

Současné poznatky o infekci lidí virem ptačí chřipky A(H5N1) (Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans. Current Concepts)

Skupina dopisujících konsultantů Světové zdravotnické organizace pro infekci lidí chřipkou A/H5

The New England Journal of Medicine, Vol. 335, 2005, č.13, s. 1374-85

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Nový, vysoce patogenní virus ptačí chřipky A(H5N1), vyvolávající epizootie v Asii, po překročení druhové bariéry způsobil řadu úmrtí lidí a hrozí, že se stane původcem pandemie. Tento přehled popisuje projevy infekce lidí chřipkou A(H5N1) a uvádí doporučená opatření pro prevenci a ošetrovací postupy, částečně prezentované na nedávné poradě SZO o „Terapii a výzkumu chřipky A/H5 u lidí“, která byla 10.-12. 5. 2005 v Hanoji. Protože dosud chybí některé důležité poznatky je pravděpodobné, že dojde k novelizaci doporučovaných opatření.

INCIDENCE

Chřipka A(H5N1) mezi lidmi v Jihovýchodní Asii (Tab. 1) se vyskytovala současně s velkými epizootiemi ptačí chřipky A(H5N1), i když epizootie vedla v letech 2004 a 2005 jen zřídka k onemocnění lidí. Největší počet onemocnění lidí byl ve Vietnamu, zejména během následné třetí vlny epizootie, kdy bylo také hlášeno z Indonésie první úmrtí člověka. Není známá frekvence infekce u lidí a je nezbytné provést séroprevalenční studie. Zvětšující se oblast rozšíření infekce ptačí chřipkou A(H5N1), s novými epizootiemi v Kazachstánu, Mongolsku a Rusku, svědčí o stále vyšším počtu ohrožených lidí.

Tab. 1. Kumulativní počet virologicky potvrzených případů onemocnění lidí ptačí chřipkou A(H5N1), které byly od roku 2003 hlášeny SZO

Začátek nemoci	Vietnam		Thajsko		Kambodža		Indonésie		Celkem	
	Počet nemoc.	Počet úmrtí	Počet nemoc.	Počet úmrtí	Počet nemoc.	Počet úmrtí	Počet nemoc.	Počet úmrtí	Počet nemoc.	Počet úmrtí
26.10.2003-15.3.2004	23	16	12	8	0	0	0	0	35	24
19.7.2004 – 8.10.2004	4	4	5	4	0	0	0	0	9	8
16.12.2004-5.8.2005 [#]	63	20	0	0	4	4	1	1	68	25
CELKEM	90	40	17	12	4	4	1	1	112	57

[#] výskyt pokračuje. Tabulka neobsahuje 18 pacientů, z nichž 6 zemřelo, kteří onemocněli roku 1997 v Hongkongu, ani dva pacienty, z nichž jeden zemřel, kteří onemocněli roku 2003 v čínské provincii Fujian.

CESTY PŘENOSU

Lidská chřipka se přenáší vdechnutím infekčního aerosolu a jeho jáderek při přímém styku se zdrojem nákazy, snad také nepřímo stykem s potřísněnými předměty tím, že autoinokulací se virus dostává do horních cest dýchacích, nebo na sliznici očních spojivek. Není upřesněna relativní „úspěšnost“ při různých cestách přenosu. Podle současných poznatků infekce lidí virem A(H5N1) prokazatelně vznikla po styku člověka s infikovanými ptáky, možná stykem s kontaminovaným prostředím a zřídka ojedinělým přenosem mezi lidmi.

Přenos ze zvířat na lidi

V roce 1977 docházelo k onemocnění lidí, kteří byli týden před začátkem potíží ve styku s živou drůbeží. Konsumace nebo příprava pokrmů z drůbeže, ani expozice nemocným chřipkou A (H5N1), nebyla významně riziková. Styk s nemocnou drůbeží a porážka ptáků vedly ke vzniku protilátek proti chřipce A(H5N1) (Tab.2.). V poslední době měla dle anamnézy většina pacientů přímý styk s drůbeží (Tab.3.), nebyly to však osoby, které se účastnily na hromadné likvidaci drůbeže. Na přenosu se mohly podílet činnosti jako škrubání peří a porcování nemocných ptáků, manipulace s ptáky při zápasech kohoutů, hra s drůbeží, zejména s asymptomaticky infikovanými kachňaty, nebo konzumace kachní krve a tepelně nedostatečně opracované drůbeže. Přenos na kočkovité šelmy byl pozorován po krmení tygrů a leopardů syrovými infikovanými kuřaty v thajských zoologických zahradách, experimentálně také při krmení domácích koček. V těchto podmínkách docházelo k přenosu viru mezi kočkovitými šelmami. K nákaze mohlo v některých případech dojít uchycením viru ve faryngu, nebo gastrointestinálním traktu.

