

Lze předvídat novou pandemii chřipky ?

(The Next Influenza Pandemic. Can It Be Predicted ?)

Taubenberger J.K., Morens D.M., Fauci A.S.

JAMA, Vol. 297, 2007, č. 18, s. 2025-7

Volně přeložil MUDr. Plesník

I když většina expertů tvrdí, že přijde další pandemie chřipky, je těžké předvídat kdy a kde to bude a jak těžký bude mít průběh. Není ani shody v tom, který subtyp chřipkového viru pandemii vyvolá. Trvalé šíření vysoce patogenního kmene (HPAI) viru ptačí chřipky A H5N1 mezi drůbeží v několika světadílech, spolu s rostoucím počtem těžkých i letálních infekcí lidí, zvyšuje riziko vzniku pandemie. Geneticky i antigenně odlišné HPAI kmeny viru H5N1 se objevily roku 1997 a v roce 2003 se už rozšířily po celém světě. Do současnosti způsobily epizootie asi v 60 zemích a byly původci 291 hlášených onemocnění lidí se 172 úmrtími.

Byť vysoce převládá výskyt H5N1 objevilo se v poslední době nejméně osm epizootií u drůbeže, vyvolaných jinými kmeny viru ptačí chřipky. Několikrát byly provázeny i infekcemi lidí, vzácně smrtelnými. Epizootie H5N1 jsou však unikátní v tom, že je provází velké hynutí divoce žijících ptáků, příležitostné infekce savců, závažné infekce lidí a v ojedinělých případech také mezilidský přenos.

Jsou snad tyto zvláštnosti předzvěstí blížící se pandemie H5N1 ? Přes významné úspěchy výzkumu nejsou dosud dořešeny základní otázky o tom, jak se chřipkové viry typu A přenáší z divokých ptáků na jiné hostitele, jak se adaptují na chovanou drůbež, prasata či koně a následně i na lidi, zejména pak které změny umožňují viru jeho přenos mezi lidmi. S ohledem na potenciálně vysokou nemocnost a úmrtnost lidí i odhad velikosti rizika, že viry H5N1 se adaptují na přenos mezi lidmi, by byl při plánování příprav na pandemii mimořádně cenný. Data z posledních deseti let však naznačují, že nemusí nutně dojít k pandemickému výskytu H5N1.

Jaký může být další vývoj viru H5N1

Evoluce virů H5N1 je rychlá, ale trend jejich vývoje, následkem nezcela známých selekčních tlaků, je nejasný. Ačkoli současné HPAI viry H5N1 jsou potomky virů, které byly původci epizootie v roce 1997, prošly od té doby významnými antigenními vývojovými změnami. K nim patří drift jejich hemagglutininu H5, mutace dalších genů a přeskupení genů s jinými viry ptačí chřipky. Není zřejmé, která z těchto změn je spojena s hynutím divoce žijících ptáků, nebo s patogenitou a přenosností u drůbeže a jiných druhů. Endemická, bezpříznaková cirkulace HPAI H5N1 v domácích chovech kachen vytváří zásobník patogenních virů, se kterými stále přichází drůbež do styku. Znamená to také, že současný výskyt H5N1 patrně dále potrvá.

Máme jen málo dat, která by naznačovala vývoj adaptace některého kmene viru chřipky H5N1 na člověka. Některé H5N1 viry vykazují změnu bílkovinného komplexu PB2 polymerázy, která je spojena s vyšší virulencí viru pro myši a fretky a objevuje se adaptace jiných virů ptačí chřipky na lidi. Stále však není jasné zda tyto, nebo další mutace, jsou spojeny jen s vyšší virulencí viru u savců, nebo představují odlišnou vývojovou výhodu pro infekci ptáků.

Patogenita chřipkových virů pro jejich různé hostitele souvisí s komplexem faktorů viru i hostitele a dosud nebyla zcela objasněna. Experimenty na zvířatech s použitím virů H5N1 a virů chřipky z roku 1918 naznačují, že na virulenci se účastní více genů a že závisí na vztahu

mezi segmenty genů viru. U savců vykazují viry H5N1 proměnlivou patogenitu, danou příslušným kmenem viru a hostitelem. Viry HPAI jsou pro drůbež patogenní hlavně pro polybazickou mutaci aminokyselin ve vazebném lokusu hemaglutininu, umožňující systémovou replikaci. Úloha systémové replikace viru u lidí nebo pokusných zvířat je dosud nejasná a nejspíše se také mění v závislosti na virech a hostitelích.

