

Hantaviry – narůstající incidence zoonóz v EU

Miroslav Špliňo, Jozef Dlhý*

Univerzita obrany

Fakulta vojenského zdravotnictví

Katedra epidemiologie

***Hygienická stanice Královehradeckého kraje**

Hradec Králové

Čeled' Bunyaviridae

5 rodů, 250 species

Rod

Bunyavirus

Phlebovirus

Nairovirus

Tospovirus

Hantavirus

Onemocnění

LaCrosse encephalitis, others

Rift Valley fever, sandfly fever

Crimean-Congo hemorrhagic fever

Plant virus, no known human disease

Hemorrhagic fever with renal syndrome

Hantavirus pulmonary syndrome

Charakteristika hantavirů

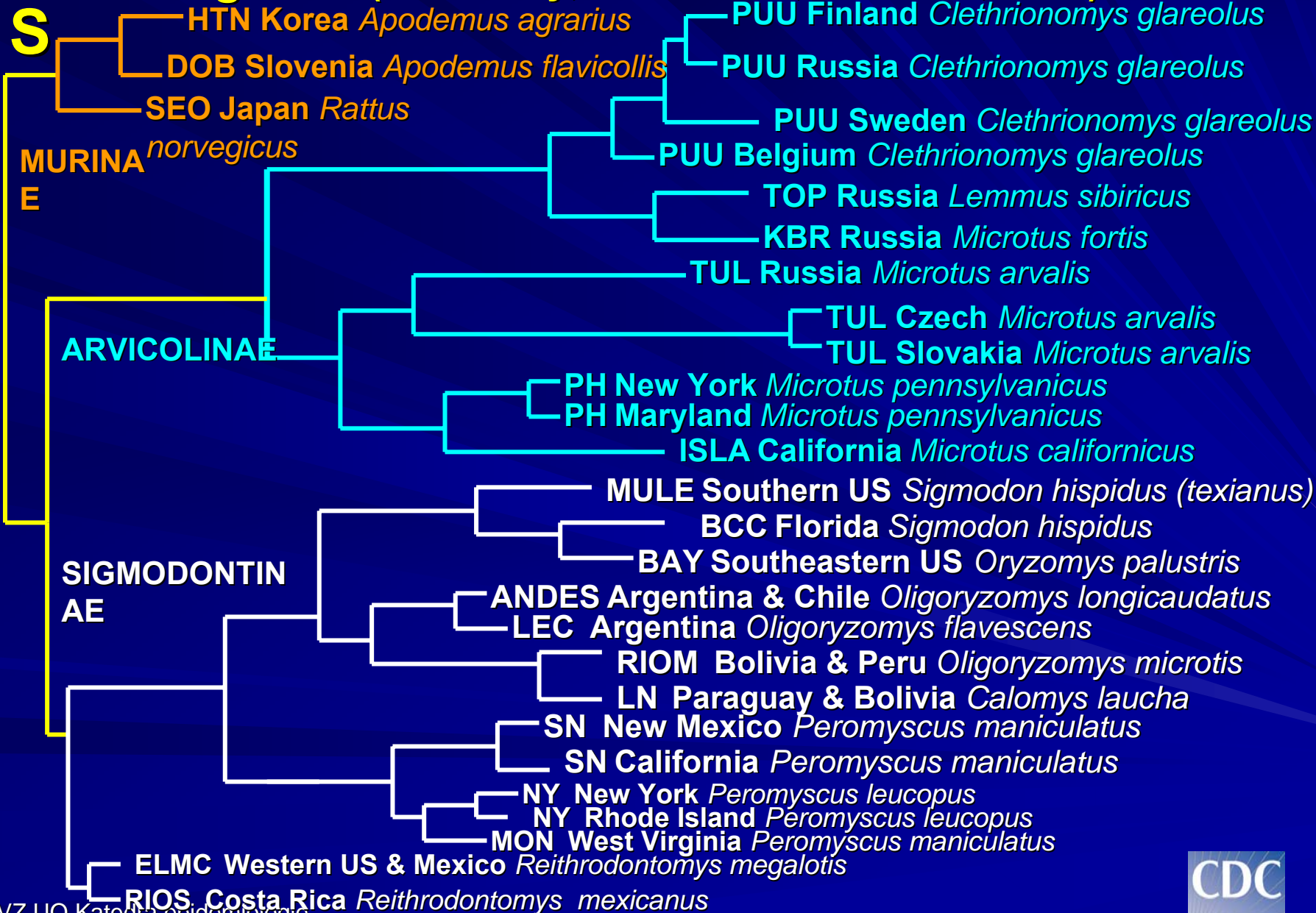
- Výjimka v rodu *Bunyaviridae*

Zdroj a rezervoár: hlodavci

- **Rodová a druhová specificita**
- **Různá geografická distribuce**
- **Přenos**
- **Infekční aerosol exkrementy hlodavců (moč)**

Phylogeny of Hantaviruses: Based on Sequence of S

Segment (Subfamily, Hantavirus, Location, Host)



Hantaviry EU – hlavní klinické syndromy

- Hemoragická horečka s renálním syndromem (HFRS)
 - **Seoul, Puumala, Dobrava virus**
- Epidemická nefropatie (EN)– Puumala virus
- Hemoragický plicní syndrom (HPS)
- Hantavirový kardiopulmonální syndrom (HCPS) – různé viry (USA)
- Neexistuje specifická léčba
 - Ribavirin
 - Nejúčinnější prevence – hubení hlodavců, snížení rizika cesty přenosu

Hantaviry EU – vzestup incidence

- **Od roku 2002**
 - **Nárůst nových endemických oblastí (rozšiřování)**
- **Z hantavirů dominuje Puumala**
(Clethrionomys glareolus)
 - **Je rozšířen napříč Evropou, s výjimkou UK**
- **Dobrava** *(Apodemus flavicolis)*
 - **Česká republika, severozápadní a jižní Německo**
- **Ostatní hantaviry v Evropě**
 - **Jako zdroj se uplatňují *Apodemus agrarius*, *Ratus norvegicus*, *Ratus ratus***
