

O SINICÍCH, EPIDEMIOLOGICKÝCH STUDIÍCH A PITNÉ VODĚ

Petr Pumann

Státní zdravotní ústav, Šrobárova 48, Praha 10, 100 42, e-mail: ppumann@szu.cz

Souhrn: Epidemiologické studie, které zkoumají vztah onemocnění a opakovanou expozici lidí nízkým dávkám cyanotoxinů (nebo produktům sinic obecně) prostřednictvím pitné vody, místy ukazují na možnou příčinnou souvislost s výskytem sinic ve zdrojích pitné vody a negativním vlivem na dosud nenarozené děti nebo výskytem některých druhů nádorů (primární karcinom jater, kolorektální karcinom). Vzhledem k nízké kvalitě těchto studií však není možné jejich závěry dosud považovat za důkaz, že k takovému poškození zdraví při této expozici u člověka skutečně dochází.

Klíčová slova: sinice; cyanotoxiny; epidemiologické studie; pitná voda

Summary: Epidemiological studies, which explore influence of chronic exposition of people to low doses of cyanotoxins (or generally cyanobacterial products) via drinking water, point out possible causality between cyanobacteria in drinking water sources and perinatal outcomes or occurrence of some types of tumours (primary liver cancer, colorectal cancer). Nevertheless, because of low quality of these studies, such findings cannot be considered as evidence, that human health damage can really occur through this exposure.

Key words: cyanobacteria; cyanotoxins; epidemiological studies; drinking water

Úvod

Sinice prokazatelně produkují řadu látek, které mohou člověka usmrtit nebo vážně poškodit jeho zdraví [6]. Lze to vyvodit z otrav zvířat [14] i z různých laboratorních pokusů na zvířatech [2]. Jenže tyto testy, byť precizně provedené, lze vztáhnout na člověka jen omezeně. Testy s kontrolovaným dávkováním cyanotoxinů a sledování zdravotních následků není z etických důvodů možné na lidech provádět. Výjimkou jsou kožní testy [9, 13], které však jsou relevantní spíše z hlediska koupacích vod, jimiž se tento příspěvek zabývat nebude¹. Navíc míru, v jaké bývá lidské zdraví opravdu poškozováno, popř. kolik životů si cyanotoxiny vyžádaly, je velmi těžké odhadnout. Málokdy se totiž stane, že je člověk exponován takovým dávkám cyanotoxinů, aby z toho onemocněl nebo zemřel v krátké době po této expozici a bylo možno snadno označit sinice jako hlavní viníky (nebo alespoň jako hlavní podezřelé), jak tomu bylo např. při známé otravě pacientů podstupujících hemodialýzu v brazilském Caruaru [1], což však není vzhledem k cestě, jakou se cyanotoxiny dostaly do těla, klasický případ otravy z „pitné“ vody. Především u pitné vody jsou mnohem častěji lidé opakovaně exponováni nízkým dávkám cyanotoxinů, jejichž následky se mohou projevit po dlouhé době, jde-li o nádorové onemocnění. V takových případech je velmi obtížné „usvědčit“ pravého původce, zvláště když víme, že relevantní onemocnění mají multifaktoriální etiologii (na vzniku onemocnění se může podílet více faktorů nebo je nezbytná jejich kombinace). Při hledání důkazů může významně pomoci epidemiologie, i když ani ta většinou nemusí poskytnout definitivní důkaz – záleží na druhu a provedení studií a jejich výsledku.

Typy epidemiologických studií

V epidemiologických studiích se hledá vztah mezi expozicí a zdravotními následky. Existují různé typy „terénních“ epidemiologických studií, které se liší např. podle toho, zda je expozice zkoumána pro každého zahrnutého jedince či jen hromadně pro celou skupinu (tzv. „ekologické“ studie), podle toho zda studie se zabývá minulými (retrospektivní) nebo budoucími (prospektivní) událostmi nebo způsobem výběru kontrolních případů (osob bez zkoumaného onemocnění). Čím lépe je studie schopná definovat expozici (škodlivé látky) na úrovni jednotlivce, tím má vyšší vypovídací hodnotu. Proto mají ekologické studie nejnižší váhu a jejich výsledky by neměly být považovány za definitivní důkaz (pokud zde není dostatek dalších klinických nebo experimentálních podpůrných důkazů), ale za podnět k provedení náročnějších studií.

