

Flavivirové nákazy preventabilní očkováním u cestovatelů

Milan Trojánek

Klinika infekčních nemocí

2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí

Nemocnice Na Bulovce, Praha



Flaviviry

Čeľed' **Flaviviridae**

Rod *Flavivirus*

Název odvozen od viru **žluté zimnice** (lat. **flavus** žlutý)

Více než 70 různých virů

Středně velké obalené RNA viry



Flaviviry přenášené komáry

Žlutá zimnice

Horečka **dengue**

Horečka **Zika**

Japonská encefalitida

Encefalitida St. Louis

Horečka Murray Valley



Flaviviry přenášené klíšťaty

Klíšťová encefalitida

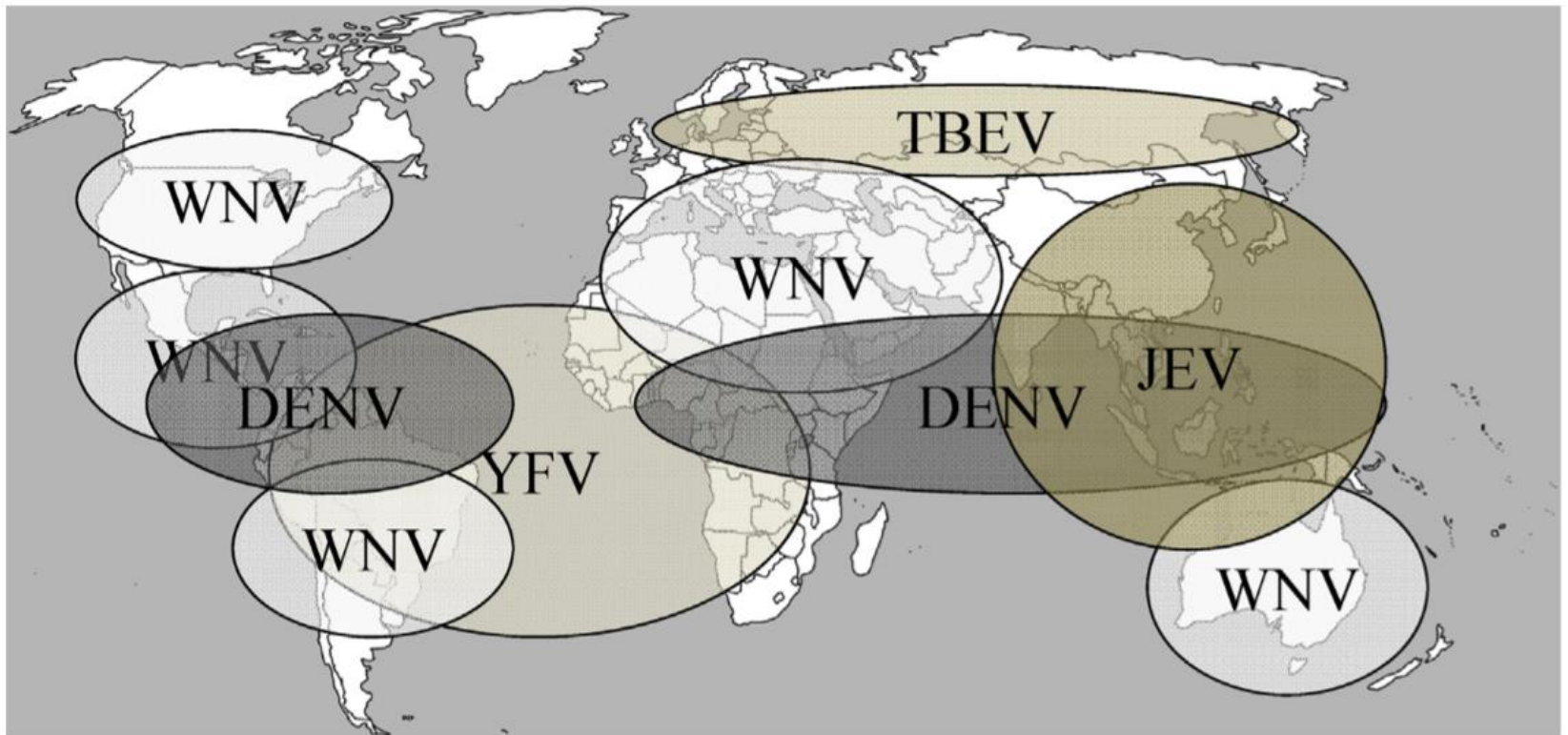
Horečka Kyasanurského lesa

Omská hemoragická horečka

Alkhurma



Rozšíření flavivirů



Očkováním preventabilní flavivirové infekce



Žlutá zimnice

Japonská encefalitida