Tabulka 2. Serologické a klinické projevy infekce virem chřipky A(H5N1) u kontaktů s pacienty nebo s infikovanými zvířaty

Skupina	Místo	Rok	Vyšetření	Počet vyšetř.	Z toho pozitiv. (%)	Komentář
Kontakt v rodině	HK	1997	MN,ELISA,WB	51	6(12)	Společná expozice drůbeží u
- při cestách				26	1 (4)	5 ze 6 pozitiv.členů rodiny.
- na pracovišti				47	0	Nikdo z 9 kontaktů mimo rodinu nebyl pozitivní
Prac.drůbež.jatek	HK	1997	MN, WB	293	9 (3)	Serokonverze, 1x lehké ARO
Prodavači drůbeže	HK	1997	MN, WB	1525	-	Většina asymptomatická
Zdravotníci-kontakt	HK	1997	MN, WB	217	8(4)*	2x serokonverze, většina asymptomatická
Kontakt v rodině	Vietnam	2004	MN	51	0	Z 83 kontrol 0 pozitivních
- s nemoc.drůbeží	Vietnam	2004	MN	25	0	-
- u zdravotníků	Vietnam	2004	MN	83	0	2 susp.,nepotvrz.nemoci
- u zdravotníků	Vietnam	2004	MN,RT-PCR	60	0	nehlášeno žádné onemoc.
Kont. zdravotníků	Thajsko	2004	jen klinicky	54	0	nehlášeno žádné onemoc.
Kont. zdravotníků	Thajsko	2004	jen klinicky	35	0	bez horečky, bez ARO
Prac.drůbež.jatek	Indonésie	2005	MN	79	1(1)	asymptomatická infekce

Vysvětlivky: HK = HongKong; MN= stanovení anti-A(H5N1) mikroneutralizačním testem; WB= průkaz specifických skvrn pro chřipku A (H5) pomocí Western blottu; RT-PCR = průkaz virové RNA pomocí reverzní transkriptázy polymerázové řetězové reakce; *= ve srovnání se 2 (0,6%) pozitivními mezi 309 zdravotníky bez kontaktu (P= 0,01.)

Mezilidský přenos

Přenos chřipky A(H5N1) byl prošetřován při několika rodinných výskytech chřipky a u jednoho případu suspektního přenosu od dítěte na matku. Byl zjištěn úzký kontakt bez použití ochranných prostředků, ale dosud nebyl nikdy prokázán přenos mezi lidmi. V roce 1997 při výskytu chřipky v HongKongu nedocházelo ke zřejmému přenosu při profesionálním styku s pacienty a sérologické vyšetření exponovaného personálu prokázalo, že přenos byl zcela výjimečný (Tab.2). Sérologické přehledy ve Vietnamu a Thajsku nezjistily známky asymptomatické infekce mezi kontakty (Tab. 2). V poslední době detailnější vyšetřování kontaktů nemocných pomocí RT-PCR vedlo k odhalení lehkých průběhů infekce, častějších u starších dospělých osob a k přibývání počtu a trvání rodinných výskytů v severním Vietnamu. To by mohlo svědčit pro adaptaci tam cirkulujícího viru na člověka. K potvrzení tohoto dohadu jsou však potřebné jak epidemiologické, tak virologické studie. Až dosud bylo riziko

nosokomiálního přenosu viru na zdravotnický personál malé i tam, kde nezavedli izolační opatření. Byl však hlášen jeden případ těžkého průběhu nemoci ošetřovatelky, která byla ve styku s infikovaným pacientem ve Vietnamu.

Tabulka 3. Projevy nemoci u pacientů s potvrzenou nákazou chřipkou A(H5N1)

Znak	HongKong 1997 (N=18)	Thajsko 2004 (N=17)	Vietnam 2004 (N=10)	Hočimin city 2005 (N=10)	Kambodža 2005 (N=4)
Medián věku (roky)	9,5	14	13,7	19,4	22
Interval (roky)	1 - 60	2-58	5-24	6-35	8-28
Počet a (%) mužů	8 (44)	9 (53)	6 (60)	3 (30)	1 (25)
Medián předpokládané inkubace	NS	4	3	NS	NS
Interval inkubace (dny)		2-8	2-4		
Počet ohnisek v rodinách		1	2	1	1
Pacienti ve styku s nemocnou drůbeží /celkem	11/16	14/ 17	8/ 9	6/ 6	3/4
- v %	70	82	89	100	75
Doba od prvních potíží do návštěvy lékaře					
- medián dnů	3	NS	6	6	8
- interval	1-7		3-8	4-7	5-8
Příznaky nemoci/ celkem a (%)					
- horečka >38 °C	17/18(94)	17/17(100)	10/10(100)	10/10(100)	4/4(100)
- bolest hlavy	4/18(22)	NS	NS	1/10(10)	4/4(100)
- bolesti svalů	2/18(11)	9/17(53)	0	2/10(20)	NS
- průjem	3/18(17)	7/17(41)	7/10(70)	NS	2/4(50)
- bolesti břicha	3/18(17)	4/17(24)	NS	NS	2/4(50)
- zvracení	6/18(33)	4/17(24)	NS	1/10(10)	0
- kašel	12/18(67)	16/17(94)	10/10(100)	10/10(100)	4/4(100)
- sputum	NS	13/17(76)	5/10(50)	3/10(30)	NS
-škrábání v krku	4/12(33)	12/17(71)	0	0	1/4(25)
- rýma	7/12(58)	9/17(53)	0	0	NS
- dušnost	1/18(6)	13/17(76)	10/10(100)	10/10(100)	NS
- infiltrát na plicích	11/18(61)	17/17(100)	10/10(100)	10/10(100)	4/4(100)
- lymfopenie	11/18(61)	7/12(58)	NS	8/10(80)	1/2(50)
- trombocytopenie	NS	4/12(33)	NS	8/10(80)	1/2(50)
- vyšší aktivita jater.testů	11/18(61)	8/12(67)	5/6(83)	7/10(70)	NS
Počet (%) hospitalizovaných pro					
- respirační selhání	8 (44)	13 (76)	9 (90)	7 (70)	4(100)
- selhání krevního oběhu	NS	7 (41)	NS	0	NS
- selhání ledvin	4 (22)	5 (29)	1 (10)	2 (20)	NS
Antivirová terapie					
- Amantadin	10 (56)	0	0	0	NS
- Ribavirin	1 (6)	0	2 (20)	0	
- Oseltamivir	0	10 (59)	5 (50)	10 (100)	
- kortikosteroidy	5 (28)	8 (47)	7 (70)	5 (50)	NS
Trvání nemoci do smrti					
- medián dnů	23	12	9	12	8
- rozpětí	8-29	9-30	4-17	4-21	6-10
Počet a (%) zemřelých	6 (33)	12 (71)	8 (80)	8 (80)	4 (100)

