

Hendra – henipawirusowa choroba zwierząt i ludzi o potencjale pandemicznym

Zdzisław Gliński, Andrzej Żmuda

z Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

Wirus Hendra (HeV) u koni odpowiada za ciężkie uszkodzenia układu oddechowego, często też układu nerwowego (1, 2). Wywołuje również bezobjawowe zakażenia u psów, królików, drobiu, myszy i szczurów. Wirus ma charakter zoonotyczny (3). Na liście chorób i wirusów priorytetowych o potencjale pandemicznym podanej przez WHO z 2018 r. znajdują się dwie choroby henipawirusowe: Nipah i Hendra (tab. 1). Choroby z tej listy stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia człowieka i często dla zwierząt, dla większości z nich brak szczepionek i nie ma skutecznej chemioterapii. Zwierzęta są rezerwuarami i źródłami zakażenia dla ludzi, ponadto niektóre dodatkowo szerzą się w populacji ludzkiej na drodze człowiek zakażony → człowiek zdrowy. Prawdopodobieństwo epidemii i pandemii wzrasta w przypadku zwiększenia się ścisłych kontaktów ludzi ze zwierzętami, szczególnie podczas ingerencji w siedliska zwierząt, podczas chowu zwierząt i kontaktów ze zwierzętami nieudomowionymi. Następstwem globalizacji handlu (4), migracji ludności (5), zmian klimatycznych (6, 7) i urbanizacji jest możliwość pojawienia się trudnych do opanowania epidemii, a nawet pandemii tych chorób (8). W przypadku HeV, z chwilą kiedy wirus nabierze właściwości szerzenia się wśród ludzi bez udziału zwierząt, zagrożenie epidemią, a nawet pandemią będzie realne.

Epidemiologia

Pierwsze przypadki choroby Hendra stwierdzono we wrześniu 1994 r. w stajni treningowej koni usytuowanej w przedmieściu Hendra australijskiego miasta Brisbane. Zachorowało 20 koni wśród ciężkich objawów zajęcia układu oddechowego, padło 13 koni, zachorował też trener wśród objawów grypopodobnych i zmarł po tygodniu na skutek niewydolności układu oddechowego i nerek (9). Po roku wirus był przyczyną zapalenia mózgu i zgonu hodowcy koni w miejscowości odległej o ok. 800 km od Brisbane (10). Rok wcześniej uczestniczył on w sekcji konia padłego na chorobę Hendra (11). Następnie zachorowało 7 i zmarły 4 osoby. Wyizolowany wirus początkowo nazwano morbilliwirusem koni (horse morbillivirus) i zaliczono do rodziny *Paramyxoviridae* (12), ostatecznie przyjął on nazwę Hendra (HeV) od przedmieścia Hendra, w którym pojawiło się pierwsze ognisko choroby (13). W Australii od sierpnia 1994 r. do września 2011 r. HeV spowodował 7 zgonów ludzi i 67 padnięć koni (14). Do marca 2021 r. w Australii padło na chorobę Hendra 105 koni. Według Khusro i wsp. (2) w Australii w 2011 r. uległy zakażeniu przez HeV 23 konie, w 2012 r. było to już 10 koni, w 2013 r.

Hendra – animal and human henipaviral disease with pandemic potential

Gliński Z., Żmuda A., Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

Hendra virus (*Paramyxoviridae*), that infects fruit bats or flying foxes (*Pteropus* spp.), may occasionally to horses from which the infection pass on to humans. Hendra virus causes acute, fatal, respiratory and/or neurologic disease in horses of all ages. Clinical signs included fever, facial swelling, severe respiratory distress, and terminally, copious frothy, blood-tinged nasal discharge. Ataxia and myoclonus may also be seen. The predominant lesion in kidney, brain, lymph nodes, spleen, liver, intestine, and lung is fibrinoid necrosis of vessels with marked segmental to diffuse vasculitis and disruption of sub-endothelial tunica intima. Syncytial endothelial cells containing viral antigen are common in capillaries and arterioles. People and dogs have been infected as spillover events from close contact with an infected living horse or with equine carcass containing the virus. Fever, cough, sore throat, headache and tiredness are common symptoms in human disease, also known as hantavirus pulmonary syndrome (HPS). Meningitis and/or encephalitis can also develop. Hendra virus infection can be fatal. Diagnosis can be accomplished by viral isolation, PCR or serology. There is no effective treatment for clinically infected individuals. A commercial vaccine licensed in Australia for horses (Equivac® HeV) prevents clinical disease in horses and could be beneficial for other animal species and eventually also for humans.

Keywords: Hendra virus, horses, dogs, humans, therapy, vaccine.

8 koni, w 2014 r. 4 konie, 3 konie w 2015 r., 1 w 2016 r., 4 w 2017 r., 1 w 2018 r. i 1 w 2019 r.

W Australii w 2022 r. wykryto nowy wariant wirusa Hendra (HeV-2; 15). Analiza całego genomu wirusa i analiza filogenetyczna wykazała ok. 83% identyczności wariantu z wirusem prototypowym HeV. Wariant ten krąży przynajmniej wśród nietoperzy *Pteropus alecto*, konie zakażają się przez zjedanie owoców zanieczyszczonych moczem nietoperzy

Tabela 1. Priorytetowe choroby i wirusy o potencjale pandemicznym (71)

COVID-19
Krymsko-kongijska gorączka krwotoczna
Choroba Ebola
Choroba marburska
Gorączka krwotoczna Lassa
Bliskowschodni zespół niewydolności oddechowej (MERS)
Zespół ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej (SARS)
Choroba Nipah
Choroba Hendra
Gorączka doliny Rift
Wirus Zika
Choroba X

lub drogą inhalacyjną (16). Analiza w oparciu o opracowany model możliwości pojawienia się w krajach Unii Europejskiej zoonotycznych wirusów pochodzących od nietoperzy (Zair Ebola, Hendra, Marburg, MMERS-CoV), uwzględniająca cztery drogi zakażenia (ruch ludności, legalny handel produktami, import żywych zwierząt, nielegalny handel mięsem zwierząt dzikich – bush meet) oraz przeżywalność wirusów w środowisku, okres inkubacji choroby, wykazała, że prawdopodobieństwo zawleczenia wirusa do UE jest najwyższe dla wirusa Ebola. Najczęstszą drogą zakażenia wirusem Ebola są podróże ludności i globalizacja handlu. Natomiast w przypadku wirusa Hendra istnieje duże prawdopodobieństwo transferu wirusa za pośrednictwem importu zakażonych zwierząt (koni, psów) i być może za pośrednictwem owoców i soków owocowych zanieczyszczonych wirusem. W Indiach i w Bangladeszu za główny czynnik ryzyka zakażenia człowieka uważane są konsumpcja owoców i sok palmowy zanieczyszczony śliną lub moczem chorych nietoperzy (17, 18). Średnia liczba kopii wirusa w soku owocowym może osiągnąć $4.6 \log_{10}$ TCID₅₀/ml (19).

