

Aktualizace poznatků o infekci lidí virem ptačí chřipky A (H5N1) (Update on Avian Influenza A (H5N1) Virus Infection in Humans)

Zpráva Komise konsultantů pro infekci lidí virem ptačí chřipky A (H5N1) na druhém konsultačním dnu SZO, 19.-21. března 2007, v Antaly, Turecko
N Engl J Med, Vol. 358, 2008, č. 3, s. 261-73
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Plesník

Nebývalá epizootie ptačí chřipky, vyvolaná mezi ptáky virem A (H5N1), nadále vede také k onemocnění lidí, provázeném vysokou úmrtností a hrozbou vzniku pandemie. Tato zpráva aktualizuje poznatky obsažené ve Zprávě z roku 2005 a zahrnuje informace čerstvě publikované, nebo přednesené na Konsultaci SZO o klinických aspektech infekce lidí virem ptačí chřipky A (H5N1).

Ekologie viru

Vysoce patogenní viry ptačí chřipky A (H5N1) jsou rozšířeny mezi drůbeží v řadě oblastí Asie, Afriky a asi i Středního Východu. Mimořádně patogenní H5 hemaglutinin ptačí chřipky se postupně vyvinul a dále rozvíjí v podobě fylogeneticky odlišných typů (clades) a podtypů, cirkulujících v jednotlivých geografických oblastech. Typy v podstatě korelují s antigenními odlišnostmi, na které je nutno pamatovat při výběru kandidátních kmenů pro přípravu H5N1 vakcín.

Viry chřipky A (H5N1), které infikují také lidi, pochází vždy od ptáků a odpovídají kmenům, které v dané lokalitě cirkulují mezi drůbeží a divokými ptáky. Viry ptačí chřipky se mohou udržovat, pomnožovat a šířit v chovech drůbeže. Stěhovaví ptáci mohou zavlékat viry A (H5N1) do nových oblastí, ale jejich úloha jako ekologického rezervoáru infekce je nejasná. Šíření virů chřipky A (H5N1), jak se zdá, především souvisí s přesuny drůbeže a drůbežích produktů. Než poslední epizootie, vyvolávané virem typu 2.2 v subsaharské Africe, Egyptě a v Evropě, mohou signalizovat import viru divoce žijícími ptáky. Riziko introdukce virů chřipky A (H5N1) do Severní Ameriky ptáky migrujícími přes Aljašku se jeví malým.

Epidemiologie infekce lidí

Incidence a demografické charakteristiky

Přes velmi častou expozici lidí drůbeží, která je infikovaná virem ptačí chřipky A (H5N1), jsou onemocnění jimi vyvolaná u lidí stále ojedinělá. Od května 2005 stoupl počet jak postižených států, tak potvrzených případů infekce lidí virem chřipky A (H5N1). Do 14. 12. 2007 činil 340 případů, z části následkem šíření virů typu 2.2 přes Eurasii do Afriky.

Medián věku pacientů, infikovaných virem ptačí chřipky A (H5N1), je zhruba 18 let, při čemž 90 % pacientů má 40 a méně let, podíl starších osob je podstatně menší. Celková úmrtnost nemocných je 61 %. Nejvyšší je ve věkové skupině 10-19 let, nejnižší je u osob ve věku 50ti a více let. Není jasné, zda se na výrazně nižší frekvenci nákazy a malé úmrtnosti starších dospělých podílí preexistující imunita, odlišná intenzita expozice, nebo jiné faktory. Většina pacientů s chřipkou A (H5N1) byla před onemocněním zdravá. Ze šesti postižených těhotných žen čtyři zemřely a zbylé dvě spontánně potratily.

Vyšší počet onemocnění lidí chřipkou A (H5N1) byl pozorován během chladnějších měsíců v souvislosti s častějšími epizootiemi u drůbeže. Protože se však toto onemocnění objevuje u lidí během celého roku, musí lékaři na ně pomyslet kdykoli, zvláště pak tam, kde

probíhají epizootie chřipky A (H5N1) mezi ptáky. Dosud nebyly zjištěny případy této chřipky u osob, které na krátkou dobu navštívily oblasti postižené epizootiemi mezi drůbeží nebo mezi divoce žijícími ptáky. Přesto by lékaři měli pamatovat na možnost infekce u cestujících, kteří přišli do styku s drůbeží.

Sledování případů chřipky A (H5N1) je zaměřeno na těžce nemocné pacienty, objevují se však i lehčí onemocnění dětí, bez postižení plic. Nevelké sérologické přehledy chřipkových protilátek, uskutečněné v roce 2003 u vesničanů, žijících s drůbeží pod jednou střechou, u zaměstnanců na trzích drůbeže a u zdravotníků, naznačují, že asymptomatická nebo abortivní forma infekce lidí chřipkou A (H5N1) je ojedinělá.

