

Aktuální informace o prasečí chřipce v *NEJM*

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Od března 2009, kdy se poprvé vyskytla v Mexiku, jsme v současnosti svědky rozšiřující se pandemie nového typu viru chřipky A prasečího původu (H1N1). Rychlost, jakou se pandemie šíří v letních měsících, a řada indicií připomínající závažné minulé chřipkové pandemie (1918–1919, 1957–1963, 1968–1970) poutá pozornost sdělovacích prostředků, takže každý dnes ví, že nová chřipková pandemie představuje možný problém. V záplavě jednoduchých poselství ze sdělovacích prostředků představují odborné příspěvky kapku v moři. Od květnových vydání *The New England Journal of Medicine* do současnosti bylo publikováno již 14 sdělení o pandemické chřipce (perspektivy, původní práce, editoriały, korespondence). Považujeme za užitečné seznámit širokou nefrologickou obec s obsahem některých z těchto příspěvků. To proto, že denně slyšíme od našich nemocných otázky, na které ne vždy umíme odpovědět, a také proto, že je jasné, že pacienti

s chorobami ledvin, a tak i s jistým imunodeficitem, představují skupinu potenciálně ohroženou komplikacemi chřipky a naše hlubší znalosti o povaze současné pandemie mohou v konečném důsledku pomoci i našim nemocným.

1. Trifonov V, Khiabian H, Rabadan R. **Geographic dependence, surveillance, and origins of the 2009 influenza A (H1N1) virus.** *N Engl J Med* 2009;Jul 9;361(2):115–119.

Genomová analýza viru H1N1, který se objevil u lidí v roce 2009, odhalila, že tento virus je svým uspořádáním blízký příbuzný viru prasečí chřipky A izolovaného v Severní Americe, v Evropě a v Asii. Tento virus je velmi podobný viru H1N2, který byl popsán v roce 1990. Virus H1N2 je potomek viru H3N2, který se rozšířil v prasečích (ta byla jeho hostiteli) a od nichž se nákaza rozšířila na člověka. Nový virus H1N1 má však segmenty kódující neuraminidá-

zu a proteiny matrix, které jsou vzdáleně příbuzné viru prasečí chřipky izolovanému v Evropě v roce 1990 a v roce 1992. Velké úsilí je v současnosti věnováno popsání sekvencí genomu viru chřipky A. Databáze NCBI ke konci května 2009 čítala sekvence více než 220 druhů virů chřipky A prasečího původu (H1N1), které byly izolovány v různých zemích světa. Sekvence se liší geograficky, avšak vykazují zjevnou homologii. Předkové současného viru H1N1 se tak šířili po světě nepozorováni po více než 20 let.

2. Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, Shu B, Balish A, Xu X, Lindstrom S, Gubareva LV, Deyde V, Garten RJ, Harris M, Gerber S, Vagasky S, Smith F, Pascoe N, Martin K, Dufficy D, Ritger K, Conover C, Quinlisk P, Klimov A, Bresee JS, Finelli L. **Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005–2009.** N Engl J Med 2009;Jun 18;360(25): 2616–2625.

Organismus prasat může sloužit jako živná půda pro množení a vzájemné míchání ptačí, prasečí a lidské chřipky, a tak může představovat rezervoár nových virů s potenciálem způsobit globální pandemii. Během let 1930–1990 byl běžným druhem prasečí chřipky A kmen H1N1 a tento virus se během let měnil jen nevýznamně. V devadesátých letech ale došlo k míchání subtypů H1N1, H3N2 a H1N2 s genomem kombinujícím segmenty virů ptačí, lidské a prasečí chřipky a tyto nové viry začaly převládat v populacích prasat v Severní Americe. Autoři v tomto příspěvku popisují klinické projevy prvních 11 sporadických případů nakažení lidí virem prasečí chřipky typu A charakterizovaným hemagglutininem 1 (H1), který vznikl právě výše popsanou kombinací tří virů chřipky (proto název triple reassortant swine influenza virus). Tento virus je v poslední dekádě zcela běžný pro kolonie prasat a k přenosu na člověka docházelo zcela vzácně.