Nepřímý přenos z prostředí na lidi

S ohledem na poznatky o přežívání viru chřipky A(H5N1) v zevním prostředí je možné teoreticky uvažovat o několika způsobech přenosu. K nim patří polknutí kontaminované vody

při plavání, nebo přímá inokulace této vody do nosu či spojivek a také přenos rukama po manipulaci s kontaminovanými předměty s následnou autoinokulací. Dalším možným rizikem je časté používání čerstvého drůbežního trusu jako hnojiva.

KLINICKÝ PRŮBĚH NEMOCI

Uvedené spektrum potíží je založeno na údajích z chorobopisů hospitalizovaných pacientů. Není známá frekvence lehčích onemocnění, subklinických infekcí, nebo atypických projevů (např. encefalopatie, gastroenteritidy), ale vše je možné. Většina dětských i dospělých pacientů byla před onemocněním zdravá (Tab. 3.).

Inkubační doba

Inkubace chřipky A(H5N1) může být delší než při infekcích vyvolávaných jinými viry lidské chřipky. V roce 1997 onemocnění většinou propuklo po 2-4 dnech od expozice. Zprávy z pozdější doby uvádí stejný interval inkubace, ale nejdelší mohla být až 8 dnů. Při nákaze mezi členy rodiny vzniklo onemocnění obvykle během 2-5 dnů, nejdelší doba však byla 8-17 dnů, snad v důsledku nezjištěného styku s infikovanými zvířaty nebo s kontaminovaným prostředím.

Prvé příznaky nemoci

U většiny nemocných byla na začátku velká horečka (typicky nad 38 °C) a chřipkovité příznaky s postižením dolních cest dýchacích (DCD) (Tab. 3). Symptomy postižení HCD měli jen někteří pacienti. Na rozdíl od osob infikovaných virem ptačí chřipky A(H7), osoby infikované virem ptačí chřipky A(H5N1) měly jen zřídka zánět spojivek. Na počátku nemoci některých osob byl hlášen také průjem, zvracení, bolesti břicha a pleury, krvácení z nosu a dásní. Vodnatý průjem bez přítomnosti krve, nebo známek zánětu, byl častější než u chřipky vyvolávané jinými lidskými kmeny viru. Mohl až o týden předcházet vzniku respiračních příznaků. V jedné zprávě byli popisováni dva pacienti s encefalopatií a průjmem, bez zjevných respiračních potíží.

Průběh nemoci

Již na počátku nemoci se rozvíjí příznaky postižení DCD, pro které obvykle pacient vyhledá pomoc lékaře. V jednom lokálním nahromadění nemocných se dušnost objevovala za 5 dnů (=medián, rozpětí 1-16 dnů) od začátku potíží. Běžné jsou dýchací potíže a tachypnoe. Produkce sputa je variabilní, někdy má příměs krve. Téměř všichni pacienti mají klinické projevy pneumonie; na rtg plic jsou difusní, mnohočetné, nebo skvrnitě infiltráty, intersticiální infiltráty a zastínění úseků plic, nebo celého laloku.. Rtg nález bývá přítomen za sedm dnů po vzniku horeček (rozpětí 3 - 17 dnů). Pleurální výpotek nebývá častý. Mikrobiologické vyšetření svědčí o tom, že primárně běží o virovou pneumonii, v době hospitalizace zpravidla ještě bez bakteriální superinfekce.

Nemoc dále progreduje do syndromu akutní respirační tísně (ARDS). V Thajsku činil medián od začátku potíží do vzniku ARDS 6 dnů (rozpětí 4-13 dnů). Obvykle dochází k multiorgánovému selhávání se známkami poruchy činnosti ledvin, někdy i srdce. Ke komplikacím patří také pneumonie při dýchání řízeném ventilátorem, plicní hemoragie, pneumotorax, pancytopenie a syndrom sepse bez prokázané bakteriémie.

