

Konference Options for the Control of Influenza VI

Options for the Control of Influenza VI Conference

Jan Kynčl, Martina Havlíčková

Ve dnech 17.-23.6.2007 se v Torontu uskutečnila mezinárodní konference Options for the Control of Influenza VI. Zúčastnilo se jí téměř 1300 účastníků z 59 zemí. Jednalo se o šesté pokračování celosvětového mítinku chřipkových expertů, který se uskutečňuje od osmdesátých let 20. století. Konference probíhala od 6:30 do 18:00 hodin, a to formou zásadních plenárních sdělení, ústních prezentací ve dvou paralelních sekcích, ranních satelitních sympozií a bylo prezentováno více než 470 posterů.

V úvodní přednášce se D. Salisbury věnoval významu komunikace – předávání odborných informací veřejnosti. U chřipky je neustále potřeba aktivního přístupu zdravotních orgánů k propagaci očkování, neboť je třeba stále vysvětlovat závažnost onemocnění a z toho plynoucí význam očkování, především pro seniory. Uvedl, že ve Velké Británii je očkování proti chřipce u starších a rizikových osob aktivně doporučováno od roku 2000, přičemž je k tomu využíváno celé řady způsobů (televize, noviny, letáky, informace v lékárnách, v autobusech a na webu). Pro období pandemie byla zmíněna prospěšnost bezplatné telefonní linky pro zodpovídání dotazů občanů o onemocnění. Je to velmi účinný systém jak pro zabezpečení dostatečné informovanosti, tak i z hlediska omezení šíření onemocnění a zátěže zdravotního systému (umožní i základní třídění pacientů podle závažnosti onemocnění, tj. do čekárny k lékaři nemusí chodit všichni nemocní, u mnoha osob bude stačit domácí léčba a telefonická konzultace). Taktéž zmínil vhodnost předem připravených informačních letáků pro občany pro jednotlivé fáze pandemie, které jsou v potřebné chvíli během několika dnů distribuovány do všech schránek. Chřipkovou surveillance provozují celý rok.

T. Tam uvedla, že v návaznosti na zkušenosti se SARS v Torontu v roce 2003 došlo v Kanadě ke značnému zlepšení situace a připravenosti v oblasti veřejného zdravotnictví. Aktivita jednotlivých sektorů (zdravotnictví, finance, logistika) spolupracujících především na poli prevence chřipky se začaly lépe organizačně propojovat. Tato činnost výrazně ovlivnila i chřipkovou pandemickou připravenost, která je politicky podporovaná a financovaná. Novelizovaná verze kanadského pandemického plánu zohledňuje nutnosti multisektorálního přístupu, transparentnosti, dále otázku zajištění včasné léčby, potřebu kvalitní komunikace i konstatování poznání, že při pandemii bude nejdůležitějším opatřením zůstat doma + uplatňování nefarmakologických opatření s tím, že jedním z nejdůležitějších momentů je důsledné mytí rukou. Zmínila, že Kanada má desetiletou smlouvu (na období 2001-2011) na dodávky sezónní a pandemické chřipkové vakcíny.

S.Chungong z WHO hodnotila rizika týkající se výskytu viru H5N1 v Africe a zmínila, že virus může být v některých zemích endemický (Egypt, Nigérie). Podobně jako v Asii je i v Africe těsný kontakt lidí a zvířat, neregulovatelný trh s živými zvířaty, a při přípravě jídel jsou uplatňovány nízké hygienické návyky. Na rozdíl od Asie se však v Africe zatím investovalo málo prostředků do zlepšení surveillance viru, která navíc není prováděna ani pravidelně, ani systematicky. Pouze 8 afrických států má referenční chřipkovou laboratoř.

