PTAČÍ CHŘIPKA

Bird influenza

8: 1 - 200, 2006
ISSN 1212-4117Květoslava Kotrbová^{1,2,3} a Markéta Kastnerová^{1,2}¹ Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, katedra veřejného a sociálního zdravotnictví² Krajská hygienická stanice Jihočeského kraje se sídlem v Českých Budějovicích³ Kontaktní a doléčovací centrum pro drogovou závislost, o. s., Háječek, České Budějovice

Summary

In the course of recent years, the occurrence of a new subtype of the influenza A virus (H5N1), so called bird influenza, resulted in fear. First reports on the virus came from Italy, from the beginning of the last century. The virus was first isolated in South Africa in 1961. It first infected humans in Hong Kong in 1997. From the middle of 2003 it caused the largest and most severe infections of the poultry, and in December 2003, infections in people, who were in contact with sick birds, were recorded. Since then, the disease was demonstrated by laboratory diagnosis in over 100 patients in four Asian countries (Indonesia, Cambodia, Thailand and Vietnam) and more than half the patients died. Most cases occurred in children and young adults, who were healthy before this infection. Birds are hosts of this virus. The infection propagates most rapidly in domestic birds. The disease also occurs in free-living, migrating birds. The virus cannot be easily transferred to humans. The transfer from man to man is also not easy. If H5N1 were mutated into a form as infectious as human influenza, there would be a danger of pandemic. The propagation of the bird influenza leads countries throughout the world to the development of plans for suppressing possible pandemic. The disease development can be positively affected by two drugs from the group of neuraminidase inhibitors. The first drug is oseltamivir (Tamiflu), which is available on our market, the second drug being zanamivir (Relenza), which is not available there. Particularly vaccination is of prior importance in the influenza prevention.

Key words: H5N1 virus – oseltamivir – pandemic virus – pandemic plan

Souhrn

V posledních letech vzbudilo obavy objevení nového subtypu viru chřipky A (H5N1), tzv. ptačí chřipky. První zmínky o viru jsou z Itálie z počátku minulého století. Virus byl poprvé izolován v Jižní Africe v roce 1961. Poprvé infikoval lidi v Hongkongu v roce 1997. Od poloviny roku 2003 způsobil největší a nejzávažnější nákazy drůbeže, v prosinci 2003 byly zaznamenány infekce u lidí, kteří byli v kontaktu s nemocnými ptáky. Od té doby bylo laboratorně potvrzeno přes 100 onemocnění u lidí ve 4 asijských zemích (Indonésie, Kambodža, Thajsko a Vietnam), přičemž více než polovina těchto pacientů zemřela. Většina případů se vyskytla u dětí a mladých dospělých, kteří byli do té doby zdraví. Hostitelem tohoto viru jsou ptáci. Mezi domácími ptáky se nákaza šíří nejrychleji. Onemocnění se vyskytuje i u divoce žijících, migrujících ptáků. Virus se z ptáků na lidi nepřenáší snadno. Šíření není snadné ani z člověka na člověka. Pokud by se H5N1 změnil do podoby, která by byla nakažlivá jako lidská chřipka, hrozilo by nebezpečí pandemie. Šíření ptačí chřipky nutí státy na celém světě vyvíjet plány na potlačení případné pandemie. Vývoj nemoci pozitivně ovlivňují dva léky ze skupiny inhibitorů neuraminidázy. Prvním je oseltamivir (Tamiflu) dostupný na našem trhu, druhým je zanamivir (Relenza), který na našem trhu dostupný není. V prevenci chřipky je prioritní především vakcinace.

Klíčová slova: virus H5N1 – oseltamivir – pandemický virus – pandemický plán.