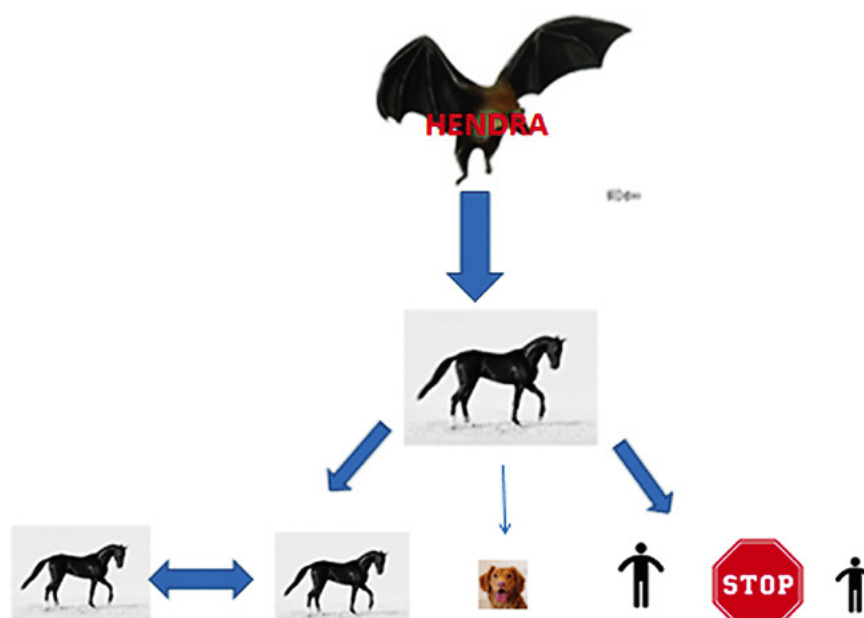
Rezerwuary i drogi zakażenia

Wiele gatunków owocożernych nietoperzy (rudawki, australijskie latające lisy) z rodzaju *Pteropus* jest rezerwuarem wirusa Hendra. W Australii tę rolę pełni *Pteropus alecto* (rudawka żałobna), *P. policephalus* (rudawka szarogłowa), *P. scapulatus* i *P. conspicillatus* (20), z tym że najczęściej ulega zakażeniu *P. alecto* i *P. conspicillatus*. Wirus Hendra po raz pierwszy izolowano z płodu *P. alecto* i płynu macicznego *P. policephalus* (21, 22), następnie z moczu tych nietoperzy pod ich kryjówkami (23). 43% surowic *P. policephalus* w dystrykcie Południowa Australia i Victoria była reaktywna w kierunku wirusa Hendra. Miano przeciwciał było wyższe u ciężarnych nietoperzy (24). W dystrykcie Południowo-Wschodni Queensland 60% surowic *P. alecto* była reaktywna.

Zakażenie szerzy się horyzontalnie i wertykalnie, przy czym dominuje transmisja horyzontalna pomiędzy nietoperzami rudawkami, one też zanieczyszczają owoce moczem, śliną, wodami płodowymi zawierającymi wirus Hendra (25). Najważniejszą rolę w transmisji zakażenia odgrywa mocz nietoperzy (26). Za pośrednictwem owoców zanieczyszczonych wirusem zakażają się konie. Mogą one zakażać się też drogą inhalacyjną, doustnie, donosowo lub dospójkowo moczem zakażonych nietoperzy na pastwisku. Zakażenie szerzy się wśród koni drogą kontaktową za pośrednictwem wydalin i wydzielin, przy czym głównymi wrotami zakażenia jest układ oddechowy (2). Tą samą drogą następuje transmisja wirusa Hendra z zakażonych koni na ludzi (ryc. 1). Nie ma transmisji wirusa na drodze człowiek zakażony → człowiek zdrowy. Nie potwierdzono możliwości zakażenia ludzi przez konsumpcję owoców i soków owocowych zanieczyszczonych wirusem Hendra. Bezobjawowe zakażenie wirusem Hendra stwierdzono u psa po kontakcie z zakażonymi końmi. Surowica psa była reaktywna w teście ELISA i seroneutralizacji, miano SN wynosiło 1 : 128 (27). Wirus Hendra jest też chorobotwórczy dla psów, kotów i świnek morskich (28). Doświadczalnie zakażono szczury, fretki, chomiki, świnię (29) i koczokodany zielonosiwe (*Cercopithecus aethiops*).

Właściwości wirusa

Wirus Hendra (*Paramyxoviridae*; 30) pleomorficzny (40–600 nm) o helikalnym nukleokapsydie ma niesegmentowany genom zbudowanym z RNA (18234 nukleotydów) o polaryzacji ujemnej (2). 95% wirionów posiada na powierzchni podwójne kolce. Wirus dobrze replikuje się w hodowli komórek Vero. W cytoplazmie hodowli komórek oraz zakażonych komórkach gospodarza tworzy syncytia i ciała wtrętowe (14, 31). Genom koduje sześć głównych białek strukturalnych wirusa: białko nukleokapsydu (N), fosfoproteina (P), białko matrix (M), glikoproteina fuzyjna (F),



Ryc. 1.
Drogi transmisji wirusa Hendra

glikoproteina G i duża polimeraza (L). Glikoproteina G (attachment glycoprotein) jest transmembranowym białkiem typu II, który łączy się z receptorem powierzchniowym efryną B2 neuronów mięśni gładkich i śródbłonna drobnych tętniczek (32). Glikoproteina fuzyjna pośredniczy w fuzji wirusa z komórkami docelowymi gospodarza (33). Nukleokapsyd posiada dwie terminalne domeny, jedna z końcową resztą aminokwasową współdziała z genomem i białkami nukleokapsydu, druga, o końcowej grupie karboksylowej, współdziała z fosfoproteiną. Polimeraza uczestniczy w transkrypcji i replikacji wirusa. Fosfoproteina, a zwłaszcza jej warianty V i W, które są antagonistami interferonu typu I, redukuje fosforylację STAT1, hamuje translokację jądrową, a tym samym blokuje sygnalizację interferonową α/β i γ . W październiku 2021 r. wyizolowano od konia w Australii nowy genotyp wirusa Hendra (HeV-g2; 34).

