

616-002.5-084-085.7:614.44

CHEMOPROFYLAZE A OSTATNÍ PREVENTIVNÍ OPATŘENÍ V OKOLÍ OSOB S NAKAŽLIVOU TUBERKULÓZOU

Plukovník MUDr. F. PŘEBOROVSKÝ, oddělení tuberkulózy Ústřední vojenské nemocnice

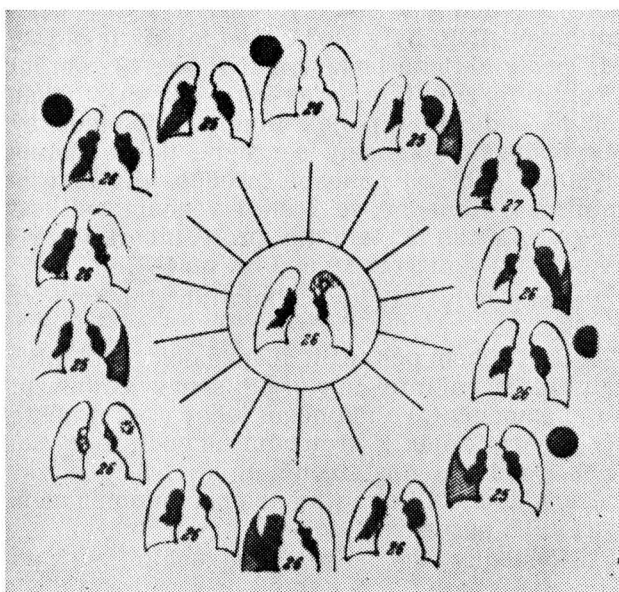
Podmínky vojenského života jsou velmi příhodné pro šíření tuberkulózy. Je to hlavně déle trvající těsné soužití, hromadné ubytování a mladistvý věk většiny vojáků, který francouzští autoři nazývají „l'âge fthiseogène“.

Jsou známy údaje, podle nichž počet osob v armádě vylučujících mykobakteria tuberkulózy byl několikrát větší než mezi civilním obyvatelstvem téže posádky (P. K. Gorbačeva, H. Jakub 1891). Rovněž úmrtnost v armádě, která byla někdy několikanásobně vyšší než mezi civilním obyvatelstvem, byla až ze $\frac{3}{4}$ způsobována tuberkulózou. To bylo ovšem v době, kdy zdravotnictví ještě nemělo účinné prostředky k potírání tuberkulózy a především možnost preventivních opatření k zabránění pronikání tbc do armády.

Ale i v pozdějších armádách, kdy se již provádějí rozsáhlá preventivní opatření, vyskytují se někdy malé epidemie tuberkulózy. Takový případ malé epidemie ve švýcarské armádě z r. 1940/41 byl publikován v r. 1943. Onemocnělo zde u jedné rotы celkem 14 osob tuberkulózou plic, které se nakazily z jednoho zdroje (obr. 1). Ze švýcarské armády bylo popsáno ještě několik takových epidemií (Ühlinger).

V poslední době byl popsán případ epidemie na jednom americkém torpedoborci z r. 1959/60, kdy z 236 osob osádky lodi onemocněli postupně 4 námořníci tuberkulózou plic a kromě toho se ještě 65 osob osádky infikovalo, což bylo prokázáno změnou tuberkulínové reakce v pozitivní (obr. 2, 3).

Z toho vysvítá, že i v dnešních armádách, v nichž se provádějí rozsáhlá preventivní opatření, je vznik zdrojů a nebezpečí nákazy jejich okolí stále značné. Toto nebezpečí, i když ne v takové míře, přetrvává i tam, kde se provádí kalmetizace před vojenskou službou, jako je tomu i v naší armádě. Neboť kalmetizace je jistě účinná preventivní metoda, ale její ochrana před onemocněním není absolutní, zejména uplyne-li od očkování delší doba. Svědčí pro to mimo jiné i to, že naši nemocní vojáci, u nichž byla v letech 1959—61 zjištěna poprvé tuberkulóza plic a u nichž se nám podařilo získat údaje o kalmetizaci, byli ve 40 % očkovaní. Byla to však kalmetizace provedená téměř u všech před 10—13 léty dánským Červeným křížem. Rozsah a závažnost onemocnění u těchto očkovaných nebyly menší než u neočkovaných nemocných vojáků.



