

Druhá vlna humánní ptačí chřipky A H7N9 v Číně

2.5.2014 Vakcinologie str. 33 Aktuality

prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc., doc. RNDr. Vanda Boštíková

Second wave avian human influenza A H7N9 in China

Vakcinologie 2014;8(2):93-95

První vlna ptačí chřipky A H7N9 v Číně probíhala od února do května 2013. Onemocnělo 139 osob, z nichž 44 zemřelo. K druhé vlně sporadických výskytů došlo na přelomu roku 2013/2014. V prvních týdnech ledna 2014 bylo diagnostikováno celkem 45 případů ptačí chřipky. V jižních provinciích Číny virus A H7N9 průběžně cirkuluje mezi drůbeží na farmách a na tržištích s živou drůbeží. Prozatím nebyl zaznamenán interhumánní přenos. Server Eurosurveillance 13. 2. 2014 publikoval sdělení, že reasortanta viru A H7N9 představuje možnou pandemickou hrozbu v Číně (2, 3, 4, 25).

V Číně cirkuluje u drůbeže reasortanta viru A H7N9. HA gen je většinou shodný se subtypem A H7N3 virů izolovaných od kachen ve východní Číně. NA gen je většinou shodný s N9 geny, které nedávno cirkulovaly u domácích kachen v Číně a Koreji. Celkem 6 interních genů bylo derivováno od subtypu A H9N2, který cirkuluje u drůbeže ve východní Asii. Subtyp A H7N9 vykazuje zvýšenou schopnost vazby na buněčné receptory savců a nevyvolává klinické příznaky infekce drůbeže (2, 1).

V prvním lednovém týdnu (5. ledna 2014) bylo hlášeno 9 nových onemocnění/2 úmrtí v centrální části Číny - provincie Zhejiang, Šanghaj, Jianguo, Guangdong a poté i v dalších oblastech. Čínský úřad WHO vydal doporučení ke zvýšení epidemiologické surveillance v oblastech se sporadickým výskytem (13, 14).

V druhém týdnu (8.-13. ledna 2014) bylo hlášeno a potvrzeno dalších 11 případů. Zdrojem nákazy byla živá drůbež na tržištích velkých měst. Průkaz nosičství viru u drůbeže byl prováděn metodou PCR.

První případ ptačí chřipky v Hongkongu byl zaznamenán již koncem roku 2013 u 80letého muže, s těžkým průběhem a následným úmrtím. V druhém případě onemocněl 65letý muž, který se nakazil v Shenzhenu týden před rozvinutím klinických příznaků. K nákaze pravděpodobně došlo při návštěvě trhu s živou drůbeží.

Začátek největšího čínského svátku - lunárního nového roku vytváří další předpoklad možného šíření ptačí chřipky A H7N9. Svátek představuje rozsáhlou migraci osob do všech oblastí Číny v období 31. 1.-30. 4. 2014 a je spojován s nákupem drůbeže k přípravě tradičních pokrmů (1, 9, 16, 21).

V první polovině ledna 2014 bylo WHO hlášeno 45 nových laboratorně potvrzených případů (celkem v první i druhé vlně doposud hlášeno 181 případů a 52 úmrtí).

WHO je průběžně hlášen disperzní sporadický výskyt, který je spojován s návštěvou tržišť drůbeže. Nové humánní případy jsou hlášeny převážně v provinciích Guangdong a Zhejiang. Experti CDC a WHO zaměřili pozornost na **mezinárodní komunikaci**, předkládání objektivních dat a **kontrolu** průběžné cirkulace vznikajících rekombinantních subtypů H5 a H7 ptačích virů (11, 18, 19).

K datu 17. ledna 2014 byly v Hongkongu registrovány 4 nové případy. Je zdůrazněno riziko pozdního příchodu osob s vysokou horečkou do **zdravotnických** zařízení. Dochází k pozdní hospitalizaci osob s již rozvinutým syndromem respirační nedostatečnosti (ARDIS). Čínský úřad CDC doporučuje aktivní antivirovou profylaxi u blízkých kontaktů nemocných osob, u osob vystavených riziku opakované expozice drůbeží nebo kontaminovanému prostředí. Je doporučen monitoring po dobu 7 dnů a léčba inhibitory neuraminidáz po dobu 5 dnů. V případech, kdy dochází ke generaci aerosolu (intubace, umělá plicní ventilace), se u nechráněných **zdravotnických** pracovníků doporučuje rutinní profylaxe (11, 17, 21, 22).