ÚVOD

Viry chřipky patří mezi RNA viry, do čeledi Orthomyxoviridae. Jsou to částice pleomorfní, sférické nebo vláknité, o průměru 80 – 120 nm, $M = 5 \times 10^6$. Virová RNA je uložena

v helikoidální kapsidě. Nukleokapsida je obalena lipidovou membránou, tvořenou cytoplazmatickou membránou hostitelské buňky. Replikují se v jádru hostitelské buňky (Bednář, 1999). Mezi viry chřipky patří skupina virů A, B a C

s rozdílnou antigenní strukturou. Viry chřipky A a B periodicky mění své povrchové antigeny – hemaglutinin (H) a neuraminidázu (N), viry chřipky C mají povrchové antigeny poměrně stabilní. Viry chřipky A mohou vyvolat onemocnění u lidí, savců i ptáků, viry skupin B a C jsou pouze lidské (Havlík, 2005). Virus chřipky A má 16 H a 9 N podtypů (Bednář, 1999). K zásadní změně jednoho nebo obou antigenů dochází jednou za řadu let výhradně u viru chřipky typu A a hovoří se pak o antigenním skoku (shiftu). Předpokládanou příčinou je genetická rekombinace s dalšími živočišnými viry. Objeví-li se pro lidstvo nová varianta, dochází k pandemii. Menší změny, antigenní posun (drift), probíhají téměř každoročně a jsou příčinou epidemií chřipky A i B. K epidemiím dochází téměř každý rok, koncem zimy (únor, březen). Chřipka A probíhá v explozivních epidemiích, chřipka B spíše v lokálních, postupně se šířících epidemiích. Chřipka C se vyskytuje pouze sporadicky (Lobovská, 2001).

V posledních letech vzbudilo obavy objevení nového subtypu viru chřipky A (H5N1), tzv. ptačí chřipky.

VIRUS PTAČÍ CHŘIPKY H5N1

Podtypem chřipkového viru typu A je i virus ptačí chřipky H5N1. Hostitelem tohoto viru jsou ptáci. Mezi domácími ptáky se šíří nejrychleji, onemocnění se však vyskytuje i u divoce žijících, migrujících ptáků. Významné je nebezpečí kachen jako tichých rezervoárů, u nichž bylo experimentálně prokázáno dlouhodobé vylučování viru (11 – 17 dní) ve vysoké koncentraci, bez symptomů, bez úmrtí. V jejich stolicích přežíval virus při 37 °C až 6 dní. K nejvyšším výskytům onemocnění drůbeže docházelo právě v oblastech s vysokou koncentrací kachen. Jedná se o nemoc pro daný druh specifickou, která však za určitých mimořádných okolností může tuto mezidruhovou bariéru překonat a infikováni mohou být i vepři, kočky, tygři nebo dokonce člověk (Částková, 2005). První zmínky o viru jsou z Itálie z počátku minulého století, virus byl poprvé izolován v Jižní Africe v roce 1961 (dostupné z: [http:// www.ptaci-chripka.cz/](http://www.ptaci-chripka.cz/)).

Projevy onemocnění u ptáků

U ptáků se onemocnění projevuje ve dvou formách. Při lehčí formě, LPAI (virus ptačí chřipky s nízkou patogenitou), vyvolává infekce lokalizované v respiračním a intestinálním traktu ptáků, ústící v mírné či inaparentní onemocnění (Částková, 2005). Příznakem bývá jen zježené peří nebo méně početné snášky vajec. Těžší forma onemocnění, vyvolaná virem HPAI (virem ptačí

chřipky s vysokou patogenitou) je pro ptáky vysoce nakažlivá a vede k úhynu velmi záhy po nákaze. Onemocnění postihuje velkou část vnitřních orgánů a úmrtnost nakaženého ptactva za 48 hodin po nakažení dosahuje 100 % (dostupné z: [http:// www.ptaci-chripka.cz/](http://www.ptaci-chripka.cz/)).

Přenos viru chřipky mezi ptáky

Mezi ptáky dochází k přenosu onemocnění kontaktem přímým (sekretem, nasálními výměšky,) i nepřímým (stolicí, která může být infekční i týdny v závislosti na teplotě a vlhkosti, mechanicky předměty kontaminovanými stolicí, ale i vodou – virus byl izolován např. z jezerních vod). Přenos na lidi je zatím možný pouze kontaktem s infikovanými ptáky nebo jimi kontaminovanými povrchy (Částková, 2005). Zatím nebyl zaznamenán případ nákazy z vařeného jídla či vajec (dostupné z: [http:// www.ptaci-chripka.cz/](http://www.ptaci-chripka.cz/)).