Obr. 1.

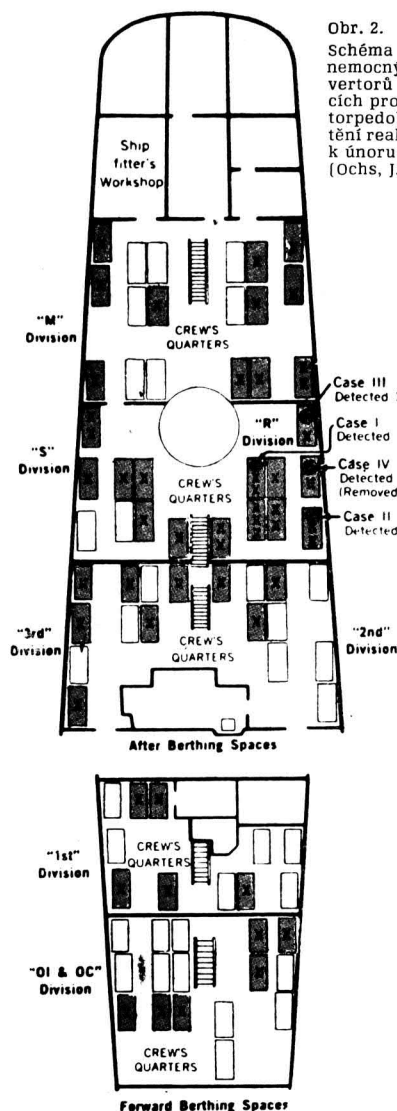
Schéma nálezu plic. tbc vojáků jedné rotы švýc. armády, kteří se nakazili z jednoho zdroje. (Ühlinger, Schw. m. Wechschr.)

Proto je třeba provádět v armádě neustále a důsledně všechna protiepidemická opatření. A nejdůležitější je třeba zasahovat tam, kde mohou vznikat a také vznikají nové případy onemocnění. To znamená v nejbližším okolí osob nemocných nakažlivou tuberkulózou.

Otevřená tuberkulóza — zdroj nákazy — se v naší armádě stále vyskytuje. Jednak tam již přicházejí nemocní z občanského života. Je to možné proto, že od poslední rtg prohlídky před odvodem do nástupu vojenské služby uplyne doba průměrně 7—8 měsíců a za tu dobu mohou vzniknout nová onemocnění i nakažlivá, anebo se dosavadní onemocnění mohou zhoršit. Jednak vzniká nakažlivá tuberkulóza až za vojenské služby. Přesto, že se u útvarů konají pravidelná rtg vyšetření, zůstávají zde tyto zdroje nerozpoznány, někdy i několik měsíců. A bývají to rozsáhlá onemocnění i s mnohočetnými kavernami, které nepůsobí někdy po dlouhou dobu žádné subjektivní obtíže, nebo jen takové, že si jich ne-

