

A Zika járvány

Prof. Nagy Károly¹, Dr. Szilágyi Emese²,

¹ Orvosi Mikrobiológiai Intézet, Semmelweis Egyetem,

² Országos Tisztifőorvosi Hivatal, Járványügyi és Kórházhigiénés Főosztály, Budapest

Az újonnan felbukkanó Zika vírus járvány szúnyogcsípéssel terjedő betegség. Várandós anyák magzatainak súlyos idegrendszeri károsodásait, kisfejtűséget, koraszülést, vetélést okozhat. E mellett nemi úton és vértranszfúzióval is terjedhet. Felnőttekben ritkán idegrendszeri neuronális betegségeket (Guillain-Barré sy, akut disseminált encephalomyelitis) válthat ki. A gyakori utazások, migráció, globális felmelegedés hozzájárul a fertőzés kiterjedéséhez. Magyarországon nemrégiben igazolták az első Zika fertőzést egy Mexikóból hazatért egyénben. Sem specifikus terápia, sem hatékony oltóanyag jelenleg nincs a Zika vírusbetegség ellen. Leghatékonyabb prevenció a szúnyogok, szúnyoglárvák irtása, élőhelyeik fertőtlenítése, szúnyogirtók használata.

The newly emerging Zika virus (ZV) infection is a zoonosis, spread by mosquito bites. ZV infection in pregnant mothers is involved in inducing serious damage of nervous system, microcephaly, miscarriage, still birth. ZV may spread by sexual transmission, and blood transfusion as well. ZV infection may contribute in adults to Guillain-Barré syndrome or acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). Intercontinental travel, migration, global warming all contribute extension of prevalence of ZV. Recently the first Zika virus infection was reported in Hungary in a man returning from Mexico. At present no specific therapy or effective vaccine exists against Zika infection. Most effective methods reducing Zika infection are killing mosquitoes and their larvae, disinfection of their living space, and employing mosquito repellants.

BEVEZETÉS

A Zika vírus járvány hirtelen és robbanásszerű kitörését észlelték 2016-ban Latin Amerika és a Karib térség számos országában. Egyedül Brazíliában az esetek becsült száma több mint egymillióra tehető. A vírust kapcsolatba hozták a több mint 4000 microcefáliás esettel Brazíliában, és olyan kongenitális betegségekkel, amelyek az agyfejlődés súlyos visszamaradásával, újszülöttekben szokatlanul kicsi fejkörfogattal (microcephalia) és sok esetben agy sérülésekkel jár. Egyre több adat utal a Zika vírus (ZV) oki szerepére e kongenitális elváltozásokban, lásd 1. táblázat.

Szerológiai bizonyítékok alapján a ZV fertőzés együtt járhat egy másik neurológiai elváltozással, a Guillain-Barré szindrómával (GBS), amely fertőzést követő idegi demyelinációs elváltozás, sokszor autoimmun eredettel, és akut vagy

- koraszülés, vetélés, hiányzó, vagy gyengén fejlett agystruktúra, microcephalia
- szem defektusok
- halláskárosodás
- egyenetlen növekedés
- placenta rendellenességek, kevés magzatvíz, agyi érlemeszesedés
- súlyos reflux, nyugtalanság, gyakori sírás
- Guillain-Barré syndroma, paralizisek
- akut disszeminált encephalomyelitis

1. táblázat

A Zika vírus fertőzés hatása a magzat fejlődésére

subacut paralizist, izomgyengeséget eredményez. Miután az esetek száma rohamosan nőtt, a WHO 2016. február 1-én „nemzetközi figyelmet érdemlő globális egészségügyi vész-helyzetet” rendelt el, amelynek része a ZV diagnosztika megerősítése, a fokozott tájékoztatás, elsősorban a várandós ill. szülőképes nők esetében, a vektor ellenőrzés, a szúnyogcsípés elleni védekezés. Hosszú távú intézkedések közé tartozik a ZV elleni oltóanyag, gyógykezelés, diagnosztikumok kutatás-fejlesztésének fokozása, az egészségügyi szolgáltatók felkészítése a neurológiai tünetegyüttesek, születési rendellenességek számának potenciális növekedésére. Fokozni kell az együttműködést a kormányokkal és azok egészségügyi hatóságaival, ipari partnerekkel, annak érdekében, hogy megszilárdítsák az erőfeszítéseket az oktatás területén, figyelmeztessék és irányítsák az egészségügyi szolgáltatókat, a médiát. Ugyanakkor nem tartotta szükségesnek sem az utazási, sem a kereskedelmi korlátozásokat a ZV által érintett országokkal.