¹ Zájemce odkazují na dříve publikovaný článek věnovaný zdravotním rizikům z přírodních koupacích vod [12], který je součástí monotematického čísla časopisu Hygiena, které bylo celé věnované koupání a je volně dostupné na http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/voda/pdf/komplet_Hygiena_3_08.pdf.

Různé typy epidemiologických studií, které provedeny kvůli posouzení vlivu sinic na lidské zdraví, jsou shrnuty v jedné z kapitol [11] knihy *Cyanobacterial Harmful Algal Blooms: State of the Science and Research Needs*² [5].

Akutní otravy

Jak je zmíněno v úvodu, málokdy se stane, že pitná voda způsobí akutní otravu cyanotoxiny. Přesto jsou hlášeny hromadné otravy, za které pravděpodobně mohly sinice. Jedná se např. o výše zmíněnou otravu pacientů v Caruauru (kdy však pacienti vodu nepili, ale látky v ní obsažené se dostávaly hemodialýzou přímo do krve) [1] nebo další případ zdravotních problémů při hemodialýze, který se stal v roce 1974 [4]. V Brazílii u populace zásobované vodou z přehrady Itaparica došlo v roce 1988 k onemocnění 2000 lidí gastroenteritidou, z nichž 88 zemřelo. Jako příčina onemocnění byly označeny sinice v surové vodě [17]. Pro přehled akutních otrav způsobených sinicemi v pitné vodě odkazujeme např. na klasickou souhrnnou publikaci WHO [7].

Nízká porodní hmotnost, předčasné porody, vrozené vady

Pilloto et al [10] publikovali ekologickou studii z Austrálie, kdy údaje z databáze o výskytu sinic ve zdrojích pro úpravu pitné vody dávali do souvislosti s výskytem nízké (<2,5kg) a velmi nízké (<1,5kg) porodní hmotnosti, předčasnými porody (v 36 týdnu nebo dříve) a výskytem vrozených vad. Bylo zjištěno statisticky významné zvýšení výskytu dětí s velmi nízkou porodní hmotností u matek, v jejichž zdroji se po celou dobu prvního trimestru vyskytovaly sinice v takové míře, že byl vyhlášen jeden ze tří stupňů varování. Dále byl nalezen statisticky zvýšený výskyt vrozených vad dětí matek, u jejichž vodního zdroje byl během prvního trimestru nejvyšší průměrný stupeň varování. Srovnávací skupinu tvořily v obou případech matky, u jejichž vodního zdroje nebylo zaznamenáno žádné překročení limitní hodnoty pro sinice v surové vodě. V obou případech však bylo odds ratio (OR)³ jen poměrně nízké. V prvním případě 1,42 (95% CI 1,00-2,02), ve druhém 2,03 (95% CI 1,37 – 3,01). Navíc stejná skupina matek, u jejichž dětí byl zjištěn statisticky významný výskyt vrozených vad, měla u svých dětí statisticky významně snížený výskyt nízké porodní hmotnosti (OR 0,65 (95% CI 0,46-0,91)) a předčasného porodu (OR 0,53 (95% CI 0,37-0,77)). Toto zjištění by mohlo svědčit (pokud bychom nekriticky věřili v to, že statisticky významné nepochybně znamená příčinnou souvislost), že pokud budou nastávající matky pít vodu upravenou ze zdroje postiženého sinicemi, sníží tak pravděpodobnost, že jejich miminko bude nedonošené a že zvýší pravděpodobnost, že bude buclatější (nebo spíš, že nebudou mít nedochůdce). V to samozřejmě nevěřili ani autoři této studie a v diskuzi sami uvádějí, že studie přináší k hypotéze o negativním vlivu sinic na dosud nenarozené děti malou podporu. Navíc ve studii nebyly kontrolovány žádné jiné faktory, které víme, že to mohou způsobovat – např. kouření. Zohledněn nemohl být ani vliv úpravy vody.

Primární karcinom jater

Některé oblasti Číny jsou známé vysokým výskytem primární rakoviny jater. Yu, 1995 [18] shrnuje výsledky šesti epidemiologických studií, ve kterých byla zpracována data pocházející především ze sedmdesátých a počátku osmdesátých let 20. století. Incidence primárního karcinomu jater (případně mortality) u obyvatel zásobovaných z různých povrchových zdrojů (rybníky, řeky, příkopy⁴), ve srovnání s populací zásobovanou ze studní, byla výrazně vyšší a pohybovala se v desítkách případů na 100 000 obyvatel a někdy i více než 100, zatímco u studní byla vždy nižší než 20 případů na 100 000 obyvatel.