Wirus Hendra nie traci aktywności w moczu nieopierzonego w 22°C przez co najmniej 4 dni, w soku owocowym i owocach w okresie od kilku godzin do 4 dni. W 37°C w moczu i produktach spożywczych ulega inaktywacji w ciągu kilkunastu godzin. Okres biologicznego półtrwania wirusa w hodowli komórkowej w 4°C wynosi 14 dni, w 4°C – 2 dni, a w 56°C – 2 minuty. Wirus inaktywują detergenty, środki odkażające oparte o jodofory, chlorheksydyne, Virkon, 4-rzędowe zasady amoniowe, nie traci aktywności w pH od 4 do 11 (35).

Patogeneza

Patogenezę choroby Hendra prześlędzono u trzech koni zakażonych doustnie lub donosowo dawką 2×10^6 TCID₅₀ szczep Hendra virus/Australia/Horse/2008/Redlands. RNA wirusa stwierdzano po 2–3 dniach po zakażeniu. Wirus przedostaje się do krwi, rozwija się wiremia i szybko po pojawieniu się wiremii występuje gorączka, wirus jest obecny w wydzielinie z jamy nosowej i w moczu. Za pośrednictwem krwi zakaża narządy wewnętrzne. Od jednego konia wirus izolowano z nerek, płuc, podżuchwowych pachwinowych i nerkowych węzłów chłonnych, od drugiego – z worków powietrznych, gardła, podżuchwowych pachwinowych, nerkowych i oskrzelowych węzłów chłonnych, płuc, śledziony, nerek, serca, jelita grubego, rdzenia kręgowego, mózgu, od trzeciego konia ponadto izolowano wirusa z nadnerczy, płynu mózgowo-rdzeniowego i opon mózgowych (36).

U człowieka zakażenie rozpoczyna się od nabłonka układu oddechowego. Wirus szybko replikuje się w dolnych odcinkach układu oddechowego, osiągając wysokie miana (37, 37). Uwolnione podczas zakażenia cytokiny prozapalne, zwłaszcza IL-6, 8, IL-1 α , chemotaktyczny czynnik białkowy-1 (MCP-1), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF), indukują zapalenie. Zakażenie szerzy się w organizmie drogą hematogenną, za pośrednictwem leukocytów i makrofagów (38), wirus uszkodza narządy mięsiste, śródbłonek włosniczek i drobnych naczyń krwionośnych

płuc. Również zakaża drogą hematogenną ośrodkowy układ nerwowy przez splot naczyniówkowy i centralne naczynia krwionośne mózgu, przekraczając barierę krew – mózg przy współdziałaniu TNF- α and IL-1 β (39). Efektem jest zapalenie naczyń krwionośnych w mózgu, zakrzepy oraz uszkodzenie i martwica neuronów (40).

Objawy zakażenia

U koni objawy kliniczne są zróżnicowane. Zakażenie wirusem Hendra może przebiegać bezobjawowo, mogą występować nagłe padnięcia lub pełnoobjawowa choroba, która pojawia się nagle i cechuje się wysoką gorączką (41°C), obrzękiem części twarzowej głowy, silnymi zaburzeniami ze strony układu oddechowego, bolesnym oddawaniem moczu i morzyskiem. Przed zgonem pojawia się obfity pienisty wysięk z nozdrzy. U części koni, które przeżyły ostrą postać choroby i u których wystąpiła serokonwersja, występują objawy neurologiczne, które obejmują utratę wzroku w jednym lub obydwu oczach, oszołomienie, bezcelowy chód, nadwrażliwość na bodźce, ataksja, skurcze kloniczne mięśni i zaleganie. Często występują nagłe padnięcia. Choroba nie zawsze kończy się śmiercią (2, 41). Nie stwierdzono trwałych zakażeń, ale antygen i RNA wirusa stwierdza się w przez kilka tygodni po ustąpieniu objawów klinicznych (42). Wirus pojawia się w ślinie przed wystąpieniem objawów klinicznych, a w kale i moczu po wystąpieniu objawów choroby. W zakażeniu eksperymentalnym stwierdzono obecność wirusa w ślinie już po 48 godz. po zakażeniu (25).

Opisano też pięć przypadków choroby u koni, w których występowały wyłącznie lub dominowały objawy neurologiczne. W pięciu przypadkach występowała depresja, w czterech – ataksja i pokładanie się, w jednym – opieranie głowy i ciała o ścianę, w dwóch przypadkach silna nadwrażliwość na bodźce, u dwóch koni porażenie nerwu twarzowego, u dwóch dezorientacja, u dwóch ruchy manewrowe, u jednego konia wystąpiła pęcherzykowa dystrofia rogówki lewej gałki ocznej i bolesne oddawanie moczu. Zakażenie HeV stwierdzono u jednego konia testem seroneutralizacji oraz RT-PCR i testem immunohistochemicznym z próbkami wątroby, śledziony, nerek, opon mózgowych, mózgiem, rdzeniem kręgowym i węzłami chłonnymi. U jednego konia chorobę zdiagnozowano testem RT-PCR z krwią, wymazem z nosa i testem immunohistochemicznym z wycinkiem opon mózgowych, mózgu, serca i jelit. U innego konia test RT-PCR z moczem i krwią, a po zgonie z wycinkiem płuc wypadł pozytywnie i HeV wyizolowano z płuc. Od jednego konia HeV wyizolowano z nerek, rdzenia kręgowego, śledziony i węzłów chłonnych (43).