- **3 až 4leté epizootické cykly hlodavců**

Hantaviry – EU 2006 – 2008

- V roce 2006 laboratorní diagnostika v 23 zemích EU – hlášení hantavirů
 - **Nehlásí 7 zemí – Bulharsko, Estonsko, Irsko, Litva, Malta, Polsko, Slovensko a UK**
- **Dobrava (*Apodemus agrarius*)**
 - **Dánsko, Estonsko, jihovýchodní Finsko, Německo, Rusko, Slovensko a Slovinsko**
- **Dobrava (*Apodemus flavicolis*)**
 - **Albánie, Bosna-Herzegovina, Česká republika, Chorvatsko, Řecko, Maďarsko, Rusko, Srbsko, Slovinsko – těžké formy HFRS**
- **Tula (*Microtus arvalis*, *Ratus norvegicus*, *Ratus ratus*)**

Hantaviry – 2006 až 2008

- **Faktory ovlivňující výskyt hanta onemocnění**
 - **Chování lidí v biotopu endemické oblasti**
 - **Výskyt humánních případů – závisí na „přemnožení“ hlodavců**
 - Geografická lokalita a charakter biotopu
 - Zdroje výživy hlodavců
 - Teplotní faktor aj.
- **Přežívání při pokojové teplotě více než 10 dnů, v zimním období a v severní Evropě řadu měsíců**

Klinické symptomy – variabilita

- Asymptomatické případy s ID 2 – 3 týdny (až 6 týdnů)
- Vysoké horečky s trombocytopenií
- Horečky s postižením respiračního traktu a ledvin
- Dlouhá rekonvalescence – komplikace:
 - Hypertenze, poruchy hypofýzy, Guillian Barré syndrom
- Léčba – převážně symptomatická
 - Odpovídající hydratace u oligurie
 - Ribavirin – u závažných stavů

HFRS, HPS - Surveillance

- **Definice případu**
 - **Vysoké horečky ($\geq 38,3$ °C)**
 - **Neobjasnění ARDS nebo bilaterální infiltrát**
 - **Řízená plicní ventilace**
- **Blíže nedefinované febrilní stavy**
 - **Případy s přidruženým renálním poškozením**
 - **Akutní febrilní stavy s renálním poškozením**
 - **Jiné febrilní syndromy**