J.Wood z britského National Institute for Standards and Control uvedl, že OIE v září 2006 změnila pravidla pro přípravu kmenů viru pro výrobu vakcíny pomocí reverzní genetiky a v krizovém případě pandemické situace může být atenuovaný virus poskytnut výrobcům již za cca 25 dní (zkrácení původní doby na polovinu za cenu zkrácení testů). Dále zmínil strategii WHO, které rozdělilo potenciální kandidáty na pandemický kmen do 3 kategorií:

1. H5, H2
2. H7, H9, H6
3. H14, H13, H10.

Tyto kmeny by měly být připraveny tak, aby mohly být neprodleně použity jako vakcinální. V sekci zaměřené na strukturu virionu a jeho vazebné aktivity J.Zhang (Hong Kong, SAR, Čína) charakterizovala vazebné receptory kyseliny sialové $\alpha 2,3$ Gal a $\alpha 2,6$ Gal a jejich distribuci v lidských dýchacích cestách. V prezentované studii komentovala vyšetření celkem 144 sekčních vzorků z různých partií dýchacích cest odebraných od 88 osob. Množství $\alpha 2,3$ Gal receptorů nutných pro vazbu ptačích kmenů se postupně zvyšuje směrem do distálních partií dýchacích cest, v alveolech pak převažují oproti receptorům $\alpha 2,6$ Gal (vazba lidských kmenů) prakticky dvojnásobně. Tyto receptory naopak převažují v HCD. V bronších jsou poměry vyrovnány víceméně 1:1. Nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v expresi obou typů receptorů v závislosti na věku odebírané osoby. Tento fakt upřesňuje náhled na věkovou distribuci pacientů s infekcí H5N1, kde jednoznačně převažují osoby pod 40 let věku.

V rámci sekce zaměřené na surveillance chřipky a její dopady zazněly nejprve informace o hlásících systémech v rozvojových zemích, kde byly zmíněny snahy o zlepšování jejich kvalit. Následně bylo několik příspěvků z rozvinutých zemí: J.Brownstein popisoval vyšší výskyt ILI v oblastech s nižší ekonomickou situací (což však může být ovlivněno tím, že v USA nemá větší množství chudších lidí zdravotní pojištění a tak nechodí ke svému praktickému lékaři, ale na pohotovost do nemocnice, odkud byla sbírána data do studie). D.Shay z CDC porovnával čtyři různé modely pro hodnocení excessu úmrtí v souvislosti s chřipkou, zmínil jejich rozdíly a zdůraznil, že i pro odhady v souvislosti s pandemií je lepší uvádět rozpětí čísel než číslo jediné (které je v realitě značně nepřesné). A.McGeer zmínila, že chřipka v souvislosti s hospitalizací (nozokomiální) postihne přibližně 2-3 % pacientů.

J.Van Tam z britské Health Protection Agency referoval o reakci orgánů ochrany veřejného zdraví na epidemii vysoce patogenní ptačí chřipky H5N1 na drůbeží farmě v Suffolku v zimě 2007. Úhyny drůbeže dosahovaly 16%, diagnóza byla potvrzena druhý den a během následujících 48 hodin bylo utraceno 160 000 ks drůbeže. Exponovaný personál dodržoval postexpoziční profylaxi antivirotiky a ti, co se podíleli na likvidaci drůbeže, dodržovali preexpoziční profylaxi.

V rámci plenárního bloku zaměřeného na antivirotika se A.Hay (britský National Institute for Medical Research) zaměřil na výskyt rezistence na antivirotika. Uvedl, že amantadin/rimantadin rezistentní mutanty viru jsou in vitro a in vivo cca ve 30% případech. U virů subtypu H5N1 z clade 2.1 je výskyt rezistence až v 80 %, přičemž clade 2.2 a 2.3 je senzitivní (clade je prakticky nepřeložitelný termín charakterizující určitou linii viru založenou na společných genetických vlastnostech). Rezistence na inhibitory neuraminidáz je všeobecně nižší, nicméně se ojediněle vyskytuje jak u virů H5N1, tak i u „běžných“ virů H3N2 nebo H1N1. Dodal, že některé mutace viru jsou senzitivní na antivirotika, jiné mutace vedou k rezistenci.

V sekci orientované na diagnostické a sérologické techniky bylo celkem předneseno 8 sdělení.