² Tato publikace vznikla jako výstup konference International Symposium on Cyanobacterial Harmful Algal Blooms, která se konala 6.–10.9.2005 v Durhamu (USA). Plné texty jsou volně dostupné na adrese http://www.epa.gov/cyano_habs_symposium/monograph.html.

³ K vysvětlení termínu odds ratio (OR) čili poměr šancí je nejdřív nutno definovat pojem šance. To je poměr pravděpodobnosti, že člověk ve zkoumané skupině onemocní nastane ku pravděpodobnosti, že ne onemocní. OR je pak poměr šancí u populace vystavené rizikovému faktoru ku šanci u populace, která rizikovému faktoru vystavená není. U vzácných onemocnění se hodnota OR blíží relativnímu riziku (viz vysvětlení v samostatné poznámce pod čarou).

⁴ Nejsem si jistý, co si přesně představit, pokud je jako zdroj vody uváděn anglický termín „ditch water“. Domnívám se, že se jedná umělý příkop nebo kanál, v němž se hromadí voda.

Další publikované studie z Číny jsou „vyššího“ typu než výše uvedená ekologická studie. Bohužel jsou v čínštině, tak bylo nutné využít souhrn uvedený v dokumentu Mezinárodní agentury pro výzkum rakoviny [8]. Jednalo se o jednu kohortovou studii a 10 studií případů a kontrol. Výsledky podávají podobný obraz jako předchozí ekologická studie, tedy výrazně vyšší incidenci (či jiné epidemiologické charakteristiky) u lidí, kteří jako svůj zdroj využívají povrchovou vodu ve srovnání s vodou ze studní.

Ekologická studie dávající do souvislosti povrchový zdroj pitné vody a výskyt primárního karcinomu jater byla provedena také na Floridě (USA) za období 1981 – 1998 [3]. Autoři zjistili statisticky významný rozdíl v incidenci⁵ tohoto karcinomu u obyvatel žijících v oblastech zásobovaných z povrchového zdroje (ročně 1,15 případů na 100 000 obyvatel) ve srovnání s populací žijící v těsném sousedství těchto oblastí, ale již zásobovanou z podzemního zdroje (ročně 0,8 případů na 100 000 obyvatel). Jak je vidět, tento rozdíl však nebyl nijak dramatický. Navíc byla míra incidence u obyvatel žijících v oblastech zásobovaných z povrchového zdroje pod průměrem za celý stát Florida (1,41) a nižší než v náhodně vybraných oblastech zásobovaných pitnou vodou z podzemních zdrojů.

Poslední studie (rovněž ekologického typu), která se zabývala výskytem karcinomu jater v závislosti na zdroji, byla provedena v Srbsku [16]. V některých regionech Centrálního Srbska byla doložena zvýšená incidence primárního karcinomu jater. Při podrobnějším šetření dat z let 1980 – 1990 a 2000 – 2002 se zjistilo, že nejvyšší nálezy jsou z oblastí, které jsou zásobovány z povrchových zdrojů, u nichž dochází k výskytu vodních květů sinic. Zvláště ve druhém sledovaném období byla míra incidence významně vyšší (34,7 případů ročně na 100 000 obyvatel) než ve zbytku Centrálního Srbska (13,6) nebo ve Vojvodině (5,2), což je severní části Srbska, kde je obyvatelstvo zásobováno pitnou vodou z kvalitních podzemních zdrojů. Rozdíly, i když ne tak výrazné jako v letech 2000 – 2002, byly patrné i v prvním zkoumaném období. Autoři se navíc domnívají, že na rozdíl od Číny, ale i zbytku Evropy, není v Srbsku tolik dalších rizikových faktorů pro vznik primárního karcinomu jater (nižší výskyt chronického onemocnění jater, cirhózy, hepatitidy B a C a spotřeby alkoholu; o dalším rizikovém faktoru – aflatoxinech v potravě nejsou ze Srbska potřebné údaje) a že je pravděpodobné, že microcystin zde vystupuje nejen jako promotor karcinogeneze, ale také jako karcinogen (tedy látka, která má sama potenciál rakovinu vyvolat). V dalším článku přináší obdobný autorský kolektiv pro toto tvrzení i informace o možném biologickém mechanismu tohoto jevu [15].

