

Madárinfluenza elleni védekezés

*Paradigmaváltás a vakcinás védekezés
megítélésében?*

Dr. Palya Vilmos
Tudományos tanácsadó

Madárinfluenza (AI) vírus

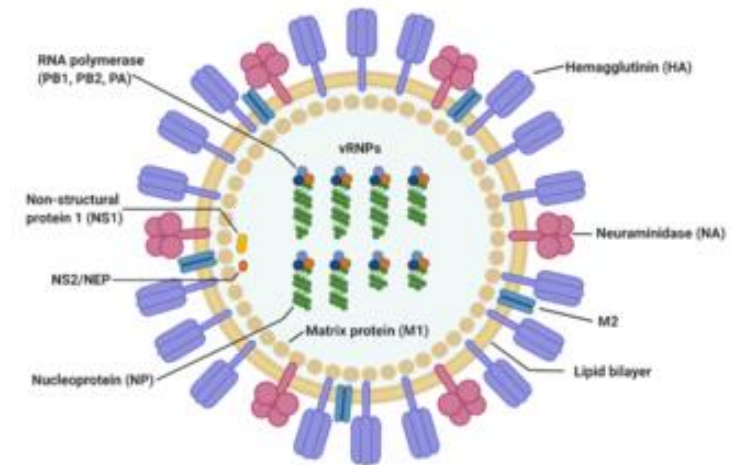
■ Felszíni glikoproteinek alapján

- 18 hemagglutinin (H1-18) és 11 neuraminidáz (N1-9) altípus.

- Madarakban 16 HA és 9 NA altípust azonosítottak. (Két további altípus, a H17N10 és a H18N11 denevérekben fordul elő.)

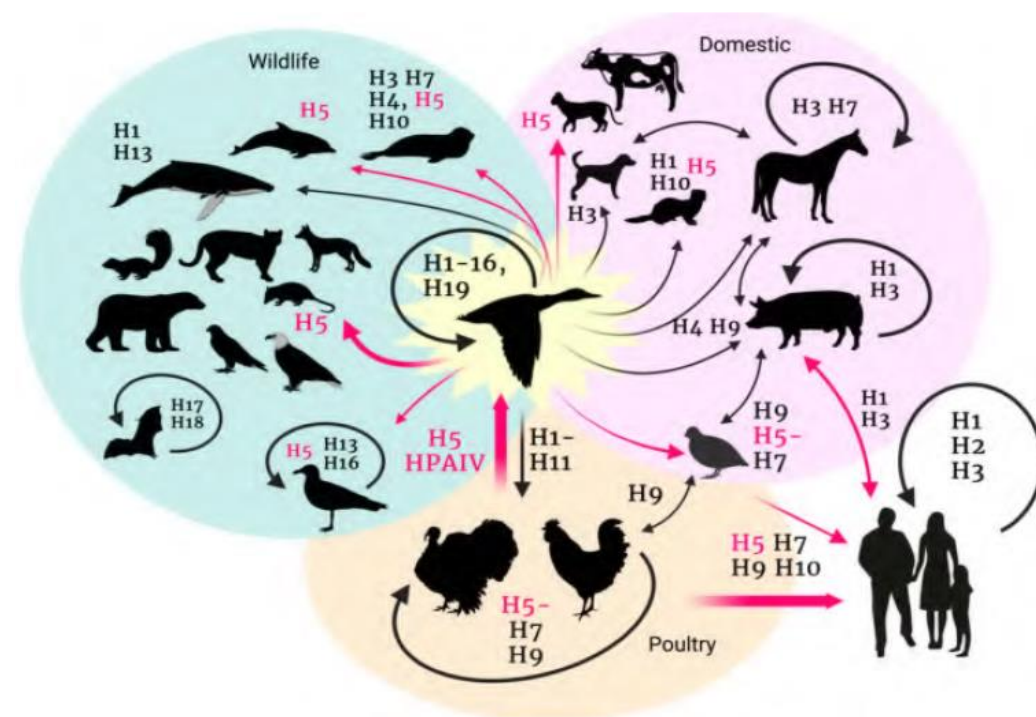
■ Pathotípus:

- Alacsony patogenitású (LP) és magas patogenitású (HP), → H1-H4, H6 és H8-H16, H19 vírus LPAI, míg a H5 és H7 lehetnek LPAI vagy HPAI.