Horečka dengue

Klíšťová encefalitida

Žlutá zimnice

Historie



Historie

1502

Pravděpodobně **nejstarší záznam** o hromadném onemocnění (**Haiti**)

1648

Mayský rukopis popisuje epidemii **onemocnění s krvácivými projevy** (Yucatan)

17. století

Epidemický výskyt v zemích **Latinské Ameriky**

18. století

Rozšíření nákazy i do **Severní Ameriky a Evropy**

Historie



Carlos J. Finlay (1881)



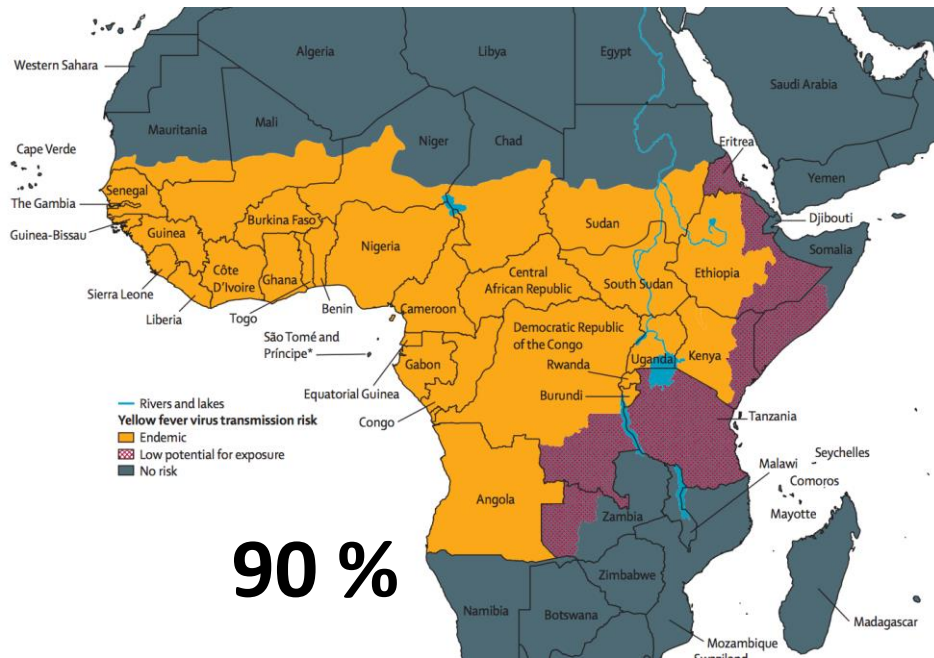
Walter Reed (1900)

Epidemiologie

200 tisíc případů ročně

30 tisíc úmrtí

Epidemiologie



Subsaharská Afrika

10-50/100 000

Červenec až říjen

Latinská Amerika

1-5/100 000

Leden až květen

Epidemiologie

Evropa:

1999 **Německo** (Pobřeží Slonoviny)

2001 **Belgie** (Gambie)

2009 **Španělsko** (Ghana)

Spojené státy americké:

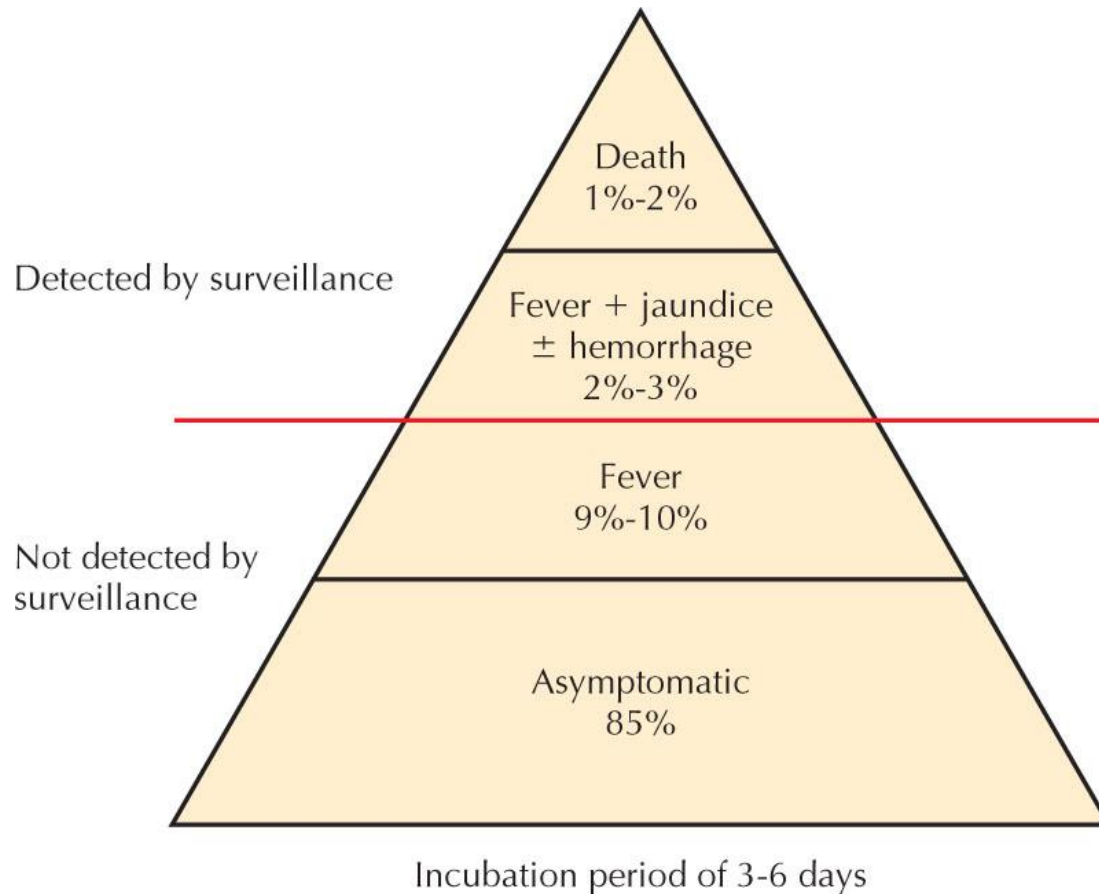
1924

1997 (Brazílie)

Čína:

Jaro 2016: importováno 11 případů onemocnění z **Angoly**

Klinický obraz



Klinický obraz

První stádium (červené):

Horečka, zchvácenost

Bolesti hlavy, zad, kloubů, svalů

Nechutenství, zvracení

Erytém kůže, překrvení spojivek, hepatomegalie

Tachykardie, poté relativní bradykardie

Leukocytopenie, neutropenie, elevace jaterních testů

Délka trvání: 2-3 dny

Klinický obraz

Druhé stádium (remise):

Pokles horečky (možná abortivní infekce)

Délka trvání: 2 dny

Klinický obraz

Třetí stádium (žluté):

Horečky, zchvácenost až vyčerpání

Bolesti břicha, zvracení

Krvácivé projevy, ikterus

Selhání jater a ledvin, hemoragická diatéza

Kritické období: 5. – 10. den

Smrtnost: 2-5 % (místní populace), až 50 %

Vývoj očkovací látky



Max Theiler (1899-1972)

Jihoafriický lékař a virolog

Rockefellerův institut (New York)

Atenuovaný kmen viru YFV-17D

Nobelova cena za medicínu v r. 1951

Živá atenuovaná vakcína (17D)

Kmen izolován dne **30.6.1927** v Ghaně

Zdrojem nakažený mladík z kmene **Asibi**

Kmen **atenuován** pomnožením v **myších a kuřecích embryích**

Ztráta schopnosti přenosu komáry

Očkovací látka je **v klinické praxi** užívána **od roku 1937**

V **ČR** registrována **vakcína Stamaril Pasteur**

Stamaril Pasteur

Aktivní imunizace proti žluté zimnici

Živá atenuovaná vakcína (kmen 17D, min. 1000 LD₅₀)

Virus pomnožen na **kuřecích embryích**

Dospělí a děti od 9 měsíců věku

Dávka: 0,5 ml

Aplikace: s.c.