W warunkach doświadczalnych koty są bardzo wrażliwe na zakażenie wirusem Hendra. Chorują po zakażeniu doustnym, donosowym lub podskórnym dawką 5×10^3 lub 5×10^4 TCID₅₀/zwierzę. Chorobę cechuje wysoka gorączka, zaburzenia behawioru, silna duszność i duża śmiertelność. Temperatura ciała spada na 24 godziny przed zgonem. Badaniem

anatomopatologicznym stwierdza się ciężkie śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie naczyń krwionośnych płuc, jelit i układu chłonnego oraz syncytia w śródbłonku naczyń krwionośnych (44). Również świnie chorują po zakażeniu eksperymentalnym drogą doustną lub donosową wśród objawów przypominających chorobę Nipah. Zaburzenia ze strony układu oddechowego pojawiają się u psów w wieku pięciu tygodni po pięciu dniach, a ze strony układu nerwowego po siedmiu dniach po zakażeniu. Wirus osiągał miano 10^5 TCID₅₀/ml w wymazie z jamy nosowej. Wirus zakażał głównie układ oddechowy i układ limfatyczny (29). Zakażenie HeV stwierdzono testem qRT-PCR, ELISA i testem seroneutralizacji psa z gospodarstwa, w którym były zakażone konie. Jedynym objawem była zmiana zachowania sugerująca dyskomfort lub ból. Na czoło zmian u psa poddanego eutanazji wysuwało się ciężkie martwicze zapalenie naczyń krwionośnych nerek, mózgu i węzłów chłonnych, obrzęk i śródmiąższowe zapalenie płuc (45). U psów zakażonych doświadczalnie (2×10^6 TCID₅₀) zakażenie ma charakter bardzo łagodny charakter, cechuje się niewielkim spadkiem apetytu, słabym zapaleniem spojówek lub nastrzykaniem naczyń krwionośnych białkówki, które utrzymują się przez 48 godz. Zakażenie indukuje odpowiedź immunologiczną, wirus izoluje się z jamy ustnej i gardła 2.–4. dnia po zakażeniu. Miejscem replikacji HeV są głównie migdałki, dolny odcinek układu oddechowego i okoliczne węzły chłonne, a także nerki i śledziona. Źródłem zakażenia może być wydzielina z jamy nosowej zakażonych psów. Za jej pośrednictwem zakażono norki (46). Zwierzęciem wrażliwym na zakażenie doświadczalne jest koczokodan zielonosiwy (*Chlorocebus aethiops*), który po zakażeniu dotchawiczym (4×10^5 TCID₅₀/4 ml DMEM) choruje i umiera średnio po 8,5 dniach. Choroba rozpoczyna się ok. 5. dnia od spadku aktywności, nastroszenia sierści i słabo nasilonej depresji, 7.–9. dnia pojawia się silna depresja, niechęć do poruszania się i zaburzenia czynności układu oddechowego i wysięk z nosa z domieszką krwi. Na sekcji stwierdza się śliwkową barwę, obrzęk, zapalenie i stwardnienie płuc, płyn surowiczy w jamie klatki piersiowej, powiększenie szyjnych i piersiowych węzłów chłonnych i śledziona, przekrwienie wątroby oraz zapalenie jelit. U zwierząt, u których występowały objawy neurologiczne są przekrwione naczynia krwionośne mózgu. Badaniem histopatologicznym stwierdza się zespół ostrej niewydolności oddechowej, zapalenie, przekrwienie przegród międzyzrakowych pęcherzyków płucnych. Antygen HeV jest obecny w ścianach pęcherzyków płucnych i śródbłonku drobnych naczyń krwionośnych płuc i mózgu i w neuronach mózgu. Zakażne kopie HeV występują w układzie oddechowym, sercu, wątrobie, śledzionie, nerkach, węzłach chłonnych (47).

Zmiany anatomopatologiczne i histopatologiczne u koni

U koni u których w objawach klinicznych dominowało zajęcie układu oddechowego drogi oddechowe wypełnia pienisty wysięk barwy białej

lub z domieszką krwi. Wysięk występuje w osierdziu i w jamie opłucnowej. Płuca są przekrwione, obrzękłe z ogniskami konsolidacji (6 × 6 cm) barwy brązowo-różowej, płucne naczynia limfatyczne są rozszerzone. Plamiste wybroczyny występują pod opłucną i w mięszu płuc. Z zakażonych tkanek wycieka płyn wysiękowy. Węzły chłonne są obrzękłe i przekrwione. Punkcikowate wybroczyny i wylewy krwawe występują w jelitach i tłuszczu okołonerkowym. Niekiedy stwierdza się żółcenie tkanki podskórnej i zapalenie drobnych naczyń krwionośnych, a u klaczy obrzęk i zaczerwienienie błony surowiczej macicy (20). Do najważniejszych zmian histopatologicznych należy zapalenie drobnych naczyń krwionośnych, zwyrodnienie oraz martwica naczyń limfatycznych i w drobnych naczyniach krwionośnych śluzówki jamy nosowej, płuc, opon mózgowych, mózgu, śledziona, nerek, węzłów chłonnych, wątroby, serca, żołądka, jelit, macicy i jajników. W obrzękłych płucach stwierdza się komórki syncytialne, ciała wtrętowe i ciężkie martwicze zapalenie pęcherzyków płucnych z dużym wysiękiem zawierającym włóknik. Komórki syncytialne występują też w śródbłonku naczyń krwionośnych i chłonnych oraz w komórkach nabłonka układu oddechowego. Mogą występować ogniska martwicy w nadnerczach i kłębuszkowe zapalenie nerek, ogniska martwicy i syncytia w węzłach chłonnych oraz ostre zapalenie mięśnia sercowego (42, 48). W układzie nerwowym występuje martwica neuronów i gliozą (40).

Rozpoznanie

Chorobę rozpoznaje się, izolując wirus HeV, stosując testy diagnostyki molekularnej, testy immunohistochemiczne i testy serologiczne. Materiałem do izolacji HeV są: śledziona, nerki, wątroba, macica, łożysko, płuca, tkanka limfatyczna, mózg, rdzeń kręgowy, płyn mózgowo-rdzeniowy, opony mózgowe, serce, nadnercza, wymazy z gardła i odbytnicy, a także narządy wewnętrzne płodów. Do badań serologicznych służy pełna krew oraz surowica. W przypadku nietoperzy najodpowiedniejszym materiałem do wykrycia wczesnego zakażenia są wymazy z odbytnicy i gardła, a do zakażenia mocz i krew. W badaniach serologicznych jest stosowany test seroneutralizacji IgG cELISA i IgM cELISA, antygen cELISA. Do identyfikacji HeV wykorzystuje się test RT-PCR z krwią, wymazami z jamy ustnej, nosa i odbytnicy. Można też w teście RT-PCR wykorzystać świeżo pobrany mocz, wymazy z worka spojówkowego, pochwy i cewki moczowej, a od koni po zgonie dodatkowo krew z żyły jarzmowej i powierzchowne podżuchwowe węzły chłonne. RT-PCR z krwią, moczem, wymazami z nosa, jamy nosowogardłowej i narządami pobranymi od koni po zgonie cechuje się dużą czułością i swoistością (49). Zalecane są także do diagnostyki testy immunohistochemiczne (50). Opracowano test pośredni ELISA (iELISA) z użyciem rekombinowanych białek G i N wirusa Hendra (51). Test immunofluorescencji umożliwia wykrycie antygenów HeV w tkankach.