Přenos

K infekci lidí dochází hlavně přenosem viru H5N1 od ptáků, byť přesná cesta přenosu a uchycení viru v respiračním traktu není zcela objasněno. Nejčastěji nalézaným rizikovým faktorem je manipulace s nemocnou, nebo s uhynulou drůbeží, týden před začátkem nemoci. Většina pacientů se infikovala od drůbeže chované v domě, nebo při něm. Mezi potenciálně rizikové činnosti patří porážka nemocné drůbeže, nebo její škulání a příprava ke konzumaci. Dále hraní si s nemocnou drůbeží, nebo péče o ní, příprava zdánlivě zdravých zvířat na souboje kohoutů nebo kachen, také konzumace syrové, nebo tepelně nedostatečně opracované drůbeže a drůbežích výrobků. V jednom případě došlo k několika onemocněním osob, které škulaly peří uhynulé divoké labutě.

Virus chřipky A (H5N1) může také infikovat různé savce, včetně koček a psů. Až dodnes nedošlo od nich k přenosu viru na člověka, ale každé infikované zvíře teoreticky představuje možnost přenosu a začátek adaptace viru na hostitele mezi savci.

Skupinky (klastry) nejméně dvou epidemiologicky souvisejících onemocnění lidí chřipkou A (H5N1) byly zjištěny v 10 státech a podílí se asi na čtvrtině všech onemocnění lidí. Většinou skupinku tvořily dvě nebo tři osoby, v největší bylo 8 osob. Více než 90 % skupinek vzniklo mezi pokrevními členy rodiny, což naznačuje možnou geneticky podmíněnou vnímavost, i když jeden statistický model ukázal, že může jít o pouhou náhodu. Většina osob měla asi společný zdroj nákazy při styku s drůbeží. Byly však i vzácné případy ojedinělého mezilidského přenosu viru při úzkém, nechráněném kontaktu s těžce nemocným pacientem. Ve skupině osmi infikovaných došlo asi k přenosu od index case na šest pokrevních členů rodiny a jedno dalšího příslušníka rodiny. Za potenciálně nakažlivé je nutné považovat mimo respiračních sekretů všechny tělesné tekutiny, včetně stolice.

Asi u čtvrtiny či více nemocných chřipkou A (H5N1) je zdroj nákazy neznámý, možná je nákaza získaná ze zevního prostředí. Pro některé pacienty byla jediným zjištěným rizikem nákazy návštěva tržiště s živou drůbeží. Možné cesty přenosu představuje kontakt s kontaminovanými odpady nebo s hnojivy obsahujícími drůbeží trus, s následnou autoinokulací viru do respiračního traktu, nebo inhalace aerosolu infekčního trusu. Není známo, zda může dojít k nákaze dostane-li se virus chřipky A (H5N1) do zažívacího traktu lidí. U některých pacientů předcházely respiračním potížím průjem a virus byl prokázán ve stolici. Možnost nákazy tímto virem cestou gastrointestinálního traktu se předpokládá u jiných savců. Konzumace pitné vody a řádně tepelně opracované potravy se nepovažuje za rizikovou, ovšem polknutí virem kontaminovaných produktů, koupání či plavání ve vodě virem kontaminované, může být rizikové.

Inkubační doba

Po styku s infikovanou drůbeží obvykle bývá inkubační doba 7 i méně dnů, ve většině případů dva až pět dnů. Ve skupinkách (klastrech), při nichž nejspíš došlo k omezenému mezilidskému přenosu viru, činila inkubace asi 3-5 dnů, v jedné skupince byla odhadnuta na 8-9 dnů.

Patogeneze

Virové faktory

Faktory (vlastnosti) viru a hostitele, které určují výběr hostitele a manifestaci nemoci, jsou známy jen částečně. Předpokládá se, že hlavní příčinou, která brání virům ptačí chřipky, včetně viru A (H5N1) snadněji infikovat lidi, je jejich přednostní vazba na α 2,3 receptory kyseliny sialové ptačích buněk. Některé kmeny viru chřipky A (H5N1) izolované od lidí mají mutace, které jim umožňují vazbu jak na α 2,3-, tak na α 2,6 receptory kyseliny sialové. Tyto mutace však asi nestačí k efektivnějšímu přenosu viru mezi lidmi. Dosud nebyl zjištěn přenos virů chřipky A (H5N1), nebo jen velmi omezený přenos mezi fretkami a prasaty. Přeskupení (reassortment) genetického materiálu mezi virem chřipky A (H5N1) a virem chřipky A (H3N2) nevedlo k přenosu mezi fretkami. Ke vzniku potenciálního pandemického kmene chřipkového viru A (H5N1) je asi zapotřebí změn více genomu viru.