Povinná aplikace

Certifikát o platném očkování

Může být vyžadován při vstupu do země:

A) U **všech** cestovatelů

B) U cestovatelů **z endemické oblasti**

Začátek platnosti očkování: 10 dnů od aplikace

Certifikát platí **celoživotně** (IHR, 7/2016)

Nežádoucí reakce

Lokální reakce:

Bolest, zarudnutí, otok

Celkové reakce:

10 až 30 % očkovaných udává mírné **chřipkovité příznaky**

Zvýšená teplota, bolesti hlavy, kloubů, svalů

Délka trvání max. **5-10 dnů**

Reakce z přecitlivělosti:

Vzácné 1,8/100 000 dávek

Nežádoucí reakce

YEL-AND

Neurologické onemocnění spojené s očkováním proti YF

Aseptická meningoencefalitida

Akutní diseminovaná encefalomyelitida (ADEM)

Guillain-Barré syndrom, obrny hlavových nervů

Projevy obvykle **za 3 až 28 dnů** od aplikace vakcíny

Většinou u osob **dosud neočkovaných**

Incidence: 0,8 / 100 000 (400-500 u kojenců do 6M)

Nežádoucí reakce

YEL-AVD

Viscerotropní onemocnění spojené s očkováním proti YF

Poprvé popsáno v roce **2001**, hlášeno **více než 65 případů**

Systemové onemocnění podobné nákaze divokým kmenem viru

Syndrom multiorgánového selhání

Pouze u **dosud neočkovaných osob**

Incidence: 0,4 / 100 000 (2,3 /100 000 u osob nad 70 let)

Smrtnost: 60 %

Kontraindikace

Absolutní:

Věk méně jak 6 měsíců

Hypersenzitivní reakce na vajíčka či složku vakcíny

Primární imunodeficit

Dysfunkce brzlíku (CAVE myastenia gravis)

Imunosupresivní léčba

Stp. transplantaci hematopoetických buněk / orgánů

Pokročilá HIV infekce (CD4 pod 200/mm³)

Kontraindikace

Absolutní:

Generalizované nádorové on. (chemo/radioterapie)

Progresivní organické onemocnění CNS

Těhotenství

Relativní:

Věk nad 60 let

Věk 6 až 8 měsíců

Kojení (YEL-AND)

HIV infekce (200-500/mm³)

Japonská encefalitida

Historie

1871

První dokumentovaný případ onemocnění během epidemického výskytu (Japonsko)