Koncem ledna (27.-28. ledna 2014) bylo od začátku roku hlášeno 96 případů/19 úmrtí, z toho Zhejiang 49 případů/12 úmrtí a v provincii Guangdong 26 případů/4 úmrtí. V Hongkongu i dalších provinciích jsou v průběžném šetření desítky případů.

Čínský úřad CDC oznámil pokrok v přípravě vakcíny proti A H7N9 (Hualan Biological Bacterin Co.). Dále byl doporučen intenzivní monitoring exportu a importu drůbeže na hraničních přechodech mezi provinciemi. V rámci epidemiologické surveillance bylo vyšetřeno 33 400 vzorků odebraných z chovných farem a okolí - s negativním výsledkem, 8 pozitivních vzorků bylo odebráno na tržišti s živou drůbeží.

Doposud není jednoznačně objasněn nárůst incidence sporadických případů a pokles CFR. Nelze jednoznačně soudit, zda jde o důsledek dalšího geografického rozšíření, možného menšího výskytu těžkých forem onemocnění, nebo zlepšení zachytu či efektivní léčby (19, 20, 22).

V prvním týdnu února pokračoval nárůst sporadických humánních případů celkem v 10 provinciích. **Postižené osoby** byly ve věku 56-78 let. Nejsou potvrzeny případy interhumánního přenosu a doposud nebyl zaznamenán přenos ptačí chřipky mimo území Číny.

V následujících týdnech bylo hlášeno 14 nových suspektních případů humánní ptačí chřipky, včetně 3 případů u dětí (2leté děvče, 5letý a 6letý chlapec) a 3 úmrtí dospělých osob. U dětí byl zaznamenán mírný průběh onemocnění.

WHO k 24. 2. 2014 hlásí v Číně od začátku první vlny celkem 357 humánních případů v provinciích Zhejiang (135 případů), Guangdong (75 případů), Jiangsu (41 případů), Šanghaj (41 případů), Fujian (20 případů), Hunan (14 případů), Anhui (9 případů) a ojedinělé případy v provinciích Jiangxi, Peking, Henan, Guangxi, Shandong, Guizhou, Hebei a Jilin (8, 9, 26). Epidemiologie a epidemiologická surveillance

Hlavním rezervoárem viru A H7N9 je drůbež, u které virus cirkuluje, vykazuje nízkou patogenitu a nevyvolává epizootie. Ve většině případů je cestou nákazy expozice osob při kontaktu s živou s drůbeží na tržištích. Od lidí jsou izolovány subtypy ptačího viru A H7N9 shodné s izoláty od drůbeže a ze vzorků zevního prostředí (5, 6, 17).

V polovině ledna nebyly zaznamenány případy trvalého přenosu viru ptačí chřipky z člověka na člověka. WHO vyhodnotilo všechny clustery humánních případů nesezonního průběhu chřipky. V několika clusterech humánních případů s rodinným výskytem nelze vyloučit interhumánní přenos. Výskyt případů jako „cluster“ je definován jako onemocnění 2 nebo více osob se stejným začátkem symptomů v průběhu 14 dnů, která jsou spojena se specifickým místem výskytu - škola, třída, pracoviště, domácnost, velká rodina, **nemocniční prostředí**, **armáda** nebo rekreační **resorty** (5, 22).

Podle WHO se riziko šíření ptačí chřipky subtypu A H7N9 nezměnilo od stanoviska z prosince, které bylo publikováno 20. ledna 2014 (http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_IRA_HA_interface_20December13.pdf).

Další vývoj mohou ovlivňovat rezervoáry cirkulujícího viru, rozsah geografické distribuce a následné šíření mezi divokými ptáky a drůbeží (přechodná hnízdiště migrujících ptáků, jejich úhyn, kontaminace zevního prostředí a zavlčení viru na chovné farmy). Možný je i výskyt humánních případů vyvolaných jinými reasortanty ptačích virů. Riziko **mezinárodního** přenosu viru A H7N9 je nízké. WHO doporučuje národním státům kontinuální zvýšenou epidemiologickou a virologickou surveillance (18, 23, 24).