A FERTŐZÉST KIVÁLTÓ VÍRUS ÉS A BETEGSÉG KLINIKAI MEGJELENÉSI FORMÁI

A Zika vírus 40 nm átmérőjű, burokkal rendelkező, egy-szálú, pozitív szálú RNS-t tartalmazó arbovirus, a Flavi-vírusok családjába tartozik, ahogyan a hasonló dengue, sárgaláz, nyugat-nílusi láz és japán encephalitis vírusok, amelyek mindegyike ismételt felbukkanó jelentős emberi fertőző betegségeket okoznak [1]. A ZV-t eredetileg a kelet-afrikai Uganda távoli Zika erdő térségében elfogott Rhesus makákó majomból izolálták 1947-ben. Az első emberi fertőzéseket 1952-ben Nigériában és Tanzániában észlelték.

Hasonlóan a világszerte előforduló flavivirusokhoz, a Zika vírust is az Aedes szúnyogok terjesztik, elsősorban a nagyon elterjedt A. aegypti (egyiptomi csípőszúnyog), és az A. albopictus (tigris szúnyog). E mellett egyre több jelentés érkezik a szexuális átadással kapcsolatos esetekről. A fertőzés

további lehetséges módjai: anyáról magzatra, vérrel, szövet- vagy szerv transzplantációval [1].

Klinikailag a Zika fertőzés emberben viszonylag jóindulatú. A lappangási idő 3-12 nap. A fertőzöttek mintegy 80%-a semmiféle tünettel nem rendelkezik, tünetmentes hordozó, a fertőzött szúnyog csípését követő 7-10 napon át. A tünetek felnőttekben dengue-szerű betegség képében jelennek meg, lázzal, izomfájdalmakkal, kötőhártya-gyulladással, szemfájdalmakkal, maculo-papulozus kiütésekkel. A tünetek enyhék, 4-7 napon belül önmaguktól gyógyulnak, lásd a 2. táblázatban.

- hőemelkedés
- bőrkiütések
- ízületi fájdalmak
- kötőhártya gyulladás („vörös szem”)
- izomfájdalmak
- fejfájás

2. táblázat
A Zika vírus fertőzés leggyakoribb tünetei felnőttekben (néhány naptól 1-2 hétig tarthatnak)

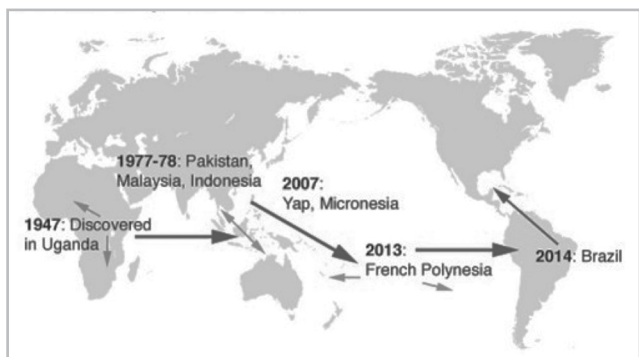
A ZIKA JÁRVÁNY KIALAKULÁSA

A filogenetikai elemzések az 1920-as évekre teszik a Zika vírus fertőzések kialakulását. A Zika vírus életciklusát a vadon élő állatok és azok vektorai biztosítják, valószínűleg az Aedes faj szúnyogjai és alkalmoszerűen emberi fertőzések. Feltételezik, hogy 1945 körül a vírus átkerült Afrikából Délkelet Ázsiába, ahol az 1960-as években vált elterjedtté. 2007-ben jelent meg Mikronéziában, majd ezt követően 2013/2014-ben tört ki Zika járvány Francia Polinéziában, amely 42 esetben GBS-val járt. A Polinéziában izolált Zika vírus filogenetikailag a délkelet-ázsiai vírus törzs közeli rokona. A vírus tovább terjedt Óceánia több országában, köztük Új-Kaledóniában, a Cook-szigeteken és a Húsvét-szigeteken [2].