20. léta 20. století

Rozsáhlé **epidemie** onemocnění v **Japonsku**

1924

Izolován **původce** onemocnění z mozkové tkáně zemřelého

1938

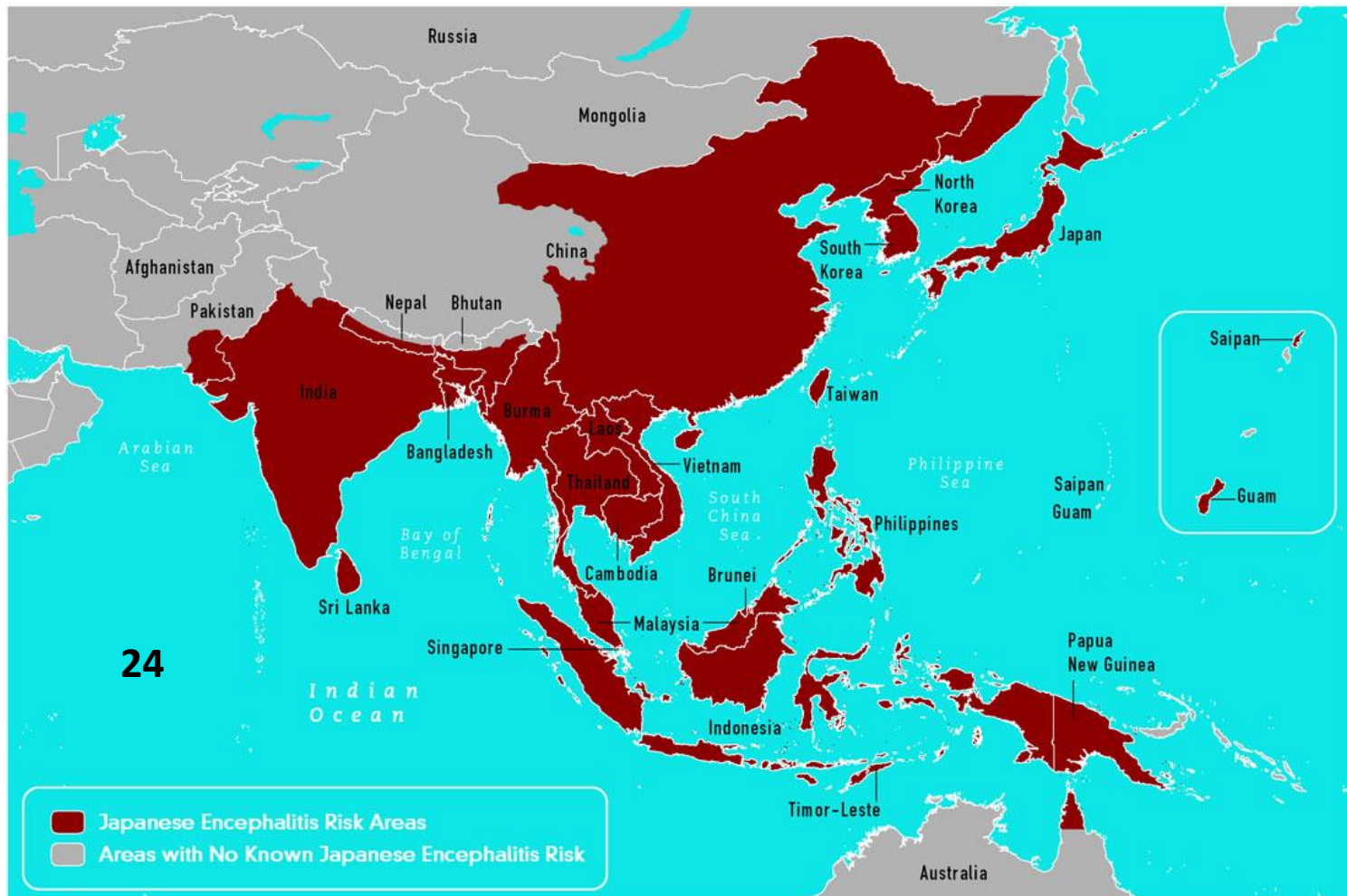
Identifikován **vektor a rezervoár** nákazy