Úřad CDC klade důraz na průběžné monitorování sporadických případů, izolaci kontaktů, zákaz návštěv trhů s živou drůbeží a osobní hygienu. Při manifestaci horečky a respiračních **potíží** je nařízena bezodkladná návštěva emergentního centra. Pečlivě se vyhodnocuje osobní anamnéza spojená s cestováním z oblasti a do oblasti s výskytem ptačí chřipky. Je kontrolován transport drůbeže z oblasti do oblasti, provádí se průběžná virologická **kontrola** vzorků drůbeže z farem dodávajících do velkých měst (Hongkong, Šanghaj aj.).

Cestovatelům do Číny WHO doporučuje vyloučit kontakt s živou drůbeží a ptáky a dodržovat přísná hygienická opatření. U diagnostikovaných pneumonií s ARDIS je nutné v rámci diferenciální diagnostiky zvažovat možnosti zachytu ptačí chřipky (1, 3, 4, 9).

Prozatím nebyla připravena a **prověřena** v klinickém pokusu efektivní vakcína. Pro přípravu prepandemické vakcíny doporučila WHO již v září 2013 izolovaný subtyp A/Anhui/1/2013 like virus. Doporučení WHO k prevenci ptačí chřipky a **kontrole** je dostupné na http://www.who.int/csr/resources/publication/swineflu/WHO_CDS_EPR_2007_6/en/intex.html.

WHO a čínský úřad CDC podrobně monitorují epidemiologickou situaci. Spolupracují s hygienickou a veterinární službou na zajištění vysokého stupně protiepidemických opatření (25).

Doporučení WHO: Průběžné hlášení všech nových případů podle **mezinárodního** standardu.

Udržení vysoké úrovně diagnostických laboratoří a průběžná genetická analýza netypovatelných nových reasortant ptačího viru A H7N9.

Diskuse

Všeobecné příznaky nejsou specifické pro ptačí chřipku. Jsou shodné s příznaky akutní respirační infekce, jako jsou bolest hlavy, vysoká horečka a kašel. Často dochází k rozvoji akutní respirační nedostatečnosti, septickému šoku a multiorgánovému selhání. Tyto stavy vyžadují akutní **péči** na JIP, včetně umělé plicní ventilace.

Malý počet případů probíhá jako mírná forma s chřipkovými příznaky. Těžký klinický průběh je zpravidla zaznamenán u starších osob s chronickou komorbiditou. Klinický průběh těžkých forem je charakterizován rychlým progresivním rozvojem pneumonie a ARDIS.

Virologické vyšetření subtypu A H7N9 potvrdilo citlivost k inhibitorům neuraminidázy - oseltamiviru a zanamiviru a rezistenci k amantadinu a rimantadinu. Při včasném podání Tamiflu je léčba efektivní a významně ovlivňuje průběh **komplikací** a snižuje specifickou smrtnost (24).

Pro léčbu chřipky A H7N9 aplikuje WHO stejná doporučení k léčbě jako u chřipky A H5N1 (http://who.int/influenza/resources/documents/Clinical_Management07.pdf).

Analýza první vlny sporadických výskytů ptačí chřipky A H7N9 byla publikována v New England Journal of Medicine. Autoři analyzovali soubor 139 případů ptačí chřipky diagnostikovaných od března až do listopadu 2013.

Všichni pacienti ze souboru byli hospitalizováni a 47 zemřelo (34 %). U více než 80 % pacientů byla prokázána expozice živé drůbeži na tržištích. Epidemiologické šetření zahrnuje i 2700 kontaktů. Přenos z člověka na člověka byl zaznamenán pouze u 4 „family cluster“ s nejužším kontaktem.

U souboru sledovaných pacientů byl medián věku 61 let. V 71 % byli postiženi muži. Většina všech **postižených osob** (73 %) žila ve velkých městských aglomeracích. U 125 hospitalizovaných pacientů šlo o pneumonii nebo těžké respirační selhání. Medián trvání symptomů byl 21 dnů. Celkem 53 % kontaktů tvořili **zdravotničtí** pracovníci, 26 % rodinní **příslušníci** a 20 % sociální kontakty. CFR u pacientů s A H7N9 dosahoval v první vlně 34 %. V druhé vlně doposud představuje CFR asi 22 %.