Vakcinace zdravé drůbeže zvýší rezistenci k nákaze virem, redukuje dobu trvání a vyšší titru při vylučování viru, což následně redukuje přenos infekce (Částková, 2005).

Příznaky ptačí chřipky u člověka

Přenos nákazy ptačí chřipkou na člověka není jednoduchý. Vzhledem k nízké infekciozitě a nízké adaptabilitě viru ptačí chřipky na lidský organismus je dosud riziko nákazy populace všeobecně považováno za téměř nulové (Částková, 2005). Příznaky ptačí chřipky jsou ve škále od těch podobných příznakům běžné chřipky (teplota, kašel, škrábání v krku, svalové bolesti) přes zánět spojivek, zápal plic až po akutní dechovou nedostatečnost a jiné stavy bezprostředně ohrožující život nakaženého (www.ptaci-chripka.cz). K maximálnímu vylučování viru dochází na počátku onemocnění, koreluje s horečkou a závažností symptomů (u dospělých 5 dní, u dětí 8 dní, maximálně 21 dní). K vylučování viru může docházet u dětí již 6 dní před prvními příznaky onemocnění, u dospělých 2 dny (Částková, 2005). Na rozdíl od běžné sezónní chřipky, kdy se infekce projeví mírnými dýchacími obtížemi, je infekce H5N1 příčinou velmi vážného stavu pacienta, který vede velmi rychle k rozvratu životních funkcí a jeho úmrtí. Velmi častý je virový zápal plic a multiorgánové selhání. Ze statistik vyplývá více než padesátiprocentní úmrtnost při infekci tímto virem (www.ptaci-chripka.cz).

Léky první volby na ptačí chřipku

Vývoj nemoci pozitivně ovlivňují dva léky ze skupiny inhibitorů neuraminidázy. Prvním je oseltamivir (Tamiflu) dostupný na našem trhu, druhým je zanamivir (Relenza) na našem trhu v současné

době nedostupný. Účinnost těchto léků závisí na jejich včasné podání, které by mělo být v průběhu 48 hodin po objevení prvních příznaků nemoci. Přestože je účinnost těchto léků dle dosavadních informací v případě infekce virem H5N1 limitovaná, měly by tyto léky při jejich časném podání stav pacienta zlepšovat. Tamiflu lze použít v podobě suspenze pro děti od jednoho roku věku, resp. od váhy 12 kg. Pro děti mladší nelze např. podat nižší dávky, které by pak mohly vést ke vzniku rezistence viru (Částková, 2005). Dalšími potenciálně účinnými léky jsou starší skupina antivirok ze skupiny M2 inhibitorů, amantadin a rimantadin. Jejich účinnost je však omezena častější rezistencí virů na tyto léky (www.ptaci-chripka.cz).

Vakcína proti ptačí chřipce

Vakcína proti ptačí chřipce je vyvíjena. Jelikož samotná vakcína musí být účinná proti ptačímu a proti konkrétnímu pandemickému viru, je její urychlený vývoj v tak obrovském množství velmi úzce spjat s počátkem pandemie. V případě pandemie shiftovou variantou humánního viru nebo infekcí virem ptačí chřipky je problém vakcín dvojitý: jednak dlouhá doba přípravy (3 – 6 měsíců), jednak možnost změny viru v průběhu výroby vakcín. Dostatečné množství vakcíny je pak samostatným problémem (Částková, 2005).

Pandemie chřipky

Pandemie jsou vzácným, ale opakujícím se jevem. V minulém století došlo ke třem pandemiím: španělská chřipka v roce 1918 (A (H1N1)) 50 milionů úmrtí, asijská chřipka v roce 1957 (A (H2N2)) 2 miliony úmrtí, a honkongská chřipka v roce 1968 (A (H3N2)) 1 milion úmrtí. Pandemie vznikne v souvislosti s objevením nového typu viru a začne se šířit jako běžná chřipka – kašláním a kýcháním. Vzhledem k tomu, že se jedná o nový typ viru, imunitní systém nemá žádnou již existující imunitu. Proto je pravděpodobnější, že lidé, kteří onemocní chřipkou v době pandemie, prodělají vážnější onemocnění, než jaké způsobuje normální chřipka (www.ptaci-chripka.cz).