2015-ben jelentek meg az első Zika esetek Brazília észak-keleti részén. Az Aedes moszkítók széleskörű elterjedtsége Latin-Amerikában, a szúnyog populációinak kedvező, megfelelő klimatikus viszonyok megléte, együttevén a térséget érintő tömeges humán migrációval mind hozzájárulhattak a Zika fertőzések jelentős emelkedéséhez. Mivel ez a régió teljesen új területnek számított a Zika fertőzés szempontjából, a helyben lakók nem fertőződtek korábban a vírussal, így bennük nem alakultak ki a Zika ellenes ellenanyagok, amelyek természetes vakcinaként védelmet jelenthettek volna. Az eltérő körülmények miatt, ellentétben az afrikai, ázsiai népességben évtizedek óta sporadikusan előforduló fertőzésekkel, a jelenlegi Zika járvány lényegesen nagyobb számú embert érintett rövid időn belül, ami a kezdeti lokalizált fókuszról való gyors kiterjedésű járvány magyarázata lehet.

2015. végére a Zika vírushordozás Brazília 18 államát érintette. A Latin-amerikai vírus a Csendes-óceáni vírus genetikai

rokona, és valószínűleg olyan tömeg eseményekre utazók hurcolhatták be Brazíliába, mint pl. a brazil karneválok, vagy nemzetközi sportesemények. A csendes-óceáni szigetéről hazatérő brazil turisták is behurcolhatták a vírust. 2016 októberéig 69 ország jelentette a ZV terjedését (Dél- és Közép-Amerika, karibi térség, csendes-óceáni térség, Délkelet Ázsia, USA) (1. ábra). 22 ország jelentett ZV fertőzéssel összefüggő microcephaliás és egyéb központi idegrendszeri rendellenességgel történő születést, 19 ország számolt be ZV fertőzéssel összefüggő fokozott GBS esetekről. 12 országból jelentettek szexuális úton történő ZV fertőzést (Argentína, Kanada, Chile, Peru, USA, Franciaország, Németország, Olaszország, Hollandia, Portugália, Spanyolország, Új-Zéland) [3]. 2015. júliusa óta 19 EU ország 1839 utazással összefüggő ZV fertőzést jelentett. Közöttük van az első magyarországi eset, egy Mexikóból hazatért férfi, akinél az Országos Epidemiológiai Központ laboratóriumi diagnosztikai módszerekkel erősítette meg a ZV fertőzést [4]. 7 EU ország tett jelentést 85 ZV fertőzésről várandós nőknél. A Zika járvány igen jó példája a visszatérő, újra felbukkanó fertőző betegségeknek, amikor egy régi betegség hirtelen újra megjelenik nagy estzámban és új környezetben.



1. ábra
A Zika vírus elterjedése (Forrás: Lancaster University)

VILÁGJÁRVÁNY KIALAKULÁSÁNAK KOCKÁZATA

A Zika vírushordozás, ill. a járvány kitörésének fenyegető lehetősége egyformán valószínű mindazokban az országokban, ahol a Zika vírus hordozására képes szúnyogok megtalálhatóak. Ezek az Aedes aegypti, A. albopictus, A. luteocephalus, A. unilineatus és A. vittatus fajok. Az A. aegypti és az A. albopictus – melyek a dengue, a sárgaláz és chikungunya vektorai – estében bizonyított a Zika hordozás. Azok az országok, amelyekben endemiás a dengue, sárgaláz és chikungunya, potenciálisan ki vannak téve a Zika vírus fertőzésnek is [2]. A fokozott globalizáció, a nemzetközi utazások számának emelkedése továbbra is az egyik kiemelkedő kockázati tényező a betegség terjedésében. 2016. márciusáig 153 utazással összefüggő és 107 helyben történő Zika esetet jelentettek az USA-ban. A Zika izolálása egy szúnyogból Malajziában 1960-ban, azt jelzi, hogy a vírus már hosszú ideje létezett ott, sporadikus fertőzéseket is okozott, de nem került felismerésre, mivel dengue láznak, vagy ismeretlen