V první vlně onemocněly osoby středního věku, a především starší muži. V druhé vlně onemocnění postihlo muže i ženy v mladší věkové skupině, starším středním věku, ojediněle děti a žádné teenagery (4, 5, 21).

Čínský výzkumný tým publikoval výsledky sérologického vyšetření u humánních případů vyvolaných subtypem A H7N9. Na začátku první vlny epidemie v Šanghaji tým vyšetřil 48 vzorků od 21 pacientů v akutní fázi a 18 vzorků od pacientů v rekonvalescenci. Jako **kontrola** sloužila séra odebraná od zdravých subjektů. Ve virus neutralizačním **testu** zaznamenali protilátky proti subtypu A H7N9 v nízkých titrech.

Neutralizační protilátky proti H7 nebyly zaznamenány ve vzorcích odebraných v akutní fázi chřipky. V ELISA **testu** geometrické titry postupně narůstaly s dobou rekonvalescence a protilátky proti NA dosahovaly titrů 1 : 40. Relativně malá protilátková odpověď po infekci lidí A H7N9 dovoluje soudit, že k dosažení odpovídající imunity bude nutná opakovaná aplikace vakcíny (15).

V prosinci 2013 čínsko-australský **tým expertů** uveřejnil zprávu o studii obranných faktorů hostitele v průběhu těžkých forem onemocnění ptačí chřipky (Proceeding of the National Academy of Science - PNAS). **Pracovní skupina** se zaměřila na sledování cytokinů a chemokinů u souboru 18 pacientů s těžkým průběhem ptačí chřipky. Při studiu infekčního procesu s mírným a středně těžkým průběhem zaznamenali v plazmě nemocných nízké hladiny cytokinů a chemokinů. Nález odpovídal následně rychlé rekonvalescenci. Při analýze vzorků bronchoalveolární laváže od pacientů s těžkým průběhem prokázali 100 až 1000x vyšší hodnoty cytokinů a chemokinů ve srovnání s nálezy v plazmě. Vysoké hodnoty IL-6, IL-8, makrofág zánětlivého proteinu 1 [beta] byly u fatálních případů nepříznivým prediktivním faktorem. U pacientů s těžkým průběhem byl prokázán genotyp rs12252 C/C IFN, který indukuje tvorbu defektního transmembránového proteinu-3 (IFITM 3) ve srovnání s osobami, u kterých je prokázán genotyp rs12252 T/T nebo rs12252 T/C. U pacientů s pozitivním průkazem defektního genotypu byl zaznamenán rychlý průběh, progresivní zhoršování příznaků, vysoká proliferace viru (viral loading) v plicní tkáni a rychlý rozvoj respiračního distresu (12).

Výzkumný tým potvrdil kauzální souvislosti mezi průkazem genotypu IFN transmembránového proteinu (3 IFITM 3 C/C) a rozvojem těžkého klinického průběhu chřipky. Jeho pozitivita je spojena s těžkým a rychlým klinickým průběhem s vysokou proliferací viru v plicní tkáni, vysokou produkcí cytokinů v plicní tkáni a vyšší mortalitou.

Závěr

Druhá vlna ptačí chřipky vyvolaná reasortantním virem A H7N9 probíhá od prosince 2013 doposud. K datu 24. února čínský úřad CDC hlásil WHO celkem 237 humánních případů ptačí chřipky vyvolané subtypem A H7N9 v 15 provinciích. Do celkového počtu nejsou zahrnuty případy v šetření. Zdrojem nákazy je drůbež. K infekci dochází na tržištích nebo v přímém kontaktu s živou drůbeží. Prozatím nedošlo k přímému šíření ptačí chřipky z člověka na člověka. Sporadický výskyt ptačí chřipky probíhá průběžně napříč všemi jihovýchodními provinciemi Číny. Experti WHO upozorňují na možnost pandemického šíření, zdůrazňují nutnost přípravy prepandemické vakcíny. Literatura 1. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (41): China, H7N9, Poultry trading restrictions. ProMED-Mail 2014. Accessed 28 January 2014.

2. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (55): China, H7N9, Second wave. ProMED-Mail 2014. Accessed 3 February 2014.

3. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (58): China, H10N8, Epidemic potential. ProMED-Mail 2014. Accessed 5 February 2014.

4. Chen H, Yuan H, Gao R, et al. Clinical and epidemiological characteristics of a fatal case of avian influenza A H10N8 virus infection: a descriptive study. *Lancet*. 2014. Published online 4 Feb 2014 [http:// download.thelancet.com/flatcontentassetspdfs/ S014067361460163X.pdf](http://download.thelancet.com/flatcontentassetspdfs/S014067361460163X.pdf)
5. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (61): China, H7N9, Transmission study. ProMED-Mail 2014. Accessed 5 February 2014.
6. Li Q, Zhou L, Zhou M, et al. Epidemiology of human infections with avian influenza A(H7N9) virus in China. *N Engl J Med*. 2014;370(6):520-32.
7. Center for Infectious Disease Research and Policy. Avian influenza (Bird flu). Available from: <http://http://www.cidrap.umn.edu/infectious-disease-topics/avian-influenza-bird-flu>
8. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (63): China, H7N9, WHO. ProMED-Mail 2014. Accessed 7 February 2014.
9. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (65): China, H7N9, Highest monthly death toll. ProMED-Mail 2014. Accessed 10 February 2014.
10. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (24): China, (Hong Kong) H7N9, Polutry, Serosurveillance, Control. ProMED-Mail 2014. Accessed 17 January 2014.
11. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (17): China, H7N9, WHO. ProMED-Mail 2014. Accessed 14 January 2014.
12. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (163): H7N9 Disease Severity Determinant. ProMED-Mail 2013. Accessed 27 December 2013.
13. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (04): China (Zhejiang, Shanghai), H7N9, Update. ProMEDMail 2014. Accessed 5 January 2014.
14. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (02): China, (Hong Kong), H9N2 ex (human). ProMED-Mail 2014. Accessed 2 January 2014.
15. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (03): China, H7N9 weak antibody response. ProMED-Mail 2014. Accessed 2 January 2014.
16. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (20): China, H7N9, New Year Holiday Alert, WHO. ProMEDMail 2014. Accessed 15 January 2014.
17. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (31): China, H7N9, FAO/CHP/WHO Update. ProMED-Mail 2014. Accessed 21 January 2014.
18. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (32): China, H7N9, WHO Risk Assessment. ProMED-Mail 2014. Accessed 21 January 2014.
19. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (40): China, H7N9, Current situation. ProMED-Mail 2014. Accessed 27 January 2014.
20. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (37): China, H7N9, Downgrade. ProMED-Mail 2014. Accessed 27 January 2014.
21. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (38): China (Hong Kong) H7N9, Polutry, Control, Spread. ProMED-Mail 2014. Accessed 27 January 2014.
22. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (45): China (Zhejiang) H7N9, Suspected cluster. ProMEDMail 2014. Accessed 29 January 2014.
23. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (64): China, H7N9, Risk, Communication. ProMED-Mail 2014. Accessed 5 February 2014.
24. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (50): China, H7N9, Background and Summary, WHO. ProMEDMail 2014. Accessed 31 January 2014.
25. Meng Z, Han R, Hu Y, et al. Possible pandemic threat from new reassortment of influenza A (H7N9) virus in China. *Euro Surveill*. 2014; 19(6) pii=20699. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20699>
26. ProMED mail post. Avian Influenza, Human (77): China, H7N9, WHO. ProMED-Mail 2014. Accessed 24 February 2014.

Foto popis| Obr. 1 -Cirkulace A H7N9 v jihovýchodních provinciích Číny Zdroj: <http://www.sacu.org/maps/provmap.png>

O autorovi| prof. MUDr. Miroslav Špliňo, DrSc., doc. RNDr. Vanda Boštková, Ph. D. Katedra epidemiologie, **Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové** prof. MUDr. Miroslav Špliňo, DrSc. Katedra epidemiologie **Fakulta vojenského zdravotnictví Třebešská 1575 500 01 Hradec Králové** e-mail: mailto:splino@pmfhk.cz