AI epidemiológiája

- **Vadon élő vízi madarak** az összes **LPAI vírus genetikai tárháza** → azok hordozói, fertőzések nem járnak együtt betegséggel.
- **Vadon élő madarakkal való közvetlen vagy közvetett érintkezéssel a vírus bekerülhet a galliform madarakba**, amit adaptálódás és állományon belüli cirkulálás követ,
 - **H5 és H7** altípusba tartozó vírusok némelyike **mutációval HPAI vírussá alakulhat**.
 - A járványok korábbi történelme során a HPAI vírusok nem kerültek vissza a vadon élő vízi madarakba, és azok nem vettek részt jelentős mértékben a HPAI terjesztésében.

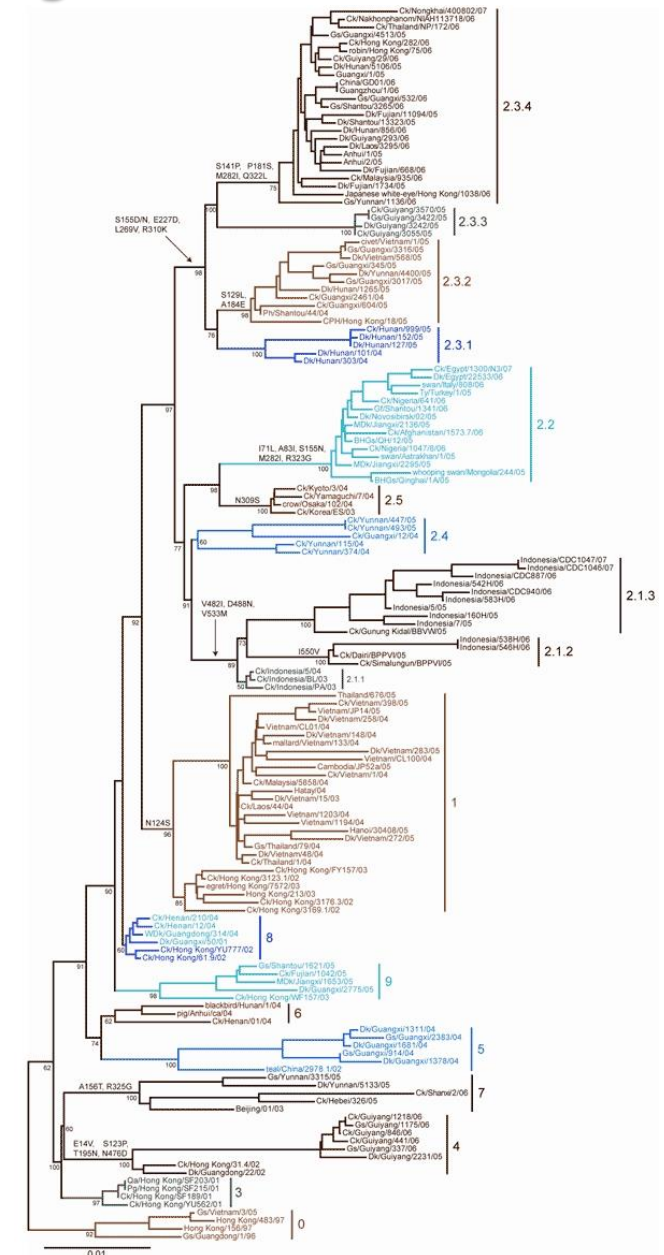


HPAI-járványok

- 1959 óta **44 különálló H5 és H7 okozta HPAI járványkitörést** azonosítottak.
 - **Állomány kiirtással és rendészeti beavatkozással** a 44 járványból **41-et sikerült megszüntetni**, rendszerint kevesebb, mint egy éven belül.
 - **Három vírusvonal** azonban **fennmaradt** baromfi populációkban:
 - ✓ ***H5Nx Goose/Guangdong (Gs/GD)*** eurázsiai genetikai vonal (1996-tól napjainkig), világszerte elterjedt,
 - ✓ ***H7N9 Anhui1/13*** eurázsiai genetikai vonal (2017-től napjainkig), Kínára korlátozva, és
 - ✓ ***H7N3 észak-amerikai genetikai vonal*** (2012-től napjainkig), Mexikóra korlátozva.

