

OSPA PRAWDZIWA - STARE CZY NOWE ZAGROŻENIE?

Andrzej Zieliński, Paweł Stefanoff
Zakład Epidemiologii
Państwowego Zakładu Higieny
Kierownik: Andrzej Zieliński

Przeprowadzono ocenę realnego zagrożenia pojawieniem się na nowo ospy prawdziwej. Podjęto też próbę oceny zagrożeń związanych z podjęciem szczepień przeciw ospie, w świetle zagrożenia tą chorobą. Krótko scharakteryzowano strategię szczepień mającą na celu ochronę przed potencjalnym atakiem bioterrorystycznym przy użyciu wirusa ospy prawdziwej.

Słowa kluczowe: ospa prawdziwa, bioterroryzm, strategia szczepień
Keywords: smallpox, bioterrorism, immunisation strategy

Wstęp

W ostatnim dziesięcioleciu zagrożenie atakiem bioterrorystycznym stało się większe niż kiedykolwiek w historii. Zakończenie zimnej wojny i pozostawienie ogromnych magazynów broni biologicznej stwarza potencjalne możliwości zakupu zapasów samej broni lub technologii jej produkcji przez zbrodnicze kraje lub organizacje terrorystyczne. Narastają różnice pomiędzy krajami rozwiniętymi a społeczeństwami trzeciego świata. Powstają napięcia polityczne i społeczne, które, między innymi, powodują powiększanie się gotowych na wszystko zastępów strażników, gotowych na zastosowanie najlepszej „broni biologicznej” czyli ataków samobójczych z użyciem ładunków wybuchowych oraz broni biologicznej. Broń biologiczna nie wymaga ogromnych nakładów finansowych, jest stosunkowo łatwa do wyprodukowania i może być bardzo skuteczna. Oprócz samych ofiar ataku, uwolnienie śmiertelnych drobnoustrojów prowadzi do paniki, destabilizacji administracji państwowej oraz podważenia zaufania do organów państwowych. W pracy tej postanowiliśmy ocenić, czy atak bioterrorystyczny przy użyciu wirusa ospy prawdziwej jest realny i czy jest możliwe zabezpieczenie się przed nim.

Zagrożenie związane z chorobami o potencjale bioterrorystycznym

W ocenie potencjału bioterrorystycznego chorób zakaźnych należy uwzględnić szereg czynników, związanych z samym patogenem. Lista czynników biologicznych, które mogą być użyte w ataku bioterrorystycznym, została opublikowana i jest na bieżąco uaktualniana na stronie internetowej Centers for Disease Control w Atlancie, USA (1, 2). Czynniki te są bardzo zróżnicowane i ich użycie w ataku miałyby różne skutki. Inny byłby również cel ich zastosowania. Zastosowanie czynnika charakteryzującego się z niską śmiertelnością, mającego zdolność wywoływania wtórnych zakażeń lub jej braku oraz podatnego na dostępne metody leczenia, takiego jak rickettsia *Coxiella burnetti* wywołująca gorączkę Q, spowodowałoby liczne zachorowania, jednak niewielką liczbę ofiar śmiertelnych. Użycie tego drobnoustroju miałyby na celu przede wszystkim wywołanie paniki i destabilizacji państwa. Na przeciwnym biegunie znajdują się choroby o wysokiej śmiertelności, dużej zaraźliwości oraz braku etiotropowego leczenia, takie jak niektóre gorączki krwotoczne lub ospa prawdziwa, których użycie spowodowałoby epidemie o ogromnych rozmiarach i nieobliczalnych skutkach, również dla kraju, który dokonał ataku.

Szereg autorów dokonało oszacowań rozmiaru szkód spowodowanych atakiem biologicznym. Najczęściej prace dotyczyły szacunkowej liczby ofiar spowodowanych hipotetycznym atakiem biologicznym (3, 4). Opierano się przy tym na istniejących danych dotyczących potwierdzonych ataków, jak również na hipotetycznych wyliczeniach. W 1970 roku Rada Ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia dokonała oceny potencjalnych skutków ataku bioterrorystycznego w oparciu o teoretyczne założenia, (tabela I).