Nejsou ani zcela jasné biologické hranice patogenity viru, založené na kombinaci segmentů genu. Pravděpodobně patogenita, stejně jako adaptace na hostitele a schopnost přenosu viru, jsou na sobě nezávislé jevy dané odlišnými, možná i protichůdnými mutačními změnami. Dřívější pandemické chřipkové viry s poměrně nízkou (tj. pandemie H3N1 roku 1968), střední (tj. asi H3N8 roku 1889, nebo H2N2 roku 1957) a vysokou patogenitou (tj. H1N1 roku 1918) byly všechny adaptovány na lidi a snadno se mezi lidmi šířily.

Aby virus ptačí chřipky mohl vyvolat pandemii, musí být při nejmenším adaptován na HA receptory lidí a mít schopnost přenosu mezi lidmi. Historické zkušenosti nám napovídají, že splnění těchto podmínek není časté. Přesto, že lidé a savci byli po řadu let exponováni bezpočtu virů ptačí chřipky, poslední dvě pandemie vznikly následkem přeskupení genů virů adaptovaných na lidi, obsahujících importované geny virů ptačí chřipky, nikoli novou adaptací ptačích virů na lidi. Když byly pokusně přeskupeny geny viru H5N1 z roku 1997 do různých kombinací s geny lidského H3N2 viru, nikdy nedošlo k častějšímu přenosu těchto rekombinant mezi fretkami. Z toho plyne i otázka, zda viry H5N1 nejsou přirozeně málo adaptabilní na lidi a přenositelné mezi nimi.

Může se virus H5N1 adaptovat na lidi a přenášet se mezi nimi ?

Mutační změny spojené s vazbou chřipkových virů na receptory různých hostitelů jsou komplexní. Adaptace vazebního místa receptoru virového hemaglutininu (HA), které má optimální podobu pro připojení na ptačí receptor, na lidský receptor, asi vyžaduje snížení specifčnosti pro $\alpha 2,3$ -části kyseliny sialové a naopak zvýšení specifčnosti pro $\alpha 2,6$ -části této kyseliny. Pokusy bylo zjištěno, že stačí jen dvě mutace vazebných míst receptoru hemaglutininů H1, H2 a H3 posledních tří pandemických chřipkových virů k přeměně vazby viru z ptáků na lidi. Referováno bylo o několika mutacích, které podporují vazbu H5 na lidský tvar receptoru, žádná z nich však nenavodí úplnou změnu specifčnosti. I když je možné, že další, neznámé mutace mohou vést k takové změně, není žádných důkazů o jejím vzniku během 11 let expozice tisíců lidí viru H5N1. Stejně tak není důkazů, že by k tomu došlo během řady desetiletí expozice lidí jiným subtypům viru H5. Změny vazebních míst receptorů hemaglutininu během adaptace na nového hostitele se u různých subtypů liší. Viry H5 mohou mít netušené biologické bariéry pro získání účinné vazby na receptory lidí.

Byť současný počet a závažnost onemocnění vyvolávaných viry H5N1 představují velmi neobvyklou situaci, nejsou tyto viry ve schopnosti infikovat člověka i v částečné přenosnosti mezi lidmi unikátní mezi dalšími viry ptačí chřipky. Například od poloviny devadesátých let minulého století se chovech drůbeže objevily časté enzoocie virů ptačí chřipky H9N2 a způsobily i nevelký počet onemocnění lidí. Některé H9N2 viry dokonce získaly větší specifčnost vazby na lidskou formu receptoru hemaglutininu. Roku 2003 způsobil vysoce patogenní H7N7 virus epizoozii drůbeže v Nizozemí a šířil se v dané oblasti. Dříve než byla epizoozie potlačena infikovalo se nejméně 86 pracovníků drůbežáren a tři jejich kontakty. Nákaza se manifestovala zánětem spojivek a u části osob také chřipkovými potížemi, došlo k jednomu úmrtí. Podobně při epizoozii vysoce patogenního kmene viru ptačí chřipky H7N3 v Kanadě došlo k onemocnění zánětem spojivek u dvou osob.