Hantavirový plicní syndrom

Klinické příznaky

- Horečka, bolesti svalů a kloubů, zvracení
- Tachypnoe, tachykardie, hypotense
 - **Závratě**
- Dechová insuficience – pozdní stádium
- RTG nález
 - **Bilaterální intersticiální infiltrát**
 - **Bilaterální alveolární infiltrát**
 - **Pleurální výpotek**

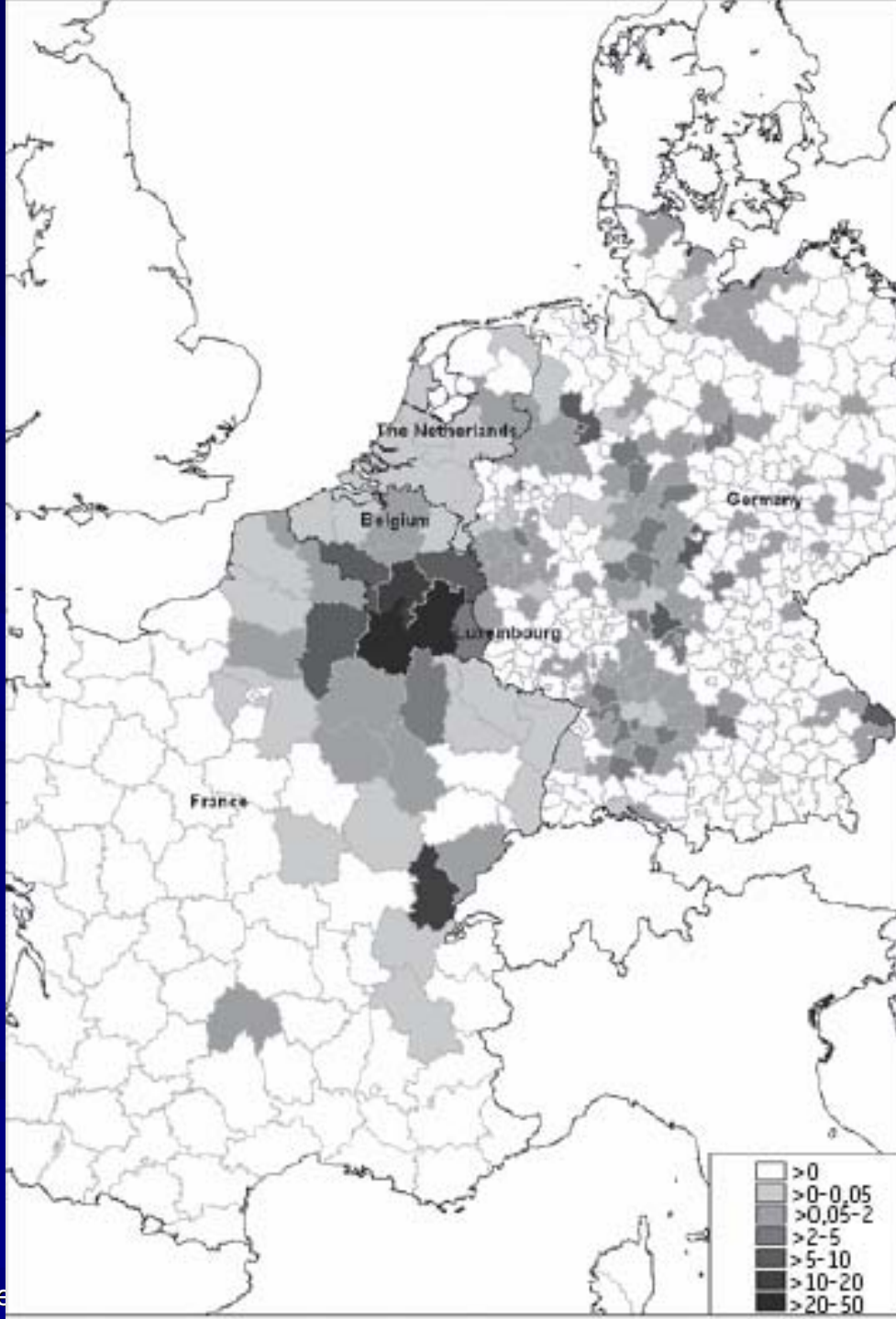


Hantaviry – EU – surveillance

- V EU podhlášení nemocnosti (1990 - 2004)
 - Zkvalitnění laboratorní diagnostiky a hlášení
- Rizikové skupiny – zemědělci, lesní dělníci
 - Hantaviry se nešíří z člověka na člověka
- Prevence – vyloučení kontaminace
 - Dlouhodobé přežívání viru v zevním prostředí
 - Surveillance specifického vektora