Všechny novější viry chřipky A (H5N1) mají na spojovacím peptidu HA1-HA2 polybazickou skupinu aminokyselin, která je charakteristická pro vysoce patogenní viry ptačí chřipky. Variace této skupiny v různých oblastech světa nejsou spojeny se změnou virulence viru pro lidi. Změny aminokyselin v bazickém proteinu 2 polymerázy (PB2) souvisí s adaptací viru na savce, jeho virulencí pro myši a s replikací při teplotách v horních cestách dýchacích. Tyto mutace však nekorelují s pozorovanými rozdíly letality u pacientů s touto chřipkou.

Replikace viru

Hlavní patologický proces vedoucí ke smrti je fulminantní virová pneumonie. Cílové buňky replikace chřipkového viru A (H5N1) představují sklípkové pneumocyty typu 2 a makrofágy. Buňky průdušinek a sklípků, na rozdíl o sliznice průdušnice, nebo horních cest dýchacích, nesou α 2,3 vazné receptory kyseliny sialové. Avšak viry chřipky A (H5N1) se replikují také tkáňových kulturách horního respiračního traktu; v sekčním materiálu lze virus prokázat ve sliznici průdušek a vysoké titry viru jsou ve vzorcích aspirátu z nosohltanu a průdušek infikovaných osob. Tyto nálezy naznačují, že infekce může začít v horní i dolní části respiračním traktu, i když ta může být místem mnohem úspěšnější replikace.

Nečetná data ukazují, že u pacientů s chřipkou A (H5N1) lze prokázat virovou RNA v dýchacích cestách až tři týdny, asi proto, že preexistující imunita byla velice slabá a virus unikl imunitní reakci. Jeden zemřelý pacient, léčený antivirotyky spolu s kortikosteroidy; měl ještě ve 27. dnu nemoci ve vzorku trachey antigen a RNA chřipkového viru. U smrtelně nemocných pacientů bývá množství viru v hrdle vyšší a virová RNA je v plasmě zjištěna častěji, než u pacientů kteří neumřeli. To naznačuje, že intenzita replikace viru má vliv na průběh infekce. Zprávy o nálezů infekčního viru v krvi, v likvoru, nebo ve vnitřnostech některých smrtelně nemocných pacientů ukazují, že podobně jako u ptáků a některých savců i v těle některých lidí dochází k rozsevu infekce.

Smrtelný průběh chřipky A (H5N1) u těhotné ženy, léčené kortikosteroidy, byl provázen proniknutím viru do mozku, placenty a plodu. Infekční virus a virová RNA byla prokázána ve stolici a střevech, což naznačuje, že virus se někdy replikuje v zažívacím traktu.

Nálezy patologů

Podle pitevních nálezů u několika zemřelých na infekci virem chřipky A (H5N1) dominovalo difusní poškození alveolů s tvorbou hyalinních membrán, s ostrůvky intersticiálních lymfoplasmocytových infiltrátů, bronchiolitida se šupinatou metaplasíí a otok plic s různě intenzivní krvácivostí. U pacientů, kteří zemřeli během dvou týdnů od začátku nemoci bylo zjištěno akutní exudativní, difúzní poškození alveolů s přítomností makrofágů, neutrofilů a aktivovaných lymfocytů. V popředí nálezů byla apoptóza buněk

alveolů a infiltrace leukocyty. Ve slezině, lymfatických uzlinách a mandlích byl nižší počet lymfocytů. Hyperplazie histiocytů a reaktivní hemofagocytóza byly asi projevy reakce cytokinů hostitele a virové infekce. Pozorovány byly také edémy a degenerace myocytů srdce a rozsáhlá akutní nekróza ledvinných kanálků.

Reakce hostitele

U pacientů s infekcí virem chřipky A (H5N1), zejména při smrtelném průběhu infekce, byly v plasmě vyšší hladiny makrofágů a neutrofilů vábených chemokiny, prozánětlivých i protizánětlivých cytokinů (interleukin-6, interleukin-10 a interferon- γ), než u pacientů s obvyklým obrazem chřipky. Hladiny cytokinů a chemokinů v plasmě pozitivně korelovaly s množstvím virových částic v hrtanu, což napovídá, že tyto reakce souvisí s intenzivnější replikací viru. Pokusy in vitro s primárními lidskými makrofágy a pneumocyty plic ukázaly na rozdíl od jiných virů lidské chřipky dysregulaci různých cytokinů virem A (H5N1). To naznačuje, že vysoká virová replikace má za následek vysoké hladiny cytokinů v plasmě.

Průběh nemoci

V současnosti se onemocnění působené virem chřipky A(H5N1) typicky manifestuje v podobě těžké pneumonie, která často rychle přechází do syndromu akutního respiračního selhávání (ARDS). Doba od začátku nemoci do vzniku ARDS (medián 4 dny), nebo do úmrtí (medián 9-10 dnů), se od roku 2003 do konce roku 2006 nezměnila.