Postępowanie

W profilaktyce choroby Hendra są stosowane metody sanitarno-administracyjne w celu zapobiegania i uniemożliwienia szerzenia się choroby w populacji koni oraz ochrony człowieka przed zakażeniem od koni i szczepienia (2). Należy chronić wodopoje koni i konie na wybiegach przed zanieczyszczeniem wydaliniami i wydzielinami nietoperzy, odkażać stajnie, izolować konie podejrzane o chorobę i chore od zdrowych, przestrzegać zakaz handlu chorymi zwierzętami. Konie, które kontaktowały się z chorymi, należy badać w kierunku zakażenia. Należy zakazać kontaktów dzieci i dorosłych o obniżonej odporności z końmi chorymi na Hendra. W przypadku padnięcia koni podejrzanych i chorych na Hendra obowiązuje dekontaminacja zwłok przez spalenie. W kontaktach z chorymi końmi oraz podczas sekcji padłych zwierząt muszą być ściśle przestrzegane zasady higieny osobistej.

W Australii istotną rolę w profilaktyce odgrywa szczepienie koni. Redukuje ono ryzyko transmisji choroby i zapobiega zakażeniu. Szczepionka z podjednostek Equivac® He zawierająca rekombinowaną glikoproteinę G (Equivac® HeV) została opracowana przez firmę Pfizer (Zoetis) do stosowania u koni i u ludzi w Australii w 2012 r. Ponieważ szczepionka nie zawiera żywego wirusa, została wyeliminowana możliwość zakażenia szczepionych zwierząt i człowieka (20). Po dwóch dawkach szczepionki podanych domięśniowo w ilości 1 ml (100 µg of HeV sG) w odstępie 3–6 tygodni, i trzeciej podanej po 6 miesiącach, średnie miano w teście seroneutralizacji wynosi 2048 (52). Szczepionka chroni przed letalną dawką HeV po 6 miesiącach po zaszczepieniu koni (53). Szczepionka nie wywiera niepożądanych działań na osiągi koni wyścigowych (54). Zarzuty, jakie stawiano szczepionce (55) dotyczące spadku skuteczności szczepień w związku z „szybką mutacją” HeV lub zmianą objawów klinicznych choroby, nie mają pokrycia w faktach (56). Szczepionka jest bezpieczna i skuteczna, nie stwierdzono zachorowań u szczepionych koni (57).

Brak jest skutecznych leków. Próby wykorzystania znanych leków przeciwvirusowych, jak rybawiryna, peptydów, przeciwciał monoklonalnych anti-HeV, nie przyniosły efektów (58). Również chlorochina i jej kombinacja z rybawiryną nie leczyły chomików zakażonych HeV (59).

Choroba Hendra jako zoonoza

U ludzi ryzyko zachorowania na chorobę Hendra po kontaktach z wydzielinami chorych koni wynosi ok. 10% (20). Możliwość zakażenia się człowieka od nietoperzy, a także szerzenia się choroby na drodze człowiek chory → człowiek zdrowy nie została potwierdzona. U 128 opiekunów nietoperzy mających codzienne kontakty, średnio przez 48 mies., a nawet pogryzionych przez nietoperze, nie stwierdzono serokonwersji w teście ELISA anti-HeV (60). Ludzie nie zachorowali po kontaktach z pacjentami, którzy przeżyli. Nie stwierdzono obecności HeV we krwi po

dwóch latach u jednego i po sześciu latach u drugiego pacjenta którzy przeżyli ostrą formę choroby (61). Wirus atakuje płuca, ośrodkowy układ nerwowy, śledzionę i nerki. Po okresie wylegania wynoszącym 5–21 dni występują objawy grypopodobne (gorączka, kaszel, bóle gardła, głowy i mięśni, senność). Mogą wystąpić objawy neurologiczne związane z zapaleniem opon mózgowych lub zapaleniem mózgu w postaci wysokiej gorączki, bólów głowy, senności, czasami drgawek i śpiączki (62). Śmiertelność dochodzi do 60% (63). Objawy ze strony układu oddechowego są spowodowane śródmiąższowym zapaleniem płuc (40), natomiast objawy neurologiczne są związane z zapaleniem opon mózgowych lub mózgu (64). Badanie histopatologiczne ośrodkowego układu nerwowego wykazuje zapalenie drobnych naczyń krwionośnych, zakrzepy w naczyniach, martwicę mięszu i obecność ciałek wtrętowych (40). Wirus występuje w komórkach nabłonka oskrzeli i wydzielinie nosogardzieli we wczesnym okresie choroby (36).

Rozpoznanie choroby jest możliwe w oparciu o izolację wirusa z wymazów z gardła i płynu mózgowo-rdzeniowego, badania serologicznego testem IgM ELISA i IgG ELISA surowicy i płynu mózgowo-rdzeniowego, oraz badanie surowicy i płynu mózgowo-rdzeniowego testem RT-PCR.

Pacjenci są hospitalizowani. Na fretkach i małpach nieczłokształtnych bada się możliwość stosowania w leczeniu przeciwciał monoklonalnych przeciwko glikoproteinie G HeV, które są dobrze tolerowane przez organizm i nie dają efektów niepożądanych (65, 66). Szczepienie koni uniemożliwia transmisję choroby (67). Szczepionka przeznaczona dla koni jest efektywna i bezpieczna dla małp nieczłokształtnych i po dalszych badaniach mogłaby być zalecana w profilaktyce i awaryjnie w chorobie Hendra u ludzi (68).

Leki przeciwvirusowe (rybawiryna, chlorochina, polyICI12U, heptadowe peptydowe inhibitory fuzji) cechują się niską skutecznością (69). Dobre efekty notuje się z przeciwciałami monoklonalnymi. Decydujące znaczenie w profilaktyce nieswoistej odgrywa ograniczenie kontaktów ludzi z wydzielinami wydaliniami chorych na Hendra koni (70).