Bylo hlášeno několik případů nahromadění nákazy lidí viry H5N1. Ač epidemiologické údaje jsou skrovné, v některých případech mohlo dojít k mezilidskému přenosu H5N1, zpravidla mezi členy rodiny. Je těžké říci, zda jde o nákazy následkem zvláště těsného nebo protrahovaného styku, nebo následkem nejištěných okolností ovlivňujících riziko nákazy

nebo přenosnost viru. Bylo by třeba odlišit faktory vnímavosti hostitele od společné expozice nebo dlouhodobého styku. To může mít mimořádný význam pro hodnocení vývoje adaptace viru na lidi. Stejně významné by byly velké sérologické studie ke zjištění expozice lidské populace virům chřipky H5 i jiných subtypů, která žije v prostředí s častou expozicí chované drůbeži, nebo divoce žijícím ptákům.

Co vyplývá z posledních pandemií chřipky

Podle současných poznatků byl virus chřipky, který vyvolal pandemii roku 1918, původně ptačí virus, který se adaptoval na člověka. Potom mohlo dojít k přeskupení jeho genomu s jiným virem ptačí chřipky, při němž získal tři nové geny a způsobil v roce 1957 pandemii H2N2. Po dalším přeskupení získal další dva nové ptačí geny a stal se roku 1968 původcem pandemie H3N2.

Sérologické nálezy a epidemiologická data naznačují, že pandemický virus z roku 1889 patřil k subtypu H3 (asi s neuraminidázou N8), a že pandemický virus z roku 1847 mohl být buď subtypu H1 (s neuraminidázou N1), nebo stejný. Zdá se tedy, že viry, které vyvolaly během 175letého období posledních pět chřipkových pandemií pocházely jen od několika známých ptačích chřipkových virů subtypů H1, H2, H3 a N1, N2, možná též N8. Dosud bylo zjištěno 16 HA subtypů a 9 NA subtypů virů ptačí chřipky. Lidstvo s nimi přichází do různě těsného styku. Je otázkou, zda zatím neznámé biologické překážky nebrání přeměně jiných subtypů na viry schopné infikovat a šířit se mezi lidmi. Navíc, protože jen H5 a H7 viry získaly mutaci štěpného lokusu HA, která vedla k jejich vysoké patogenitě pro drůbež, poslední tři pandemické kmeny, obsahující HA geny podobné ptačím v subtypech H1, H2 a H3, se nestaly na rozdíl od H5N1 vysoce patogenními. Není ani žádných známek toho, že by některý z pandemických, ba ani z epidemických lidských chřipkových virů byl v předchozích 125 letech také vysoce patogenní pro drůbež. Žádná z posledních čtyř pandemií nebyla provázena v době svého trvání epizociemi u domácích či divokých ptáků. Historie neuvádí žádná data, která by podporovala možnost, že drůbež může být při vzniku pandemie mezipřevodcem chřipkových virů.

Příští pandemie

V současnosti není možné předpovědět vznik budoucí pandemie jinak, než že je to velmi pravděpodobné. Nelze ani předem říci kdy a kde se pandemie objeví, který subtyp ji způsobil, jak velká bude při ní nemocnost a úmrtnost. Ač obavy ze vzniku pandemie H5N1 jsou jistě oprávněné, při nejmenším pro současnou vysokou letalitu nemocných lidí, experti musí zvažovat a připravovat se i na jiné dopady pandemie.

Od roku 1977 cirkulují ve světě současně subtypy H1N1 a H3N2 chřipkového viru. Jsou původci sezónních epidemií, které v USA ročně usmrtí asi 36 000 lidí. Evoluce viru není jen v postupném antigenním posunu, ale též v přeskupení segmentů genomu s jinými viry chřipky a v získání nových subtypů hemagglutininů, vůči nimž je populace méně imunní. Neví se, zda trvající současná cirkulace těchto subtypů, spolu se stále častějším očkováním proti chřipce, zvýší či sníží riziko vzniku pandemie, nebo zda ovlivní subtyp nového pandemického viru.

Pokud pandemický potenciál mají jen viry H1, H2, nebo H3 je otázkou, zda dnešní současná cirkulace virů H1 a H3 nezúží předpověď původce nejbližší pandemie jen na viry H2. Velká většina lidí mladších 40ti let ve světě nemá proti virům chřipky subtypu H2 ochrannou imunitu, protože ty cirkulovaly v letech 1957-1968. Kmeny H2N2 virů, izolované v té době, jsou stále uchovávány v mrazících boxech virologických laboratoří řady zemí. Cirkulující lidské H3N2 viry mohou asi stále získávat přeskupením segmentů ptačí H2. To samozřejmě naznačuje, že potenciálním pandemickým virem mohou být i jiné chřipkové viry. Viry H9N2, z nichž některé jsou schopné vazby na lidské receptory a vyvolat onemocnění lidí, jsou dalšími možnými původci pandemie.