Patogenita hantavirů v EU

- **Puumala a Dobrava – dominující**
 - **Průkaz u většiny humánních případů**
- **Incidence**
 - **EU: od 3,6 % - Německo, až po více než 50 % ve Slovinsku a 100 % v Řecku**
 - **Belgie: 5,9 až 33,8 / 100 tis. obyvatel**
 - **Francie: 2,1 – 32,7 / 100 tis. obyvatel**
- **Seoul – nepotvrzen ani jeden případ**
- **Importované případy:**
 - **Dobrava – Švédsko, Rakousko**
 - **Sin Nombre – Francie**
- **Poměr mužů a žen 2,6 : 1, ø věk 42,5 let (11 až 81 let)**

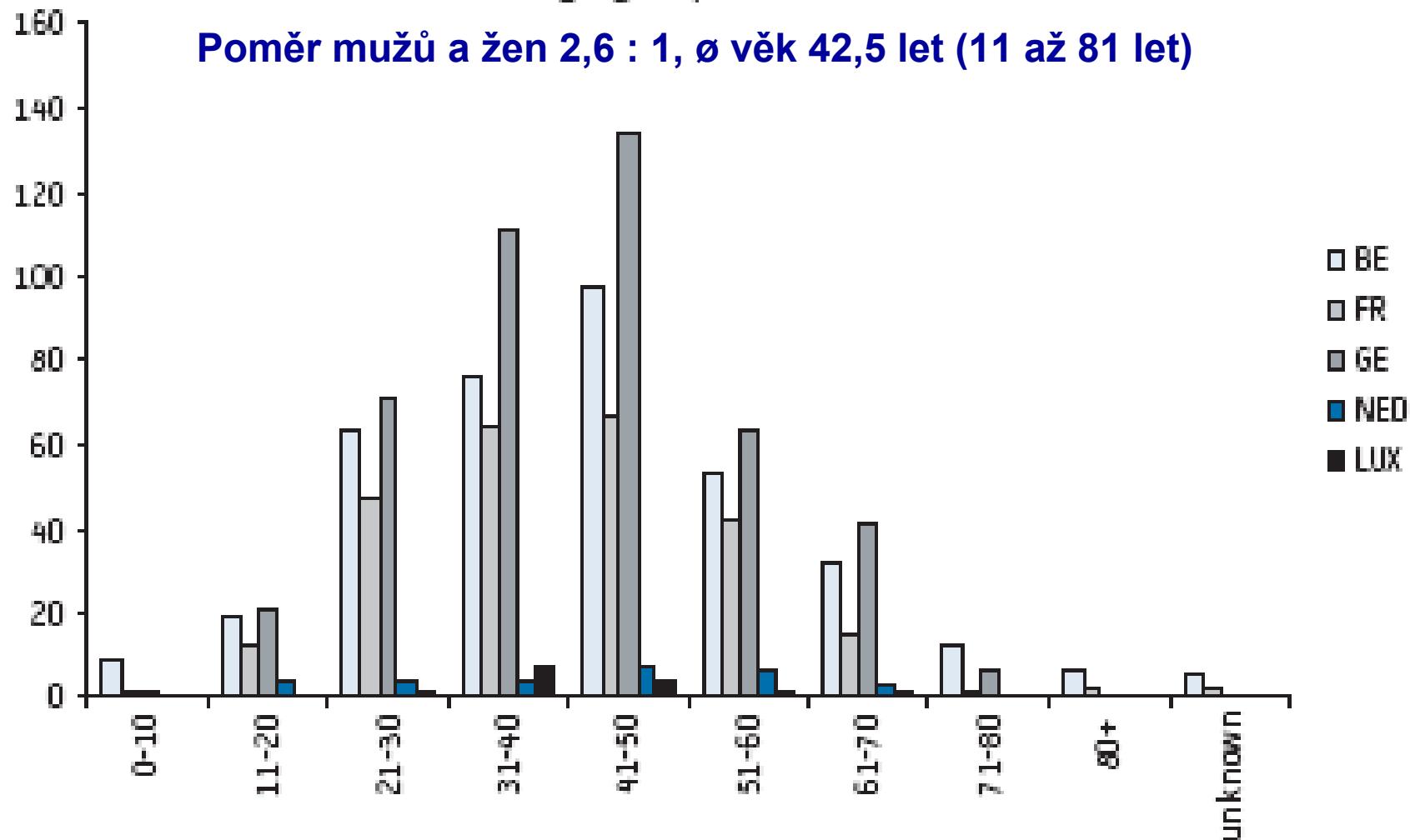


Distribution of human hantavirus cases per age group

Endemický a sezónní výskyt duben až září

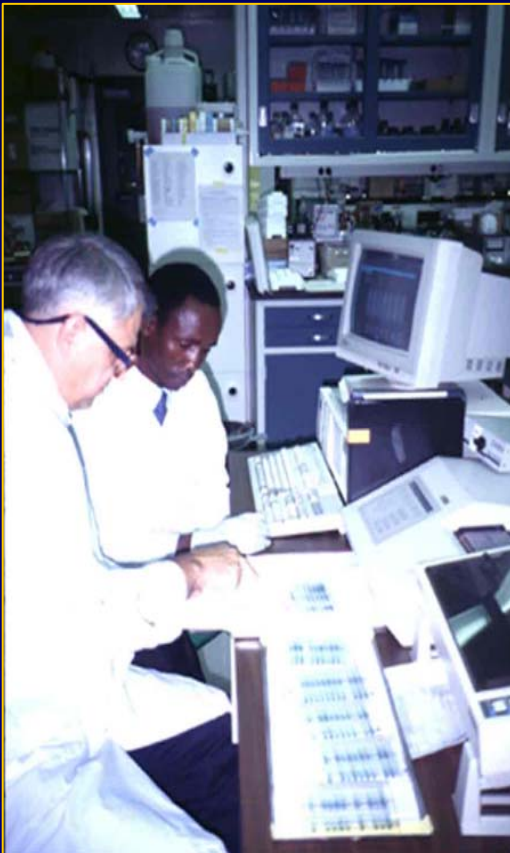
Age groups

Poměr mužů a žen 2,6 : 1, ø věk 42,5 let (11 až 81 let)



BE : Belgium, FR: France, GE: Germany, NED: the Netherlands, LUX: Luxembourg

Laboratorní diagnostika hantavirů



- Průkaz protilátek - ELISA
 - IFA, EIA – IgM
 - Avidita IgG protilátek
- Immunohistochemie - IgM
- RT-PCR

Hantaviry EU – SOUHRN

- **Mortalita – CFR většinou do 0,1 %**
- **Dobrava – těžké případy HFERS – CFR do 10 %**
(Zoller at al.: Clin. Microbiol. Infect Dis. 1995, 14 : 305 - 313)