Piśmiennictwo

1. WOA (OIE): Hendra virus. <https://www.woah.org/en/disease/hendra-virus>.
2. Khusro A., Aarti C., Pliego A.B., Cipriano-Salazar M.: Hendra virus infection in horses: A review on emerging mystery Paramyxovirus. *J. Equine Vet. Sci.* 2020, 91. Doi: 10.1016/j.jevs.2020.103149.
3. Weingartl H.M.: Hendra and Nipah viruses: pathogenesis, animal models and recent breakthroughs in vaccination. *Vaccin. Dev. Therap.* 2015, 5, 59–74.
4. Frenk J., Gómez-Dantés O., Knaul F.M.: Globalization and infectious diseases. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2011, 25, 593–599.
5. Kraemer M.U.G., Golding N., Bisanzio D., Bhatt S., Pigott D.M., Ray S. E., Brady O. J., Brownstein J.S., Faria N. R., Cummings D. A. T., Pybus O. G., Smith D. L., Tatem A.J., Hay S.I., Reiner Jr. R.C.: Utilizing general human movement models to predict the spread of emerging infectious diseases in resource poor settings. *Sci. Rep.* 2019, 9, 5151, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41192-3>.
6. Chen I.C., Hill J. K., Ohlemüller R., Roy D. B., Thomas C. D.: Rapid range shifts of species associated with high levels of climate warming. *Science* 2011, 333, 1024–1026.
7. Mora C., McKenzie T., Gaw I.M., Dean J.M., von Hammerstein H., Knudson T.A., Setter R.O., Smith C.Z., Webster K.M., Patz J.A., Franklin