Mortalita

Úmrtnost hospitalizovaných pacientů byla vysoká (Tab.2), u jiných je však asi mnohem nižší. Na rozdíl od situace v roce 1997, kdy většina zemřelých byla starších třinácti let, novější infekce ptačí chřipkou A(H5N1) jsou charakterizovány vysokou úmrtností kojenců a

malých dětí. V Thajsku činila úmrtnost osob mladších 15-ti let 89 %. K úmrtí docházelo průměrně za 9-10 dnů po začátku nemoci (rozpětí 6-30 dnů). Většina pacientů zmirala na progredující selhání dýchání.

Laboratorní nálezy

K běžným laboratorním nálezům patřila leukopenie, zvláště lymfopenie, lehká až střední trombocytopenie, lehce až středně zvýšená aktivita aminotrasferázy (Tab.3). Objevila se také výrazná hyperglykemie, snad následkem podávání kortikosteroidů, a vyšší hladiny kreatininu. V Thajsku bylo větší riziko úmrtí u pacientů majících při příjmu s nízký počet leukocytů, krevních destiček a zejména lymfocytů.

Virologická diagnostika

Za živa byla diagnóza chřipky A(H5N1) potvrzena izolací viru, průkazem H5 specifické RNA, nebo oběmi způsoby. Na rozdíl od lidské chřipky A mohou být případy infekce ptačí chřipkou A(H5N1) častěji prokazovány detekcí viru a vyššími hladinami virové RNA v nosohltanu než v nose. Ve Vietnamu činil interval od začátku nemoci do průkazu virové RNA v nosohltanových výtěrech 2-15 dnů (medián 5,5 dne). Virová nálož v těchto výtěrech, provedených za 4-8 dnů po začátku nemoci, byla u pacientů infikovaných A(H5N1) nejméně desetkrát větší, než u pacientů s chřipkou způsobenou viry chřipky A(H3N2) nebo (H1N1). Expresní komerční testy byly pro průkaz chřipky A(H5N1) méně citlivé než průkaz pomocí RT-PCR.

Ošetřování pacientů

U většiny hospitalizovaných pacientů s ptačí chřipkou A(H5N1) byla nutná umělá podpora dýchání po 48 hodin od přijetí, stejně jako intenzivní terapie multiorgánového selhání a někdy i hypotenze. U většiny pacientů mimo empirické terapie širokospektrými antibiotiky podávali antivirotika samotná, nebo v kombinaci s kortikosteroidy. Prospěšnost tohoto postupu nebyla dostatečně doložena. Zahájení této léčby v pozdější fázi nemoci nevedlo k patrnému snížení celkové úmrtnosti, ač včasné zahájení léčby antivirotiky se zdá být prospěšným. Pokusy o kultivaci viru po 2-3 dnech od zahájení léčby oseltamivirem byly u přeživších zpravidla již negativní. Byly však popsány případy, kdy se přes včasné podání oseltamiviru nemoc zhoršovala, nedošlo k redukci virové nálože v nosohltanu a pacient zemřel.

PATOGENEZE (zkráceno)

Charakteristika viru

Studie kmenů viru ptačí chřipky A(H5N1), zachycených od pacientů v roce 1997, ukázaly, že k faktorům virulence patří snadno štěpitelný hemaglutinin, který může být aktivován řadou buněčných proteáz, dále specifická změna bazálního polymerázového proteinu 2 (Glu627Lys) podněcující replikaci viru a náhrada nestrukturálního proteinu 1 (Asp92Glu), který in vitro zvyšuje resistenci viru vůči inhibici interferony a TNF- α (tumor necrosis factor α) a prodlužuje replikaci viru u prasete, stejně jako vyšší tvorbu cytokinů, zejména TNF- α v exponovaných lidských makrofázích. Po roce 1997 studie zjistily další vývoj viru se změnami jeho antigenního složení, konstelace vnitřního genu, širší spektrum hostitelů mezi ptáky, schopnost infikovat kočkovité šelmy, zvýšenou patogenitu u experimentálně nakažených myší a fretek provázenou systémovými infekcemi a zvýšení stability viru v zevním prostředí.

Replikace viru

Studie u hospitalizovaných pacientů ukázaly, že replikace viru ptačí chřipky trvá déle. V roce 1997 bylo možné virus detekovat v nosohltanu po dobu 1-16 dnů, medián byl 6,5 dne. V Thajsku byl interval od začátku nemoci do prvního záchytu viru 3-16 dnů. Jeho replikace v nosohltanu je slabší než u lidského viru chřipky a snazší je zjistit replikaci v DCD. Většina vyšetřených vzorků stolice obsahovala virovou RNA (7 z 9), kdežto vzorky moče byly negativní. Časté průjmy u pacientů a nález virové RNA ve stolici svědčí o možné replikaci viru v gastrointestinálním traktu. Nálezy při jedné pitvě potvrdily tuto možnost.

Vysoce patogenní virus ptačí chřipky A(H5N1) proniká u ptáků do všech vnitřností. Invazivní infekce byla prokázána i u savců a lidí, za 4-9 dnů od začátku nemoci byly vzorky všech šesti sér, vyšetřovaných na přítomnost virové RNA, pozitivní. Infekční virus a jeho RNA našli v krvi, mozkomíšním moku a stolici jednoho pacienta. Není známo, může-li za určitých okolností dojít k přenosu viru stolicí nebo krví.