- **Puumala HFERS – 5 % hospitalizovaných vyžaduje léčbu dialýzou**
- **Puumala – závažný klinický průběh je silně vázán na výskyt HLA-B8 a lehké formy na HLA-B27 haplotypu**
 - **Fatální případy: rozvoj šoku s hemoragií a nekrózami v hypofýze a rozvoj encefalitidy**
 - **Puumala HFERS – 5 let po hospitalizaci – vzestup TK, proteinurie – u 20 % případů**
- **Epidemická vzplanutí v západní Evropě**
 - **1990, 1993, 1996, 1999, 2001, 2003 (Belgie)**
 - **2005 – Francie, Německo, Holandsko, Lucembursko, Belgie**

New World Hantaviruses



Q – horečka – Holandsko

- **Epidemický výskyt 2009**
 - **2006 - 2009 epizootie CB na šesti farmách koz a ovcí**
 - **2007 – 2009 endemické epizootie**
 - **1997 – 2006: 93 humánních případů**
 - **2007: 192 případů (7 potratů u žen)**
 - **2008: 958 případů**
 - **2009: prozatím 5 případů (2 případy H1N1)**
- **Klinický průběh:**
 - **Subklinický nebo flu-like infekce**
 - **V řadě případů bronchopneumonie (nutná hospitalizace)**
 - **Atypické pneumonie: GP podezření na Q-horečku**
 - **Prevence chronických forem**
 - **Chronická endokarditida, granulomatózní hepatitida**