C. Dilantika (Indonésie) se zaměřila na zajímavé a u běžné sezónní chřipky poněkud opomíjené téma průkazu viru ve stolici především u dětských pacientů, u nichž je průjem častým doprovodným příznakem chřipkové infekce. Cílem bylo posoudit, zda je virus detekovatelný, pokud ano, jaká je jeho prevalence a zda se bude shodovat nález ve stolici s nálezem v sekretu HCD. Cílovou vyšetřovanou skupinou byly děti do 6 let věku s definovanými příznaky ILI a průjemem. Vzorky respiračního sekretu a stolice byly odebrány celkem 466 dětem. Celkem u 2,6 % pacientů se shodoval nález ve výtěru i ve stolici. U cca dalších 6 % byl pozitivní buď výtěr nebo stolice. Nález ve stolici u pacientů bez nálezu v krčních sekretech doplňuje náhled na problematiku šíření běžné sezónní chřipky a případné replikace viru v gastrointestinálním traktu.

S. Zou (Čína) prezentovala novou multiplex PCR zaměřenou na paralelní detekci H1, H2, H3, H5, H7, H9 a obou neuraminidás. Citlivost tohoto systému se pohybovala v rozmezí od 1 do 10 TCID₅₀, což lze považovat za velmi dobrý výsledek.

N.J. Temperon (Anglie) prezentovala model neutralizačního testu použitelného v široké laboratorní praxi. Principem testu je využití „pseudotypu“ (vektoru), tedy viru (v tomto případě retroviru) nesoucího na svém povrchu inkorporovaný antigen H5, který se využije v procesu mikroneutralizace. Výhodou této techniky je možnost provádění v podmínkách odpovídajících režimu BL2.

V posterové sekci bylo prezentováno několik sdělení na téma expresní diagnostiky chřipky. Námi prezentované výsledky byly porovnatelné se zkušenostmi z jiných pracovišť. Několik posterových sdělení se věnovalo sérologické problematice, především technice neutralizačních testů a výpovědní hodnotě získaných výsledků.

V rámci sekce zaměřené na klinické hodnocení vakcíny byla prezentována studie efektivity očkování mezi předškolními dětmi a u starších osob. Další studie hodnotily rozdíl v účinnosti vakcíny v sezónách, kdy je dobrá shoda vakcinálních kmenů s cirkulujícími kmeny ve srovnání se sezónami v nichž shoda kmenů není dobrá. Následné studie porovnávaly účinnost neživé trivalentní vakcíny s živou atenuovanou vakcínou. A.Monto prokázal o něco větší účinnost trivalentní vakcíny. Toto potvrdila i A.Eick, která podobnou studii prováděla v americké armádě (všichni vojáci v USA jsou povinně očkováni proti chřipce!!).

A.Rudenko referovala o živé atenuované vakcíně, která se rutinně používá v Rusku. Účinnost této vakcíny je podobná s účinností udávanou u jiných chřipkových vakcín. Je pouze s podivem, že při hodnocení této živé ruské vakcíny s neživou americkou vakcínou byla v Rusku zjištěna u americké vakcíny téměř nulová účinnost. R.Ballou z GSK prezentoval výsledky fáze III u pandemické vakcíny H5N1, která je adjuvantní a poskytuje uspokojivé výsledky při použití 3,8 µg antigenu. Studie bezpečnosti se uskutečnila u 5 000 dospělých osob, výskyt nežádoucích účinků u očkovaných nebyl výrazně vyšší než u kontrolní skupiny, přičemž méně nežádoucích účinků bylo pozorováno u osob ve věku nad 60 let. R.Cox uvedla výsledky fáze I studie vakcíny připravené na buňkách PER.C6, která využila viru H7N1 (a je součástí projektu EU Flupan). Jedná se o štěpenou vakcínu, která byla bez vážných nežádoucích účinků, nicméně protilátkové odpovědi v séru u očkovaných osob nebyly zatím příliš uspokojivé, u myší však byla vakcína dobře imunogenní. Je třeba další práce se stanovením optimálního množství antigenu či vyzkoušení jiného adjuvans.