ROZDÍLNOST PANDEMICKÉ A PTAČÍ CHŘIPKY

Ptačí chřipka je pojem pro onemocnění způsobené rozsáhlou skupinou různých chřipkových virů, které jsou primárně nakažlivé pro ptáky. Ve vzácných případech mohou tyto ptačí viry infikovat jiné živočišné druhy, včetně prasat, a také lidi. Převážná většina virů ptačí chřipky lidi neinfikuje. Pandemie chřipky vznikne, když se objeví nový

subtyp viru chřipky, který dosud necirkuloval mezi lidmi. Z tohoto důvodu je H5N1 kmenem s pandemickým potenciálem, jelikož by se mohl adaptovat tak, že by byl nakažlivý pro lidi. Jakmile dojde k této adaptaci, už nepůjde o ptačí virus – bude to lidský chřipkový virus. Pandemie chřipky jsou způsobeny novými chřipkovými viry, které se adaptovaly na lidi (www.ptaci-chripka.cz).

Pandemii podmiňuje existence tří společných podmínek:

1. nový typ chřipkového viru
2. nový typ chřipkového viru je infekční pro člověka
3. vysoká infekciozita tohoto viru.

H5N1 zatím splňuje první dvě. Pokud bude nadále možný přenos mezi ptáky, bude stále větší pravděpodobnost, že jednou dojde k přeměně viru na formu přenosnou pro člověka. Toto se může stát dvojím mechanismem. Zprvu se do genetické informace ptačího viru dostane genetická informace člověka nebo prasete (jsou velmi podobné). V takovém případě je pandemie nevyhnutelná a dojde k masivnímu a okamžitému šíření viru. Druhým mechanismem se virus postupnou adaptací naučí vázat na lidské buňky během jednotlivých případů nákazy tímto virem. Toto přizpůsobování obvykle probíhá déle a dává tak větší šanci připravit se na pandemii. V současné době nejsme na pandemii plně připraveni. Pouze 40 zemí skutečně realizuje protipandemická opatření (Částková, 2005). Jakmile se objeví plně nakažlivý virus, globální rozšíření viru se pokládá za nevyhnutelné. Pandemie v minulém století oběhly zeměkouli za 6 až 9 měsíců, přičemž mezinárodní cestování bylo podnikáno převážně lodní dopravou. Vezmeme-li v úvahu rychlost a objem dnešní mezinárodní letecké dopravy, virus by se mohl šířit rychleji a možná by se dostal na všechny kontinenty za méně než tři měsíce. Zásoby očkovacích látek a antivirok budou na všech zemích světa na počátku pandemie a ještě mnoho následujících měsíců nedostatečné. Vakcíny jsou považovány v rámci ochrany obyvatelstva za první obrannou linii. Úmrtnost je významně ovlivněna 4 faktory: počtem osob, které jsou infikovány, virulencí viru, základními charakteristikami a zranitelností postižené populace a účinností preventivních opatření. Podle předpokladů může mírnější forma zahubit 2 – 7,4 milionů lidí. Odhady založené na virulentnějším viru, podobnému onomu z roku 1918, jsou mnohem vyšší. Minulé pandemie se šířily světem ve dvou a někdy ve třech vlnách. Neočekává se, že by všechny části světa či jedné země byly těžce postiženy zároveň (www.ptaci-chripka.cz).

Připravenost na pandemii ve světě

SZO vydala sérii doporučených strategických kroků, které by měly na hrozbu chřipkové pandemie reagovat. Tyto kroky jsou navrženy tak, že poskytují různou úroveň obrany a umožňují reagovat na základě komplexního pohledu na situaci v jejím vývoji. Doporučené kroky jsou odlišné pro nynější fázi pandemické pohotovosti, pro fázi, kdy se objeví pandemický virus, a pro fázi, kdy bude oznámena pandemie s následným mezinárodním šířením. SZO úzce spolupracuje s ministerstvy zdravotnictví a různými organizacemi zabývajícími se veřejným zdravím, aby podpořila surveillance cirkulujících chřipkových virů v jednotlivých zemích. Citlivý systém surveillance, umožňující rozpoznání nově vzniklých chřipkových kmenů, je pro rychlé rozpoznání pandemického viru zásadní. Pro usnadnění plánování připravenosti na pandemii bylo definováno šest různých fází, u nichž jsou definovány úlohy vlád, průmyslu a SZO. Současná situace je vyhodnocena jako fáze III: žádný, nebo jen velmi omezený interhumánní přenos. Šíření ptačí chřipky nutí státy na celém světě vyvíjet plány na potlačení případné pandemie. Mnoho z nich již pandemický plán vytvořilo. V ČR jsou v návaznosti na Národní pandemický plán (NPP) vypracovány ještě krajské pandemické plány (www.ptaci-chripka.cz).