V posledních deseti letech se ukázalo, jak je obtížné potlačit epidemie působené vysoce patogenními kmeny viru ptačí chřipky H5N1. Velkou překážkou je průmyslový intenzivní chov drůbeže a mezinárodní obchod s drůbeží. V řadě států zřejmě stále trvá enzootie virů H5N1 v domácích chovech drůbeže, které jsou nezbytné pro místní hospodářství a ekonomiku. Na druhé straně však umožňuje virům H5N1 nabyt (pokud je to možné) schopnost snadnějšího šíření v lidské populaci, nebo větší adaptaci na drůbež a divoce žijící ptactvo, jejich hlavní roznašeče. Podávání antivirotik v zemědělských podnicích vedlo k tomu, že řada H5N1 virů se stala rezistentní na adamantany, ale už s objevila rezistence i na inhibitory neuraminidázy N1. Vývoj chřipkových virů H5N1 do několika antigeně odlišných větví („clades“), který je asi také částečně popoháněn očkováním drůbeže proti chřipce, značně komplikuje celou situaci a ztěžuje odhad, kam směřuje další vývoj H5N1, co lze očekávat a jak se na to připravit.

Závěry

Pro lepší předpovídání chřipkových pandemií je nutné získat více poznatků o základních biologických a ekologických dějích, které podmiňují přechod viru z jednoho druhu na jiný druh hostitele. Nejsou úplně objasněny genetické změny potřebné k tomu, aby virus chřipky, který je adaptovaný na střešní trakt divoce žijících vodních ptáků, se adaptoval na respirační trakt koní, prasat, nebo lidí. Pro pochopení šíření a další evoluce viru v mimořádně složitém ekosystému je nezbytná soustavná surveillance a prospektivní sledování vztahu mezi lidmi a zvířaty. Panzootie H5N1 je důrazným připomenutím stálého a trvale proměnlivého rizika, kterým jsou viry chřipky typu A. Nevíme, zda viry H5N1 jsou schopné adaptace na lidi a mohou se úspěšně šířit v lidské populaci. Je však důležité připravit se na příští chřipkové epidemie způsobené H5N1, nebo jinými možnými viry.

Je proto podstatné, aby při pečlivém sledování současných a potenciálních rizik přihlížela strategie prevence chřipkové epidemie k očekávaným i nečekaným situacím a byla schopna na ně přiměřeně reagovat. Mimo zvýšené surveillance bude důležité také rozšířit výzkum vhodných chřipkových vakcín, urychlit vývoj nových druhů antivirotik a lepších diagnostik. Toto úsilí bude mít bezprostřední dopad na kontrolu sezónního výskytu chřipky a současně pomůže přípravě na novou epidemii.

25 citací, kopie u překladatele

Poznámky překladatele:

Jinou zajímavou otázkou si položili pracovníci univerzit v Londýně, Rotterdamu a v Antverpách. V pěti evropských a ve třech asijských zemích, v nichž se v posledních deseti letech vyskytl Syndrom akutního respiračního stresu (SARS), se v anketě dotazovali, jaká preventivní opatření by učinili jejich obyvatelé při vzniku chřipkové epidemie. Zhruba tři čtvrtiny respondentů řeklo, že by se vyhýbali veřejným dopravním prostředkům a asi čtvrtina by chtěla zůstat doma. Evropané by častěji než Asiaté nenavštěvovali zábavní podniky, Asiaté zase lékařské ordinace. Autoři výsledky studie prezentují jako pohled na situace, které možno očekávat při epidemii chřipky.

(Sadique M.Z., Edmunds W.J., Smith R.D. aj: Precautionary Behavior in Response to Perceived Threat of Pandemic Influenza. *Emerging Infectious Disease (EID)*, Vol.13, 2007. č. 13, s. 1307-1313)

Australští pracovníci testovali u kmenů viru chřipky A(H5N1), zachycených v letech 2003-2005, jejich citlivost na antivirotika. Kmeny z Vietnamu, Thajska, Kambodže, Laosu a Malajsie, cirkulující v r. 2003-4, patřily převážně k první větvi („clade“) vysoce patogenního viru ptačí chřipky. V letech 2004-2005 se objevila druhá větev, která se z Číny rozšířila do Indonésie, Evropy a Afriky. Dostupným lékem byl hlavně oseltamivir. Zjistili značný pokles citlivosti na tento lék u kmenů 1. větve izolovaných r. 2005 v Kambodži, zejména však u

kmenů 2. větve z Indonésie. Kmeny si uchovaly choroboplodnost a přenosnost u ptáků, ale zřejmě byly patogenní i pro lidi, protože Indonésie měla ze všech států nejvyšší letalitu na chřipku H5N1. Ve srovnání s prvou větví viru byla novější druhá větev 15-30x méně citlivá na oseltamivir. Zdá se, že standardně doporučená dávka preparátu bude u pacientů infikovaných kmeny 2. větve viru chřipky A (H5N1) málo účinná. Toto zjištění je důležité při plánování zásoby antivirotika i při jeho benevolentním používání.