Q – horečka – Holandsko

- Holandsko – nejpostiženější zemí EU
 - **IKO – v okruhu 40 km od aktivního ohniska**
- **Protiepidemická opatření**
 - Výskyt epizootií a humánních případů – přímá souvislost
 - **Šíření původce – cestou primárního a sekundárního aerosolu při potratech u zvířat**
- **Izolačně karanténní opatření**
 - **Průběžná dezinfekce**
 - **Zákaz přemístování zvířat (po dobu 3 měsíců)**
 - Vakcinace chovných zvířat – COXEVAC
 - **Inaktivovaná, antigen fáze I, bez adjuvans**

Závěry

- **Hantaviry rozšířeny v celé Evropě s významným dopadem na veřejné zdravotnictví.**
- **Dle ENIVD survey – podhlášenost v řadě národních států, v řadě chybí odpovídající diagnostika**
- **Dobrava infekce – těžké formy HFERS s CFR kolem 10 %**
- **Puumala infekce – pouze 5 – 10 % infikovaných vyhledá lékařskou pomoc; CFR 0,1 %**
- **Epidemiologie hanta původce závisí od ekologie dominantního hostitele, klimatických podmínek (mírná zima), přemnožení hlodavců (epidemický rok)**

Závěry

- **Laboratorní diagnostika založena na detekci nukleové kyseliny a průkazu IgM a IgG v párových sérech**



Děkuji Vám za pozornost

Cirkulace hantavirů

- Lokální species hlodavců ve většině států EU (10 – 20 species)
 - *M. glareolus*, *A. sylvaticus*, *A. flavicolis*, *A. agrarius*, *R. norvegicus*, *M. agrestis*
 - *M. arvalis*, *Mus musculus* a *Mus spretus*
- Puumala, Tula, Dobrava, Saaremaa, Seoul hanta serotypy
 - Záchyt u lidí a hlodavců ve státech EU

Epidemiologie hantavirů

- **Zahájení laboratorní diagnostiky**
 - **Finsko – 1979**
 - **Rusko – 1980**
 - **Belgie – 1981**
 - **Švédsko – 1984**
 - **Francie, Slovinsko – 1987**
 - **Ostatních 17 zemí po 1990**