Předpokladem k dosažení cíle (NPP) je fungující rychlá komunikace, výměna informací, rychlé reakce na možnou zdravotní hrozbu a včasná předem plánovaná příprava. V ČR je program surveillance chřipky uskutečňován na národní úrovni prostřednictvím Národní referenční laboratoře pro chřipku ve Státním zdravotním ústavu (NRL), Národního referenčního centra pro analýzu epidemiologických dat v SZÚ (NCAED), epidemiologických oddělení a virologických laboratořích v krajích. Informace o epidemiologické situaci akutních respiračních onemocnění (ARI) včetně chřipky jsou zasílány do celosvětového systému SZO (Flunet) i do evropského systému EISS (Quadlogic) z NRL, kterým udržování těchto mezinárodních kontaktů zajišťuje. Je ustavena spolupráce s Národní referenční laboratoří pro Newcastleskou chorobu a aviární influenzu (NRL – NDAI) při SVÚ v Praze a informační spojení s Ústavem infekčních chorob a epizootologie FVL, Veterinární a farmaceutické univerzity Brno. NRL – NDAI udržuje kontakt s Office Nationales des Epizooties (OIE), Reference Laboratory for Avian Influenza, Weybridge, UK. Obě instituce se podílejí na programu surveillance chřipky u zvířat (koní, prasat a ptáků) a předpokládá se úzká spolupráce v případě ohrožení pandemií (dostupné z <http://www.ptaci-chripka.cz>

/dokumenty/pp_cr_novela_pdt).

Vakcinace v rámci NPP

V prevenci chřipky je prioritní především vakcinace. V období pandemie budou s největší pravděpodobností používány jen monovalentní vakcíny, které budou obsahovat pouze aktuální pandemický kmen. Celkový objem jedné dávky bude 0,5 ml, která bude aplikována hluboko intramuskulárně do deltového svalu nedominantní paže, popřípadě jiným určeným způsobem (zavedení intranasálních vakcín). Pokud bude monovalentní vakcína k dispozici, bude očkovací akce zahájena na konci fáze 2 NPP (začátek první vlny pandemie ve většině evropských států, v ČR se objevují sporadické/lokální výskyty) a pokračovat ve 4 fázi NPP (doznívání první vlny epidemie v ČR a opatření v druhé vlně). Postupně s ohledem na klinický obraz pandemické chřipky, způsob a šíření, budou nejvíce postižené skupiny vakcinovány v rozsahu uvedeném níže: 1. skupina a) fyzické osoby maximálně ohrožené z důvodů profesní expozice, tj. pracovníci ambulantních zdravotnických zařízení, lůžkových zdravotnických zařízení, léčeben dlouhodobě nemocných, domovů důchodců a ostatních ústavů sociální péče, hygienické služby b) fyzické osoby s vysokým rizikem komplikací a úmrtí při onemocnění chřipkou (dispenzariovaní): osoby starší 65 let, osoby/pacienti umístění v léčebnách pro dlouhodobě nemocné, v domovech důchodců a ostatních ústavech sociální péče, osoby s chronickým nespecifickým onemocněním dýchacích cest, chronickým onemocněním cév, srdce, ledvin, diabetem, osoby s HIV infekcí, osoby s hemoproliferačním onemocněním nebo neoplázií, osoby s léčbou imunosupresivními látkami, děti a mladiství (od 6 měsíců do 18 let), dlouhodobě léčení acetylsalicylovými přípravky pro možnost vzniku Reyova syndromu v souvislosti s chřipkou, pacienti po transplantaci, pacienti po splenektomii; 2. skupina: fyzické osoby, které mohou být zdrojem nákazy pro osoby zařazené do skupiny 1a), 1b). Do této skupiny patří v případě dostupnosti očkování rodinných příslušníků osob s vysokým rizikem komplikací při chřipkovém onemocnění a fyzické osoby vykonávající pečovatelské služby; 3. skupina: fyzické osoby činné v oblastech klíčových pro hospodářství, obranu a bezpečnost státu (Luňáčková, 2005).