V uvedené práci jsou popsány případy výskytu onemocnění u lidí, které zachytilo Centrum pro kontrolu onemocnění a prevenci (CDC) v USA od prosince 2005 do února 2009. Průměrný věk nemocných byl 10 let a čtyři pacienti trpěli chronickým onemocněním. Devět nemocných bylo v přímém kontaktu s prasaty, v jednom případě se předpokládá přenos od člověka. Inkubační doba onemocnění byla 3–9 dní, příznaky onemocnění byly teplota, kašel, bolesti hlavy a průjem. U čtyř případů byl vyšetřen krevní obraz a byla prokázána leukopenie, lymfopenie a trombocytopenie. U dvou nemocných ze čtyř, kteří byli hospitalizováni, nastalo respirační selhání a museli být léčeni umělou plicní ventilací. Všichni nakažení nemocní se uzdravili.

3. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, Gubareva LV, Xu X, Bridges CB, Uyeki TM. **Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans.** N Engl J Med 2009;Jun 18;360(25):2605–2615.

V tomto původním sdělení informují autoři o 642 potvrzených onemocněních novým druhem chřipky A prasečího původu (swine-origin influenza A, S-OIV) (H1N1), která se v USA vyskytla od 15. 4. do 5. 5. 2009. Jedná se samozřejmě o retrospektivní pozorování, a proto jsou podrobná data k dispozici jen u dvou třetin nemocných. Diagnostika tohoto onemocnění byla možná pomocí modifikace real-time RT-PCR metody, která byla původně připravena již na podzim pro detekci sezónních chřipek typu A, B, H1, H3 a ptačího sérotypu H5. Autoři popsali antigenní determinanty viru prasečí chřipky, které se lišily od chřipky typu A (H1N1), proti kterému byla připravena vakcína pro sezónu 2008–9. O tomto viru je známo, že se šíří pouze mezi lidmi

a že prasata mohou být příležitostně infikována nemocnými lidmi. Onemocnění bylo identifikováno v 41 státech, věk nemocných byl od tří měsíců do 81 let, ale 60 % nemocných bylo mladších 18 let. Celkem 18 % nemocných cestovalo do Mexika a dalších 18 % nemocných se nakazilo ve škole. Inkubační doba byla 2–7 dní, avšak toto jsou jen předběžná data, přenos onemocnění se předpokládá kapénkovou infekcí a orofekální cestou. Celkem 94 % nemocných mělo horečku, 92 % kašel a 66 % bolesti v krku, 25 % průjem a stejně velká skupina zvracela. Hospitalizaci vyžadovalo 9 % nemocných z 399, u nichž bylo známo, zda byli přijati do nemocnice, nebo nikoli, třetina z nich byla v riziku těžkého průběhu sezónní chřipky, čtvrtina měla pneumonii, pětina byla hospitalizována na JIP, čtyři nemocní měli respirační selhání a dva zemřeli. Autoři popisují, že projevy onemocnění kolísají od banálního průběhu po život ohrožující stavy. Je tak možné, že počty potvrzených případů pandemické chřipky A (H1N1) představují jen menší část nemocných.

4. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamoni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, Ramirez-Venegas A, Rojas-Serrano J, Ormsby CE, Corrales A, Higuera A, Mondragon E, Cordova-Villalobos JA; the INER Working Group on Influenza. **Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico.** N Engl J Med 2009;Aug 13;361(7): 680–689.