H5N1 Gs/GD vírus evolúciója

- 1996 óta a **H5N1 Gs/Gd vonala gyorsan fejlődött**, és mára rendkívül változatosává vált.
 - Más influenzavírusokkal történt **génszegmens kicserélődés** révén, valamint
 - Hemagglutinin gén evolúciója** → az elmúlt 28 évben **10 klád** (0-9. klád) jelent meg, amelyek közül csak a **2-es klád** vírusainak leszármazottjai keringenek tartósan.
 - Globálisan a **2.3.4.4b klád** vált dominánssá az elmúlt években, míg mások megjelentek és eltűntek.

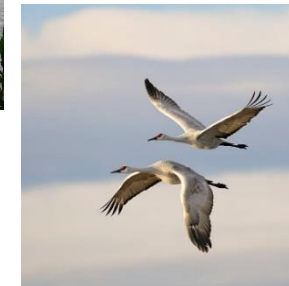


2.3.4.4b vírusvonal ökológiai és epidemiológiai jellemzői

- **Endemikus** vírusként honosodott meg **vadon élő vízimadár populációkban** → vírus hordozóként a fertőzés forrásai lettek:
 - *dögevő és ragadozó madarnak,*
 - *házimadaraknak,* közvetlen vagy közvetett úton a környezet szennyezésével,
 - *vadon élő madárfajok bennszülött populációinak,* hozzájárulva a vírusok sokféleségének további növeléséhez.
 - *vadon élő és fogságban tartott emlősök fertőzésének,* növelve a *vírusok pandémiás potenciálját* → 24 ragadozófaj, négy tengeri emlősfaj, házi sertés és farmon nevelt nyércek, legutóbb pedig kecske és szarvasmarha fertőzéseket jelentettek.

H5N1 Gs/GD vírus globális terjedése

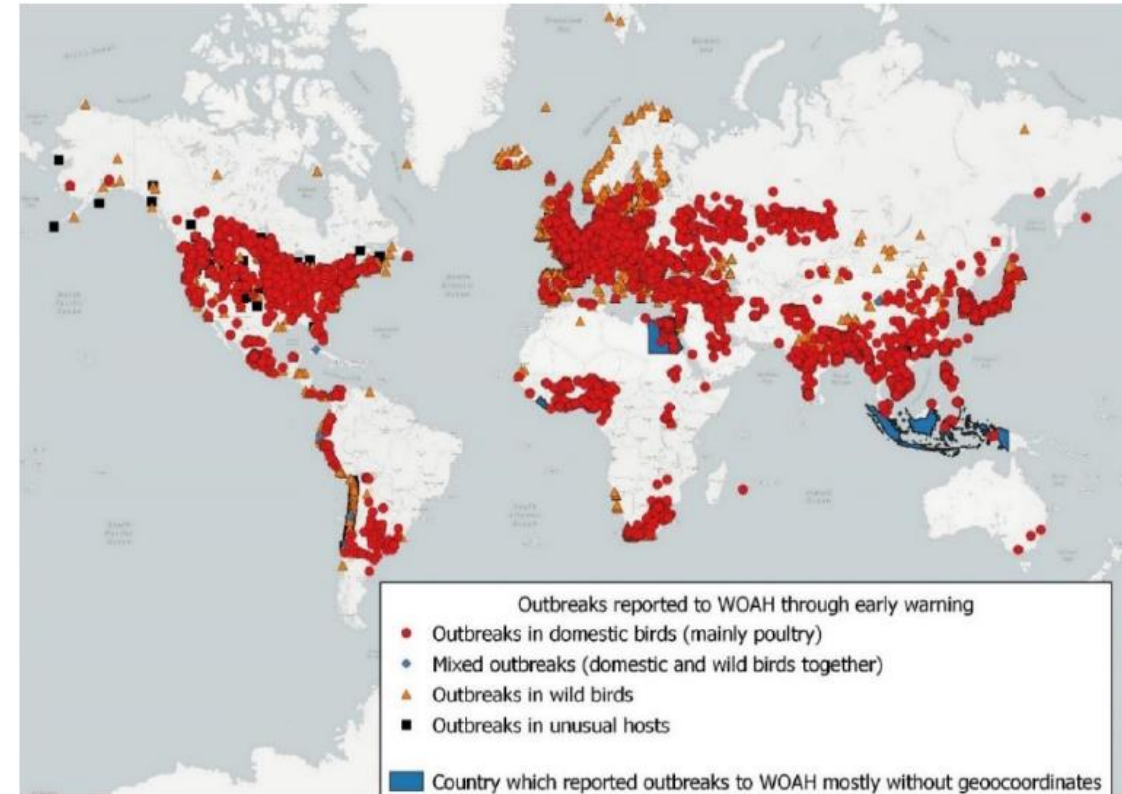
- 2005-től kezdődően a vízimadarak vándorlása révén a **H5Nx Gs/Gd vonal terjedésének 5 interkontinentális hullámát** azonosították:
 - 2005, 2.2. klád,
 - 2008-2010, 2.3.2.1 és 2.3.4 klád,
 - 2014-2015, 2.3.4.4. klád,
 - 2016–2017, 2.3.4.4b. klád, és
 - 2020-2024, 2.3.4.4b. klád
- 2005 és 2024 között több mint 114 ország jelentett H5 HPAI járványkitörést a WOAH-nak.