M.de Jong z Vietnamu se zaměřil na patogenезu a léčbu lidského onemocnění H5N1. Tento subtyp má (na rozdíl od subtypů H3 či H1) vyšší afinitu k receptorům v dolních dýchacích cestách, což vede k podstatně závažnějšímu průběhu onemocnění. U nemocných osob se často vyskytuje vysoká virová nálož (důsledek velké replikace viru) a RNA-émie (která je negativním prognostickým znakem, virus může být také přítomen v GIT). Relativně často

dochází k těžké progresivní pneumonii, rozvoji ARDS a multiorgánového selhání, hladina cytokinů bývá vysoká. Na zvířecích modelech se ukazuje, že k úspěšnější léčbě onemocnění H5N1 je zapotřebí podat vyšší dávky antivirotik než je doporučováno k léčbě běžné sezónní chřipky. Zmínil, že vzhledem k těžkému stavu nemocných by bylo vhodnější podávat preparát parenterálně a vzhledem k primoinfekci s vyšší virovou náloží upravit dávkování ve smyslu jeho zvýšení. Rovněž doporučil kombinaci antivirotik s dalšími preparáty. Základem samozřejmě zůstává požadavek na včasné podání antivirotik.

T. Chotpitayasunondh z Thajska se věnoval klinickým nálezům a možnostem léčby onemocnění H5N1 u lidí. Zmínil, že v rámci diferenciální diagnózy suspektních případů aviární influenzy u lidí je třeba myslet na další možné diagnózy, zejména bakteriální pneumonii, dengue, tbc či „běžnou“ sezónní chřipku. Byla zmíněna nízká zachytnost případů H5 pomocí rychlých diagnostických testů na chřipku typu A (u jejich případů bylo pouze 25% vzorků pozitivních pomocí rychlotestu), což není příznivá zpráva. Tento fakt je částečně vysvětlitelný tím, že – na rozdíl běžných lidských kmenů replikujících se hlavně v horních cestách dýchacích – virus H5 převažuje v dolních partiích dýchacích cest a tedy jeho objem v běžném nasofaryngeálním výtěru bude patrně výrazně nižší než u lidských subtypů.

Satelitní sympozium firmy GSK se zaměřilo na strategie očkování při pandemii chřipky. Byl zdůrazněn význam řádných protiepidemických opatření v místě zdrojového výskytu pomocí antivirotik. Pokud není (a s největší pravděpodobností nebude) k dispozici vysoce účinná vakcína proti zcela konkrétnímu kmenu viru, je nejlepší strategií v rámci boje s pandemií kombinovat všechna možná opatření, tj. antivirotika, prepandemickou vakcínu a nefarmakologická opatření. Docílí se tak zpomalení šíření pandemie a snížení celkového počtu nemocných v daném okamžiku, takže se jednak poskytne čas na přípravu pandemické vakcíny a současně nedojde k tak velké zátěži na zdravotní systém i na fungování společnosti. I vakcína s nízkou účinností (nízká shoda mezi aktuálním kmenem a kmenem ve vakcíně) má značný přínos. Z hlediska zpomalení šíření viru má největší efekt nejdříve naočkovat děti ve školním věku a teprve poté vysoce rizikové osoby. Tato informace je relativně novým poznatkem, nicméně je potvrzována i z dalších odborných pracovišť a měla by být vzata do úvahy při další novelizaci pandemického plánu.

V bloku věnovaném matematickému modelování K.Sturm-Ramirez referovala o úmrtnosti v souvislosti s chřipkou v Japonsku. V letech 1962-94 probíhaly masové vakcinační kampaně školáků, které ve svém důsledku měly vliv na nižší výskyt chřipky u dospělé populace. Od roku 1995 Japonsko začíná s očkováním seniorů, nejprve v menším měřítku a od roku 2001 je v Japonsku očkováno cca 50 % seniorů. Od roku 2001 dochází též k masovému používání antivirotik. Lze dokladovat, že po roce 2000 je zaznamenán významný pokles úmrtnosti. V rámci diskuse D.Fleming zmínil, že ve Velké Británii je již řadu let cca 70%ní proočkovanost starší populace. Domnívá se, že takto vysokou proočkovaností se dobře vyřeší otázka zátěže a důsledků chřipky a na excesech úmrtí se začínají objevovat spíše důsledky výskytu RSV.