V tomto sdělení autoři popisují průběh závažných forem chřipky A (H1N1) prasečího původu (S-OIV) v Mexiku od 24. března do 24. dubna 2009; v pozdějších týdnech počet závažných případů klesl. Jednalo se opět o retrospektivní analýzu, u všech nemocných bylo potvrzeno onemocnění metodou RT-PCR. Na plicní klinice v hlavním městě Mexico City bylo v té době vyšetřeno celkem 214 nemocných s podezřením na pneumonii nebo s chřipkovými příznaky, hospitalizováno bylo nakonec 98 nemocných s pneumonií a v 18 případech byla současně potvrzena infekce chřipky A prasečího původu – o nich pojednává toto sdělení. Polovina z uvedených pacientů byla v rozpětí 13–47 let věku a jen osm z nich mělo předchozí závažná onemocnění. Celkem 16 nemocných bylo přijato na kliniku de novo, jenom dva další byli přeloženi z jiné nemocnice. Nejčastěji se jednalo o studenty, řidiče taxíků a uklízečky; mezi nemocnými byl jeden internista. Medián od počátku příznaků po hospitalizaci byl šest dní (4–25 dní). Celkem 12 nemocných bylo léčeno již před přijetím antibiotiky od svých lékařů. Všichni nemocní měli horečku, kašel, dušnost nebo respirační distress syndrom, zvýšené koncentrace LDH a bilaterální rentgenové nálezy nehomogenních pneumonických infiltrátů typu opacit, nejčastěji bazálně. Pacienti mladší 14 let měli navíc průjem. Dalšími společnými nálezy byly vyšší hodnoty kreatininy (v 62 % případů) a lymfopenie (v 61 % případů). Jedenáct pacientů mělo elevaci transamináz. Dvanáct nemocných bylo léčeno umělou plicní ventilací, deset z nich tuto léčbu potřebovalo během prvního dne na klinice pro respirační distress syndrom. Celkem sedm nemocných zemřelo, tři z nich prodělali infarkt myokardu, v pěti případech se vyvinulo akutní selhání ledvin, sedm nemocných mělo multiorgánové selhání. Nikdo z nemocných nebyl léčen oseltamivirem před přijetím na kliniku, 14 nemocných bylo léčeno tímto preparátem až po přijetí v dávce 75 mg dvakrát denně minimálně po dobu pěti dní, 11 nemocných bylo léčeno okamžitě a tři později. Celkem čtyři nemocní, kteří přežili, nebyli léčeni oseltamivirem vůbec. Z antibiotik byl u 17 nemocných použit ceftriaxon a u 10 clarithromycin, u ostatních byla antibiotika měněna podle klinického průběhu. Proti sezónní chřipce byli očkováni tři nemocní a umělá plicní ventilace u nich nebyla zapotřebí.

Do sedmi dní od primárního kontaktu se vyskytly mírnější projevy chřipkového onemocnění u 22 zdravotníků; ti byli léčeni oseltamivirem a nikdo z nich nebyl hospitalizován. Kontakt s nemocnými udalo 82 členů jejich rodin, z nich pak onemocnělo 20, čtyři museli být hospitalizováni, z toho tři z jedné rodiny (jeden zemřel, jedna žena prodělala těžké respirační selhání a matka nemocného měla lehčí průběh a také od počátku příznaků užívala oseltamivir).

5. Khan K, Arino J, Hu W, Raposo P, Sears J, Calderon F, Heidebrecht C, Macdonald M, Liauw J, Chan A, Gardam M. **Spread of a novel influenza A (H1N1) virus via global airline transportation.** N Engl J Med 2009;Jul 9;361(2):212–214.

Tento dopis editorovi shrnuje analýzu šíření viru chřipky A prasečího původu H1N1 z Mexika s využitím údajů AITA (Air Transport Association). Autoři zjistili, že země, do kterých vycestovalo více než 1 400 pasažerů z Mexika, byly ve vysokém riziku importu onemocnění (senzitivita i specifita 92 %, křivka ROC 0,97). Pomocí tohoto postupu lze dobře předpovídat rizika importu závažných infekcí a také je příkladem toho, jak jsou i vzdálené země blízko rizikům expozice globálním pandemiím.

6. Lipsitch M, Riley S, Cauchemez S, Ghani AC, Ferguson NM. **Managing and reducing uncertainty in an emerging influenza pandemic.** N Engl J Med 2009;Jul 9;361(2):112–115.