2.3.4.4b genetikai vonal globális terjedése

Legszélesebb földrajzi elterjedtséggel rendelkezik, → valamennyi kontinensen mára megjelent.

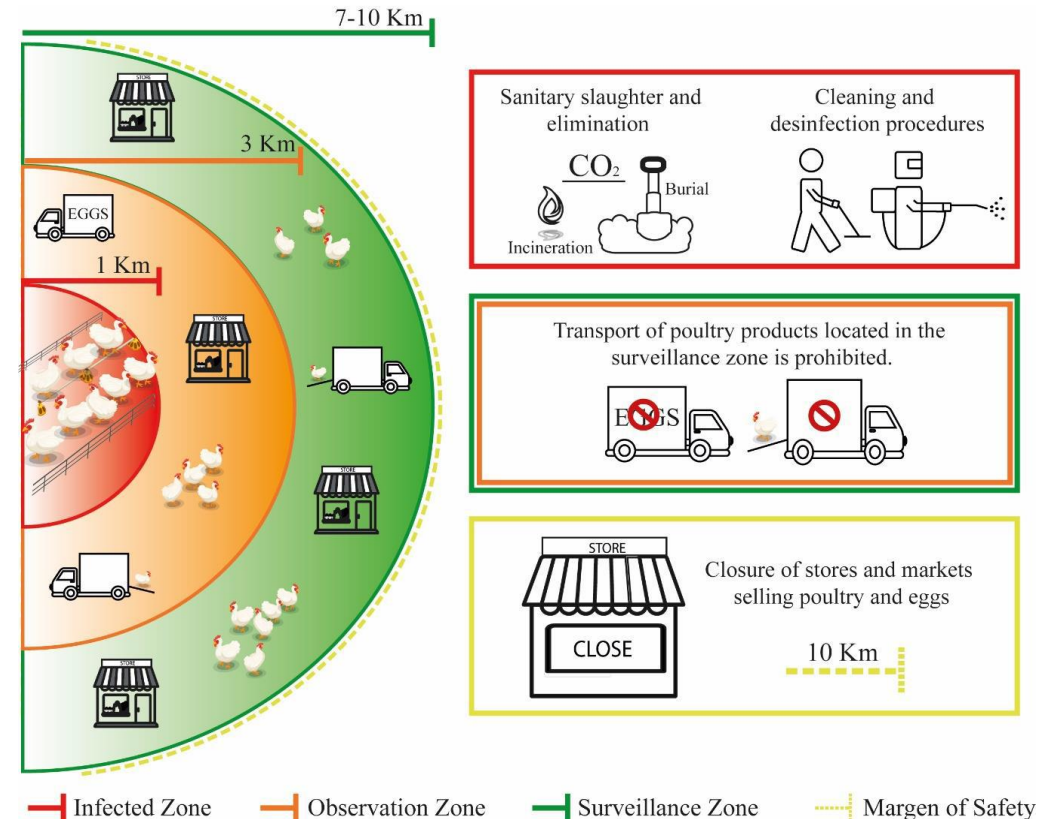
- Kiterjedt fertőzéseket okoz vadon élő és fogságban élő vízi és nem vízi madarak különféle fajaiban → több mint 374 vadon élő madárfaj fertőződött meg.
- Fertőzési forrásként szolgálnak a vírus globális terjesztésében
 - baromfira, és
 - átgyűrűző fertőzéseket okoznak tengeri és vadon élő szárazföldi emlősökben és szórványosan emberben.