Klinické a laboratorní nálezy při hospitalizaci pacientů s chřipkou A (H5N1)

Proměnná	Vietnam, Thajsko, Kambodža 2004-5	Indonésie 2005-6	Čína 2005-6	Egypt 2006-7	Turecko, Ázerbajdžán 2006
Věk: medián rozpětí	14—22 2-58	18,5 1,5-45,0	30 12-41	12,5 1-75	10-16,5 5-20
Sex: celkem/muži (%)	41/19 (46)	54/33 (61)	8/3 (38)	38/12 (32)	16/9 (56)
Styk s drůbeží během 2 týdnů před nemocí: celkem/styk (%)	36/31 (86)	54/41 (76)	8/8 (100)	38/31 (82)	8/8 (100)
Dny od začátku nemoci do hospitalizace: medián rozpětí	6-8 3-8	5 1-14	6 3-11	3 0-14	5-6 1-12
Příznaky nemoci celkem/příznak (%)					
Horečka	41/41 (100)	54/54 (100)	8/8 (100)	38/34 (89)	16/15 (94)
Dušnost	37/33 (89)	54/51 (94)	8/4 (50)	38/14 (37)	16/7 (44)
Kašel	41/40 (98)	54/50 (93)	8/7 (88)	38/27 (71)	15/12 (80)
Pneumonie	41/41 (100)	54/54 (100)	8/8 (100)	38/23 (61)	16/14 (88)
Rýma	27/9 (33)	N	N	N	14/2 (14)
Bolest v krku	41/13 (32)	N	N	38/26 (68)	16/14 (88)
Zvracení	31/5 (16)	54/6 (11)	N	37/3 (8)	7/0 (0)
Průjem	31/16 (52)	54/6 (11)	N	37/2 (5)	14/4 (29)
Bolesti hlavy	14/5 (36)	54/7 (13)	N	38/19 (50)	15/7 (47)
Bolesti svalů	37/11 (30)	54/7 (13)	N	38/17 (45)	15/4 (27)
Leukopenie	22/17 (77)	49/41 (84)	N	37/10 (27)	15/11 (73)
Lymfopenie	24/16 (67)	29/16 (55)	N	25/4 (16)	13/7 (54)
Trombocytopenie	24/13 (54)	45/29 (64)	N	26/8 (31)	13/9 (69)
Zvýšené hladiny transamináz	28/20 (71)	N	N	27/15 (56)	8/6 (75)
Úmrtí (počet/zemřelých (%))	41/32 (78)	54/41 (76)	8/7 (88)	38/15 (39)	16/9 (56)
Doba od začátku nemoci do úmrtí: medián rozpětí	8-12 4-30	9 5-19	9 8-19	11,5 6-32	10-13 9-17

Horečnatá onemocnění horních cest dýchacích, ale bez pneumonie, byla mezi dětmi hlášena od roku 2005 častěji. Příznivější průběh těchto nemocí mohlo ovlivnit včasné vyhledání lékařské pomoci a podávání antivirotik. Od roku 2005 bylo také hlášeno méně případů s gastrointestinálními symptomy, což je možná projevem rozdílů mezi infekcí navozenou kmeny různých typů viru chřipky A (H5N1). Častá bývá leukopenie, lymfopenie, lehká až střední trombocytopenie, i zvýšené hladiny aminotransferáz, netýká se to ale všech pacientů. Lymfopenie a zvýšené hladiny laktát dehydrogenázy již při příjmu nemocného jsou signály špatné prognózy. Mezi další hlášené abnormality patří vyšší hladiny kreatin fosfokinázy, hypoalbuminemie, zvýšené hladiny D-dimerů a projevy roztroušené intravaskulární koagulopatie.

Nespecifický klinický obraz chřipky A (H5N1) je častou příčinou mylné diagnózy u později prokázané infekce. Ve skutečnosti bylo na tuto diagnózu pomýšleno jen u malého počtu nemocných. Lékař by měl pamatovat na infekci virem chřipky A (H5N1) při diagnostické rozvaze u pacientů, kteří mají v anamnéze epidemiologické faktory rizika a neobvyklý průběh nemoci, zejména rychle progredující pneumonii.

Laboratorní diagnostika

Nejlepší metodou průkazu začínající chřipky A (H5N1) je detekce virové RNA pomocí konvenční polymerázové řetězové reakce (PCR), nebo PCR s využitím reverzní transkriptázy (RT-PCR). Výsledek je k dispozici za 4-6 hodin, materiál je možné vyšetřovat za obvyklých bezpečnostních kautel (biosafety level 2). Genetická proměnlivost virů chřipky A (H5N1) však poměrně často vyžaduje aktualizaci primerů a fragmentů viru (probes). Proto je nezbytné získávat čerstvě izolované kmeny viru A (H5N1).