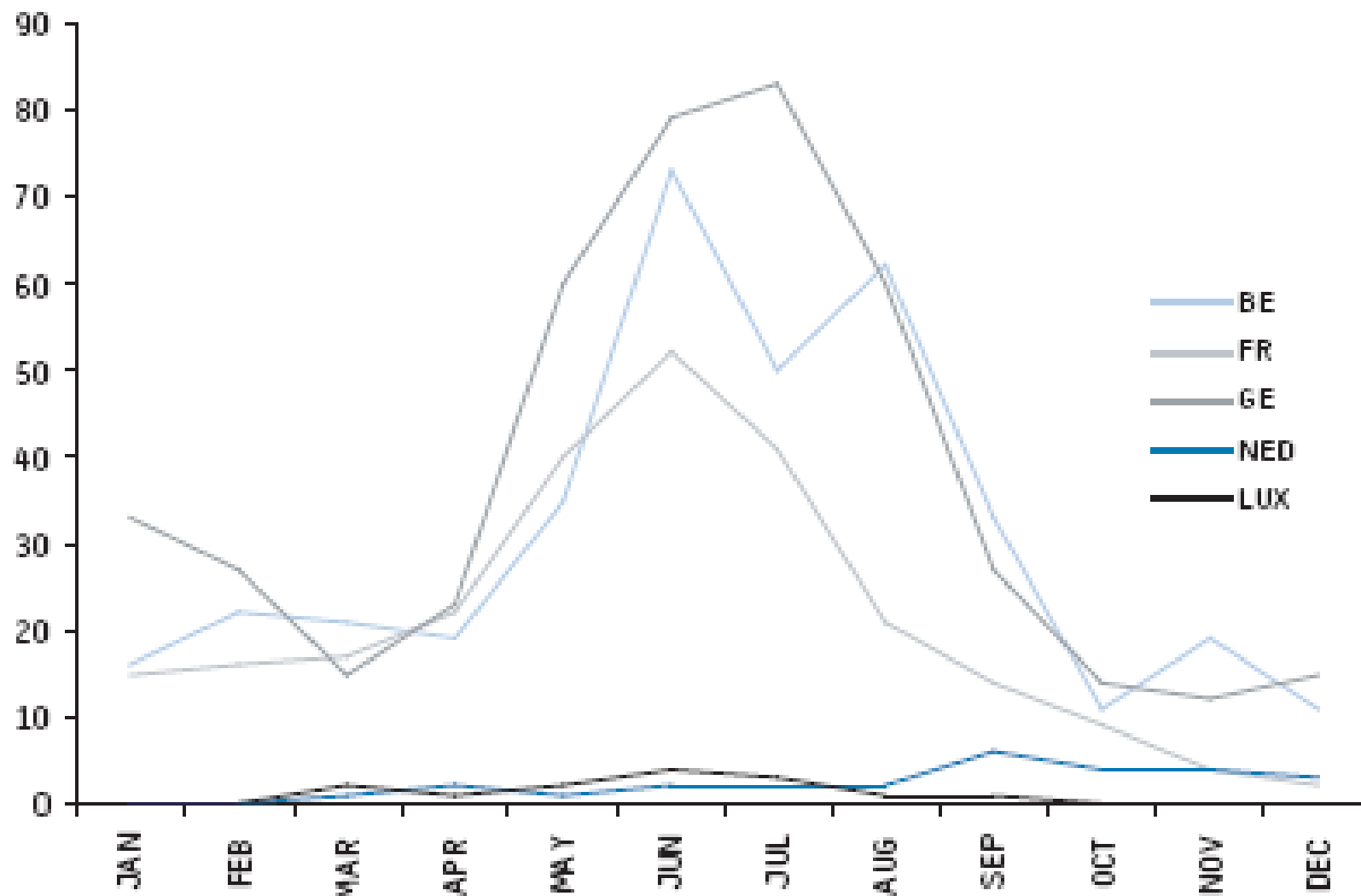
Laboratorní diagnostika hantavirů

- **Belgie: NRL – Puumala, Seoul, Dobrava**
 - **IgM, serokonverze; RT-PCR krve a močového sedimentu**
 - **Od 1980: 1 600 případů, r. 2005: 372 případů**
- **Francie: NRL**
 - **R. 2005: 253 případů**
- **Německo: hlášení od r. 2001**
 - **0,25 / 100 tis. obyvatel**
 - **R. 2005: 200 případů (Bavorsko)**

Hantaviry - EU

- **Holandsko**
 - **R. 2005 – 27 případů, endemický výskyt Puumala viru**
- **Belgie**
 - **Incidence 5,9 - 33,8 / 100 tis. obyvatel**
 - **Poměr mužů a žen 2,4; ø věk 41,3 let (3 až 85 let)**
 - **Zdroj: *Myodes glareolus***
- **Francie**
 - **Incidence 2,1 – 32,7 / 100 tis. obyvatel**
 - **Endemické oblasti**

Monthly distribution of human hantavirus cases per month during 2005



BE : Belgium, FR: France, GE: Germany, NED: the Netherlands, LUX: Luxembourg

Demographical data of human hantavirus cases during 2005

2005	Cases	M/F ratio	Median age (yrs)	Range (yrs)
Belgium	372	2.4	41.3	3-85
France	253	2.6	42.5	11-81
Germany	448	2.6	41.0	6-76
The Netherlands	27	2.9	42.5	11-68
GD-Luxembourg	14	1.8	37.8	21-70

Epidemiologie hantavirů - EU

- **Endemický výskyt**
 - **Do roku 1990 pasivní surveillance (NRL)**
 - **Odhad Puumala infekce – manifestace pouze u 10 % infikovaných** (Vapalahti et al.: Lancet Infect. Dis. 2003, 3(10)653-61.)
- **Humánní případy HFRS navazují na hyperzootické cykly specifických hlodavců**
 - **Epidemické cykly v centrální Evropě jsou méně objasněné než v západní a severní Evropě**