Madárinfluenza-járványok hagyományos kezelése

Fertőzött területek elszigetelése:

- Fertőzött baromfi állományok kiirtása és ártalmatlanítása,
- Fertőzött baromfitartó gazdaságok tisztítása és fertőtlenítése,
- Baromfitermékek mozgásának korlátozása,
- Baromfitermékek kereskedelmének korlátozása/tilalma.



Hagyományos védekezés kihívásai

- Bebizonyosodott, hogy a **biológiai biztonsági intézkedések és felszámolási stratégia önmagában nem hatékony és fenttartható:**
 - vadon élő madarak jelentette folyamatos újbóli behurcolás,
 - házi víziszárnyasok fertőzésének gyenge jelei,
 - baromfitartási és értékesítési rendszerek változatos jellege,
 - állat-egészségügyi szolgálatok kapacitásproblémái,
 - betegség bejelentésére irányuló korlátozott ösztönzők, beleértve a kompenzáció rendelkezésre állásának hiányát is,
 - társadalmi-gazdasági hatása.

Változás a WOAAH álláspontjában

Állategészségügyi Világszervezet (WOAH) 2023-as Állategészségügyi Fórumán áttekintette és megvitatta a madárinfluenza elleni küzdelem jelenlegi kihívásait és kilátásait.

- Meglévő megelőzési és ellenőrzési eszközök célnak való megfelelését,
- Oltás kiegészítő eszközként való alkalmazását, és a kapcsolódó végrehajtási kihívásokat,
- Nemzetközi kereskedelemre gyakorolt hatását,
- Globális koordináció szükségességét.

Az eredmények arra ösztönözték a vezetőket és a szakértőket, hogy felülvizsgálják a madárinfluenza megelőzésére és leküzdésére szolgáló meglévő eszközöket, beleértve a vakcinák használatát is.

Vakcinázás szükségességét támogató tényezők

■ Epidemiológiai tényezők

- Vadon élő madarak a HPAI vírusok hordozói, → elősegítve annak globális terjedését, és megnehezítve a behurcolás megakadályozását,
 - fertőzött gazdaságok felszámolása nem szünteti meg a vírust
- Járványkitörések nagy száma → elégtelen korai felismerési rendszer, elégtelen kiirtási és ártalmatlanítási kapacitás,
 - behurcolás megnövekedett kockázata,
- Betegség szezonális jellege fokozatosan elveszett,
- Zoonózispotenciál növekedése → fokozott cirkulálás növeli a vírus evolúcióját és új fajokra való átterjedését, beleértve emlősöket is,
- Szabadtartásos gazdálkodás lehetetlenné válása,
- Baromfi tízmillióinak leölése → nem felel meg a fenntartható gazdálkodási gyakorlatnak.

Vakcinák

- **Inaktivált és adjuvált teljes víruson alapul vakciák** → legtöbb kereskedelmi forgalomban kapható AIV vakcina ilyen.
 - Az újabb vakcinavírus törzseket reverz genetikai technológiával hozzák létre → tojáshoz adaptált H1N1 humán influenzavírus gerincét használva (A/Puerto Rico/8/1934 vagy PR8) egy HPAIV törzs HA és NA génjeivel.
- **Rekombináns expressziós rendszerek** → az immunogén vírusfehérjéket (HA és/vagy NA) vektorok széles válsztékában expresszálják.
 - Baromfihimlővíruson (FPV), pulykaherpeszvíruson (HVT) vagy Newcastle-betegség vírusán (NDV) alapuló vektor vakcinák az AI elleni aktív immunizálás konzolidált technológiáját képviselik.
 - Rovarsejtekben szaporított rekombináns bakulovíruson alapuló és az expresszát H5 fehérjét tartalmazó vakcinát széles körben alkalmaztak számos, az EU-n kívüli endémiás országban.

