované drůbeže, stal původcem úhynů 40 000 kusů a nucené porážky dalších, více než 30 000 kusů drůbeže. Ve Vietnamu není zatím zcela objasněna souvislost mezi onemocněními ptačí chřipkou A(H5N1) u lidí a epizootií u drůbeže. SZO a vietnamské ministerstvo zdravotnictví se snaží objasnit zdroj nákazy lidí a riziko mezilidského přenosu tohoto viru.

V prosinci 2003 vznikla epizootie ptačí chřipky A(H5N1) v Koreji. Letos v lednu hlásí japonské úřady úhyn 6000 kusů drůbeže na jedné farmě, způsobený také tímto kmenem viru. Jde o prvé případy ptačí chřipky v Koreji i v Japonsku od r. 1925. *(Poznámka překladatele: do 10. ledna 2004 se tato chřipka rozšířila v jihovýchodní Asii a je hlášena z devíti států: Indonésie, Japonsko, Jižní Korea, Kambodža, Laos, Pákistán, Thajsko, Tchaj-Wan, Vietnam).*

SZO považuje každý případ ptačí chřipky u člověka za důvod k důkladnému prošetření všech okolností nákazy. Široká cirkulace tohoto vysoce patogenního kmene ptačí chřipky, který proniká do chovů slepic ve stále větším počtu států, je zvláště závažná. Hlášena jsou také onemocnění kachen a prasat. Často dochází k mutacím chřipkových virů. Současná cirkulace tohoto kmene viru ptačí chřipky a lidských chřipkových virů představuje nebezpečí, že mezi nimi dojde k výměně genetického materiálu a vznikne virus s novými vlastnostmi, proti němuž lidé nejsou imunní.

(Avian influenza A(H5N1) in humans and poultry, Viet Nam. WER, č.3, 16.January 2004, s. 13-14).

Další výskyt SARS v jižní Číně

Dne 8.1.2004 oznámilo ministerstvo zdravotnictví Číny, že v provincii Guangdong se objevil suspektní případ těžkého akutního respiračního syndromu (SARS). Onemocnění dvacetileté ženy z provincie Henan, pracující v jedné restauraci v Guanzhou, začalo 25.12.2003 slabostí, následujícího dne horečkou, pro kterou 31.12.2003 přišla k lékaři. Podle vyhlášky MZD byla ihned uložena na izolaci. Komise čínských expertů pro SARS vyslovila podezření na onemocnění SARS a bylo zahájeno epidemiologické šetření a laboratorní testy, které dosud probíhají. V posledních 7 dnech je pacientka afebrilní a údajně ve stabilizovaném zdravotním stavu. Vyhledali 100 osob, které přišly s nemocnou do styku a uložili jim zdravotní dozor. Dosud nikdo z těchto kontaktů nemá potíže připomínající SARS.

Dne 5.1.2004 byl hlášen laboratorně prokázaný případ SARS u 32-letého muže z Guangzhou. Onemocnění skončilo úplnou úzdavou, pacient byl propuštěn z nemocnice. Všechny jeho blízké kontakty, včetně ošetřujícího zdravotnického personálu, zůstaly po celou dobu observace, končící 15.1.2004, zdravé. Nebyla zjištěna žádná epidemiologická souvislost mezi těmito případy. Hledá se možný společný zdroj nákazy pro oba.

Symptomy SARS jsou podobné jako u jiných respiračních infekcí objevujících se v sezóně chřipkových onemocnění. Také při nich může vzniknout atypická pneumonie. Všechny dnes dostupné testy k diagnostice SARS jsou nedostatečné. Proto SZO doporučuje, aby materiál od suspektních případů SARS, zasílaný k laboratornímu vyšetření, obsahoval také vzorky aspirátu z nosohltanu, stolici a krevní sérum. Každý materiál by měl být hned u lůžka pacienta rozdělen do několika vzorků, protože při jeho rozdělování až v laboratoři je větší riziko kontaminace. Při pozitivním, nebo neurčitým výsledku vyšetření je třeba jeden vzorek zaslat k nezávislému ověření do referenční laboratoře pro SARS, schválené SZO.

Zvěrolékaři a chovatelé zvířat zjišťují podmínky, za jakých jsou likvidovány cibetky a jiná divoče žijící zvířata a snaží se objasnit původ koronaviru SARS. Ten se prvně objevil v polovině listopadu 2002 v Guangdongu a předpokládá se, že k infekci lidí došlo přenosem od některých dosud nezjištěných zvířat nebo z rezervoáru v životním prostředí lidí.

(Annoucement of suspected severe acute respiratory syndrome (SARS) case, southern China – update. WER, č. 3, 2004, s. 14-16)