eredetű hőemelkedésnek diagnosztizálták. Lehetséges, hogy az ott élő emberekben a Zika vírus fertőzés nyomán az idő elteltével ellenanyagok fejlődtek ki, amely a profilaxis természetes szerzett formájának tekinthető. Ez a lehetőség csökkenti annak kockázatát, hogy Zika járvány törjön ki Ázsia trópusi területein.

Amellett, hogy a Zika szúnyogcsípéssel terjed, további, egyre fokozódó lehetőség a szexuális úton, vér/vérképzőanyagok útján való, vagy vertikális úton, anyáról magzatra való terjedés. Ezek jelentősége akkor mérhető fel paradox módon, ha a Zika fertőzés kialakulását az olyan területeken észlelik, ahol nincsenek terjesztő szúnyogok. Ezen terjedési utakon való fertőzés erősödése valóban jelentős közegészségügyi problémát okozhat.

A ZIKA FERTŐZÉS A NEM ENDÉMIÁS TERÜLETEKEN

A fertőzés korlátok között tartható azokban a fejlett országokban, ahol megfelelő moszkító kontrol intézkedések vannak az A. aegypti ellen, hasonlóak, mint amilyenekkel a dengue, sárgaláz és Japán encephalitis is megfékezhető. Ezek az intézkedések olyan járványok kitörését is megakadályozhatják, amelyeket a fertőzött területekről visszatérő, fertőzött egyének indíthatnak. Az A. aegypti szúnyog repülési távolsága korlátozott, egy jelentős járvány kitöréséhez nagy sűrűségben kell jelen lennie mind a szúnyogoknak, mind a fogékony embereknek egy időben [5]. Megjegyzendő, hogy ez a szúnyogfajta a városi környezetet kedveli, s ezt a jövőbeli kontrol programoknál figyelembe kell venni.

A ZIKA JÁRVÁNY KIALAKULÁSA ELLENI KÜZDELEM STRATÉGIÁI

Jelenleg nincs hatékony vakcina a Zika vírus ellen. Mivel a Zika a sárgaláz és a Japán encephalitis vírusok rokona, amelyek ellen hatékony oltóanyaggal rendelkezünk, nagy remény van arra, hogy ilyen a Zika ellen is kifejleszhető, de ez éveket vehet igénybe. Legújabbán ígéretes, DNS alapú vaccinák klinikai kipróbálása folyik (GLS-5700 Inovio, USA/Dél-Korea, Zika DNS vakcina NIH, USA, Wolbachia kezelés, Vietnam) [1].

Mivel vírus ellenes gyógyszeres terápia sincs, jelenleg alternatív beavatkozásokra vagyunk utalva. Ilyen alacsony technológiát képező beavatkozás a vektor kontrol, rovarölő spray-k, szúnyog riasztók használata, a szúnyogok életterének csökkentése, lárvájuk irtása. Mivel az A. aegypti csak nappal aktív, akkor csíp, szúnyogriasztó permetek használata hatékony lehet. Az ablakokra szerelt szúnyogháló használata, légkondicionálás, a háztartási szemét megfelelően zárt kezelése, víztároló edények megszüntetése (amelyek a szúnyogok kifejlődésének helyei lehetnek), mind hozzájárulnak a megfelelő kontrolhoz.

Az un. „integrált vektor kezelés” (IVM) amelyet a WHO ajánl, mint az A. aegypti által terjesztett dengue megfékezésére, megfelelő lehet a Zika vírus ellen is. Addig is azonban a nőknek gondos terhesség tervezésre van szükség, és lehe-

tőleg ne utazzanak Zika endémiás területekre, ha várandósak. A Zika fertőzte területeken a biztonságos szex gyakorlása hozzájárulhat a védekező programok sikeréhez. A Zika vérrel vagy vérkészítményekkel való átadódásának jelentőségét nem szabad alábecsülni, és ezek szigorú ellenőrzését fenn kell tartani.