Vakcinák

- **Nukleinsav-technológián alapuló vakcinák (RNS és DNS)** → jelenleg kettő áll rendelkezésre (Duck H5-SRV vakcina® és ExactVac).
 - **RNS alapú vakcinák:**
 - ✓ **Rekombináns RNS-replikonok** → képesek egyciklusú replikációt biztosítani in vivo; ezáltal korlátozott a vakcinareplikon terjedése a vakcinázott madarak között, és gátolt a Replicon betegségokozó képessége.
 - ✓ **mRNS** → speciálisan módosított és csomagolt.
 - **DNA alapú vakcina** → madárinfluenza H5 altípus HA génjét bakteriális plazmidba helyezik. A plazmidot ezután szaporítják, tisztítják és adjuvánssal együtt alkalmazzák, ezzel javítja annak a célsejtek általi felvételét, ahol a plazmid által termelt antigének immunválaszt váltanak ki.

Ezek a vakcina típusok megkerülhetik egyes vírusvektorok fajspecifikusságát, és így lehetővé teszik több baromfifaj vakcinázását.

Vakcinákkal szembeni főbb követelmények

- **Alkalmazott vakcinának védelmet kell nyújtania fertőzés ellen, és meg kell akadályoznia a vírus terjedését** → vakcina folyamatos frissítése, hogy megfeleljen kitöréseket okoz vírussal szemben.
- **Alkalmazott vakcina típusához igazított diagnosztikai módszer** → biztosítsa a vírus vakcinázott állományokban való terjedésének kimutatását.

Vakcinázási stratégiák

Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság (EFSA) ajánlásai:

- **Sürgősségi szupresszív védőoltás** → célja a betegség rövid, ideiglenes megfékezése a gyors felszámolás érdekében. Járvány kitörés esetén ajánlott a járvány 3 km-es körzetében, magas kockázatú terjedési területeken
- **Sürgősségi védőoltás** → célja a *(i) behurcolás és terjedés megelőzése, és (ii) betegségtől való mentesség fenntartása*. Ezt a vakcinázási stratégiát a szomszédos országban vagy övezetben a fertőzés gyors és ellenőrizetlen terjedése esetén ajánlott.
- **Megelőző védőoltás** – célja a *(i) behurcolás és terjedés megelőzése, és (ii) betegségtől való mentesség fenntartása*.
 - *korábban érintett országban/övezetben a HPAI felszámolását követően vakcinázott madarakkal telepítenék fel a gazdaságokat, vagy*
 - *rendkívül fogékony baromfifajokat vakcináznák a fertőzött vadon élő madaraktól történő behurcolás kockázatának csökkentése érdekében, vagy*
 - *magas genetikai értékű baromfi megelőző védelme érdekében.*

Vakcinázás szükségességét támogató tényezők

Vakcinázás igazolt előnyei:

- Csökkenti mind a közvetlen (elhullás) mind a közvetett (pl., tömeges kiirtás, kereskedelmi zavar) gazdasági veszteségeket.
- Csökkenti a környezet kontaminálását és ennek révén a vadon élő állatokra való átterjedés/visszafertőződés veszélyét.
- Csökkenti a víruskeringését mind állományon belül mind állományok között, és jelentősen csökkenti a vadon élő állatokra való átterjedés kockázatát.
- Csökkenti az emberi fertőzés kockázatát és így egy lehetséges pandémia megjelenését.
- Ösztönzi a kutatást → megszerzett tapasztalatokra támaszkodva ösztönzi a gyártókat hatékony és korszerű vakcinák fejlesztésére.

Vakcinázás szükségességét támogató tényezők

■ Vakcinázás igazolt előnyei:

- **Növeli a fertőzéssel szembeni rezisztenciát** → fertőzés kialakulásához a fertőző dózis 3-4 \log_{10} növekedése szükséges;
- **Csökkenti a vírusürítést** → 2-5 \log_{10} kevesebb vírust ürítenek.
- **Csökkent fogékonyság és vírusürítés csökkent átvitelt eredményez:**
 - ✓ $R < 1$ csökkenése eredményeként a továbbterjedés megelőzhető és minimálisra csökkenthető a környezetszennyezés.
 - ✓ Abban az esetben, ha az R csökken, de nem az $R < 1$ mértékben az elért értékétől függően a kitörések mértéke csökken → környezetszennyezés és a vírus továbbterjedés csökkenése miatt.