Protože v hrdle bývá větší množství viru chřipky než v nose, dává lepší výsledky vyšetření výtěru z krku než z nosu. Avšak výtěry z nosu jsou také vhodné k záchytu lidských kmenů virů chřipky, proto se doporučuje odběr materiálu z hrdla i z nosu. Aspirovaný sekret z trachey je pro vyšetření vhodnější než materiál z dolních cest dýchacích, protože obsahuje virus ve vyšších titrech. Negativní nálezy v jediném vzorku respiračních sekretů nijak nevylučují chřipkovou infekci, doporučují se opakované odběry materiálu z různých míst dýchacích cest. Podávání antivirotik před odběrem může ztížit průkaz viru. Nález virové RNA viru chřipky A (H5N1) ve stolici, nebo v krvi, může mít prognostický význam, ale má menší diagnostickou citlivost než nález virové RNA v materiálu z dýchacích cest.

Komerčně nabízené expresní testy k průkazu antigenu viru chřipky jsou pro detekci viru A (H5N1) málo vhodné, nerozlišují lidské a ptačí subtypy viru chřipky A. K získání pozitivního výsledku potřebují tyto testy 1000x vyšší titr viru než kultivační metody.

Nález anti-H5 protilátek je pro epidemiologické šetření velmi významný a může přispět k retrospektivnímu potvrzení diagnózy. Sérokonverze se obvykle objeví za 2-3 týdny po začátku infekce. Nejspolehlivější metodou průkazu protilátek proti ptačím virům jsou mikroneutralizační testy, jsou však laboratorně náročné, mohou být prováděny v laboratořích 3. stupně biobezpečnosti a vyžadují příslušné kmeny virů chřipky A (H5N1). Za pozitivní výsledek testu se považuje čtyř- a vícenásobný vzestup titru protilátek ve vzorku odebraném v pozdější fázi nemoci, proti hodnotě nalezené ve vzorku z počáteční fáze nemoci, nebo titr protilátek 1:80 a vyšší ve vzorku rekonvalescenta. Vyšetření neutralizačními testy i na pracovištích s 2. stupněm biobezpečnosti umožňuje použití modifikovaného, nepatogenního chřipkového viru A (H5N1), získaného reverzní genetickou technikou, nebo použití lentiviru s navázaným H5 hemaglutininem. Slibné se zdají pokusy s hemaglutinačně-inhibičními testy na koňských erythrocytech, ale metodika vyžaduje ověření.

Terapie

Antivirové přípravky

Cirkulující kmeny viru chřipky A (H5N1) nemají stejnou citlivost na současná antivirovika. Kmeny typu 1 a většina kmenů typu 2 z Indonésie je zcela rezistentních na inhibitory M2 (amantadin aj.), zatímco kmeny subtypů typu 2, kolující v jiných oblastech Eurasie a Afriky, jsou na ně obvykle citlivé. Při in vitro srovnání s viry chřipky A (H5N1) z roku 1997, nebo s viry chřipky A (H1N1), vykazují kmeny typu 1 zpravidla větší citlivost na oseltamivir, ale některé rychle se replikující kmeny vyžadují podle zvířecích modelů vyšší dávky oseltamiviru, nebo jeho delší podávání, či obojí. Kmeny typu 1 se zdají být 15-30x citlivější na oseltamivir než kmeny typu 2 z Indonésie a Turecka. Během podávání oseltamiviru může být vznik vysoce rezistentních variant viru s mutací H274Y neuraminidázy fatální. Nákaza viry chřipky A (H5N1) s mutací N294S, vedoucí ke 12-15násobnému snížení citlivosti na oseltamivir, byla hlášena u dvou pacientů z Egypta, tu a tam jsou izolovány kmeny viru chřipky A (H5N1) s nižší citlivostí na inhibitory neuraminidázy.

Doporučuje se časně zahájení léčby oseltamivirem. Výsledky několika nekontrolovaných klinických studií naznačují, že dochází ke snížení letality nemoci. Není však spolehlivě známá optimální dávka a trvání léčby. Letalita je vysoká i přes léčení oseltamivirem, hlavní příčinou se zdá být pozdní zahájení terapie. Neovlivněná replikace viru, zřejmě podle trvajících nálezů virové RNA v hrdle po skončení léčebné kúry, je spojena se špatnou prognózou. K větší replikaci viru a k pomalejšímu ústupu infekce asi dochází v dolních částech respiračního traktu. Není jisté, zda u pacientů s velkými průjmy, nebo s poruchami činnosti GI traktu následkem infekce virem chřipky A (H5N1), nebo zda při podávání oseltamiviru nasogastrickou cévkou, se dosáhne potřebné hladiny oseltamiviru v těle.