Epidemiologie

68 tisíc případů ročně

20 tisíc úmrtí

Epidemiologie

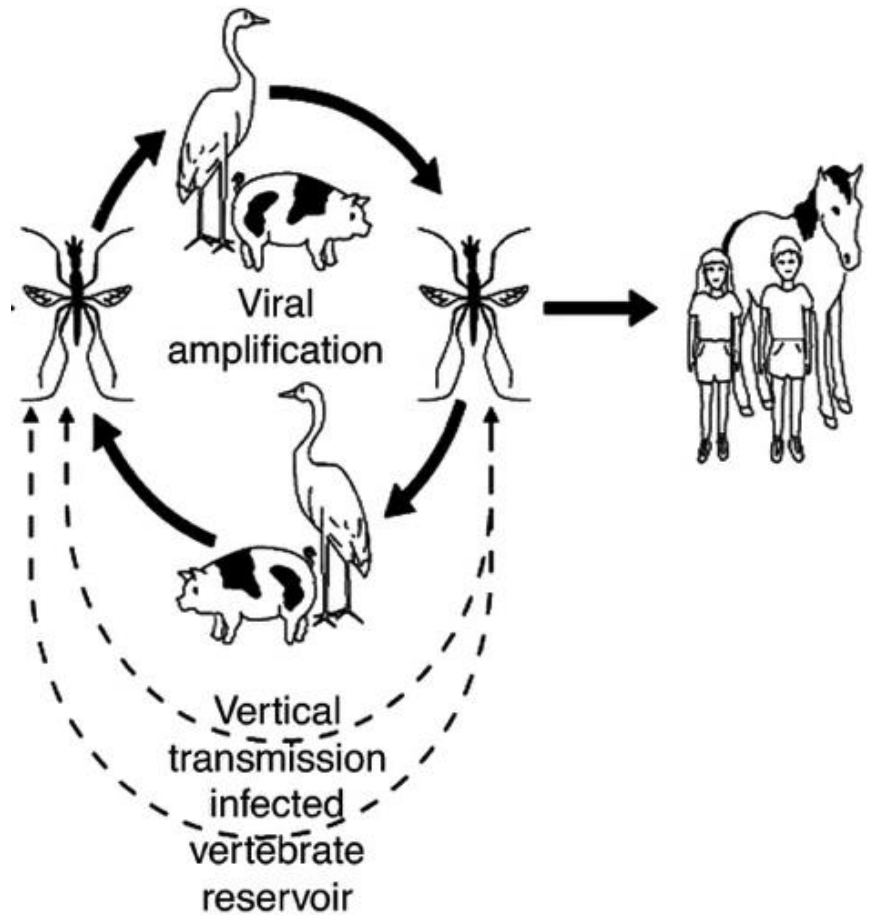


Epidemiologie



Vektor: komáři rodu *Culex*

Rezervoár: vepři, volně žijící ptáci



Klinický obraz

Inkubační doba: 5-15 dnů

Většina infekcí probíhá zcela asymptomaticky (1:25-1000)

Horečka, zimnice, bolesti hlavy, kloubů, svalů, břicha, zvracení

Neurologické příznaky se rozvíjí obvykle 2. až 4. den

Aseptická (meningo)encefalitida, myelitida

Trvalé neurologické či neuropsychiatrické postižení: 20-50 %

Smrtnost: 5 – 40 %

Vývoj očkovací látky

1935

První izolace viru japonské encefalitidy

1954

První vakcína proti japonské encefalitidě (inaktivovaný kmen Nakayama)

2009

Licencovány vakcíny připravené kultivací viru na Vero buňkách
Ixiaro (SA-14-14-2) a JEBIKV (Beijing-1)

Očkovací látky

Inaktivované vakcíny (kultivace na myších mozcích)

JE-VAX

Inaktivované vakcíny (kultivace na Vero buňkách)

Ixiaro/JESPECT (SA-14-14-2), JEBIKV a ENCEVAC (Beijing-1)

Živá atenuovaná vakcína

CD.JEVAX (SA-14-14-2)

Živé rekombinantní vakcíny

IMOJEV, THAIJEV (prM/E geny v YFV-17D)

Ixiaro

Aktivní imunizace proti japonské encefalitidě

Inaktivovaná vakcína (kmen SA-14-14-2)

Virus pomnožen na **Vero buňkách**

Dospělí a děti od 2 měsíců věku

Dávka: 0,5 ml (od 3 let věku) a 0,25 ml (od 2 měsíců do 3 let)

Aplikace: i.m.

Ixiaro – očkovací schéma

A) Konvenční schéma: 0 a 28 dny

B) Zrychlené schéma: 0 a 7 dny (pouze dospělí 18-65 let)

První posilovací dávka: 12-24 měsíců

Druhá posilovací dávka: 10 let

Indikace

Pobyt delší jak 1 měsíc v endemické oblasti (sezóna)

Pobyt kratší jak 1 měsíc v endemické oblasti:

A) venkovské zemědělské oblasti (rýžoviště)

B) volná příroda (stanování, pěší turistika, rybaření, lov zvěře...)

Oblasti s probíhajícím epidemickým výskytem

Pacienti se závažnými komorbiditami

Horečka dengue

Epidemiologie

390 miliónů případů ročně

17 tisíc úmrtí

Epidemiologie



■ Countries or areas where dengue has been reported

Note: Lines define the boundaries of year-round survival of the dengue mosquito vector, *Aedes aegypti*, and represents areas where dengue transmission is possible.