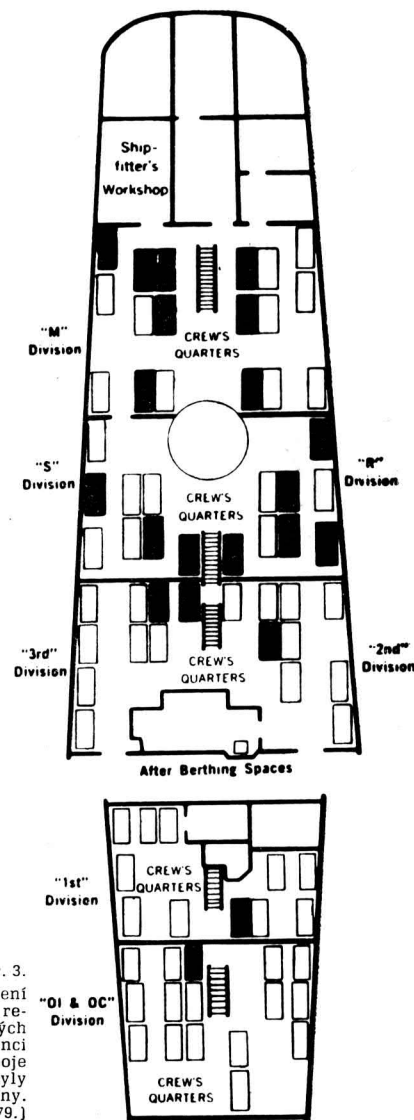
mocný ani nepovšimne. Většinou jsou tito nemocní již mikroskopicky na BK pozitivní a vylučují zřejmě velká množství virulentních mykobakterií. Je proto až s podivem, že nezjišťujeme u kontaktů po dobu jejich vojenské služby početnější případy onemocnění a někdy dokonce vůbec žádná i v okolí tak rozsáhlých procesů. Zřejmě zde hraje roli to, že většina vojáků je očkovaná a má jistý stupeň imunity. Kromě toho nám tyto kontakty unikají do občanského života, kde je již nemůžeme sledovat.

Pokud jsme mohli sami sledovat počet onemocnění kontaktů ještě během jejich vojenské služby, nebyli to více než 2—3 nemocní kolem jednoho zdroje. Ale jsou nám v armádě známa i početnější onemocnění z jednoho zdroje. Je pochopitelné, že čím větší rozpadový proces, tím je dána větší možnost nákazy okolí. Nebezpečné jsou však i procesy tzv. paucibacilární s vylučováním malého množství mykobakterií. Rovněž je nutné pokládat za zdroj i ty nemocné, u nichž jde o rozpadový proces a u nichž se nepodařilo prokázat mykobakteria, ačkoli rtg i klinický obraz nemoci svědčí pro tuberkulózní původ.



Obr. 2.

Schéma rozmístění nemocných a konvertorů v ubytovacích prostorech na torpedoborci. Zjištění reaktorů na tbc k únoru 1960. (Ochs, JAMA, 179.)



Obr. 3.

Schéma rozložení dalších nových reaktorů zjištěných v květnu a červenci 1960, kdy zdroje nákazy již byly dlouho izolovány. (Ochs, JAMA, 179.)

Zjistíme-li jakoukoli aktivní tuberkulózu, je nutné vždy pátrat po zdroji. Je-li zjištěna ve vojenském kolektivu otevřená tuberkulóza, je nutné provést tato opatření:

I. Co nejdříve provést izolaci a rtg vyšetření všech osob, které byly v nejtěsnějším a pravidelném styku s nemocným. To znamená především osoby, které byly s nemocným vojákem ubytovány na jedné světnici nebo byly zařazeny ve stejném družstvu, četě, nebo se s ním pravidelně setkávaly, např. na společném pracovišti. Nejspolehlivější je zde vyšetření snímkem.

II. Všechny tyto kontakty musí být sledovány i nadále, neboť onemocnění se u nich může projevit i za několik let po styku, nejčastěji však do 6–9 měsíců. Proto je nutné provádět rtg kontroly těchto kontaktů po dobu 2 let vždy jednou za 6 měsíců. Všechny kontakty ve vojenské službě musí hlavní lékař zahrnout do počtu osob pod stálým lékařským dohledem. Jsou-li mezitím kontakty propuštěny mimo činnou službu, je nutné je předat písemně do evidence tbc oddělení příslušného OÚNZ podle místa bydliště. Podobně je nutné oznámit tuto skutečnost útvaru, k němuž je kontakt přeložen.

III. Je nutné provést řádné vyvětrání, vybělení a vyčištění místnosti, vymytí podlahy 5% lyzolem. Rovněž nábytek v místnosti, v níž byl zdroj ubytován, je třeba omýt lyzolem. Slamník z postele nemocného je nutné dezinfikovat varem nebo parou, slámu ze slamníku nejlépe spálit. Slamníky ostatních spolubydlících a lůžkoviny dezinfikovat, nebo alespoň oslunit. Je nesprávné podceňovat řádné vyčištění a dezinfekci v místnosti, neboť zde, hlavně na podlaze, mohou být usazena a přežívat mykobakteria, která při zvíření prachu mohou být příčinou aerogenní infekce. Dobrým příkladem pro to je shora uvedený případ epidemie na americkém torpedoborci, kde se ještě za 5 měsíců po vzdálení zdroje infekce z plavidla stále vyskytovaly nové případy změny tuberkulinové reakce v pozitivní. To ustalo teprve po řádném vyvětrání, vyčištění a dezinfekci ubytovacích místností.