Chemoprophylaxe v rámci NPP

Z ekonomického hlediska budou protivirové léčivé přípravky (virostatika) jako profylaxe určeny jen pro velmi úzkou indikační skupinu (osoby, u kterých je vakcinace indikována, ale nemohla

být z důvodů kontraindikací provedena) a to v případě, že bude dostatek vakcíny pro všechny rizikové a indikační skupiny. Nebude-li k dispozici vakcína, bude chemoprofylaxe přednostně zajištěna jen pro první a druhou indikační skupinu. Délka podávání chemoprofylaxe by neměla přesáhnout dobu delší než 3 týdny. Indikace, kontraindikace a dávkování se budou řídit v té době platnými příbalovými letáky. Pokud nebudou uvolněna další virostatika druhé generace, k profylaktickému použití bude aplikován Tamiflu. Odběry klinického materiálu (výplachy, výtěry) musí být po dobu léčby zajišťovány pro kontrolu rezistence chřipkových kmenů (Luňáčková, 2005).

Současná aplikace chemoprofylaxe a vakcinace

Tato forma prevence bude indikována v případě rychlého postupu pandemické vlny, bude-li k dispozici vakcína i antivirový přípravek Tamiflu, a to ve fázi 4 NPP po dobu prvních 14 dnů od počátku pandemie v Evropě ve skupinách ad 1b) a 3. (Luňáčková, 2005).

ZÁVĚR

Základní otázkou není, „zda dojde k pandemii chřipky“, ale otázka, „kdy dojde k pandemii chřipky“. Poukazuje na to několik skutečností:

1. Genetické studie antigenů chřipky A izolovaných při pandemiích v letech 1957 a 1968 prokázaly, že vznikly genetickou transformací

mezi kmeny lidských a ptačích virů.

2. K chřipkovým pandemiím dochází v časovém rozmezí 9-40 let. Protože poslední začala v roce 1968, očekává se, že další přijde v nejbližších letech.
3. Je pravděpodobnější, že původcem pandemie bude lidský virus, který již v populaci dlouho nebyl a proti němuž většina lidí nemá protilátky (Havlík, 2005).

Zástupci jednotlivých států opakovaně požadovali od WHO a EU vypracování detailních návodů pro prakticky všechny postupy (vakcinace, používání antivirových, ochranných prostředků, protiepidemických opatření atd.) Pro nás jako i pro ostatní státy by měly být stěžejní Národní pandemické plány harmonizované s WHO plánem a doplněné detailními plány jednotlivých regionů (Částková, 2005).

LITERATURA

- ČÁSTKOVÁ, J.: *Přípravenost na pandemii chřipky – jednání WHO/EU (říjen 2005)*. Zprávy CEM. s. 515–517, 2005.
- BEDNÁŘ, M.: *Lékařská mikrobiologie: bakteriologie, virologie, parazitologie*. Praha, Marvil, 1999.
- LOBOVSKÁ, A.: *Infekční nemoci*. Praha, Karolinum 2005.
- LUŇÁČKOVÁ, J.: *Krajský pandemický plán jihočeského kraje pro případ pandemie chřipky vyvolané novou variantou chřipkového viru*. 2005.
- Pandemický plán ČR*. [cit. 17.1.2006]. Dostupné z: http://www.ptaci-chripka.cz/dokumenty/pp_cr_novela_pdt.
- Ptačí chřipka*. [14.1.2005]. Dostupné z: <http://www.ptaci-chripka.cz/>. Zdroj: WHO.
- HAVLÍK, J.: *Ptačí chřipka*. Praktický lékař 12:681–683.

Květoslava Kotrbová a Markéta Kastnerová
kvetoslava.kotrbova@khsceb.cz