A vakcinázását választó országok kötelezettségei

Vakcinázásról a nemzeti állat-egészségügyi hatóságok döntenek a baromfitermelőkkel egyeztetve a következők szerint:

- Járványügyi és társadalmi-gazdasági környezethez, valamint az egyes országok vagy régiók szükségleteihez és kapacitásaihoz kell szabni → lehet ideiglenes intézkedés a járvány jobb leküzdése céljából.
- Megelőző és ellenőrző program részeként kell megvalósítani → pl. biológiai biztonsági intézkedések, állományok folyamatos ellenőrzése a betegség korai felismerésére, gyors reagálás és jól megtervezett exit stratégia.
- Vadon élő madárpopulációk megfigyelési rendszerének kell kísérni,
- Elegendő pénzügyi, technikai és emberi erőforrás rendelkezésre állása;
- Program rendszeres értékelése;
- Meg kell teremteni a nemzetközi együttműködést, beleértve a kereskedelmet is:
 - mechanizmusokat kell létrehozni az együttműködés és az átlátható kommunikáció biztosítására → *megállapodások a tanúsítási követelményekről és a kereskedelmi protokollokról*, a kereskedelmi problémák megoldásáról, stb.

Vakcinázás eredményességét befolyásoló tényezők

- **Gazdaságok sűrűsége** → másodlagos terjedést befolyásolja;
- **Telepek térbeli eloszlása és környezeti tényezők** → (i) *vizes élőhelyek közelsége* (ii) *vándorló vadon élő madarak sűrűsége*, (iii) *éghajlati tényezők*, amelyek befolyásolják a vírus túlélését;
- **Baromfitartási rendszerek**, → segítheti a vadmadarakkal való érintkezést;
- **Kereskedelmi tevékenység**;
- **Rendkívül fogékony baromfifajok jelenléte**: hús pulyka, tojótyúkok;
- **Fertőzés klinikai tüneteit nem mutató, fogékony fajok jelenléte**: kacska, liba;
- **Hosszú élettartamú baromfifajok jelenléte**;
- **Több korú vagy több fajból álló baromfitartó gazdaságok**;
- **Alacsony szintű biológiai biztonság**.

Vakcinázás eredményességét befolyásoló tényezők

- Oltást "egy szélesebb körű betegségmegelőzési és -ellenőrzési stratégia részének kell tekinteni", magába foglalja:
 - biológiai biztonságot,
 - megfelelő felügyeleti kapacitást és adatgyűjtést, és
 - nyomon követhetőség biztosítására vonatkozó kötelezettségvállalást a teljes folyamat során.
- **Többoldalú párbeszéd és a WOAHA előírásainak betartása** → kulcsfontosságú annak biztosításához, hogy ne képezzenek szükségtelen akadályt a biztonságos kereskedelem előtt.
- **Nyílt kommunikációs vonalak fenntartására** → ezáltal minimalizálva a kereskedelmi zavarokat.

Megfelelő végrehajtás esetén a HPAI elleni védőoltás összeegyeztethető a WOAHA biztonságos kereskedelemre vonatkozó nemzetközi szabványaival.

Vakcinázási program sikerét akadályozó fő tényezők

- **Vakcina elégtelen hatékonysága** → nem alakul ki a vakcinázott madarak teljes védelme,
- **Gazdaspecifikus tényezők** → a gazdaszervezet immunrendszerét hátrányosan befolyásoló külső tényezőket (pl., immunszuppresszív betegségek),
- **Nem megfelelő átoltottság** → nem alakul ki megfelelő nyájimmunitás, amely a víruscirkuláció megállításához szükséges,
- **Nem hatékony felügyelet** → amely ahhoz vezethet, hogy a vakcinázott állományokban nem sikerül kimutatni a vadvírust, ami a HPAIV klinikailag csendes terjedését eredményezi.

Vakcinázási program sikerét akadályozó fő tényezők

Figyelembe véve a jelenlegi járványügyi helyzetet a következő stratégiai területeket kell kiemelten kezelni:

- Javítani kell a fertőzés felderítést a vadon élő madarak és emlősök szűrésének optimalizálásával, kombinálva ezt a vírus korai előrejelzésével vadmadár állományokban.
- Növelni kell a vírusokkal kapcsolatos információk megosztását az állat-egészségügyi szolgálatok között, valamint a vadgazdálkodó, a környezetvédelmi és a közegészségügyi hálózatokkal és szakemberekkel.
- Felül kell vizsgálni a termelési folyamatokat a gazdaságok biológiai biztonságának javítása érdekében → a vadon élő madarakkal való érintkezés csökkentése érdekében (pl. elhelyezés, sűrűség, a gazdaságok földrajzi elhelyezkedése, a vadon élő madarak riasztása, gazdaságirányítási gyakorlatok stb.)