A ZIKA VILÁGJÁRVÁNY MEGELŐZÉSÉT SZOLGÁLÓ KUTATÁSI PRIORITÁSOK

Tekintve a Zika fertőzés jelenlegi robbanásszerű világméretű terjedését, a közösségi és magán befektetők, közegészségügyi szakembereknek világszerte meg kell határozniuk azokat a kutatási prioritásokat, amelyek hatékony megoldásokat eredményezhetnek a Zika ellen. A kutatásoknak ki kell terjedniük a járványügyi sajátosságokra, a folyamatos követség és a laboratóriumi diagnosztika területére, a vírus rezervoárokra, a vektorokra, az átadódás lehetőségeire, a betegség manifesztálódására, a klinikai kezelésre és a közegészségügyi tennivalókra. Hazánkban az országos tisztifőorvos 2016. májusában körlevelet adott ki „A Zika-vírus-fertőzéssel kapcsolatos intézkedésekről” [6], és 2016. június 1-től elrendelte a mikrobiológiai laboratóriumi vizsgálattal megerősített Zika-lázzal diagnosztizált esetek jelentését. 2016. júliusában kiadásra került az Országos Epidemiológiai Központ és az Egészségügyi Szakmai Kollégium Nőgyógyászati, Infektológiai és Neonatológiai Tagozatának közös ajánlása a „Zika-vírus-fertőzés veszélyének kitett várandós nők és feltehetően Zika-vírus által okozott malformációban szenvedő magzatok és újszülöttek kivizsgálásához” [3]. Az Országos Epidemiológiai Központban eddig 133 főnél történt vizsgálat Zika fertőzés irányában, többük a 2016-os rio de janeiro-i olimpiáról tért vissza. Közöttük nem volt pozitív eset [3]. Az elérhető vizsgálatok a vírus ellenanyagok (ELISA) ill. vírus RNS kimutatása (PCR): vérszérumból és vizeletből. A Zika fertőzésért és a járvány kialakulásáért felelős tényezők nyilvánvalóan összetettek és multifaktoriálisak, megkövetelik a sürgős teendők mind a vírus, mind az általa okozott patológiai elváltozások területén, elsősorban a terhesség alatti fertőzés során, amelyek valódi közegészségügyi problémát jelentenek.

A járvány világméretű kialakulásának leghatékonyabb megfékezésére fokozni kell az erőfeszítéseket egy hatékony vakcina mielőbbi kifejlesztéséért.

KÖVETKEZTETÉSEK

A jelenlegi meglepően gyors Zika esetszám emelkedés Latin-Amerikában e szúnyog terjesztette vírus fertőzés világméretű járvánnyá alakulásának veszélyét rejti magában. A világméretű globalizáció a tünetmentes hordozók szétterjedését mozdíthatja elő országok és kontinensek között. Várandós nők tekinthetők a Zika fertőzés elsődleges kockázati csoportjának, mivel a fertőzés nagymértékben társul a magzati kisfejlődés (microcephalia) eseteihez. Továbbá a nem szúnyogcsípéses terjedés módok fokozódása, mint amilyen a szexuális vagy vertikális átadódás a vírus életciklusát

egyre komplexebbé teszi, és csökkenti a predikciós modellek és a kontroll intézkedések hatékonyságát.

Összegzésként, a Zika vírus fertőzés okozta közegészségügyi kihívás világméretű járvány kialakulásának lehetőségével fenyeget. A gazdaságilag fejlettebb országokban a Zika nem jelent akkora gondot, mint az erőforrás hiányos gazdaságokban, ahol nem áll rendelkezésre megfelelő anyagi fedezet a megfelelő moszkító kontroll programok végrehaj-