(McKimm-Breschkin Jennifer L., Selleck P.W., Usman T.B., Johnson M.A.: Reduced Sensitivity of Influenza A (H5N1) to Oseltamivir. EID, Vol.13, 2007, č.9, s. 1354-7)

Trhy, na nichž se prodává živá drůbež, jsou známé lokality přenosu, šíření a množení virů chřipky ptáků. Dobrým indikátorem šíření virů mezi drůbeží je sledování výskytu málo patogenního viru A (H9N2), který je v drůbežích chovech celé Asie endemický. Drastická opatření v podobě vybíjení statisíců kusů prodávané drůbeže jsou nejen trnem v oku ochráncům zvířat, ale hlavně obrovskou ztrátou živobytí pro chovatele a potravin pro obyvatele měst. Proto v Hongkongu zavedli od roku 2001 na tržištích každý měsíc 1-2 neprodejných dny. Během nich musí být z prodejních stánků odstraněna všechna neprodaná drůbež, stánky musí být vyčištěny a dezinfikovány. Pracovníci university v Hongkongu a odborníci z Číny hodnotili význam a účinnost tohoto opatření také pomocí rafinovaných statistických metod. Sledovali efekt samotného zastavení prodeje drůbeže i efekt asanace stánků. Ukázalo se, že jeden neprodejný den měsíčně vedl k 58% redukci ($p = 0.001$) záchytu virů mezi mláďaty vodních ptáků (housata, kachňata), ale jen k 27% redukci mezi kuřaty. Teprve nařízené čištění prodejních stánků s odstraňováním trusu a jejich dezinfekce dále snížilo záchyt viru u kuřat, ne však u ostatní drůbeže. Nařízení dvou neprodejných dnů v měsíci nemělo větší efekt.

(Lau E.H.Y., Leung Y.H.C., Zhang L.J. a jiní: Effect of Interventions on Influenza A (H9N2) Isolation in Hong Kong's Live Poultry Markets, 1999-2005. EID, Vol.13, 2007, č. 9., s. 1340-7)

Mnohem příjemnějším materiálem i úspěšnějším způsobem izolace viru ptačí chřipky A (H9N2), než sbírání ptačího trusu, navíc zcela neinvazivním a proveditelným i laicky, byl odběr vzorků pitné vody z nápojových koryt a fontán drůbeže. Vyšší záchyt viru vysvětluje i to, že voda v těchto nádržích je společná pro všechny ptáky umístěné v jedné kleci, trus je pouze od jednoho ptáka. Tato studie hongkongských pracovníků zlepšila surveillanci ptačí chřipky v chovech drůbeže a současně upozornila na možnost přenosu virů společnými rozvody pitné vody.

(Leung Y.H.C., Zhang L.-J., Chow Ch-K. aj.: Poultry Drinking Water Used for Avian Influenza Surveillance. EID, Vol.13, 2007, č. 9, s. 1380-2)

S odlišnou představou ochrany před těžkým či smrtelným průběhem infekce vysoce patogenním kmenem ptačí chřipky H5N1, při níž dosud zemřelo asi 60 % infikovaných osob, přišla skupina imunologů. Usoudili, že k pasivní profylaxi i k léčbě by bylo možné využít lidských neutralizačních monoklonálních protilátek (mAt). K jejich přípravě použili paměťové B-buňky Vietnamců, kteří přežili infekci H5N1. Buňky učinili „nesmrtelnými“ a vybrali mezi nimi ty, které produkovaly neutralizační mAt proti viru. Čtyři takto získané typy monoklonálních protilátek aplikovali myším a prokázali, že pasivně chráněné myši přežily infekci několika kmeny H5N1. Je v silách dnešní technologie dovést tento poznatek k praktické ochraně lidí ?

(Bradbury Jane: Passive influenza protection... Infection.thelancet.com Vol. 7, July 2007, s. 451)

Těch několik nápadů je ukázkou, že i u ptačí chřipky platí „Stále je něco nového“,