S ohledem na vysokou replikaci viru, progresi nemoci přes časně zahájení terapie standardními dávkami oseltamiviru (tj. 75 mg 2x denně během 1. až 3. dne od začátku potíží) a vzhledem k ověřené bezpečnosti vyšší dávek léku podávaného dospělým při sezónních chřipkách, zvláště když při přijetí k hospitalizaci má pacient pneumonii, nebo rychlý postup nemoci, může být namíste podávání vyšších dávek oseltamiviru (tj. dospělým 150 mg 2x denně) a prodloužení doby podávání na 10 dnů. Na modelu myší infikovaných amantadin citlivým kmenem viru chřipky A (H5N1) bylo na rozdíl od monoterapie zjištěno, že kombinace oseltamiviru s amantadinem významně zvyšovala šanci na přežití a inhibovala replikaci viru v těle. U lidí nebyly zjištěny nežádoucí farmakologické interakce. V oblastech, v nichž cirkulují amantadin citlivé kmeny viru chřipky, lze kombinovanou terapii, zvláště u těžce nemocných pacientů, doporučit.

I když zanamivir je aktivní vůči oseltamivir-rezistentním kmenům viru s mutacemi neuraminidázy na H274Y, nebo na N294S, nebyl dosud prostudován efekt inhalovaného zanamiviru na onemocnění lidí virem chřipky A (H5N1). Problematický je suboptimální přístup preparátu do infekčních ložisek u pacientů s pneumonií, nebo s mimoplicní lokalizací. Parenterální podávání zanamiviru, nebo inhibitoru neuraminidázy peramiviru, vykazuje na zvířecích modelech, infikovaných virem chřipky A (H5N1), antivirový účinek. Tyto a další preparáty jsou dále testovány.

Jiné léčebné postupy

Základ terapie onemocnění chřipkou A (H5N1) stále představuje celková podpůrná léčba a léčba nozokomiálních komplikací. Kortikosteroidy by se neměly podávat rutinně. Dosud se neprokázal jejich efekt u pacientů s infekcí virem chřipky A (H5N1). Prodloužené podávání nebo vysoké dávky kortikosteroidů mohou vyvolat závažné nežádoucí následky, včetně vzniku oportunních infekcí, např. toxoplazmosy CNS. V severním Vietnamu byla mezi 29

pacienty, kteří dostávali kortikosteroidy, úmrtnost 59 %, kdežto mezi 38 nemocnými bez kortikosteroidů byla úmrtnost 24 % ($P=0,004$).

Prevence

Viry ptačí chřipky A jsou snadno inaktivovány různými preparáty a fyzikálními vlivy, např. mýdly, detergenty, alkoholy a chlorovými preparáty. Pokyny pro prevenci nákazy viru ptačí chřipky A (H5N1) v různých ohrožených skupinách, včetně pracovníků s drůbeží, cestovatelů a zdravotníků, lze získat z amerického CDC a ze SZO.

Chemoprofylaxe antivirotiky

Již byly publikovány Směrnice SZO o profylaktickém podávání antivirotik osobám, které byly exponovány v současném preepidemickém období zvýšeného sledování virů chřipky A (H5N1). Matematické modely hrozící epidemie chřipky A (H5N1) na asijském venkově ukazují, že strategie masové, cílené antivirové chemoprofylaxe a opatření omezujících shromažďování lidí, může zpomalit, nebo zabránit pandemickému šíření viru. SZO má pro tento účel zásobu oseltamiviru a v případě potřeby bude spolupracovat s řadou partnerů na jeho distribuci.

Imunizace

Byly vyvinuty bezpečné a imunogenní inaktivované vakcíny na bázi hemaglutininu H5. Reverzní genetické metody dovolují rychlou přípravu očkovacích virů s atenuovanou virulencí. Mění se antigenní složení cirkulujících kmenů viru chřipky A (H5N1) však vyžaduje stále nové kandidátní vakcíny pro různé podtypy viru a vývoj vakcín, které navodí imunitu proti širokému spektru podtypů viru. Ukázalo se však, že hemaglutinin H5 je u lidí jen slabě imunogenní. U subjednotkových vakcín bez adjuvans je třeba osobám, které ještě nebyly ve styku s virem, dát dvě dávky vakcíny s vysokým obsahem hemaglutininu. Podobně jako u jiných konvenčních subjednotkových vakcín může přídavek olejové emulze některých adjuvans, nebo aplikace celovirionových H5N1 vakcín, podstatně snížit množství antigenu ve vakcíně, potřebného k navození imunitních reakcí u osob, které dosud nebyly viru exponovány, a může vyvolat ochranu i před viry s antigenním driftem. Bohužel, specifické adjuvans, jeho formulace, dávka, stabilita a poměr k množství antigenu, jsou důležité změny, které je třeba testovat pro každou kandidátní vakcínu zvlášť. Adjuvancia se sloučeninami hliníku zlepšovala imunitní odpověď na H5 vakcíny jen v některých případech, kdežto některá patentovaná adjuvancia (např. MF59 a AS03) se zdají být vysoce účinná, umožňují značnou úsporu antigenu a vedou také ke zkříženým imunitním reakcím na varianty antigenu. Tato adjuvancia však častěji vyvolávají nežádoucí lokální, někdy i celkové reakce.