Imunitní reakce infikovaného hostitele

Poměrně řídké onemocnění lidí chřipkou A(H5N1) i přes velmi častou expozici infikované drůbeži svědčí o tom, že se u lidí významně uplatňuje druhová bariéra proti ptačímu viru. Postižení několika členů rodiny může být následek společné expozice, stojí však za to sledovat genetické faktory, které mohou ovlivňovat vnímavost hostitele k nemoci.

U rekonvalescentů lze najít specifickou protilátkovou odpověď na chřipku A(H5N1) pomocí mikroneutralizační reakce za 10-14 dnů po začátku nemoci. Léčba kortikosteroidy může imunitní reakce opozdit, nebo omezit.

DETEKCE A TERAPIE PTAČÍ CHŘIPKY U LIDÍ

Na onemocnění člověka ptačí chřipkou je třeba myslet v zemích a oblastech s výskytem ptačí chřipky u všech pacientů s těžkou, akutní respirační nemocí, zvláště pak u pacientů, kteří byli ve styku s drůbeží (Tab. 4.). Některé epizocie u drůbeže však byly zjištěny až při onemocnění lidí. Včasnou detekci ztěžuje netypičnost prvních potíží a častý výskyt jiných ARO. V lokalitách se známým výskytem ptačí chřipky u lidí či zvířat je vhodné věnovat zvýšenou pozornost i pacientům se závažným onemocněním nejasného původu (např. ecefalopatií nebo průjmem).

Přínos vzorků různého materiálu nebo různých vyšetřovacích metod k diagnostice ptačí chřipky není dostatečně jasný. Na rozdíl od nákazy lidským kmenem viru chřipky může vyšetření vzorků odebraných z nosohltanu vést k vyššímu záchytu viru ptačí chřipky. Expresní metody průkazu antigenu jsou vhodné k detekci chřipky A, ale jsou málo specifické a vhodné u chřipky A(H5N1). Průkaz virové DNA v materiálu z nosohltanu bývá časnější, ale citlivost testu značně závisí na použité metodě a primerech.

K laboratornímu průkazu infekce chřipkou A(H5N1) je třeba mít aspoň jeden z dále uvedených nálezů: pozitivní kultivaci viru, pozitivní nález RNA viru chřipky A(H5N1) při polymerázové řetězové reakci, pozitivní IFT průkaz pomocí monoklonální protilátky anti-H5, a nejméně čtyřnásobný vzestup specifických anti-H5 v párových vzorcích séra.

Hospitalizace

Pokud je počet nemocných suspektní či prokázanou chřipkou A(H5N1) malý, měli by být všichni podle možností izolováni v nemocnici kde jsou sledováni, podrobují se potřebným vyšetřením a antivirové terapii. Pokud musí být brzy propuštěni, je třeba je samotné a jejich rodiny poučit o zásadách osobní hygieny a protiepidemických opatřeních (Tab. 5.). Ošetřování spočívá hlavně v podpůrné terapii s využitím podávání kyslíku a umělé ventilace

plic. Na nosokomiálním šíření SARS se podílely nebulizéry a přetlakové kyslíkové masky, proto jejich nasazení musí provázet přísná opatření proti přenosu viru vzduchem.

Antivirotika

Pacienti s podezřením na chřipku A(H5N1) by měli být po potvrzení diagnózy okamžitě léčeni inhibitory neuraminidázy. Dosud není známa optimální dávka inhibitorů ani délka terapie. Současně doporučený postup splňuje asi jen minimální potřebu. In vitro jsou tyto viry citlivé na oseltamivir a zanamivir. Orálně podávaný oseltamivir a lokálně aplikovaný zanamivir se osvědčili na zvířecích modelech chřipky A(H5N1). Nové studie na myších s kmenem A(H5N1), izolovaným v roce 2004, ukázaly, že ve srovnání s kmenem izolovaným roku 1997 je třeba k dosažení stejného antivirového účinku a počtu přeživších zvířat podávat vyšší dávky oseltamiviru a delší dobu (8 dnů). Inhalace zanamiviru nebyla při onemocnění lidí chřipkou A(H5N1) vyzkoušena.

Nejlepší je časně zahájení terapie, i když je možné lék podávat i v průběhu replikace viru. Placebem kontrolované studie orálního oseltamiviru či inhalovaného zanamiviru, srovnávající dnes doporučené dávky s dvoj- až čtyřnásobně vyššími dávkami prokázaly, že dvě dávky jsou dospělými s nekomplikovanou chřipkou tolerovány stejně, ale nemají vždy stejný efekt. Včasně zahájená terapie lehčích onemocnění chřipkou A(H5N1) spočívá u dospělých v podání dvou 75 mg dávek oseltamiviru /den po 5 dnů, nebo u dětí starších jednoho roku ve dvou dávkách přiměřených jejich hmotnosti po dobu pěti dnů. Děti s hmotností 15 kg a méně by měly dostávat 2 x denně dávku 30 mg, při hmotnosti 15-23 kg by měly být dávky po 45 mg, při hmotnosti 23-40 kg dávky po 60 mg a při hmotnosti nad 40 kg dávky po 75 mg. U těžších onemocnění dospělých se podávají vyšší dávky (150 mg 2x denně) po dobu 7-10 dnů, ale chybí prospektivní studie efektu této terapie.