Kolorektální karcinom

Souvislost výskytu kolorektálního karcinomu z let 1977 až 1996 a zdroje pitné vody, včetně jejího zatížení microcystiny, byla zkoumána v čínském městě Haining [19]. Tato studie byla opět „vyššího typu“ než zmíněné ekologické práce. Jednalo se o retrospektivní studii kohortovou (408 případů kolorektálního karcinomu), ale ne u všech případů byla zjišťována skutečná (či zpětně odhadovaná) expozice, protože od každého typu zásobování vodou byla vybrána 2 nebo 3 místa (celkem 10 míst), kde byla pak voda vyšetřována na obsah microcystinů. Relativní riziko⁶ pro onemocnění tímto druhem karcinomu bylo statisticky významné u obyvatel, kteří pili vodovodní vodu (1,88), vodu z řek (7,94) a rybníků (7,7) ve srovnání s vodou ze studní. Byla nalezena i závislost na koncentraci microcystinu ve vodě, i když ta nebyla zjišťována průběžně, ale až v roce 1997. Samozřejmě je nutné na údaj o expozici a tím i na zjištěný vztah nahlížet opatrně, i když Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny ho považuje za dostatečně reprezentativní a nepředpokládá, že by se nálezy microcystinu v letech 1977 – 1996 diametrálně lišily od nálezů z roku 1997 [8].

Závěr

Zatím dostupné epidemiologické studie nám nedávají odpověď na otázku, zda pitná voda s nízkým obsahem cyanotoxinů může u člověka způsobit onemocnění, popř. jak velké je toto riziko. Většina

⁵ Incidence je podíl počtu nově hlášených nemocných jedinců za dané časové období a počtu všech jedinců ve sledované populaci.

⁶ Relativní riziko udává, kolikrát je vyšší pravděpodobnost onemocnění mezi osobami vystavenými zkoumanému rizikovému faktoru ve srovnání s osobami, které tomuto rizikovému faktoru vystavené nejsou. V tomto případě to byly osoby zásobované ze studní.

studií je pouze ekologického typu a nesleduje expozici cyanotoxinů, ani působení jiných, souběžně působících rizikových faktorů. Studie kohortové a případů-kontrol, které mívají větší vypovídací schopnost, byly (až na jednu srbskou výjimku) publikovány v čínštině a v angličtině je k dispozici pouze krátký souhrn, který neumožňuje posoudit kvalitu studií. Nicméně i z těchto studií je většinou zřejmé, že přesná expozice cyanotoxinům nebyla vůbec sledována nebo jen odhadnuta na základě vyšetření několika vybraných zdrojů a že jiné rizikové známé rizikové faktory byly hodnoceny jen omezeně.

To, že výsledkem epidemiologické studie je statisticky významná závislost, ještě neznamená, že mezi uvedenými jevy, existuje příčinná souvislost. Výše shrnuté epidemiologické většinou neukazují na zvýšený počet nádorů způsobených vlivem microcystinu (nebo sinic), ale obecně vlivem pití vody z povrchového zdroje, kde se vedle cyanotoxinů může uplatnit vliv celé řady dalších složek vody, např. huminových látek či vedlejších produktů dezinfekce (je-li voda dezinfikována), ale možná i infekčních agens. Může jít také o souběh studovaného jevu a onemocnění, které však může mít jinou příčinu. Naproti tomu, že některé studie neprokáží nějaký vztah, ještě to neznamená, že žádný vztah mezi zkoumanou příčinou a onemocněním neexistuje. Může být však slabý, takže by k jeho prokázání musel být zvolen větší počet lidí, nebo může být zastíněn různými matoucími faktory (confounders), které nejsou v ekologických studiích sledovány a hodnoceny.

To, že uvedené studie ukazují na možnou souvislost microcystinů a výskytu některých druhů rakoviny, je určitě podnětem pro provádění dalších studií s lepším designem, ale není je v současné době možné považovat za definitivní důkaz jejich karcinogenního účinku na člověka. To bylo také zohledněno v závěru Mezinárodní agentury pro výzkum rakoviny (z roku 2006), která microcystin-LR zařadila do skupiny 2B, tedy možných karcinogenů pro člověka. Navíc to učinila především na základě studií na zvířatech. Z oblasti, která se považuje za nejprůkaznější (lidské epidemiologické studie), důkaz zatím chybí.