V řadě dalších sdělení opakovaně zaznělo, že při pandemii je nejvíce efektivní strategií omezující šíření viru vakcinace dětí ve věku 5-18 let. Naproti tomu omezení dopravy v míře, která by měla vliv na významné snížení šíření viru, je nepravděpodobné. Zavírání škol a omezení shromažďování má určitý vliv, nikoliv však zásadní, nicméně též vede ke zpomalení šíření viru. Diskutována též byla otázka antivirotik: možnost vzniku rezistence na antivirotika, ke které může velmi rychle dojít, může velmi omezit výhody této metody. Naopak zástupci Roche (pochopitelně) zdůrazňují, že státní zásoby by měly být vyšší než 25% populace.

Satelitní sympozium firmy Baxter se v úvodu zaměřilo na zdůvodnění volby typu vakcíny: celovirionové pandemické a štěpené sezónní. Pro tuto volbu existují silné odborné argumenty. Buněčná technologie může využívat divokého viru, což je výhodou jak u sezónní, tak především u pandemické vakcíny. Použití divokého viru může navíc vést k širší imunitní odpovědi. Dále byly prezentovány finální výsledky fáze I a II klinické studie pandemické vakcíny s použitím kmenu Vietnam/1203/2004, kde nejlepší výsledky poskytovala dávka 7,5 µg antigenu bez adjuvans, a to jak v imunogenicitě, tak ve zkřížené neutralizaci starších kmenů H5N1. Výskyt nežádoucích účinků po očkování byl srovnatelný s nežádoucími účinky po očkování sezónní štěpenou vakcínou. V současnosti začíná studie fáze III u 550 osob, podání dokumentace na schvalování EMEA se předpokládá na konci roku 2007. Jako překvapení na závěr zaznělo, že firma aktuálně připravuje studii bezpečnosti u 11 000 subjektů k testování sezónní trivalentní vakcíny o klasickém obsahu 15µg antigenu bez adjuvans.

V závěrečné sekci bylo nejprve zmíněno, že průměrný reálný výskyt rezistence na antivirotikum Tamiflu u dětí byl 5,5%, tj. oproti dřívějším výsledkům se zvyšuje. J. Van Tam z anglické HPA referoval o pilotní studii, která se pokouší zjistit, zda statiny redukuji výskyt chřipky a dalších ARI. Tento efekt byl pozorován jen ve skupině osob očkováných proti chřipce, kde u podskupiny, která používala statiny, bylo zjištěn 20%ní snížení výskytu ARI oproti očkované podskupině, která statiny nepoužívala. Je to velmi zajímavé zjištění, které si žádá další podrobnější výzkum, avšak pokud se potvrdí, může mít tento „vedlejší efekt“ zajímavé uplatnění. Kontroverzní byla prezentace T.Reichert z Entropy Research Institute, který opakovaně zpochybňuje význam očkování proti chřipce a na úmrtnostních datech se snaží dokázat, že k poklesu úmrtí dochází bez ohledu na zvyšující se proočkovanost. K.Nichol z minnesotské university následně na několika rozsáhlých studiích dokladovala efektivitu nákladů na chřipkovou vakcinaci u osob ve věku 50-64 let.

Na konferenci jsme prezentovali poster Havlíčková, Jiřincová, Kynčl, Táčner. Limberková, Otavová: Surveillance of Influenza During the Epidemic Season 2006/2007: Comparison of Near Patient Test QuickVue With Immunoperoxidase Staining and Viral Culture for the detection of Influenza A(H3N2) Viruses.

Přestože byla konference rozsáhlá a časově značně náročná, její odborná úroveň byla tradičně velmi vysoká. Nedá se kupř. srovnat s Druhou evropskou konferencí o chřipce, která byla významně zaměřena na politické aspekty související s chřipkovou problematikou, avšak vlastní odborná část byla dosti povrchní. Právě proběhlá konference byla naproti tomu pro odborníky vysoce přínosná.

MUDr. Jan Kynčl, Ph.D.

MUDr. Martina Havlíčková, CSc.

SZÚ–CEM