Vysoká resistance na oseltamivir následkem substituce jediné aminokyseliny v neuraminidáze N1 (His274Tyr) byla nalezena až u 16 % dětí, léčených oseltamivirem pro chřipku A(H1N1). Není divu, že tato resistantní varianta byla nedávno nalezena i u pacientů s chřipkou A(H5N1), léčených oseltamivirem. Byť je varianta v buněčné kultuře a u zvířat méně infekční než citlivý původní kmen viru, ukázalo se, že oseltamivir-resistantní varianta A(H1N1) je mezi fretkami přenosná. Oseltamivir resistantní varianty viru H1N1 mají in vitro zachovanou citlivost na zanamivir a částečně i na nový experimentální inhibitor neuraminidázy-peramivir.

Na rozdíl od kmenů izolovaných v epidemii roku 1997, jsou nové kmeny viru chřipky A(H5N1) izolované od lidí vysoce resistantní na inhibitory M2 amantadin a rimantadin. To znamená, že tyto preparáty se v terapii neuplatní. Klinicky významný je výzkum podávání zanamiviru, peramiviru, lokálních inhibitorů neuraminidázy s dlouhodobým účinkem, ribavirinu a snad i interferonu alfa.

Imunomodulátory

Při léčení pacientů s chřipkou A(H5N1) byly často, ale s nejasným efektem, podávány kortikosteroidy. Mezi pěti pacienty, kteří dostávali kortikosteroidy v roce 1997, dva, kterým je podávali v pozdější fibroproliferativní fázi ARDS, přežili. Všichni čtyři náhodně vybraní pacienti ve Vietnamu, léčení dexamethasonem, zemřeli. Interferon alfa má antivirový i imunomodulační účinek, je však třeba před doporučením jeho rutinní aplikace provést řádnou kontrolovanou studii.

Tabulka 4: Expozice při nichž může být člověk ohrožen infekcí chřipkou A(H5N1)

Státy a oblasti v nichž byl od 1.10.2003 prokázán výskyt chřipky A(H5N1) u lidí nebo zvířat

Během 7 – 14 dnů před začátkem nemoci došlo ke:

- styku (na vzdálenost do 1 metru) s živou či mrtvou domácí drůbeží, divokými ptáky nebo chovanými kachnami
- pobytu v prostředí, v němž byla uzavřena domácí drůbež, nebo v němž byla chována v předchozích 6 týdnech
- nechráněný styk, provázený dotyky nebo hovorem na vzdálenost do 1 metru, s osobou se suspektním, nebo prokázaným onemocněním chřipkou A(H5N1)
- nechráněný styk, provázený dotyky nebo hovorem na vzdálenost do 1 metru, s pacientem, majícím nejasné ARO, které pak přešlo do těžké pneumonie nebo skončilo úmrtím
- profesionální expozice #

Státy a oblasti v nichž nebyl od 1.10. 2003 prokázán virus chřipky A(H5N1) u lidí ani u zvířat

Během 7 – 14 dnů před začátkem nemoci došlo

- k těsnému kontaktu s nemocnou osobou, příjezdějí z některé oblasti se známým výskytem této chřipky, mající v anamnéze cestování po zemích či oblastech s hlášeným výskytem této chřipky u zvířat, nebo žijící v lokalitách s údajným úhynem domácí drůbeže a navíc ještě :
 - kontakt (na vzdálenost do 1 metru) s živou či uhynulou domácí drůbeží, nebo s divokými ptáky v každém prostředí, nebo s domácími chovanými kachnami
 - pobyt v prostředí, v němž byla chována domácí drůbež, nebo v němž byla zavřena v předchozích 6 týdnech
 - styk (s dotyky, nebo s hovorem na vzdálenost kratší jednoho metru) s pacientem , majícím prokázanou chřipku A(H5)
 - styk (s dotyky, nebo s hovorem na vzdálenost kratší jednoho metru) s pacientem, majícím nejasné ARO, které pak přešlo do těžké pneumonie nebo skončilo úmrtím
 - profesionální expozice #
-

rizikovou profesí je práce chovatele domácí drůbeže, pracovníka na drůbežích jatkách, práce při škrubání peří domácí drůbeže, při jejím chytání, sbírání, transportování nebo manipulace s uhynulými ptáky, patří sem trhovci prodávající živou drůbež, vedoucí pracovišť kde se pracuje s živou nebo čerstvě zabitou drůbeží, překupníci neb prodejci ptačích mazlíčků, zdravotníci a laboratorní pracovníci, kteří manipulují s biologickým materiálem, který může obsahovat virus chřipky A(H5N1).