V těchto perspektivách autoři varují před unáhleným rozhodováním politiků a zdravotníků. Vývoj pandemické chřipky způsobené novým virem chřipky A prasečího původu H1N1 ukazuje na to, že se daný virus šíří významně rychleji v porovnání s běžnou chřipkou a rovněž, že většina onemocnění má mírný průběh s úmrtností 0,1 %. Reálně je ale úmrtnost na tento virus nižší, protože lehčí případy nebyly hlášeny. Tak, jak se virus šíří po světě, může dojít ke změně jeho chování. Protože na severní polokouli jsou většinou prázdniny a děti nechodí do školy, nelze nyní bezpečně říci, jaký je skutečný vývoj onemocnění. Každopádně je ale nyní čas na některá důležitá politická rozhodnutí, jako například věnovat kapacity výroby vakcín na výrobu těch proti pandemickému viru H1N1 než těch proti běžné sezónní chřipce nebo rozhodnout, zdali malá zdravotní rizika globální vakcinace náhodou nepřevýší ekonomická rizika pandemie, bude-li onemocnění závažnější, než se v současnosti ukazuje apod. Jednou z otázek je umožnit vakcinaci neregistrovanými přípravky s cílem rozšířit její dostupnost pro většinu obyvatel.

Závěr

Z uvedených nedávno publikovaných příspěvků vyplývá několik praktických poznatků. Onemocnění pandemickou chřipkou typu A prasečího původu H1N1 je charakterizováno vysokou infekčností a většinou mírným průběhem. Jedná se o virus, který je prasečího původu, ale šíří se jen mezi lidmi a člověk se jím nemůže nakazit od prasete. Existuje důkaz o tom, že tento nový virus je příbuzný viru prasečí chřipky s genomovou výbavou od tří typů chřipkových virů (ptačí, lidské a prasečí chřipky) a který již byl přenesen na člověka s příznaky podobnými, jako má současná pandemická chřipka. Postižení jsou většinou lidé mladší než 18 let (ale onemocnění se vyskytlo ve všech věkových skupinách), a proto v době prázdnin není možno bezpečně odhadnout šíření onemocnění na podzim. Vedle běžných příznaků chřipky jsou u čtvrtiny nemocných přítomny gastrointestinální projevy (průjem, zvracení), u těžkých případů dochází k útlumu v bílé krevní řadě a vzácně může dojít k závažnému poškození dolních dýchacích cest s nutností umělé plicní ventilace. Virus je rozšířen na všech kontinentech a existují již stovky jeho variant. Přítomnost hemagglutininu H1 představuje doklad o tom, že tento virus je potomkem viru pandemické španělské chřipky z let 1918–1919, tak jako i ostatní kmeny pandemických chřipek, které se vyskytovaly ve dvacátém století. Proto existuje možnost, že populace, které byly opakovaně imunizovány chřipkovými viry, mají protilátky reagující do určité míry i proti současnému pandemickému viru. Existuje i možnost, že očkování proti sezónní chřipce může mitigovat průběh infekce virem chřipky A prasečího původu H1N1. Očkování proti pandemickému viru představuje nejúčinnější formu, jak zabránit šíření infekce (vakcína ale zatím není k dispozici). Pandemický virus je zatím citlivý k oseltamiviru, kterého je proto možné použít pro profylaxi v případě prokázaného kontaktu a při léčbě těžkých případů. V případě jeho dostupnosti při pandemii je důležitá jeho včasná aplikace, protože mechanismus oseltamiviru spočívá v zablokování virové replikace. V případě další progresu pandemie a mutace viru s těžším průběhem budou aplikována opatření státních autorit vycházející z pandemického plánu. Naším pacientům máme již nyní rozmluvit cestování do zemí s vysokým výskytem onemocnění, doporučit úzkostnou hygienu (mytí rukou), omezení pobytu v uzavřených místnostech s velkou koncentrací osob a uvážlivé návštěvy praktických a odborných lékařů v době pandemie; přednost by měl mít telefonní kontakt. Detailní informace a doporučení jsou pravidelně aktualizovány na webových stránkách CDC: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/>.