IV. Z nejnověji zaváděných opatření je třeba provádět chemoprofylaxi. Myšlenka chemoprofylaxe se zrodila brzy po objevení skutečně účinných antituberkulotických léků. Experimentální práce a praktické zkoušení byly prováděny již od r. 1951.

V podstatě jde o to, podáváním účinného antituberkulotického léku zabránit množení mykobakterií, jimiž je organismus infikován, a tím zabránit šíření onemocnění v organismu na rozdíl od chemoprevence, již nazýváme podáváním antituberkulotika u jedince dosud neinfikovaného, ohroženého infekcí. Pomýšelo se a stále se ještě pomýšlí na masovou chemoprofylaxi veškerého obyvatelstva v málo vyvinutých zemích, kde je ještě mnoho tuberkulózy.

Experimentální zdůvodnění na zvířatech bylo provedeno mnoha badateli. Byly to pokusy na morčatech, myších, králících, telatech a opicích (Bartmann, Lucchesi, Nasta, Zorini, Schmidt a řada jiných). V těchto pokusech byl zkoušen

jako nejvhodnější lék hydrazid kyseliny izonikotinové—INH. Byly hledány odpovědi na otázky, zda profylaktické podávání INH je s to zabránit šíření infekce v těle, v jakých dávkách, v jakém režimu podávání a po jak dlouhou dobu musí být lék podáván. Zkoušely se různé doby odstupu počátku léčby od pokusné infekce, vliv léku na reinfekci. Konečně se řešil i význam velikosti inokula, vztah k imunitě proti tuberkulóze a eventuální vznik rezistence BK na INH.

Pokusy byly získány celkem shodně tyto výsledky:

1. INH během podávání dovede dosti spolehlivě zabránit šíření infekce v organismu zvířat a vzniku onemocnění. Po ukončení léčby však u některých zvířat dojde k projevům nemoci. Je-li však doba podávání dostatečně dlouhá, 3, 6 a více měsíců, dochází ke vzniku nemoci mnohem méně i při delší pozorovací době.

2. Výsledky byly lepší tehdy, začalo-li se s podáváním léku v době, kdy po primoinfekci došlo již k vývinu alergie, tj. asi po době 4 týdnů.

3. Nejúčinnější se ukázala dávka 5 a více mg na 1 kg váhy. Jako nedostatečné se projevilo intermitentní podávání, nejúčinnější bylo podávání léku každodenní.

4. Co do vztahu k imunitě se ukázalo, že velmi dobrý účinek preventivního podávání byl tam, kde zvíře bylo imunizováno vakcinací provedenou již před zahájením léčby nebo současně. Nezdá se, že podávání INH ovlivňuje vznik protilátek, bylo-li provedeno po vakcinaci, a nemodifikuje žádným způsobem účinnost vakcinace.

5. Závažnost procesů při umělé reinfekci zvířat léčených již INH během umělé primoinfekce byla poněkud menší než u neléčených, což svědčí i o získané imunitě jistého stupně přes léčení provedené INH.

6. Vznik rezistence mykobakterií po léčení provedeném INH se nedal prokázat. Proti vzniku rezistence svědčilo to, že onemocnění vzniklá umělou reinfekcí se dala zvládnout opětovným podáváním INH. Dále, že z orgánů zabitých nebo uhynulých zvířat infikovaných a léčených INH byla zjištěna mykobakteria citlivá na INH.

Chemoprofylaxe u lidí byla zkoušena již brzy po objevení účinných antituberkulotik. Tak již v roce 1951 Chiba v Japonsku zkoušel po dobu 3–6 měsíců profylaktické léčení dětí a dospělých, u nichž došlo ke změně tuberkulinové reakce v pozitivní. Ve skupině dospělých osob, jimž podáván INH, došlo během pozorovací doby dlouhé 33–72 měsíců k onemocnění tuberkulózu 3× méně často než ve skupině, již podáváno pouze placebo.