PREVENENCE

Imunizace

V současnosti není žádná vakcína pro lidi proti chřipce A(H5N1) komerčně dostupná. Starší vakcíny H5 byly málo imunogenní a ke tvorbě neutralizačních protilátek bylo třeba podávat dvě dávky s vysokým obsahem hemagglutininového antigenu., nebo s přídatkem adjuvans MF59. Až třetí dávka vakcíny s adjuvans v některých případech vedla ke vzniku protilátek zkříženě reagujících s kmeny viru izolovanými od lidí roku 2004. K rychlé produkci avirulentních vakcínálních virů ze současně cirkulujících kmenů viru chřipky A(H5) užili reverzní genetické metody, vakcíny z nich připravené jsou nyní testovány. Jedna z těchto inaktivovaných vakcín, připravená z viru A(H5N1) izolovaného od člověka v roce 2004, je při vysokém obsahu hemagglutininu údajně imunogenní. Nutné je vyzkoušet osvědčená adjuvans, např. kamenec. Vyvíjí se také živé atenuované, chladově adaptované, intranasální vakcíny. Tyto navodily u mladých osob ochranu před chřipkou již po jediné dávce.

Prevence nosokomiálních nákaz chřipkou A(H5N1)

Chřipka je známá svou schopností přenosu v nemocničním prostředí. Současná prevence spočívá v opatřeních ke snížení přenosu na zdravotníky a jiné pacienty, užívaných v době bez pandemie a v opatřeních k potlačení přenosu SARS (Tab. 5.). Ochrana poskytovaná obličejovými rouškami, třeba i zdvojenými, je mnohem menší než u masek N-95, ale nejsou-li tyto dostupné, je třeba užívat obličejové masky.

Tabulka 5. : Opatření k ochraně lidí před ptačí chřipkou A(H5MN) v nepademických podmínkách

Izolační postupy ve zdravotnických zařízeních

- Při ošetřování pacientů je třeba dodržovat všechna obvyklá opatření proti přenosu viru přímým stykem, kapénkami a vzdušným aerosolem. #
- Pacienti jsou, je-li to možné, umísťováni pouze na pokoj s podtlakovým větráním, nebo na uzsvěšené, jednolůžkové pokoje.
- Není-li k dispozici jednolůžkový pokoj mají být pacienti ukládáni na zvláště označené vícelůžkové pokoje nebo oddělení. Lůžka nemocných mají být od sebe vzdálena nejméně 1 metr a pokud možno oddělena zástěnami.
- Zdravotníci by měli nosit vysoce účinné masky (certifikované N-95 masky nebo jim rovnocenné), dlouhé propínací pláště, obličejový štít nebo ochranné brýle a rukavice.
- Podle možnosti omezit počet zdravotníků, kteří přicházejí do přímého styku s pacienty a omezit přístup do pokoje nemocných. Pokud to lze, neměli by tito zdravotníci pečovat o jiné pacienty.
- Na minimum omezit návštěvy nemocných, které je třeba vybavit příslušnými pomůckami osobní ochrany a poučit je o způsobu jejich užívání.

Exponovaný zdravotnický personál

- Pracovníci pečující o infikované pacienty by si měli dvakrát denně měřit tělesnou teplotu a hlásit vznik horečky. Pokud se z jakýchkoliv důvodů necítí dobře, neměli by se podílet na přímém ošetřování pacientů. Zdravotníci s horečkou vyšší než 38 °C a pacienti se kterými byli v kontaktu by měli být vhodným způsobem vyšetřeni. Pokud se neobjasní důvod horečky měli by být pro suspektní infekci chřipkou neprodleně léčeni oseltamivirem.
- Pracovníci, které je pro chyby při dodržování aseptických postupů možné považovat za exponované infekčnímu aerosolu, sekretům, exkretům a jiným tělesným tekutinám, by měli dostávat poexpoziční chemoprophylaxi oseltamivirem v navrhované dávce 75 mg jednou denně po 7-10 dnů-
- U zdravotníků vykonávajících vysoce rizikové práce, vedoucí ke vzniku infekčního aerosolu, je třeba zvážit potřebu preexpoziční profylaxe.

Opatření u kontaktů v domácnosti a jiných blízkých kontaktů

- Členové domácnosti pacientů se suspektní či prokázanou ptačí chřipkou by měli dodržovat zásady hygieny rukou, neměli by mít společné nádoby a měli by uvážít nošení vysoce účinných obličejových masek a ochranných brýlí. #
- Osoby, které žily ve společné domácnosti s nemocným, majícím suspektní nebo prokázanou chřipku A(H5N1), členové jeho širší rodiny, osoby, které s ním byly hospitalizovány, pobývaly v nějakém ústavu nebo ve vojenském útvaru, by si měly po dobu týdne od posledního styku s nemocným dvakrát denně měřit tělesnou teplotu a sledovat svůj zdravotní stav. Těmto kontaktům lze doporučit postexpoziční profylaxi jednou dávkou 75 mg oseltamiviru po dobu 7-10 dnů.
- Objeví-li se u rodinných a jiných blízkých kontaktů horečka vyšší než 38 °C a kašel, dušnost, průjem či jiné klinické potíže, měli by dostat empirickou antivirovou terapii a podstoupit diagnostické laboratorní testy.