- E.C.: Over half of known human pathogenic diseases can be aggravated by climate change. *Nature Clim. Change* 2022, **12**, 869–875.
8. Neiderud C.J.: How urbanization affects the epidemiology of emerging infectious diseases. *Infect. Ecol. Epidemiol.* 2015, **5**. Doi: 10.3402/iee.v5.27060.
 9. Selvey L.A., Wells R.M., McCormack J.G., Ansford A.J., Murray K., Rogers R.J., Levercombe P.S., Selleck P., Sheridan J.W.: Infection of humans and horses by a newly described morbillivirus. *Med. J. Aust.* 1995, **162**, 642–645.
 10. O'Sullivan J.D., Allworth A.M., Paterson D.L., Samaratunga H., Boots R., Gleeson L., Snow T., and Bradfield J.: Fatal encephalitis due to a novel morbillivirus transmitted from horses. *Lancet* 1997, **349**, 93–95.
 11. Hooper P.T., Gould A.R., Russel G.M., Kattenbelt J.A., Mitchell G.: The retrospective diagnosis of a second outbreak of equine morbillivirus infection. *Aust. Vet. J.* 1996, **74**, 244–245.
 12. Murray K., Selleck P., Hooper P., Hyatt A., Gould A., Gleeson L., Westbury H., Hiley L., Selvey L., Rodwell B., Ketterer P.: A morbillivirus that caused fatal disease in horses and humans. *Science* 1995, **268**, 94–97.
 13. Wang L.F., Michalski W.P., Yu M., Pritchard L.I., Crameri G., Shiell B., Eaton B.T.: A novel P/V/C gene in a new member of the Paramyxoviridae family, which causes lethal infection in humans, horses, and other animals. *J. Virol.* 1998, **72**, 1482–1490.
 14. Mahalingam S., Herrero L.J., Playford E.G., Spann K., Herring B., Rolph M.S., Middleton D., McCall B., Field H., Wang L.F.: Hendra virus: an emerging paramyxovirus in Australia. *Lancet Infect. Dis.* 2012, **12**, 799–807.
 15. Annand E.J., Horsburgh A.H., Xu P., Reid P.A., Poole B., de Kantzow M.C., Brown N., Tweedie A., Michie M., Grever J.D., Jackson A.E., Singanallur N.B., Plain K.M., Kim K., Tachedijan M., van der Heide B., Crameri S., Williams D.T., Secombe C., Laing E.D., Sterling S., Yan L., Jackson L., Jones C., Plowright R.K., Peel A.J., Breed A.C., Diallo I., Dhand N.K., Britton P.N., Broder C.C., Smith I., Eden J.S.: Novel Hendra virus variant detected by sentinel surveillance of horses in Australia. *Emerg. Infect. Dis.* 2022, **28**, 693–704.
 16. Edson D., Field H., McMichael L., Vidgen M., Goldspink L., Broos A., Melville D., Kristoffersen J., de Jong C., McLaughlin A., Davis R., Kung N., Jordan D., Kirkland P., Smith C.: Routes of Hendra virus excretion in naturally-infected flying-foxes: implications for viral transmission and spillover risk. *PLoS One* 2015, **10**, e0140670.
 17. Epstein J.H., Prakash V., Smith C.S., Daszak P., McLaughlin A.B., Mehan G., Field H.E., Cunningham A.A.: Henipavirus infection in fruit bats (*Pteropus giganteus*), India. *Emerg. Infect. Dis.* 2008, **14**, 1309–1311.
 18. Luby S.P., Rahman M., Hossain M.J., Blum L.S., Husain M.M., Gurley E., Khan R., Ahmed B.N., Rahman S., Nahar N., Kenah E., Comer J.A., Ksiazek T.G.: Foodborne transmission of Nipah virus, Bangladesh. *Emerg. Infect. Dis.* 2006, **12**, 1888–1894.
 19. Horigan V., Gale P., Kosmider R.D., Minnis C., Snary E.L., Breed A.C., Simons R.R.L.: Application of a quantitative entry assessment model to compare the relative risk of incursion of zoonotic bat-borne viruses into European Union Member States. *Microbe Risk Anal.* 2017, **7**, 8–28.
 20. Middleton D.: Hendra virus. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 2014, **30**, 579–589.
 21. Halpin K., Young P.L., Fields H.E., MacKensie J.S.: Isolation of Hendra virus from Pteropid bats: A natural reservoir of Hendra virus. *J. Gen. Virol.* 2000, **81**, 1927–1932.
 22. Field H., deJong C., Melville D., Smith C., Smith I., Broos A., Kung Y.H., McLaughlin A., Zeddeman A.: Hendra virus infection dynamics in Australian fruit bats. *PLoS One* 2011, **6**, e28678.
 23. Smith I., Broos A., de Jong C., Zeddeman A., Smith C., Smith G., Moore F., Barr J., Crameri G., Marsh G., Tachedijan M., Yu M., Wang L.F., Field H.: Identifying Hendra virus diversity in Pteroid bats. *PLoS One* 2011, **6**, e25275.
 24. Boardman W.S.I., Baker M.L., Boyd V., Crameri G., Peck G.R., Reardon T., Smith I.G., Caraguel C.G.B., Prowse T.A.A.: Seroprevalence of three Paramyxoviruses; Hendra virus, Tioman virus, Cedar virus and a Rhabdovirus, Australian bat lyssavirus, in a range expanding fruit bat, the Grey-headed floc (*Pteropus policephalus*). *PLoS One* 2020, **15**, e0232339.
 25. Field H.E.: Hendra virus ecology and transmission. *Curr. Opin. Virol.* 2016, **16**, 120–125.
 26. Williamson M.M., Hooper P.T., Selleck P.W., Westbury H.A., Slocombe R.F.: Experimental Hendra virus infection in pregnant guinea-pigs and fruit bats (*Pteropus policephalus*). *J. Comp. Pathol.* 2000, **122**, 201–207.
 27. Kirkland P.D., Gabor M., Poe I., Neale K., Chaffey K., Finlaison D.S., Gu X., Hick P.M., Read A.J., Wright T., Middleton D.: Hendra Virus Infection in Dog, Australia, 2013. *Emerg. Infect. Dis.* 2015, **21**, 2182–2185.
 28. CFSPH: Hendra virus infection. <https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/hendra.pdf>
 29. Li M., Embury-Hyatt C., Weingartl H.M.: Experimental inoculation study indicates swine as a potential host for Hendra virus. *Vet. Res.* 2010, **41**, 33. Doi: 10.1051/vetres/2010005.
 30. Mayo M.A.: Virus taxonomy: Houston 2002. *Arch. Virol.* 2002, **147**, 1071–1076.
 31. Hyatt A.D., Zaki S.R., Goldsmith C.S., Wise T.G., Hengstberger S.G.: Ultrastructure of Hendra virus and Nipah virus within cultured cells and host animals. *Microbes Infect.* 2001, **3**, 297–306.
 32. Bowden T.A., Aricescu A.R., Gilbert R.J., Grimes J.M., Jones E.Y., Stuart D.I.: Structural basis of Nipah and Hendra virus attachment to their surface receptor ephrin-B2. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2008, **15**, 567–572.
 33. Bossart K.N., Wang L.F., Eaton B.T., Broder C.C.: Functional expression and membrane fusion tropism of the enveloped glycoproteins of Hendra virus. *Virology* 2001, **290**, 121–135.
 34. Tayloer J., Annand E.J., Massey P.D., Eden J.S., Horsburgh B.A., Hodgson E., Wood K., Kerr J., Kirkland P., Finlaison D., Peel A.J., Eby P., Durheim D.N.: Novel Hendra virus variant genotype-2 infection in a horse in the greater Newcastle region New South Wales, Australia. *One Health* 2022, **15**, 100423.
 35. Fogarty R., Halpin K., Hyatt A.D., Daszak P., Mungall B.A.: Henipavirus susceptibility to environmental variables. *Virus Res.* 2008, **132**, 140–144.
 36. Escaffre O., Borisevich V., Rockx B.: Pathogenesis of Hendra and Nipah virus infection in humans. *J. Infect. Dev. Ctries* 2013, **17**, 308–311.
 37. Escaffre O., Borisevich V., Carmical J.R., Prusak D., Prescott J., Feldmann H., Rockx B.: Henipavirus: Pathogenesis in human respiratory epithelial cells. *J. Virol.* 2013, **87**, 3284–3294.
 38. Mathieu C., Pohl C., Szeesi J., Trajkovic-Bodenec, Devergnas S., Raoul H., Cosset F.L., Gerlier D., Wild T.F., Horvat B.: Nipah virus uses leukocytes for efficient dissemination within a host. *J. Virol.* 2011, **85**, 7863–7871.
 39. Maisner A., Neufeld J., Weingartl H.: Organ- and endotheliotropism of Nipah virus infections in vivo and in vitro. *Thromb Haemost.* 2009, **102**, 1014–1023.
 40. Wong K.T., Shieh W.J., Kumar S., Norain K., Abdullah W., Guarner J., Goldsmith C.S., Chua K.B., Lam S.K., Tan C.T., Goh K.J., Chong H.T., Jusoh R., Rollin P.E., Ksiazek T.G., Zaki S.R.: Nipah virus infection: pathology and pathogenesis of an emerging paramyxoviral zoonosis. *Am. J. Pathol.* 2002, **161**, 2153–2167.
 41. WOA: Nipah and Hendra virus diseases. *OIE Terrestrial Manual* 2018, 525–543.
 42. Middleton D.J., Weingartl H.M.: Henipaviruses in their natural animal hosts. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2012, **359**, 105–121.
 43. Field H., Schaaf K., Kung N., Simon C., Waltisbuhl D., Robert H., Moore F., Middleton D., Crook A., Smith G., Daniels P., Glanville R., Lovell D.: Hendra virus outbreak with novel clinical features, Australia. *Emerg Infect Dis* 2010, **16**, 338–340.
 44. Westbury H.A., Hooper P.T., Brouwer S.L., Selleck P.W.: Susceptibility of cats to morbillivirus. *Aust. Vet. J.* 1996, **74**, 132–134.
 45. Kirkland P.D., Gabor M., Poe I., Neale K., Chaffey K., Finlaison D.S., Gu X., Hick P.M., Wright T., Middleton D.: Hendra virus infection in dog, Australia, 2013. *Emerg. Infect. Dis.* 2015, **21**, 2182–2185.
 46. Middleton D.J., Riddell S., Klein R., Arkinstall R., Haining J., Frazer L., Mottley C., Evans R., Johnson D., Pallister J.: Experimental Hendra virus infection of dogs: virus replication, shedding and potential for transmission. *Aust. Vet. J.* 2017, **95**, 10–18.
 47. Rockx B., Bossart K.N., Feldmann F., Geisbert J.B., Hickey A.C., Brining D., Callison J., Safronetz D., Marzi A., Kercher L., Long D., Broder C.C., Feldmann H., Geisbert T.W.: A novel model of lethal Hendra virus infection in African green monkeys and the effectiveness of ribavirin treatment. *J. Virol.* 2010, **84**, 9831–9839.
 48. Marsh G.A., Haining J., Hancock T.J., Robinson R., Foord A.J., Barr J.A., Riddell S., Heine H.G., White J.R., Crameri G., Field H.E., Wang L.F., Middleton D.: Experimental infection virus/Australia/horse/2008/Redland. *Emerg. Infect. Dis.* 2011, **17**, 2232–2238.
 49. Hess I.M.R., Massey P.D., Walker B., Middleton D.J., Wright T.M.: Hendra virus: what do we know? *NSW Public Hlth. Bull.* 2011, **22**, 118–122.
 50. WOA: Henipaviruses Hendra viruses infection. <https://www.woah.org/app/uploads/2022/02/henipaviruses-hendra-viruses-infection-with.pdf>.
 51. Balkema-Buschmann A., Fischer K., McNabb L., Diederich S., Singanallur N.B., Ziegler U., Keil G.M., Kirkland P.D., Penning M., Sadeghi B., Marsh G., Barr J., Colling A.: Serological Hendra virus diagnosis using an indirect ELISA-based DIVA approach with recombinant Hendra G and N proteins. *Microorganisms* 2022, **10**, 1095. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10061095>.
 52. Halpin K., Graham K., Durr P.A.: Sero-monitoring of horses demonstrates the Equivac HeV Hendra virus vaccine to be highly effective in inducing neutralizing antibody titres. *Vaccines (Basel)* 2021, **9**, 731–735.
 53. Tan R.H.H., Hodge A., Klein R., Edwards N., Huang J.A., Middleton D., Watts S.P.: Virus neutralising antibody responses in horses following vaccination with Equivac® HeV: a field study. *Aust. Vet. J.* 2018, **96**, 161–166.