Od té doby byly podniknuty rozsáhlejší výzkumné práce v Itálii, USA, Francii, Grónsku, a to převážně na dětech a mladistvých. V Itálii byla dokonce zřízena a fungují tzv. chemoprofylaktická centra. Debré ve Francii doporučuje provést depistáž dětí s primoinfekcí a podrobit je chemoprofylaxi. Všechny tyto práce ukázaly, že INH dovede ve skupinách osob, jimž byl profylakticky podáván, snížit až několikrát výskyt one-

mocnění ve srovnání se skupinami, jimž podáván nebyl.

V USA r. 1955 ve skupině 2750 dětí s asymptomatickou primoinfekcí bylo ve skupině léčených INH zjištěno o 80 % méně závažných komplikací primoinfekce, jako jsou bazilární meningitidy, miliární tbc, pleuritidy, než ve skupině dětí, jimž bylo podáváno placebo (A.U.S. public Health service).

Debré a spol. ve Francii ukázali na 4800 dětí a mladistvých s latentní primoinfekcí nebo známky žilázové a plicní primární tuberkulózy, že ve věku 15—24 let vznikla ve skupině léčených INH postprimární tuberkulóza 7× méně často než ve skupině neléčených INH.

Zorini v Itálii zjistil u dětí a mladistvých z počtu asi 8000, kteří byli v kontaktu s otevřenou tuberkulózou, že ve skupině s chemoprophylaxí onemocnělo asi 6× méně osob (1,13 %, 0,2 %) než ve skupině bez chemoprophylaxe. Ve skupině s chemoprophylaxí tato onemocnění byla jen lehká, zatímco ve druhé skupině to byly i bazilární meningitidy.

I když tyto klinické zkušenosti postrádají zatím dlouhodobý odstup, můžeme říci, že chemoprophylaxe dovede zastavit postup tuberkulózy a že nebrání rozvoji imunity, jestliže množství bakterií je dosti veliké. V určitém počtu případů iniciální infekce se chemoprophylaxí zmírňuje a rozvine se znovu v různé lhůtě po skončení léčení. Chemoprophylaxe nemůže však nahradit izolaci a vakcinaci. Zdá se však, že chemoprophylaxe může zcela vymýtit sekundární projevy tuberkulózní infekce.

Chemoprophylaxe se dnes již provádí prakticky v různých zemích i u nás. Její provádění se doporučuje ponejvíce v těchto případech:

1. u malých dětí do 5 let s pozitivní tuberkulinovou reakcí získanou přirozenou infekcí;

2. u všech osob, u nichž se objevila čerstvá alergie;

3. u dětí a mladistvých, byly-li v kontaktu s otevřenou tuberkulózou. U osob, které jsou ve svém zaměstnání vystaveny zvýšenému riziku infekce;

4. u dětí a mladistvých s vysokou tuberkulinovou alergií, zejména v okolí zdroje nákazy;

5. u silikotiků a diabetiků;

6. u osob s inaktivní tuberkulózou, které prodělaly choroby oslabující organismus.

Provádí se i v armádách. Zde pochopitelně zájem je soustředěn na kontakty s otevřenou tuberkulózou. Bylo by chybou nepoužívat v ČSLA k potírání tuberkulózy tohoto slibného prostředku. Je třeba používat jí zde v těchto případech:

1. u všech osob, u nichž došlo ke změně tuberkulinové reakce v pozitivní;

2. u osob, které byly po určitou dobu v kontaktu s otevřenou tuberkulózou.