Protiepidemická opatření u cestujících

- Osoby odjíždějící do oblasti s výskytem ptačí chřipky by měly být očkovány dostupnou trivalentní vakcínou proti chřipce, nejlépe nejméně dva týdny před cestou.
- Cestující by se měli vystríhat jakéhokoliv přímého styku s drůbeží, včetně kuřat, kachen nebo hus, byť nejeví známky nemoci, neměli by navštěvovat drůbeží farmy a trhy s živou drůbeží a neměli by se dotýkat ploch kontaminovaných trusem a sekrety drůbeže.
- Cestující by měli snižovat možnou expozici viru dodržováním hygieny rukou s jejich častým mytím vodou, nebo alkoholovými gely. Neměli by jíst nedostatečně tepelně opracovaná vejčítka nebo jídla z drůbežího masa.
- Mytí rukou je zvláště důležité po přípravě syrové drůbeže k tepelnému opracování.
- Cestujícím se doporučuje, aby při vzniku horečky a respiračních potíží během 10 dnů po návratu z postižené oblasti ihned konsultovali svůj zdravotní stav s lékařem

Doba vylučování viru může trvat u dětí mladších dvanácti let, majících lidskou chřipku., až 21 dnů. Může být také delší u dětí a dospělých s ptačí chřipkou A(H5N1), takže epidemiologická opatření by měla trvat nejméně 7, případně až 21 dnů po ústupu horečky.

Opatření u rodinných a jiných blízkých kontaktů

Osobám, které byly v úzkém styku s nemocným s prokázanou chřipkou A(H5N1), by měla být poskytnuta výše popsaná postexpoziční profylaxe. Kontakty s pacienty, majícími suspektní nebo prokázanou infekci, by měly sledovat svou tělesnou teplotu a zdravotní stav (Tab. 5.). I když se zatím zdá, že nebezpečí dalšího přenosu viru je malé, je lépe dodržovat domácí izolaci po dobu jednoho týdne od posledního styku s infikovanou osobou. Pokud se objeví důkazy o mezilidském přenosu, měly by se exponované kontakty karanténovat. Osoby, které byly v nechráněném styku s infikovaným člověkem, nebo v rizikovém prostředí s možným přenosem ptačí chřipky (např. ve styku s drůbeží), by měly dostávat postexpoziční profylaxi.

Z Á V Ě R Y

Primárním zdrojem chřipky A(H5N1) u lidí v Asii byli infikovaní ptáci. Dosud je přenos této infekce mezi lidmi vzácný, ke včasnému zjištění adaptace viru na lidi je ho však třeba stále sledovat. Ptačí chřipka A(H5N1) u lidí se v řadě ohledů liší od chřipky vyvolávané lidskými viry chřipky. Jde o jiné cesty přenosu, závažný klinický průběh, jinou patogenezí a snad i jinou reakci na terapii. Detekce ptačí chřipky je ztížena netypičností prvých projevů nemoci, takže rozhodující význam má podrobné zjišťování styků a cestování pacienta, včetně znalosti aktuálního výskytu viru u drůbeže. Komerčně dostupné expresní testy k průkazu antigenů viru jsou necitlivé, k potvrzení diagnózy je třeba mít náročné laboratorní zázemí. Na rozdíl od lidské chřipky může být při ptačí chřipce A(H5N1) mnohem větší množství viru v hrdle než v nose, proto vyšetřování výtěrů z nosohltanu a materiálu odebraného z dolních cest dýchacích může být diagnosticky přínosnější. Dnes mezi lidmi cirkulující kmeny viru jsou zcela resistantní vůči inhibitorům M2. K léčení závažných případů ptačí chřipky u lidí mohou být vhodnější zvýšené dávky orálně podávaného oseltamiviru. Přes nové objevy jsou poznatky o epidemiologii, rozšíření v přírodě a terapii chřipky A(H5N1) u lidí stále ještě neúplné. Nezbytný je koordinovaný výzkum kliniky a epidemiologie ve státech, kde se tato infekce vyskytuje a na celém světě.

71 citací, kopie u překladatele

Poznámka překladatele

V posledních 3 měsících byly hlášeny epizootie vysoce patogenní ptačí chřipky A(H5N1) také v Rusku a Kazachstánu, u divokého ptactva v Mongolsku a u drůbeže v Tibetu. Ptačí chřipku zřejmě šíří stěhovaví ptáci. Ve státech na jihu Asie uhynulo nebo bylo likvidováno pro epizootie více jak 150 milionů ptáků. Velká většina onemocnění lidí souvisí s onemocněním ptáků, mezilidský přenos je zatím vzácný. SZO upozorňuje, že velmi pravděpodobně dojde k přenosu chřipky na drůbež v dalších státech a doporučuje věnovat velkou pozornost hromadným onemocněním v chovech drůbeže a nálezům uhynulých stěhovavých ptáků. Při zjištění ptačí chřipky je mimo jiné nezbytná rychlá likvidace postižených hejn drůbeže a očkování drůbeže v okolí ohniska.

Do 24. října 2005 bylo v Indonésii zjištěno již 7 prokázaných případů onemocnění lidí ptačí chřipkou, 4 z nich skončily smrtí. Nová onemocnění lidí jsou hlášena z Thajska. Zpravidla je zjištěna expozice infikované či uhynulé drůbeži, interhumánní přenos je dosud nepravděpodobný.

Další poměrně aktuální informace o ptačí chřipce jsou v SMS3 a v připravovaném SMS7.