Acknowledgment: Adapted from World Health Organization.

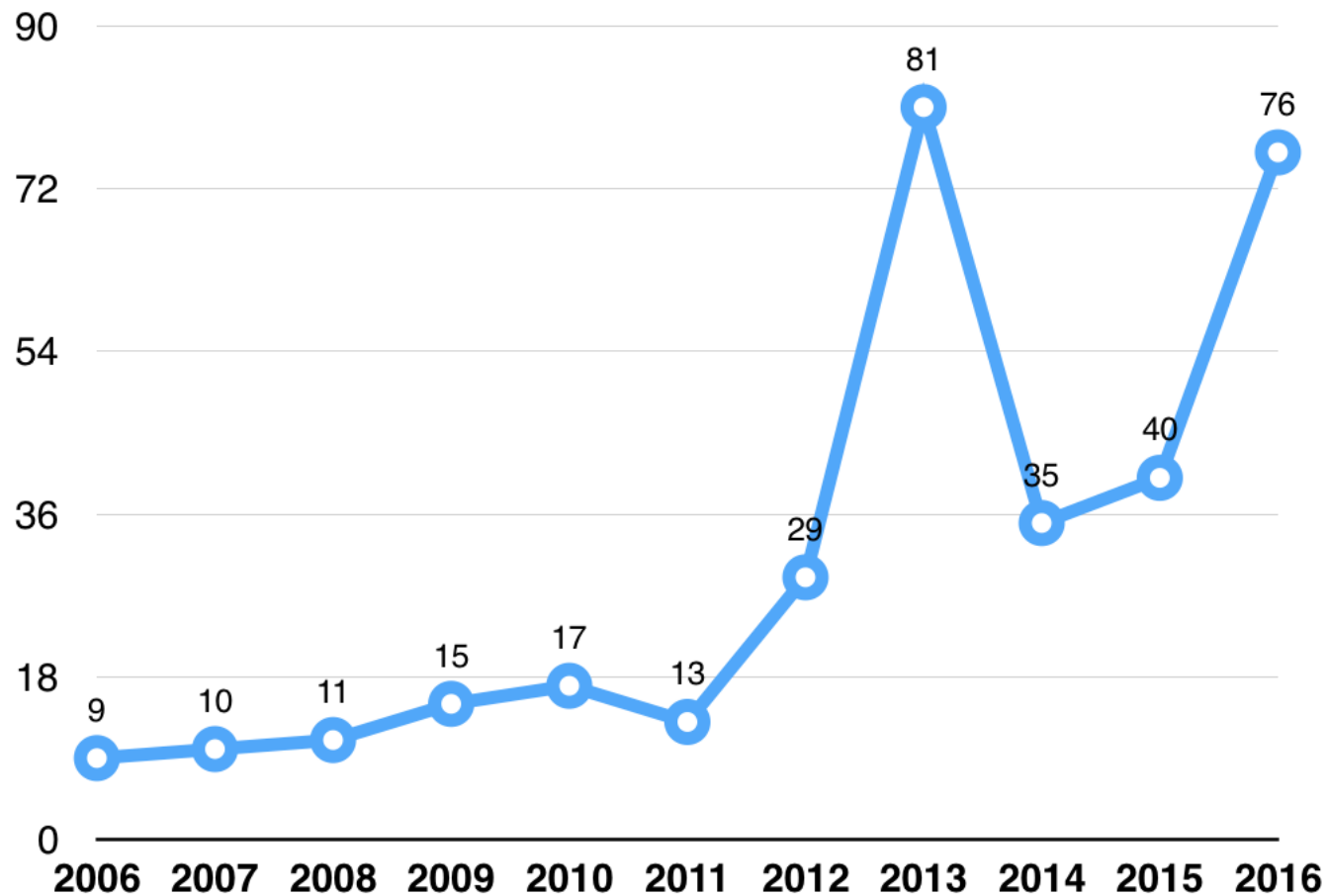
Epidemiologie



Vektor: komáři rodu *Aedes*

Rezervoár: osoby s virémií

Importované případy do ČR (SZÚ)