Tabela I. Szacunkowa liczba ofiar spowodowanych hipotetycznym atakiem biologicznym* (3).
Table I. Estimated number of casualties caused by a hypothetical bioterrorist attack (3).

Czynnik zakaźny	Zasięg w kierunku wiatru, w km	Liczba zgonów	Liczba zachorowań
Kleszczowe zapalenie mózgu	1	9 500	35 000
Dur brzuszny	5	19 000	85 000
Bruceleza	10	500	125 000
Gorączka Q	>20	150	125 000
Tularemia	>20	30 000	125 000
Wąglik	>20	95 000	125 000

* Atak z uwolnieniem 50 kg czynnika zakaźnego z samolotu przelatującego zgodnie z kierunkiem wiatru nad centrum miasta o populacji 500 000 ludzi

Ocena obecnego zagrożenia ospą prawdziwą

Obecnie nie istnieje ryzyko związane z naturalnie występującą ospą prawdziwą. Choroba została zlikwidowana z powierzchni ziemi pod koniec lat 70-tych w globalnym programie Światowej Organizacji Zdrowia. Od kilku lat istnieje jednak ryzyko celowego uwolnienia zarazka w wyniku ataku bioterrorystycznego. Oceniając aktualnie istniejące zagrożenie związane z atakiem przy użyciu wirusa ospy prawdziwej, należy w pierwszej kolejności podkreślić, że potencjał bioterrorystyczny tego drobnoustroju jest wyjątkowy (5, 6). Wywołuje on zachorowania bardzo ciężkie, o wysokiej śmiertelności. W dobie powszechnych szczepień, w sytuacji gdy wirus krążył w środowisku, śmiertelność była szacowana na 30%. Obecnie, gdy większość populacji pozostaje niezaszczepiona, ocenia się, że śmiertelność może sięgnąć nawet 50% (7). Brak etiotropowego leczenia choroby. Dodatkowym problemem we wczesnym wykryciu ataku bioterrorystycznego byłaby słaba znajomość objawów ospy wśród lekarzy, prowadząca początkowo do dużych trudności z jej rozpoznawaniem. Bardzo wysoka, blisko 100%, zaraźliwość wirusa prowadziłaby do bardzo szybkiego rozprzestrzenienia się epidemii (8). Dodatkowymi czynnikami wpływającymi na przenoszenie zakażeń w szybkim tempie byłaby duża, znacznie większa niż przed 30 laty mobilność ludności oraz wysoka odporność wirusa na czynniki środowiskowe. Mimo istnienia skutecznych szczepionek, nie ma w tej chwili zapasów szczepionki pozwalających na zaszczepienie nawet niewielkiego odsetka populacji na świecie. Podsumowując, należy podkreślić, że użycie wirusa ospy prawdziwej jako broni biologicznej byłoby międzynarodową zbrodnią na niespotykaną dotychczas skalę i doprowadziłoby najprawdopodobniej do ogromnej liczby ofiar, jak również daleko idącej zapaści cywilizacyjnej.

Nie da się jednoznacznie oszacować liczby ofiar. W oparciu o charakterystykę wirusa ospy oraz lęk przed śmiertelną chorobą istniejący nawet wśród służb porządkowych, można założyć, że wszystkie nawet dokładnie prowadzone interwencje nie będą w pełni skuteczne (9). W CDC opracowano model epidemii ospy (tabela II) (10). Model ten zakładał realistyczną szybkość reakcji na epidemię, która wynosiła 30 dni, czyli moment, gdy wystąpią pierwsze przypadki objawowe i zostaną potwierdzone wirusologicznie, a w drugiej generacji przypadków pojawiają się objawy choroby. W modelu założono jednak nierealistyczną skuteczność interwencji. Objęcie kwarantanną wszystkich chorych po 7 dniach od wystąpienia objawów, jak również pełne zaszczepienie wszystkich osób z kontaktu wydaje się niewykonalne w świecie rzeczywistym. Sytuacji, która by zapanowała po uwolnieniu wirusa ospy nie sposób przewidzieć. Na podstawie relacji z poprzednich epidemii o wysokiej śmiertelności zazwyczaj wybuchała panika i ludzie uciekają z miast.