Vakcinás védekezés kihívásai

Nemzetközi kereskedelem fenntartásának garantálása:

- Az oltó országoknak **megfelelő tanúsítványt** kell adniuk kereskedelmi partnereiknek, hogy biztosítsák, **intézkedéseik megfelelnek a WOAH nemzetközi szabványoknak.**
- **Be kell mutatniuk** azt is, hogy tervezik a keringő törzsek elleni **vakcinázás szükséges felügyeletét**, és hogy képesek igazolni a vírus terjedésének hiányát.
- **Importáló országoknak kockázatalapú döntéseket és tudományosan megalapozott intézkedéseket kell hozni,** amelyek lehetővé teszik a biztonságos kereskedelmet, miközben megakadályozzák a madárinfluenza terjedését.

Vakcinás védekezés kihívásai

WOAH SCGC-HPAI felmérés HPAI ellen oltott baromfiból származó termékek behozatalának elfogadásáról.

■ Tagállami válaszok:

- 25%-uk vakcinázott és nem vakcinázott állatokból származó baromfitermékeket is importálna,
- 19%-uk csak oltatlan kompartmentekben található állományokból,
- 16%-uk csak oltatlan övezetekben található állományokból,
- 5%-uk földrajzi elhelyezkedésüktől függetlenül csak bizonyos nem oltott baromfifajokból,
- 18%-uk pedig semmilyen baromfiterméket nem lenne hajlandó behozni a területére, ha az exportáló ország vakcinázást hajt végre.
- 16%-uknak nem volt véleménye a kérdésről.

■ Vakcinázást alkalmazó országokban a baromfi és baromfitermékek biztonságos kereskedelmének biztosítása érdekében két egyformán fontos intézkedést emeltek ki:

- a vakcinázási programok hatékonyságát igazoló bizonyítékokat,
- annak igazolását, hogy minden beoltott állományt tesztelnek a vírusátvitel elkerülése érdekében.

Vakcinás védekezés kihívásai

- A **WOAH ajánlásai ellenére** a kereskedelmi partnerek azt jelezték, hogy **kihívást jelent a vakcinázott állatok kereskedelme**, valamint a **területi egységek és az elszigetelési övezeteket** is magában foglaló **körzetek alkalmazásának elismerése**, ha a járványkitörések HPAI-mentes országban fordulnak elő.
- **A WOAHC SCGC-HPAI felmérés szerint:**
 - Válaszadók fele nem tekinti az oltást a HPAI elleni védekezés kiegészítő eszközének → aggodalmak az ellenőrzésre és a nemzetközi kereskedelemre gyakorolt hatásuk, valamint a csendes fertőzések kialakulása miatt vannak.
 - Mindazonáltal az országok többsége (57%) megvalósíthatónak tartja a WOAHC által ajánlott ellenőrző vizsgálatok végrehajtását az oltott állományokban,
 - ✓ a megvalósíthatóságban bizonytalanok annak okát elsősorban az emberi és pénzügyi erőforrások hiányában látják.

Kilépési stratégia

Vakcinázás abbahagyásának kritériumai:

- sikerült felszámolni a betegséget → egy országban vagy övezetben;
- kórokozó behurcolásának valószínűsége csökkent → kockázatelemzésnek kell kimutatni;
- felszámolási politika megfelelőbb → betegség előfordulásának vagy hatásának olyan szintre csökkenése, amikor alternatív intézkedések elegendők a járványvédelem elérésére;
- program nem képes elérni a kívánt célkitűzéseket;
- kedvezőtlen lakossági hatása;
- költség-haszon elemzés kedvezőtlen eredménye.

A fertőzés kockázatának értékelése és az állat-egészségügyi hatóság által meghatározottak szerint történhet.

KÖSZÖNÖM A
MEGTISZTELŐ
FIGYELMET!