Klinický obraz

Inkubační doba: 3-14 dnů

Horečka, zimnice

Celková únava až zchvácenost

Bolesti hlavy (retrobulbárně), kloubů, svalů

Exantém, pruritus, dysgeusie

Leukocytopenie, trombocytopenie, elevace jaterních testů

Klinický obraz



Klinický obraz



Kandidátní vakcíny

Živé atenuované vakcíny

Živé chimerické vakcíny

Inaktivované vakcíny

Subjednotkové vakcíny

DNA vakcíny

Dengvaxia

Aktivní imunizace proti horečce dengue

Živá atenuovaná tetravalentní chimérická vakcína

CYD-TDV: strukturální geny prM a E, kmen YFV-17D

Registrována v **prosinci 2015** (Mexiko, Filipíny, Brazílie)

Osoby ve věku **9-45 let** žijící v **hyperendemických oblastech**

3dávkové schéma (0 – 6 – 12 M)

Dengvaxia

Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial

*Maria Rosario Capeding, Ngoc Huu Tran, Sri Rezeki S Hadinegoro, Hussain Imam HJ Muhammad Ismail, Tawee Chotpitayasunondh, Mary Noreen Chua, Chan Quang Luong, Kusnandi Rusmil, Dewa Nyoman Wirawan, Revathy Nallusamy, Punnee Pitisuttithum, Usa Thisyakorn, In-Kyu Yoon, Diane van der Vliet, Edith Langevin, Thelma Laot, Yanee Hutagalung, Carina Frago, Mark Boaz, T Anh Wartel, Nadia G Tornieporth, Melanie Saville, Alain Bouckenoghe, and the CYD14 Study Group**

Randomizovaná multicentrická klinická studie

Počet subjektů: 10 275 **Věk:** 2-14 let **Schéma:** 0-6-12

Účinnost vakcíny: 56,5 % (95% CI 43,8 – 66,4)

Nižší účinnost proti sérotypu 2

Incidence závažné dengue nezvýšena (follow-up 25 M)

Dengvaxia

Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America

Luis Villar, M.D., Gustavo Horacio Dayan, M.D., José Luis Arredondo-García, M.D., Doris Maribel Rivera, M.D., Rivaldo Cunha, M.D., Carmen Deseda, M.D., Humberto Reynales, M.D., Maria Selma Costa, M.D., Javier Osvaldo Morales-Ramírez, M.D., Gabriel Carrasquilla, M.D., Luis Carlos Rey, M.D., Reynaldo Dietze, M.D., Kleber Luz, M.D., Enrique Rivas, M.D., Maria Consuelo Miranda Montoya, M.D., Margarita Cortés Supelano, M.D., Betzana Zambrano, M.D., Edith Langevin, M.Sc., Mark Boaz, Ph.D., Nadia Tornieporth, M.D., Melanie Saville, M.B., B.S., and Fernando Noriega, M.D., for the CYD15 Study Group*

Randomizovaná multicentrická klinická studie

Počet subjektů: 20 869 Věk: 9-16 let Schéma: 0-6-12

Účinnost vakcíny: 60,8 % (95% CI 52,0 – 68,0)

Nižší účinnost proti sérotypu 2

Incidence závažné dengue nezvýšena (follow-up 25 M)

Dengvaxia

DENGUE VACCINE

Benefits and risks of the Sanofi-Pasteur dengue vaccine: Modeling optimal deployment

Neil M. Ferguson,^{1*†} Isabel Rodríguez-Barraquer,^{2*} Ilaria Dorigatti,¹
Luis Mier-y-Teran-Romero,² Daniel J. Laydon, Derek A. T. Cummings^{2,3}

The risks behind Dengvaxia recommendation

Riziko závažně probíhající dengue (průlomové infekce)

Věk, cirkulace viru v dané oblasti, doba od dokončení vakcinace

Závěr

Flavivirové nákazy celosvětově představují významné původce **nemocnosti i smrtnosti**

Pro správnou praxi cestovní medicíny je nezbytná **racionální indikace očkování proti YF a JE**

Nejčastější nákazou je **horečka dengue**, avšak v blízké době **nelze očekávat registraci vakcíny** pro cestovatele

Děkuji za pozornost