Není jasné jak vysoká hladina protilátek je potřebná ke vzniku imunity lidí proti chřipce A (H5N1). Protilátková reakce je jen dočasná, avšak bůstr homologní vakcínou, nebo vakcínou s antigenem viru jiného subtypu, u osob, které obdržely dvě základní dávky antigenu, hladinu udrží i zvýší. Základní imunizaci (priming) může představovat jedna dávka homologní vakcíny, která postačí i k posílení imunitní reakce na antigeně pozměněný pandemický virus. Rozhodování o aplikaci vakcíny před pandemií a o vytváření zásob vakcíny vyžaduje důkladnou rozvahu a posouzení rizika případných ztrát, či naopak výhod. Není známa ani doba nové pandemie, ani její původce, není ani jisté, zda očkování velkých populačních skupin nevyvolá nějaké nežádoucí následky.

Pilotní studie u dětí a starých osob naznačily, že protilátková odpověď na velké dávky subvirionové vakcíny (45 nebo 90 μg) je podobná jako u mladých dospělých osob. Odhadem 15 – 20 % starších osob má nějakou základní hladinu neutralizačních protilátek proti viru H5N1 a k jejich imunizaci postačí jediná dávka vakcíny. Jiné studie až dosud prokázaly, že i.d. aplikace malých dávek H5 vakcín je málo imunogenní a může způsobit reakce v místě

vpichu. U zvířat jsou velmi účinné živé atenuované H5 vakcíny, podávané intranazálně, ale u lidí je jejich replikace velmi variabilní, stejně jako vznik imunitních reakcí. Zkouší se různé jiné možnosti, včetně vakcín se stabilními složkami virového genomu, H5 vakcíny navázané na vektory, nebo nová adjuvancia.

76 citací, kopie článku u překladatele

Poznámky překladatele

Připojuji aspoň některé ze zajímavých informací, které byly publikovány letošního roku:

U osob čerstvě očkovaných proti sezónním typům viru chřipky vzniká zkřížená imunita i proti viru ptačí chřipky.

Při nákaze lidí virem ptačí chřipky H5N1 vzniká těžké, až smrtelné onemocnění. Cílem uvedené práce bylo zjistit vznik zkřížené imunity mezi lidskými kmeny viru chřipky a virem ptačí chřipky. Zdravé zdravotníky očkovali jednou i.m. dávkou split vakcíny Fluarix s antigeny kmenů virů A (H1N1)/(H3N2) a B. U některých dobrovolníků našli před vakcinací nízké počty CD4 T-buněk, specifických pro subtyp H5N1. Počet těchto specifických buněk stoupl po očkování sezónní chřipkovou vakcínou. Pozorovali také, že sezónní vakcína může u značného počtu očkovaných zvýšit neutralizační aktivitu vůči H5N1. Nenašli korelaci mezi počtem specifických CD4 T-buněk a humorální odpovědí. Cílem buněčné i zkřížené humorální imunity je asi antigen N1. Práce ukázala, že očkování proti sezónní chřipce může zvýšit zkříženou humorální i celulární imunitu vůči vysoce patogennímu viru ptačí chřipky A (H5N1).

(Gioia Cristiana, Castilletti Concetta, Tempestilli M. aj.: Cross-subtype Immunity against Avian Influenza in Persons Recently Vaccinated fo Influenza. *Emerging Infect. Dis.*, Vol. 14, No. 1, January 2008, s. 121-8).

Replikace viru ptačí chřipky (H5N1) v peří chované vodní drůbeže.

Vyšetřovali peří kachen a hus z domácích chovů, které ve věku čtyř týdnů experimentálně intranasálně inokulovali dvěma různými genotypy viru ptačí chřipky. Za tři nebo pět dnů po inokulaci ptáky šetrně usmrtili a zjišťovali přítomnost virů v kůži a peří. Spolu s izolací viru ze vzorků kůže histopatologicky také prokázali přítomnost virových antigenů v epidermálních buňkách peří. Žádný z ptáků nejevil známky nemoci. Peří se může snadno z kůže uvolnit, být odváto jinam, nebo se rozpadnout. To naznačuje, že spolu s výkaly a nosními sekrety ptáků může být také peří cestou přenosu chřipkového viru H5N1. Epidemiologický význam přenosu peřím není jasný, je však třeba věnovat větší pozornost osobám, pečujícím o chovy vodního ptactva, které mohou být infikovány virem chřipky A (H5N1).

(Yamamoto Yu, Nakamura K., Okamatsu M. aj.: Avian Influenza Virus (H5N1) in Feathers of Domestic Waterfowl. *Emerging Infect. Dis.*, Vol. 14, No. 1, January 2008, s. 149-151).