Možno říci, že téměř všichni vojáci v základní službě mají tuberkulinovou reakci pozitivní, soudě podle výsledků BGG testů prováděných před odvodem (96 % pozitivních). Z nich převážná část získala tuto alergii po očkování, menší

část infekcí tbc. Pro tuto tuberkulinovou postvak. pozitivitu nemůžeme spolehlivě rozeznat, zda během kontaktu s otevřenou tbc nedošlo u určité osoby k infekci a zda u ní nehrozí rozšíření infekce a vývoj choroby. Jinými slovy: nemáme dosud spolehlivý prostředek k rozlišení alergie postvakcinační od alergie postinfekční. Proto by bylo správné provádět chemoprophylaxi u všech kontaktů. To je ovšem dobře možné jen tam, kde jich není veliký počet. Tam, kde je kontaktů mnoho (20—100), nabyla by chemoprophylaxe masového charakteru, a to by jistě naráželo na velké potíže.

Pokusíme se proto přece jen odlišit osoby s postinfekční alergií od osob s postvakcinační alergií. Postvakcinační alergie je v průměru v určitém souboru osob přece jen nižší než u osob infikovaných. Za účelem aspoň hrubého odlišení je třeba si stanovit rozměr infiltrátu po intrakutánní zkoušce s určitým ředěním tuberkulinu, který můžeme považovat za přibližnou hranici mezi oběma alergiemi.

Na základě cizích a našich skrovných zkušeností si stanovíme pro praktické účely k provádění chemoprophylaxe tuto hranici jako infiltrát o průměru 15 mm po Mantoux II čištěného tuberkulinem RT 23 (=2 jednotky čištěného tuberkulinu). Osoby s reakcí 15 mm a více budeme považovat za infikované, ohrožené vznikem tbc onemocnění a provedeme u nich chemoprophylaxi.

Je-li počet kontaktů velký nebo není-li možné u nich provést tuberkulinové zkoušky, bude třeba provést chemoprophylaxi u těch osob, které byly v nejužším styku se zdrojem infekce.

Vzhledem k tomu, že můžeme u většiny vojáků předpokládat určitý stupeň ochrany po kalmetizaci, domníváme se, že u nich postačí podávání INH po dobu 6 měsíců v dávce 5 mg/1 kg váhy.

INH je lék málo toxický, s poměrně málo častými vedlejšími příznaky. Bývají to příznaky od centrálního a periferního nervstva, jako: zaujetí, bolesti hlavy, zhoršená schopnost soustředění, nespavost, neklid, brnění nebo mravenčení v prstech. Jen zřídka vedou k přerušení podávání léku, po jeho vysazení pak obvykle rychle mizí. Při jaterních poruchách lék nepodávat. Lék je nejlépe užívat ve třech denních dávkách, ale možno je použít též najednou, což v podmínkách vojenského života bude někdy nezbytné.

Je však nutné zdůraznit, že lék se musí užívat pravidelně, že přerušovaná léčba je neučinná. Je proto třeba vojáků, kteří mají lék užívat, řádně poučit, jaký význam používání léku má. K zajištění správného užívání léku bude nutné zavést užívání léku pod kontrolou zdravotníka nebo instruktora. Provádění chemoprophylaxe tuberkulózy u útvaru je nutno provádět v úzké spolupráci hlavního lékaře s příslušným oddělením tuberkulózy vojenské nemocnice, nebo OÚNZ, nejlépe s tím, které zjistilo otevřenou tbc.

Tato oddělení provedou přešetření kontaktů a stanoví způsob provádění chemoprophylaxe ve spolupráci s hlavním lékařem.

Souhrn

Omezování vzniku nových onemocnění je nejdůležitější součástí protituberkulózních opatření. Proto v okolí zjištěné otevřené tuberkulózy je nutno provádět důsledně tato opatření:

1. izolaci zdroje;
2. rentgenové vyšetření a tuberkulínovou zkoušku u všech kontaktů. Pravidelné rtg vyšetřování těchto kontaktů po dobu dvou let od skončení kontaktů v 6měsíčních intervalech;
3. provádění chemoprophylaxe INH, která byla experimentálně zdůvodněna. Tam kde je kontaktů málo, provádět ji u všech, kde je jich mnoho, jen u těch, kteří mají infiltrát po Mantoux II (s čištěným tuberkulínem RT 23) v průměru 15 a více mm. INH podávat v dávce 5 mg na 1 kg váhy denně po dobu 6 měsíců;
4. provést řádnou dezinfekci místností, nábytku, lůžkovin a osobního oděvu.