tására. Ebben a tekintetben a Zika a szegénység fertőző betegségének tekinthető. Az utazásokkal az iparilag fejlettebb, távolabbi országokban is okozhat fertőzéseket. Ennek mértéke ma még nem megbecsülhető, de a hatékony moszkító kontroll programok, a nagy közérdeklődés, a média fokozott figyelme minimális méretűre csökkeni annak valószínűségét, hogy ezekben az országokban nagyméretű járvány alakuljon ki.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Nagy K: A Zika vírus előadásanyag, V. IME Infekciókontroll Konferencia, Budapest, 2016.10.18.
- [2] Gyawali N, Bradbury RS, Taylor-Robinson AW: The global spread of Zika virus, *Infectious Diseases of Poverty*, 2016, 5:37-42
- [3] Szilágyi E, Szabó Á: Zika vírus helyzetkép – olimpia után. előadásanyag, V. IME Infekció kontroll Konferencia, Budapest, 2016.10.18.
- [4] Nagy O, Nagy A, Bán É, et al: Zika-vírus laboratóriumi diagnosztikája MMT 2016 Nagygyűlés, Keszthely, 2016.10.19-21.
- [5] Nagy K: A Zika vírus és egyéb vírusok InfoRádió, 2016. február 9. (Szerk: Széchy Ágnes)
- [6] EPINFO 23. évfolyam 18. szám, 2016.05.13.

A SZERZŐK BEMUTATÁSA



Prof. Dr. Nagy Károly az orvosi mikrobiológia professzora a Semmelweis Egyetem (SE) Orvosi Mikrobiológiai Intézetében. 1975-ben kapott orvosi diplomát a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen, majd az OEK WHO AIDS Kollaboratív Laboratóriumának vezetője, az MTA Izotópkutató Intézet főosztályvezető helyettese. 1993-tól az

Országos Bőr-Nemikórtani Intézet AIDS kutatásért felelős tudományos igazgató-helyettese. 2004-2014 között az SE Orvosi Mikrobiológiai Intézet igazgatója. Több hazai és nemzetközi szakmai tudományos társaság vezetőségi tagja, az *Acta Microbiologica et Immunologica* folyóirat volt főszer-

kesztője. A tampai (Florida), fredericki (Maryland), a lipcsei, prágai, londoni egyetemek, az NIH (USA), a Karolinska Intézet (Stockholm) korábbi vendégkutatója. Az OTKA Élettudományi Kollégium tagja. A Nemzeti AIDS Bizottság, az MTA Biológiai Osztály Immunológiai Bizottsága, az ETT Fertőző és nem fertőző betegségek epidemiológiája Bizottság tagja volt.

Érdeklődési területe a humán retrovírusok (HIV, HTLV) virológiája, immunológiája, molekuláris pathogenezise, a HIV gyógyszer rezisztencia, a HIV fertőzésre való fogékonyság genetikai alapjai, a vírus-sejt kapcsolat, és e vírusfertőzéseket gátló anyagok vizsgálata. E mellett a nemi közvetítéssel átvadódó fertőzések (STI) vizsgálata. Több mint 140 cikk szerzője.



Dr. Szilágyi Emese 1988-ban szerzett általános orvosi diplomát. 1993-ban aneszteziológia és intenzív terápiás szakvizsgát tett, ezen klinikai területen dolgozott 2001-ig. Ezt követően és jelenleg is járványügyi, illetve infekciókontroll szakterületen dolgozik, 2004-ben orvostan-népegészségtan szakvizsgát, 2010-ben PhD fokozatot szerzett. 2001-2009. között az Országos Epidemiológiai Központban (OEK) közreműködött a Nemzeti Nosocomiális Surveillance Rendszer kialakításában és működtetésében, az

infekciókontrollal kapcsolatos OEK módszertani levelek kidolgozásában. 2003. és 2004-ben az Egyesült Királyságban vett részt infekciókontroll képzéseken. 2010 óta főosztályvezető helyettes az Országos Tisztifőorvosi Hivatal Járványügyi és Kórházhigiénés Főosztályán. Számos angol és magyar publikációja mellett, társszerző és társszerkesztő a C. Friedman, W. Newsom „Basic Concepts of Infection Control” című könyvben. 2010 – 2014. között az „International Federation of Infection Control (IFIC)” elnökségi tagja volt. 2005 óta Magyar Infekciókontroll Társaság elnökségi tagja.