Vnímavost labutí a hus k nákaze vysoce patogenním kmenem viru ptačí chřipky A (H5N1).

Význam divoce žijících ptáků v epizootologii vysoce patogenního subtypu H5N1 viru ptačí chřipky, pocházejícího z Asie, pro jeho přenos do Evropy a Afriky, není zcela jasný. Pro lepší poznání případné úlohy labutí a husí v šíření těchto kmenů viru autoři infikovali čtyři druhy labutí a dva druhy hus tímto vysoce patogenním kmenem viru ptačí chřipky (HPAI), který byl zachycen roku 2005 v Mongolsku od labutě *Cygnus cygnus* (labuť zpěvná). Nejvyšší letalita byla u labutí, byly zřetelné rozdíly mezi labutěmi a husami co do průběhu nemoci a množství vylučovaného viru. Výsledky práce naznačují, že intenzita vylučování vysoce patogenních kmenů viru ptačí chřipky H5N1 a jejich přenos na dálku může souviset s druhem infikovaného ptáka. Lze tím také vysvětlit pozorovanou vysokou letalitu ptáků z řádu *Anseriformes* (vrubozobí) v Evropě.

(Brown JD, Stallknecht DE, Swayne DE: Experimental Infection of Swans and Geese with Highly Pathogenic Avian Influenza Virus (H5N1) of Asian Lineage. *Emerging Infect. Dis.*, Vol. 14, No. 1, January 2008, s. 136-142).

Bakteriální pneumonie a příprava na chřipkovou pandemii

Odhaduje se, že hrozící pandemie ptačí chřipky A (H5N1), pokud dosáhne stejných rozměrů jako pandemie španělské chřipky v letech 1918-9, může ve světě vyvolat 51-81 milionů úmrtí lidí. Stále se hlavní pozornost věnuje antivirotikům a vakcínám, vymýšlí a vyrábí se, skladují a plánuje se jejich distribuce ve velkém. Zásoby antivirotik však budou vždy nepostačující a výroba aktuální vakcíny potrvá nejméně 4-6 měsíců. Laboratorní, klinické a zejména epidemiologické zkušenosti však svědčí o tom, že hlavní podíl na těžkém průběhu a úmrtí při sezónních epidemiích či při pandemiích chřipky mají bakteriální superinfekce, zejména vyvolané *Streptococcus pneumoniae*. V přípravě na pandemii je proto třeba pamatovat na antibiotika a jiné antimikrobní léky proti bakteriálním superinfekcím chřipky. Očkování proti pneumokokům, zejména imunizace oslabených osob, může zachránit mnoho životů.

(Gupta R.K., George R., Nguyen-Van-Tam J.S.: Bacterial Pneumonia and Pandemic Influenza Planning. *Emerging Infect. Dis.*, Vol. 14, No. 8, August 2008, s. 1187-91.

Brundage J.F., Shanks G.D. : Deaths from Bacterial Pneumonia during 1918-19 Influenza Pandemic. *Emerging Infect. Dis.*, VI. 14, No. 8, August 2008, s. 1193-99).

Kontaminace zevního prostředí během epidemií chřipky A (H5N1) v Kambodži roku 2006

Ke zjištění potenciálního rizika přenosu viru chřipky A (H5N1) z ptáků na lidi při epizootiích v domácích chovech drůbeže na venkově v Kambodži, odebírali vzorky materiálu ze zevního prostředí. Virovou RNA prokázali ve 27 (35 %) vzorcích bláta, rybníční vody, vodních rostlin a půdy. Předpokládá se, že k infekci lidí dochází hlavně po inhalaci infekčních kapének z ptačích sekretů, nebo po přímém přenosu kontaminovanými rukama na sliznici dýchacích cest. V některých studiích a laboratorních testech bylo zjištěno, že viry chřipky se šíří mezi vodními ptáky vodou a že řada typů virů ptačí chřipky přetrvává v chladných vodách i několik měsíců a v trusu až 8 dnů. Prokázalo se také, že virus chřipky A (H5N1) se může replikovat v gastrointestinálním traktu. To znamená, že požití kontaminované vody a jídla je nezanedbatelnou cestou přenosu nákazy. Současně cirkulující kmeny tohoto chřipkového viru však nepříliš často infikují lidi. Přesto k základním preventivním opatřením patří dodržování zásad komunální a osobní hygieny, uzavřené chovy drůbeže a pravidelná dezinfekce chovného zařízení a prostředí.

(Vong Sirenda, Ly S., Mardy S., Holl D., Buchy Ph.: Environmental Contamination during Influenza A Virus (H5N1) Outbreaks, Cambodia, 2006. *Emerging Infect. Dis.*, Vol. 14, No. 8, August 2008, s. 1303-05).