Poděkování

Děkuji Františkovi Kožíškovi za přečtení textu a cenné připomínky.

Literatura

1. CARMICHAEL WW, AZEVEDO SM, AN JS, MOLICA RJ, JOCHIMSEN EM, LAU S, RINEHART KL, SHAW GR, EAGLESHAM GK. Human fatalities from cyanobacteria: chemical and biological evidence for cyanotoxins. *Environ Health Perspect.* 2001 Jul;109(7):663-8.
2. FALCONER IR. Health effects associated with controlled exposures to cyanobacterial toxins. *Adv Exp Med Biol.* 2008;619:609-614.
3. FLEMING L, E, RIVERO C, BURNS J, WILLIAMS C, BEAN JA, SHEA KA, STINN J. Blue green algal cyanobacterial toxins surface drinking water and liver cancer in Florida. *Harmful Algae* 2002(1): 157-168.
4. HINDMAN SH, FAVERO MS, CARSON LA, PETERSEN NJ, SCHONBERGER LB, SOLANO JT. Pyrogenic reactions during haemodialysis caused by extramural endotoxin. *Lancet.* 1975 Oct 18;2(7938):732-4.
5. HUDNELL HK. (Ed.). Cyanobacterial Harmful Algal Blooms: State of the Science and Research Needs Series: Advances in Experimental Medicine and Biology 2008, Vol. 619: 950 p.
6. HUMPAGE A. Toxin types, toxicokinetics and toxicodynamics. *Adv Exp Med Biol.* 2008;619:383-416.
7. CHORUS I, BARTRAM J. Toxic Cyanobacteria in Water. E&FN Spon; 1999.
8. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.. Ingested Nitrate and Nitrite and Cyanobacterial Peptide Toxins. Volume 94 (2010). 448 p. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol94/>.
9. PILOTTO L, HOBSON P, BURCH MD, RANMUTHUGALA G, ATTEWELL R, WEIGHTMAN W. Acute skin irritant effects of cyanobacteria (blue-green algae) in healthy volunteers. *Aust N Z J Public Health.* 2004 Jun;28(3):220-4.
10. PILOTTO LS, KLIEWER EV, DAVIES RD, BURCH MD, ATTEWELL RG. Cyanobacterial (blue-green algae) contamination in drinking water and perinatal outcomes. *Aust N Z J Public Health.* 1999 Apr;23(2):154-8.
11. PILOTTO LS. Epidemiology of cyanobacteria and their toxins. *Adv Exp Med Biol.* 2008;619:639-49.
12. PUMANN P., KOŽIŠEK F., CHLUPÁČOVÁ M. Zdravotní a hygienická rizika z přírodních koupacích vod. *Hygiena* 2008, 53(3): 102-107.
13. STEWART I, ROBERTSON IM, WEBB PM, SCHLUTER PJ, SHAW GR. Cutaneous hypersensitivity reactions to freshwater cyanobacteria – human volunteer studies. *BMC Dermatology* 2006, 6:6 doi:10.1186/1471-5945-6-6.

14. STEWART I., SEAWRIGHT AA., SHAW GR. Cyanobacterial poisoning in livestock, wild mammals and birds - an overview. *Adv Exp Med Biol.* 2008;619:615-640.
15. SVIRCEV Z, BALTIC V, GANTAR M, JUKOVIĆ M, STOJANOVIĆ D, BALTIC M. Molecular aspects of microcystin-induced hepatotoxicity and hepatocarcinogenesis. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2010;28(1):39-59.
16. SVIRCEV Z, KRSTIC S, MILADINOV-MIKOV M, BALTIC V, VIDOVIC M. Freshwater cyanobacterial blooms and primary liver cancer epidemiological studies in Serbia. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2009 Jan;27(1):36-55.
17. TEIXEIRA MDA G, COSTA MDA C, DE CARVALHO VL, PEREIRA MDOS S, HAGE E. Gastroenteritis epidemic in the area of the Itaparica Dam, Bahia, Brazil. *Bull Pan Am Health Organ.* 1993;27(3):244-53.
18. YU SJ. Primary prevention of hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1995 10:674–682.
19. ZHOU L, YU H, CHEN K. Relationship Between Microcystin in Drinking Water and Colorectal Cancer. *Biomed Environ Sci.* 2002 Jun;15(2):166-71.