Резюме

Предупреждение возникновения новых заболеваний является важнейшим компонентом противотуберкулезных мероприятий. Поэтому там, где бывает выявлен случай открытого туберкулеза, необходимо последовательно проводить следующие мероприятия:

1. Изоляцию источника; 2. рентгенологическое исследование и туберкулиновую пробу у всех контактов. Регулярное рентгенологическое исследование этих контактов в течение двух лет с момента прекращения контакта в 6-месячных интервалах; 3. проводить экспериментально обоснованную химиопрофилактику изониазидом. Там, где контактов мало, следует ее проводить у всех лиц, там, где их много — только у тех лиц, у которых образуется инфильтрат после пробы Манту II (очищенным туберкулином РТ 23) диаметром в 15 и более мм. Изониазид следует вводить в дозе 5 мг на 1 кг веса в день в течение 6 месяцев; 4. проводить тщательную дезинфекцию комнат, мебели, постельного белья и личной одежды.

Summary

The restriction of the development of new infection is the most important part of antituberculous

measures. Therefore in the environment of patients with open tuberculosis the following measures must be consistently carried out:

1. Isolation of the infectious individual.
2. X-ray examination and tuberculin test in all contacts. Regular radiologic examination of the contacts every 6 months for two years from the end of the exposure.
3. Chemoprophylaxis with INH — a method experimentally proved. If the number of contacts is small, this chemoprophylaxis should be carried out in all, if there are many contacts, only in those who show after Mantoux II (with pure tuberculin RT 23) an infiltrate of a diameter of 15 and more mm. INH should be administered in doses of 5 mg/kg of body-weight daily for 6 months.
4. Thorough disinfection of the dwelling, furniture, bedclothes, mattresses and personal clothing.

Písemnictví

1. Bartmann K.: Bull. Union Int. c. Tub., XXIX, 214—226, 1959.
2. Debré R., Gerbaux J., Lotte A., Nouflard H.: Bull. Union Int. c. Tub. XXIX, 154—161, 1959.
3. Dermott W.: Bull. Union Int. c. Tub. XXIX, 241—258, 1959.
4. Forebee S. H.: Zbl. f. g. Tbkfrsch. 87, 67, 1961.
5. Ganguin H. G.: Ztschr. f. Tuberk., 114, 298—301, 1960.
6. Groth-Petersen E., Gad U., Ostergaard F.: Amer. Rev. resp. Dis. 81, 634—652, 1960.
7. Chiba Y.: Bull. Union Int. c. Tuberc. XXIX, 227—235, 1959.
8. Jančík a spol.: Rozhledy v tuberkulóze, XX, 802—806, 1960.
9. Kleinschmidt H.: Med. Welt, 1809—1812, 1960.
10. Lebedeva Z.: Bull. Union Int. c. Tub., XXIX, 236—241, 1959.
11. Lucchesi M., Spina G.: Bull. Union Int. c. Tub., XXX, 133—148, 1960.
12. Nasta M., Algeorge G., Arhiri M.: Bull. Union Int. c. Tub. XXX, 149—156, 1960.
13. Ochs Ch., W.: J. A. M. A. 179, 247—252, 1962.
14. Palmer C., E.: Bull. Union Int. c. Tub.: XXIX, 273—275, 1959.
15. Peiser L., Chaves A. D., Widelcock D.: Amer. Rev. of Tuberc. 76, 732, 1957.
16. Pérez J., A.: Zbl. f. ges. Tbkforsch., 88, 203, 1961.
17. Signorini L., F., Santopadre G.: Lotta c. Tuberc. 30, 173, 1960.
18. Uhlinger E.: Schw. med. Wchnschr., 73, 769—774, 1943.
19. Amer. United States public Health service: Amer. Rev. of Tuberc. 76, 942—963, 1957.
20. Zorini O., Prloran L., Oricchio D.: Bull. Int. c. Tub., XXIX, 189—213, 1959.
21. Opyt sovětskoj medicíny v Velikoj Otečestvennoj Vojne 1941—45, Tom 25, str. 12. Medgiz 1951, Moskva.