Mimo, że nie ma obecnie dowodów na zagrożenie atakiem biologicznym przy użyciu wirusa ospy prawdziwej, nie da się takiej możliwości wykluczyć. Należy uwzględnić informacje Kena Alibeka, że Rosja prowadziła program powiększenia magazynów wirusa, umieszczania go w głowicach rakiet i zwiększenia jego zjadliwości. Prawdopodobnie istniała również możliwość przedostania się wirusa na czarny rynek broni masowego rażenia.

Tabela II. Wyniki matematycznego modelu szerzenia się ospy prawdziwej w zależności od podjętych interwencji (10).

Table II. A mathematic model of smallpox infection spread following different interventions (10).

Modelowanie zasięgu epidemii ospy prawdziwej z założeniem, że - źródłem epidemii jest 100 pacjentów - jedna zakaźna osoba zakaża 3 osoby z kontaktu	Liczba osób zakażonych po uwolnieniu wirusa	
	Po 90 dniach	Po 180 dniach
Brak jakichkolwiek działań	44 779	22,2 miliony
Kwarantanna - począwszy od 30-go dnia epidemii izolacja 50% chorych po 1 dniu jawnych objawów, 90% chorych po 4 dniach i 100% chorych po 7 dniach	2 000	2 300
Szczepienia wszystkich osób z kontaktu - począwszy od 30-go dnia epidemii - zmniejszenie transmisji choroby do 0,99 osób zakażonych w wyniku kontaktu z osobą zakażoną	2 000	5 000

Ocena zagrożenia związanego ze szczepieniami przeciw ospie

W chwili obecnej większość krajów na świecie nie posiada żadnych zapasów szczepionki przeciw ospie prawdziwej. Na całym świecie, także na terenie Unii Europejskiej, jedyne zarejestrowane szczepionki przeciw ospie pozostają wysoce odczynowe szczepionki I generacji, wytwarzane 20-30 lat temu na skórze bydłęcej, po zakażeniu jej wirusem krowianki i następnie mechanicznym zebraniu materiału. W większości krajów rejestracja szczepionki wygasła po 5-10 latach, a przypomnieć należy, że szczepionki produkowano przed 25 laty. Również przypomnieć należy, że wysoka odczynowość szczepionek I generacji doprowadziła do zaprzestania szczepień na początku lat 80-tych (7).

W Polsce w 1963 roku na 8 277 308 szczepionych osób wystąpiły liczne powikłania, między innymi 82 przypadki (9,9/milion) zapalenia mózgu lub/i rdzenia z 16 zgonami (tabela III). Szacowane 1-2 zgony na milion podanych dawek dotyczą okresu masowych szczepień przeciw ospie. Ocena NOP z objawami wysypkowymi po szczepieniu przeciw ospie prawdziwej zmienia się, gdy pojawią się przypadki ospy. Wtedy każdy odczyn będzie wymagał różnicowania z ospą prawdziwą i postępowania jak w przypadku ospy.

Szczepionki II generacji, produkowane z najbezpieczniejszych szczepów wirusa krowianki na liniach komórkowych, są pozbawione zagrożeń związanych z zanieczyszczeniem materiałem zwierzęcym. Podobnie jak szczepionki I generacji, szczepionki te podaje się

Tabela III. Częstość niepożądanych odczynów po szczepieniu przeciw ospie prawdziwej, Polska, 1961-1969

Table III. Frequency of adverse events following immunisation against smallpox, Poland, 1961-1969

Odczyn	Częstość NOP/ milion dawek pierwotnych
Zaszczepienie niezamierzone	25,4-529,2
Uogólnione zakażenie wirusem krowianki	23,4-241,5
Wyprysk poszczepienny	10,4-38,5
Postępujące zakażenie wirusem krowianki	0,9-1,5
Poszczepienne zapalenie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych	2,9-12,3

drogą naskórną za pomocą rozdwojonej igły. Odczyny poszczepienne są związane z żywym wirusem krowianki, który może prowadzić do uogólnionych zakażeń w szczególności u osób z obniżoną odpornością (np. zakażonych wirusem HIV). Ocenia się, że ok. 25% populacji w krajach rozwiniętych ma przeciwwskazania do podawania tej szczepionki. Mimo tych ograniczeń, szereg rządów Unii Europejskiej zamówiło dla swoich armii wiele milionów dawek jeszcze nie zarejestrowanej szczepionki. Natomiast Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) wstrzymała prace nad szczepionkami II generacji w związku z ich nadal wysoką odczynowością, a jej zainteresowanie skupiło się na szczepionkach III generacji, które z racji braku zdolności wirusa do namnażania się w organizmie ludzkim są bezpieczne w sposób porównywalny ze szczepionkami zabitymi.

Obecnie szczepionki III generacji znajdują się w fazie badań klinicznych. W ich produkcji używa się nieszkodliwego dla ludzi monoklonalnego zmodyfikowanego szczepu Ankara (Modified Vaccinia Ankara-MVA). W dotychczasowych badaniach klinicznych wykazano, że szczepionka MVA-BN wywołuje odpowiedź immunologiczną (zarówno humoralną, jak i komórkową) porównywalną do szczepionek I generacji oraz ma nieporównywalnie korzystniejszy profil bezpieczeństwa (11). Szczepionka jest podawana domięśniowo w mięsień naramienny. W skład szczepienia podstawowego wchodzi co najmniej 2 jej dawki. Odczyny poszczepienne według dotychczasowego rozeznania są ograniczone do banalnych odczynów, głównie miejscowych.

Dokonując oceny zagrożenia związanego ze szczepieniami przeciw ospie należy uwzględnić sytuację epidemiologiczną na świecie. Inna jest ocena zagrożenia w chwili obecnej, gdy nie ma przypadków ospy prawdziwej. W tej sytuacji wprowadzenie masowych szczepień stanowi większe zagrożenie niż choroba. Sytuacja ta jednak diametralnie się zmieni, gdy wystąpią potwierdzone przypadki w odległym kraju. Nasz pogląd na temat odczynowości szczepionki zmieni się również, jak przypadek ospy wystąpi w Europie lub w Polsce.

Strategia szczepień

W warunkach pełnego zaopatrzenia w szczepionkę różne strategie szczepień przeciw ospie można opracować w zależności od sytuacji epidemiologicznej:

- Zagrożenie hipotetyczne - nikt na świecie nie choruje
- Przypadek ospy lub ognisko zachorowań w odległym kraju
- Przypadek ospy lub ognisko zachorowań w kraju ościennym
- Przypadek ospy lub ognisko zachorowań w Polsce

Przy tworzeniu strategii szczepień należy uwzględnić szereg czynników (tabela IV). Ocena realnego zagrożenia epidemią ospy jest na świecie bardzo zróżnicowana. Akceptacja i sukces strategii będą więc w dużym stopniu zależały od rejestracji i produkcji bezpiecznych szczepionek III generacji. Strategia szczepień będzie sukcesem, jeżeli stworzy się odpowiednie zapasy szczepionek, pozwalające na podjęcie skutecznych działań w razie realnego zagrożenia.

W warunkach ograniczonej liczby dawek szczepionki strategia szczepień musi uwzględniać kolejność szczepienia obywateli w zależności od rodzaju wykonywanych przez nich zadań, aby zapewnić opiekę potencjalnym pacjentom i zagwarantować funkcjonowanie państwa. Zasadniczym elementem przygotowania się do hipotetycznego zagrożenia jest opracowanie planu szczepień odpowiednio wcześniej. Nie można podejmować takich decy-

Tabela IV. Czynniki wpływające na tworzenie strategii szczepień.

Table IV. Factors influencing the construction of a immunisation strategy

Stan odporności populacji
Dostępność szczepionki
Odczynowość różnych szczepionek
Koszty oraz trudności logistyczne akcji szczepień
Reakcje paniczne

zji w sytuacji realnego już zagrożenia. Plan szczepień powinien uwzględnić służby, które należy zaszcześcić w pierwszej kolejności. Tymi służbami będą pracownicy pierwszej linii obrony przed ewentualnym atakiem: służba zdrowia oraz służby porządkowe:

- pracownicy pracowni wirusologicznych w stacjach sanitarno-epidemiologicznych i w PZH
- personel wyjazdowych karet pogotowia
- lekarze i pielęgniarki pierwszego kontaktu
- personel działów epidemiologii stacji sanitarno-epidemiologicznych
- lekarze pielęgniarki, salowe oddziałów zakaźnych i obserwacyjnych
- służby graniczne: straż i celnicy
- personel pokładowy samolotów
- rząd i Biuro Ochrony Rządu
- Policja
- Straż Pożarna

W sytuacji obecnego, spekulacyjnego zagrożenia ospą prawdziwą, odpowiedni urząd administracyjny może podjąć decyzję, aby plan szczepień realizować prewencyjnie, przed wystąpieniem jakichkolwiek zachorowań. Można też zadecydować o tym, aby plan szczepień był przygotowany i realizowany tylko i wyłącznie w chwili wystąpienia pierwszego potwierdzonego przypadku ospy prawdziwej. Jeżeli jednak całkowicie zrezygnuje się z tworzenia zapasu szczepionki, z całą pewnością nie będzie możliwości zakupu jej w chwili realnego zagrożenia ospą prawdziwą.

Podsumowanie

W chwili obecnej nie ma realnego zagrożenia związanego z ponownym pojawieniem się wirusa ospy prawdziwej, wyeliminowanego z powierzchni ziemi przed 25 laty. Jednak teoretyczny atak przy użyciu wirusa ospy doprowadziłby do niespotykanych rozmiarów epidemii na skalę światową. Obecnie, szczepienie przy użyciu wysoko odczynowych szczepionek I i II generacji stanowi zagrożenie wystąpieniem wielu powikłań i zgonów i nie jest akceptowane przez społeczeństwa. Należy więc opracować taką strategię szczepień, która umożliwi podjęcie skutecznej obrony przed skutkami ataku biologicznego.

SMALLPOX - HISTORICAL OR REAL THREAT

Andrzej Zieliński, Paweł Stefanoff

Presently there is no real possibility of natural re-emergence of smallpox virus, which was eradicated globally more than 25 years ago. During the last decade the possibility of use of smallpox virus as a biological weapon by a criminal organisation was emphasised. The re-emergence of smallpox virus would lead to unprecedented disaster. Theoretical models indicated that only extremely strict and enforced interventions could stop the spread of epidemic, but the assumptions of these models were unrealistic. Presently there are limited stocks of the first generation smallpox vaccine left in the world. This vaccine, as well as the second-generation vaccine are associated with multiple adverse events, including fatalities and may not be accepted by the society. Much safer vaccines are now being developed. Strategic plan of prophylactic vaccinations requires defining the groups to be immunised in the first place and whether immunisation should start before or after a first smallpox case will occur.

Piśmiennictwo

1. Chomiczewski K. Patogeny zwierzęce jako broń biologiczna. *Przegl Epidemiol* 2003; 57:355-61.
2. <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>
3. WHO Group of Consultants. Health Aspects of Chemical and Biological Weapons. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 1970.
4. Chomiczewski K. Zagrożenie bioterroryzmem. *Przegl Epidemiol* 2003;57:349-53.

5. Henderson DA, Inglesby TV, Bartlett JG i in. Smallpox as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. JAMA 1999; 281: 2127-37.
6. Kondrusik M, Hermanowska-Szpakowicz T. Wirus ospy prawdziwej jako broń biologiczna. Pol Merkurusz Lek 2003; 14: 150-2.
7. Eichner M, Dietz K. Transmission potential of smallpox: estimates based on detailed data from an outbreak. Am J Epidemiol. 2003; 158: 110-7.
8. Fenner F, Henderson DA, Arita I i in. Smallpox and its eradication. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 1988.
9. O'Toole T. Smallpox: An attack scenario. Emerg Infect Dis 1999; 5: 540-6.
10. Meltzer MI, Damon I, LeDuc JW, i in. Modeling potential responses to smallpox as a bioterrorist weapon. Emerg Infect Dis 2001; 7: 959-69.
11. Wyatt LS, Earl PL, Eller LA, Moss B. Highly attenuated smallpox vaccine protects mice with and without immune deficiencies against pathogenic vaccinia virus challenge. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 4590-5.