54. Schemann K., Annand E.J., Reid P.A., Lenz M.F., Thomson P.C., Dhand N.K.: Investigation of the effect of Equivac® HeV Hendra virus vaccination on thoroughbred racing performance. *Aust. Vet. J.* 2018, **96**, 132–141.
55. Zahoor B.A., Mudie L.I.: The imperative to develop a human vaccine for the Hendra virus in Australia. *Infect. Ecol. Epidemiol.* 2015, **5**, 29819. Doi: <http://dx.doi.org/10.3402/iee.v5.29619>.
56. Peel A.J., Field H.E., Reid P.A., Plowright R.K., Broder C.C., Skerratt L.F., Hayman D.T.S., Restif O., Taylor M., Martin G., Cramer G., Smith I., Baker M., Marsh G.A., Barr J., Breed A.C., Wood J.L.N., Dhand N., Toribio J.A., Cunningham A.A., Fulton I., Bryden W.L., Secombe C., Wang L.F.: The equine Hendra virus vaccine remains a highly effective preventative measure against infection in horses and humans: 'The imperative to develop a human vaccine for the Hendra virus in Australia'. *Inf. Ecol. Epidemiol.* 2016, **6:1**. Doi: [10.3402/iee.v6.31658](https://doi.org/10.3402/iee.v6.31658).
57. Broder C.C., Xu K., Nikolov D.B., Zhu Z., Dimitrov D.S., Middleton D., Pallister J., Geisbert T.W., Bossart K.N., Wang L.F.: A treatment for and vaccine against the deadly Hendra and Nipah viruses. *Antiviral Res.* 2013, **100**, 8–13.
58. Georges-Corbout M.C., Contamin H., Faure C., Loth P., Baize S., Leysson P., Neyts J., Deubel V.: Poly (I)-poly(C12U) but not ribavirin prevents death in hamster model of Nipah virus infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006, **50**, 1768–1772.
59. Freiberg A.N., Worthy M.N., Lee B., Holbrook M.R.: Combined chloroquine and ribavirin treatment does not prevent death in a hamster model of Nipah and Hendra virus infection. *J. Gen. Virol.* 2010, **91**, 765–772.
60. Arklay A., Selvey L., Taylor R., Gerrard J.: Screening of bat carriers for antibodies to equine morbillivirus. *Comm. Dis. Intell.* 1996, **20**, 477–478.
61. Taylor C., Playford E.G., McBride W.J.H., McMahon J., Warrilow D.: No evidence of prolonged Hendra virus shedding by 2 patients, Australia. *Emerg. Infect. Dis.* 2012, **18**, 2025–2027.
62. Wong K.T., Tan C.T.: Clinical and pathological manifestations of human henipavirus infection. *Curr. Trop. Microbiol. Immunol.* 2021, **359**, 95–104.
63. Playford E.G., McCall B., Smith G., Slinko V., Allen G., Smith I., Moore F., Taylor C., Kung Y.H., Field H.: Human Hendra virus encephalitis associated with equine outbreak, Australia, 2008. *Emerg. Infect. Dis.* 2010, **16**, 219–223.
64. Wong K.T., Tan C.T.: Clinical and pathological manifestations of human henipavirus infection. *Curr. Trop. Microbiol. Immunol.* 2021, **359**, 95–104.
65. Bossart K., Geisbert T., Feldmann H., Zhu Z., Feldmann F., Geisbert J., Yan L., Feng Y.R., Brining D., Scott D., Wang Y., Dimitrov A., Callison J., Chan Y.P., Hickey A.C., Dimitrov D.S., Broder C.C., Rockx B.: A neutralising human monoclonal antibody protects African green monkeys from Hendra virus challenge. *Sci. Transl. Med.* 2011, **3**, 103–105.
66. Playford E.G., Munro T., Mahler S.M., Elliot S., Gerometta M., Hoger K.L., Jones M.L., Griffin P., Lynch K.D., Carrol H., El Saadi D., Gilmour M.E., Hughes B., Hughes K., Huang E., de Bakker C., Klein R., Scher M.G., Smith I.L., Wang L.F., Lambert S.B., Dimitrov D.S., Gray P.P., Broder C.C.: Safety, tolerability, pharmacokinetics, and immunogenicity of a human monoclonal antibody targeting the G glycoprotein of henipaviruses in healthy adults: a first-in-human, randomized, controlled, phase 1 study. *Lancet Infect. Dis.* 2020, **20**, 445–454.
67. Middleton D., Pallister J., Klein R., Feng Y.R., Haining J., Arkininstall R., Frazer L., Huang J.A., Edwards N., Wareing M., Elhay M., Hashmi Z., Bingham J., Yamada M., Johnson D., White J., Foord A., Heine H.G., Marsh G.A., Broder C.C., Wang L.F.: Hendra virus vaccine, a one health approach to protecting horse, human, and environment health. *Emerg. Infect. Dis.* 2014, **20**, 372–379.
68. Geisbert T.W., Bobb K., Borisevich V., Geisbert J.B., Agans K.N., Cross R.W., Prasad A.N., Fenton K.A., Yu H., Fouts T.R., Broder C.C., Dimitrov A.S.: A single dose investigational subunit vaccine for human use against Nipah virus and Hendra virus. *npj Vaccines* 2021, **6**, 23, <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00284-w>
69. Broder C.C.: Henipavirus outbreaks to antivirals: the current status of potential therapeutics. *Curr. Opin. Virol.* 2012, **2**, 176–187.
70. CDC: Hendra virus disease. *Fact Sheet 24/7* <https://www.cdc.gov/vhf/hendra/pdf/factsheet.pdf>
71. WHO: Prioritizing diseases for research and development in emergency contexts. <https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts>