

Eradikační a eliminační programy v oblasti infekčních nemocí

MUDr. Petra Karešová
MUDr. Miroslava Zavřelová
ÚOPZ LF MU Brno

Eradikace

- Globální zastavení šíření patogenního agens s následným celosvětovým vymizením příslušné infekční nemoci
- Podmínky eradikace:
 - výhradně humánní onemocnění
 - nemá žádný rezervoár v přírodě
 - existuje očkování
- Dosud byla eradikována jediná nákaza – variola

Eradikace varioly byla oficiálně vyhlášena
na 33. valném shromáždění WHO
8. května 1980

Eliminace

- Zastavení šíření patogenního agens s následným vymizením příslušné infekční nemoci v určitém regionu (stát, kontinent)
- Podmínky eliminace shodné:
 - výhradně humánní onemocnění
 - nemá žádný rezervoár v přírodě
 - existuje očkování

Eliminace poliomyelitidy v ČSSR

Československo první zemí na světě, které se podařilo zastavit šíření divokých poliovirů v populaci a eliminovat poliomyelitis

v roce 1961

Poliomyelitis - dětská obrna

- Akutní virové onemocnění
- Původce nákazy:
poliovirus – tři antigenní typy 1, 2 a 3
- Klinický průběh obvykle pod obrazem virózy,
asi 10% případů paretická forma – obrny svalů
končetin a trupu s trvalými následky.
(postižení zejména šedé hmoty míchy)
- V populaci se šíří **divoké polioviry**.
- Z nich připravena očkovací látka opakovaným
pasážováním na buněčných kulturách -
atenuované (oslabené) **vakcinální polioviry**

V roce 1988
vyhlásila WHO

program eradikace poliomyelitidy

do roku 2000

Současný postup eradikace poliomyelitidy

- Eliminace na území Severní Ameriky – 1979
- Eliminace na území Jižní Ameriky – 1991
- Eliminace v Evropě – 1998
- Eliminace v oblasti západního Pacifiku, včetně Číny – 2000
- Eliminace na území Indie – 2014
- **Šíření divokého viru ve 3 zemích:**
Nigérie
Afghanistán, Pákistán

Eradikace varioly

- Globální zastavení šíření viru varioly s následným celosvětovým vymizením nemoci
- Podmínky eradikace:
 - Výhradně humánní onemocnění
 - Nemá žádný rezervoár v přírodě
 - Existuje očkování
 - Program disease surveillance – globální epidemiologický monitoring

Variola - název nemoci

- *variola* (*varius* - tečkovaný, kropenatý nebo *varus* – pupínek, puchýřek, uzel)
- *variola vera*
- pravé neštovice
- černé neštovice
- *pox*
- *red plague* (červený mor)
- *smallpox* (ze slova *pocca*-váček, použití od 15.století – odlišení od *great pox* = syfilis)
- *masúrika* (sanskrtské texty)

Historický původ nemoci

- vědecký odhad počátku výskytu neštovic je široký (před 68000- 16000 lety), protože existuje více teorií původu viru
- předpokládá se dosažení endemické formy před 2500-3000 lety v Indii
- nejstarší věrohodný klinický důkaz: 3 egyptské mumie (Ramses V. †1157/1145 př.n.l.)

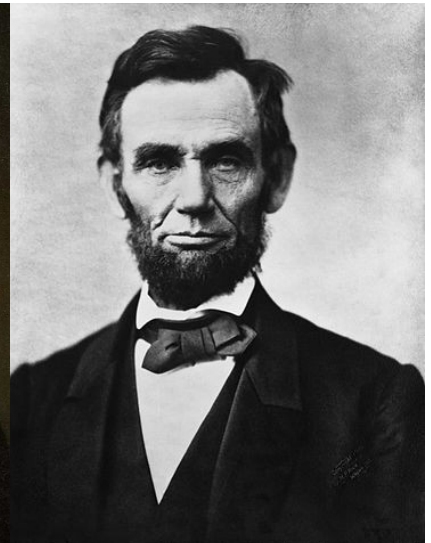
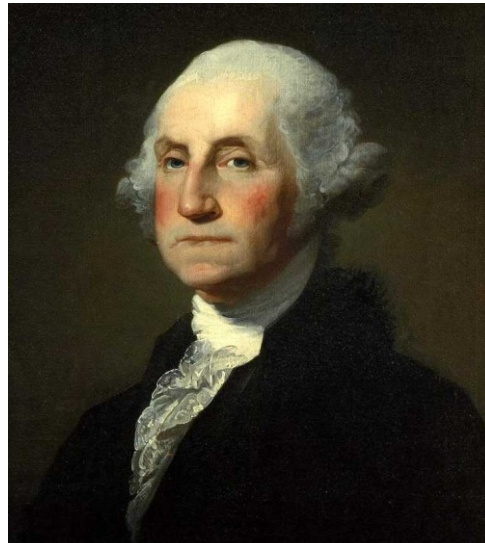
Historický původ nemoci

- nejstarší důkaz v lékařské dokumentaci: Indie kolem roku 1500 př.n.l.(sanskrtské texty), Čína 1122 př.n.l.
- v Indii bohyně neštovic *Shitala mata* (*shitala* v sanskrtu znamená neštovice)



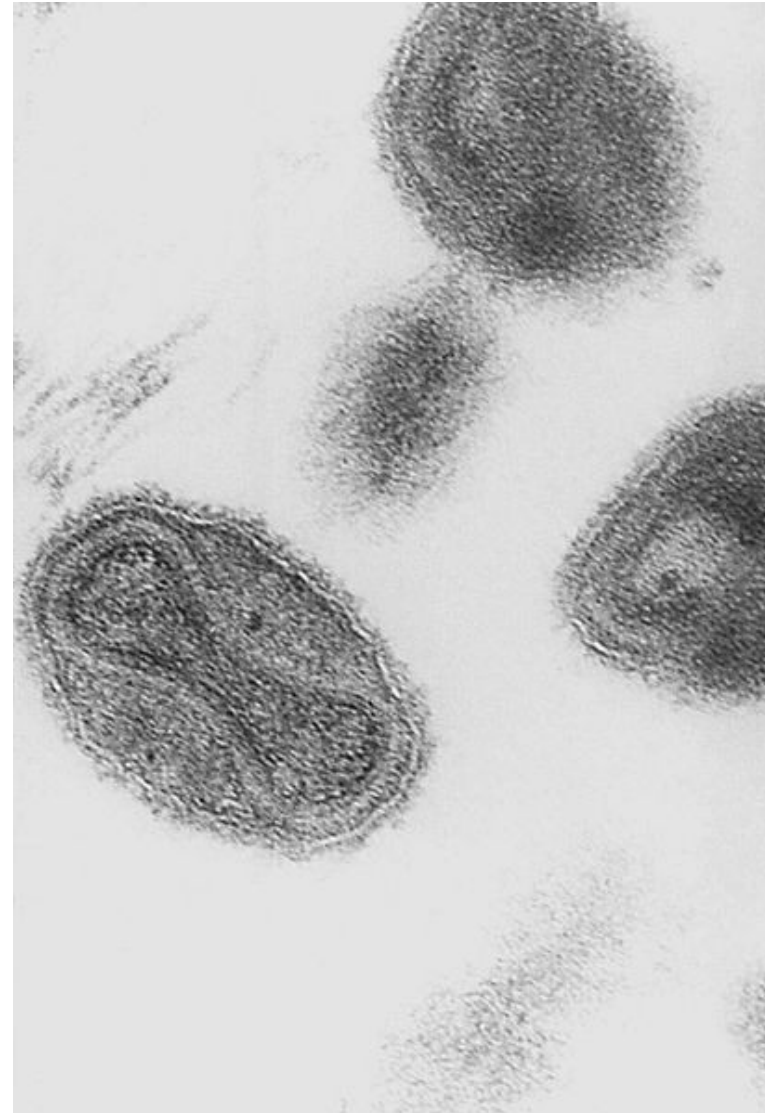
Známé osobnosti postižené variolou

- Ramses V.
- George Washington
- Abraham Lincoln
- Ludvík XV.(†1744)
- Alžběta I.
- Josef Stalin



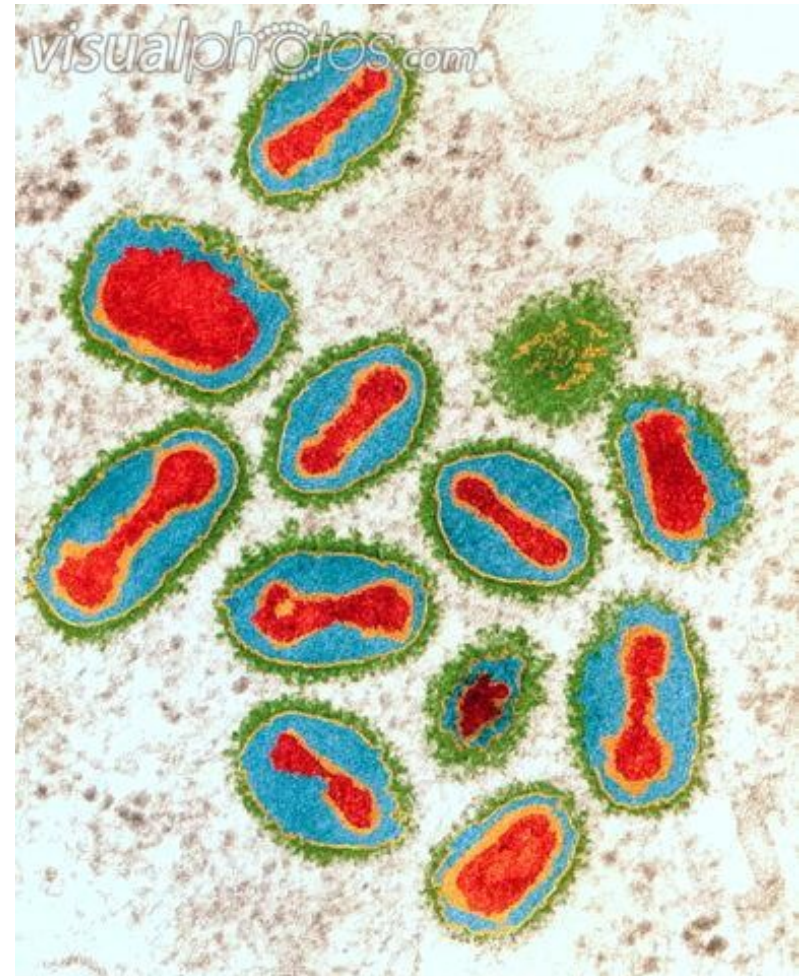
Původce varioly

- **virus varioly:**
- dsDNA virus čeledi *Poxviridae*, podčeledi *Chordopoxvirinae*, rodu *Orthopoxvirus* - pro člověka patogenní jsou pouze virus varioly, virus vakcinie, virus opičích neštovic, virus kravských neštovic



Virus varioly

- patogenní pouze pro člověka
- jediným rezervoárem člověk (nemá zvířecí rezervoár)
- zdrojem nákazy pouze člověk nemocný variolou
- přenos převážně vzduchem do dýchacích cest (kapénková infekce)
- vysoká virulence (stačí 10-100 virionů)



m050568 [RM] © www.visualphotos.com

Variola-průběh onemocnění

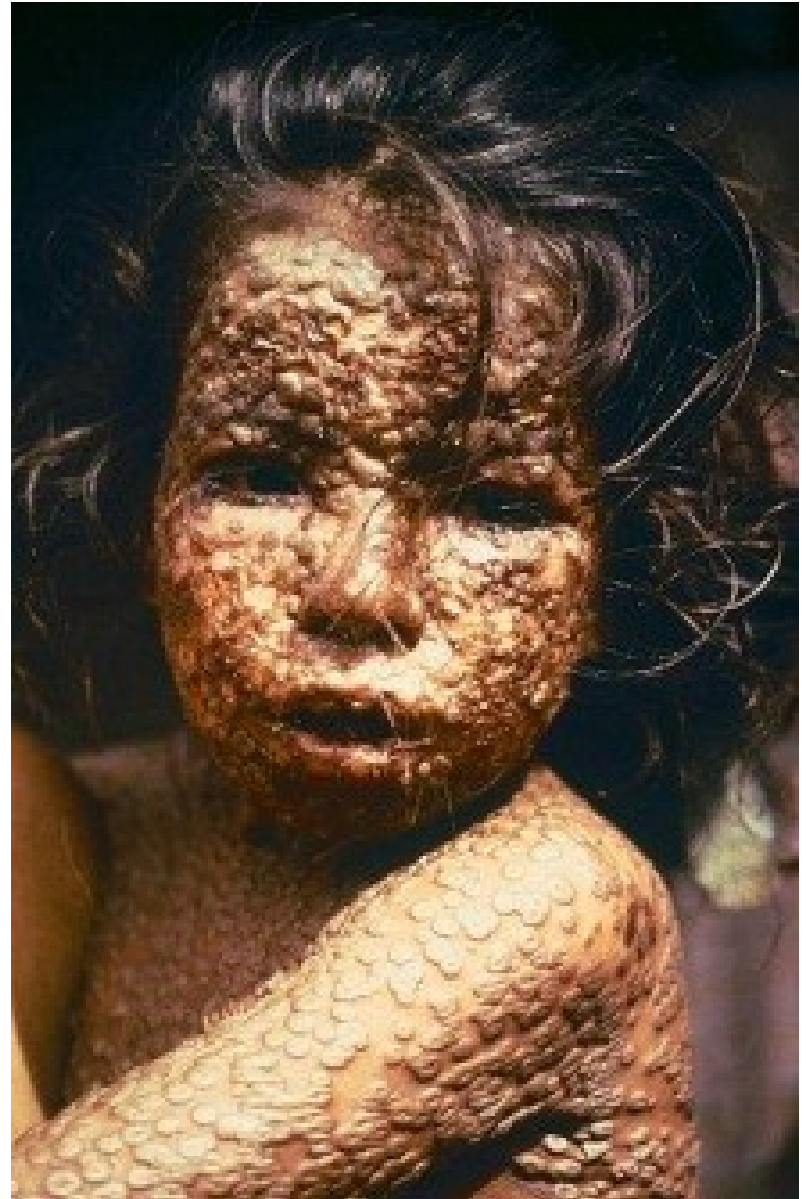
- inkubační doba ~12 dnů
- sliznice nosohltanu → lymfatické uzliny → množení → po inkubační době lýza buněk a virémie → 2. vlna množení ve slezině, kostní dřeni, lymfatických uzlinách → stádium preeruptivní: **chřipce podobné onemocnění** (trvá asi 2 dny) → 12.-15. den od nákazy (3.den projevů) stádium eruptivní: **enantém** (jazyk, patro, krk) s normální teplotou a úlevou → rychlý růst a ruptura slizničních lézí → uvolňování viru do slin
- několik hodin po objevení enantému začíná výskyt kožních lézí (virus má afinitu ke kožním buňkám)-**exantému**

- výsev **makul** (čelo, spánky, obličej, krk, prox.končetiny, trup, dist.končetiny) spolu s ústupem teplot → 4.den **papuly** → 5.den **vesiculy** (čirá serózní tekutina) → 6.-7.den **pustuly** (tkáňová drť, nikoli hnis) již po celém těle, postupně zhoršení celkového stavu
- 10.-14.den zlepšení stavu, zasychání morf
- 3.-4.týden postupné zasychání a odlučování krust, svědění, možná sekundární infekce
- po zhojení exantému depigmentované jizvy, někdy zůstanou dolíčkové jizvy po zbytek života



Variola-klinické formy

- subklinická forma (minimální příznaky, vzácná)
- *variola sine eruptione* (u očkovaných – horečka, pozitivní protilátky)
- *variola minor* (*alastrim*, bílé neštovice, virus varioly minor, mírnější, úmrtnost 1%)
- *variola major* (úmrtnost 30-35%)



Variola major-4 typy

- po výsevu makul se *variola major* může manifestovat jako jeden ze 4 typů:
- 1) **obvyklý typ** (90% neočkovaných)
- 2) **modifikovaný typ** (méně závažný, u očkovaných, podobný planým neštovicím)
- 3) **typ plochých lézí** (velmi ploché vezikuly, jakoby vpálené do kůže, častěji děti do 14 let, často fatální)

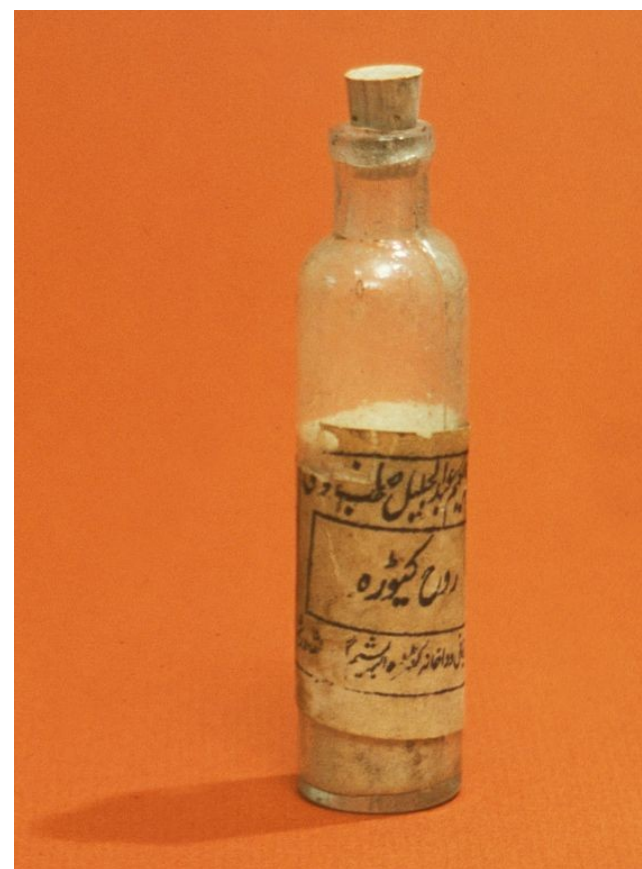
Variola major-4 typy

- 4) **hemoragický typ** (černé neštovice, krvácení do kůže, ze sliznic, v zažívacím, dýchacím i urogenitálním ústrojí, téměř vždy fatální - smrt nastává při plném vědomí kolem 5.-7.dne projevů)



Historie před vakcinací - první pokusy o prevenci onemocnění

- Indie 1000 let př.n.l. – inokulace (variolace) vdechnutím nebo vpravením materiálu z kožních lézí nemocného do kůže zdravého
- Čína – první zmínka o variolaci z roku 590 př.n.l. (děti oblékaly košilky nemocných)
- 17. století n.l. variolace v Turecku, Persii, Africe (úmrtnost pod 0,3%)



- Turecko 1714 a 1717 dvě psané lékařské zprávy o provádění inokulace pro Královskou společnost
- lady **Mary Wortley Montagu**, manželka britského vyslance v Turecku, přiváží do Velké Británie zkušenost s tureckou metodou (její bratr na nemoc zemřel, sama nemoc prodělala v roce 1715, její syn a dcera variolaci podstoupili a uzdravili se)

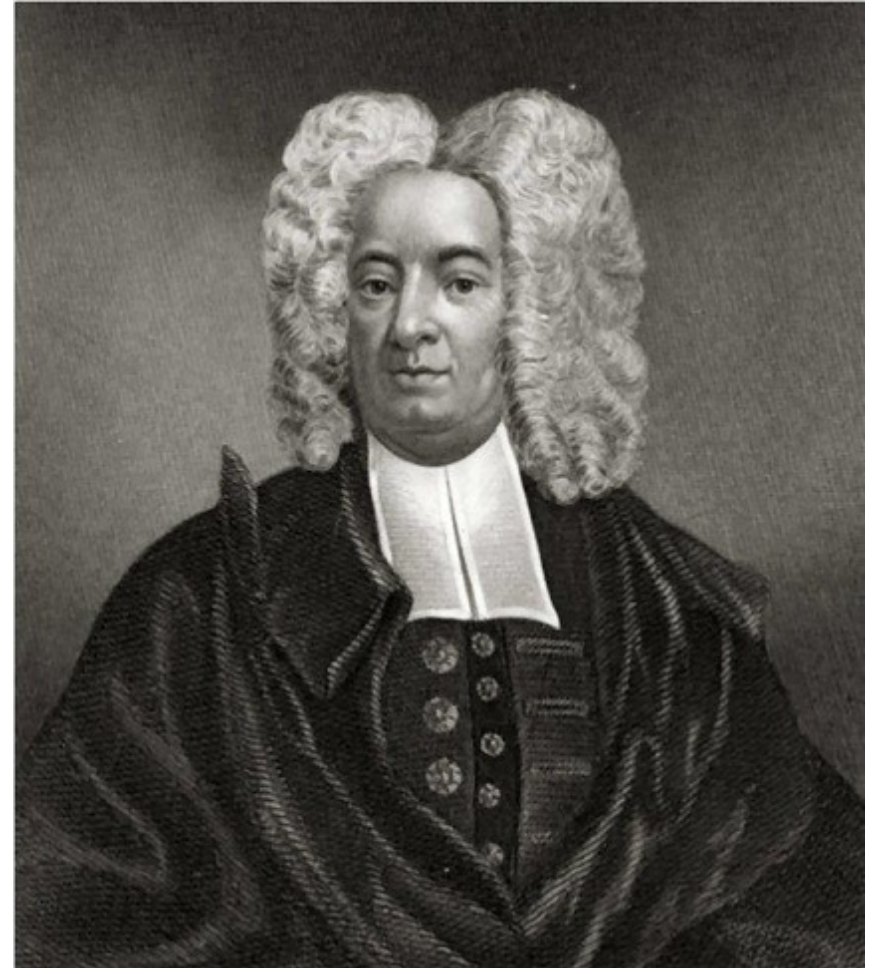


- 1713 epidemie neštovic v Londýně, královská rodina nechala metodu přivezenou lady **Montagu** nejdříve vyzkoušet na 7 vězních v roce 1721 (všichni se během týdnů uzdravili), než sama také variolaci podstoupila
- 1746 zřízen v Londýně variolační ústav



Marie II. Stuartovna, zemřela v roce 1694 na neštovice

- na přelomu 17. a 18. století neštovice zavlečeny do Ameriky, variolace od roku 1721 v Bostonu – **Cotton Mather** se dozvěděl od svého otroka, že v dětství v Africe proceduru podstoupil, a tak se rozhodl inokulaci praktikovat (s následnou úmrtností 2,5% léčených pacientů)



Objevení vakcinace

- na konci 18. století doktor **Edward Jenner** (Berkley, Velká Británie) zjistil, že imunita vůči neštovicím může být u lidí indukována inokulací materiálu z kravských neštovic (1796 očkoval osmiletého vesnického chlapce hnisem z pustuly dojičky krav a následně s časovým odstupem i hnisem pravých neštovic bez následků)
- tento materiál byl nazván **vakcínou** (latinské *vacca* znamená kráva)



Objevení vakcinace

- **Jenner** publikoval svůj objev v roce 1798, kde i použil pro původce nemoci termín *virus*
- tento způsob se ukázal být mnohem bezpečnější a postrádal riziko přenosu neštovic jako inokulace
- vakcína se rozšířila do celého světa a docházelo k tvorbě vakcinačních programů a pozvolnému ústupu nemoci



Eradikace

- v roce 1958 vyzval profesor **Viktor Zhdanov** Světovou zdravotnickou organizaci (WHO), aby byly učiněny kroky ke globální eradikaci varioly
- návrh byl přijat o rok později (v době, kdy na variolu umíraly ročně 2 miliony lidí na celém světě)
- mise byla neúspěšná hlavně v Africe a Indii
- 1965 přijata rezoluce vyhlášující eradikaci neštovic jako jeden z hlavních úkolů WHO
- 1966 vznikl mezinárodní tým v čele s Američanem **Donaldem Hendersonem**
- 1967 WHO rozhodla o každoroční dotaci 2,4 miliony dolarů a přijala soubory opatření prosazované českým epidemiologem **Karlem Raškou** (disease surveillance - princip stálého dozoru nad nemocí)

Strategie eradikace

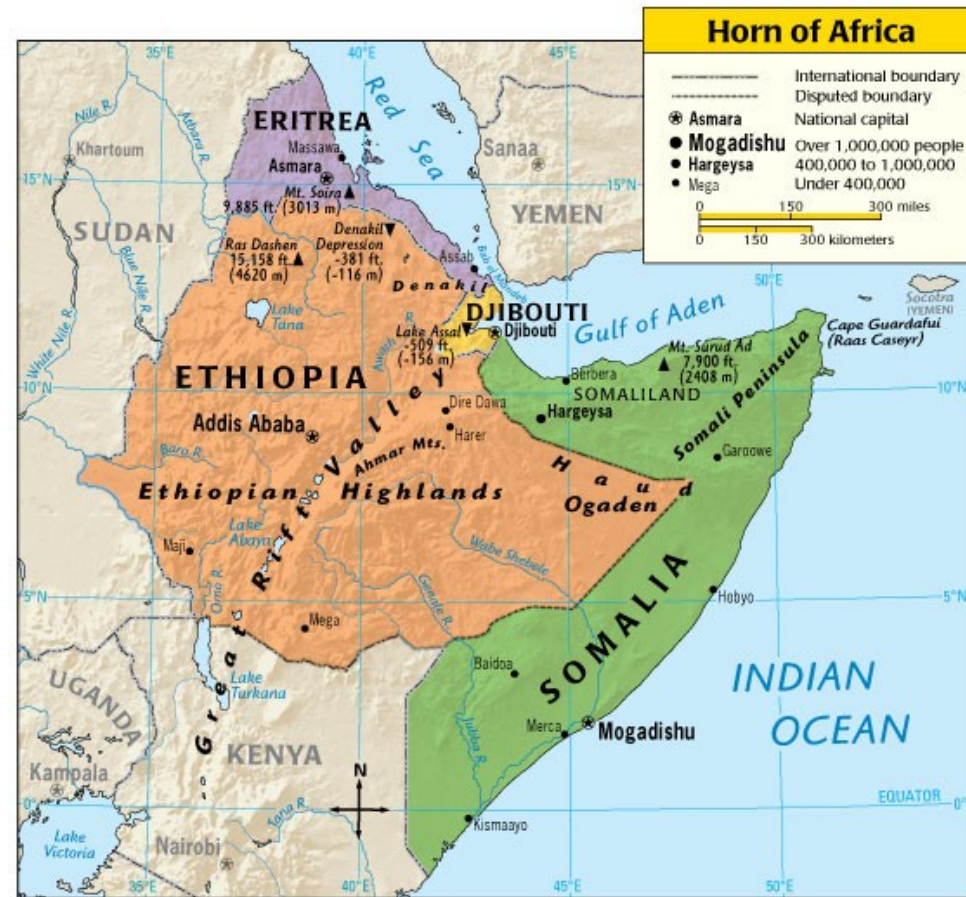
- strategie hromadné vakcinace: hromadné očkování obyvatel s cílem dosáhnout 80% proočkovanosti
- strategie surveillance a protiepidemických opatření: hlášení výskytu varioly, pravidelné vyhledávací akce, přísná izolace nemocných, rychlá vakcinace všech osob, které s nemocnou osobou v kontaktu, vše s cílem přerušit proces šíření nákazy tam, kde nízká proočkovanost

Eradikace - poslední případy v Evropě

- 1963 Stockholm ve Švédsku – švédský námořník po návratu z Dálného východu → vyřešeno karanténou a revakcinací místní populace
- 1972 bývalá Jugoslávie – poutník z Kosova se vrátil ze Středního východu, infikováno 175 lidí, 35 zemřelo → zavedena karanténa, revakcinace obyvatel, po 2 měsících nákaza odezněla

Eradikace-poslední případy na světě

- na konci roku 1975 variola zůstávala v africkém rohu, nejhorší situace v Somálsku a Etiopii
- intenzivní práce eradikačních týmů od roku 1977 pod vedením australského mikrobiologa **Franka Fennera**



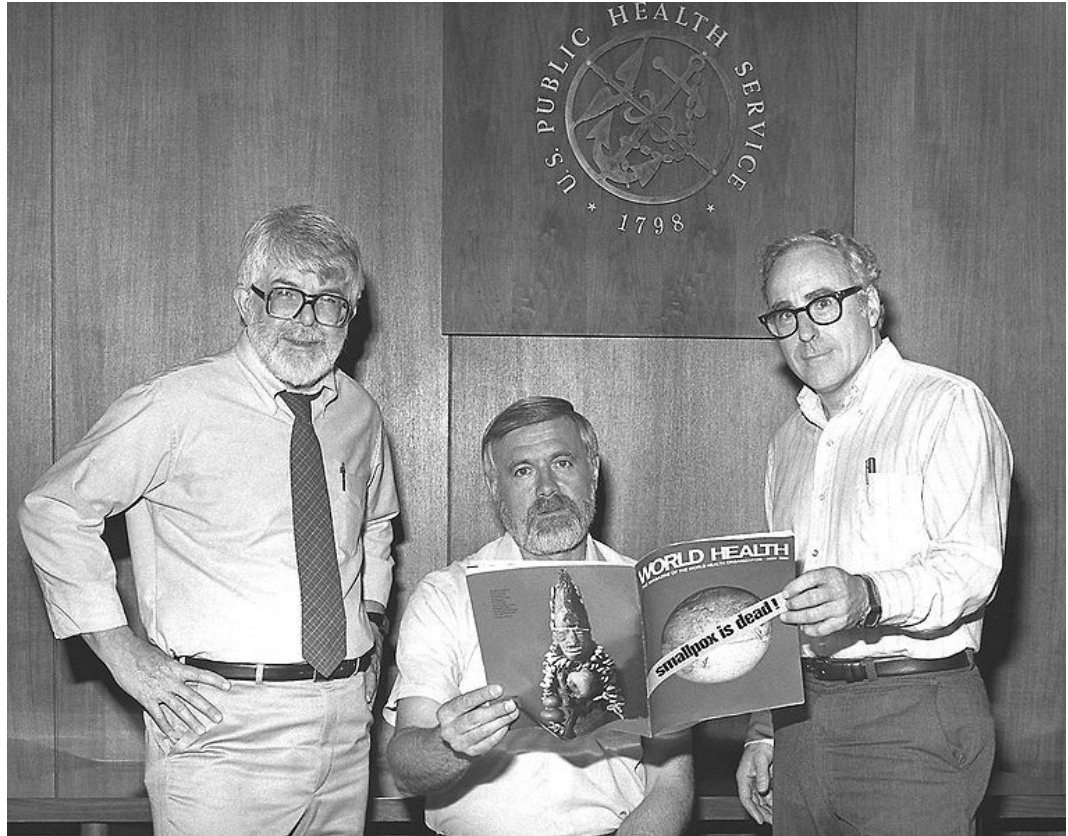
©NYSTROM Herff Jones Education Division

- 26. října 1977 byl posledním případem přirozeně se vyskytující varioly (*variola minor*) **Ali Malow Maalin**, kuchař pracující v nemocniční kuchyni v Somálsku
- 17. dubna 1978 dostává ředitel celé eradikační akce památný telegram: "Pátrání skončeno. Žádné další případy nejsou zjištěny, Ali Maow Maalin (ten kuchař) je posledním známým případem neštovic na světě."



Eradikace docílena

- 9.12. 1979 eradikace potvrzena globální komisí vědců pro ověření eradikace varioly:
- „1. Variola byla vymýčena z povrchu země.“
- 2. Nic nenasvědčuje, že by se neštovice mohly vrátit zpět jako endemická nemoc.“
- 8.5.1980 potvrzeno WHO a vyhlášena světová eradikace lidských neštovic



1980, bývalí lídři eradikačního programu, **Dr.Millar, Dr.Foege, Dr. Lane**

Eradikace varioly byla oficiálně vyhlášena
na 33. valném shromáždění WHO
8. května 1980

Po eradikaci

- 1978, Velká Británie – lékařská fotografka **Janet Parker** (*1938) se nakazila na Lékařské fakultě Birminghamské univerzity (její temná komora byla přímo nad laboratoří)
- přestože byla očkována v roce 1966, zemřela 11.9.1978 a tím se stala posledním člověkem na světě, který na variolu zemřel
- profesor zodpovědný za výzkum varioly na této univerzitě spáchal sebevraždu
- na základě tohoto incidentu se rozhodlo o zničení nebo přesunutí všech zásob viru do jedné ze dvou referenčních laboratoří WHO (USA a Rusko)



Diskuze o zničení viru

- 1986 WHO doporučila virus zničit
- přesunuto na rok 1993
- opět přesunuto na rok 1999
- v roce 2000 projednávala návrh na zničení viru Rada bezpečnosti OSN – nedoporučila jej
- v roce 2002 WHO povolila oběma laboratořím uchovat virus pro výzkumné účely

Vakcína Dryvax®

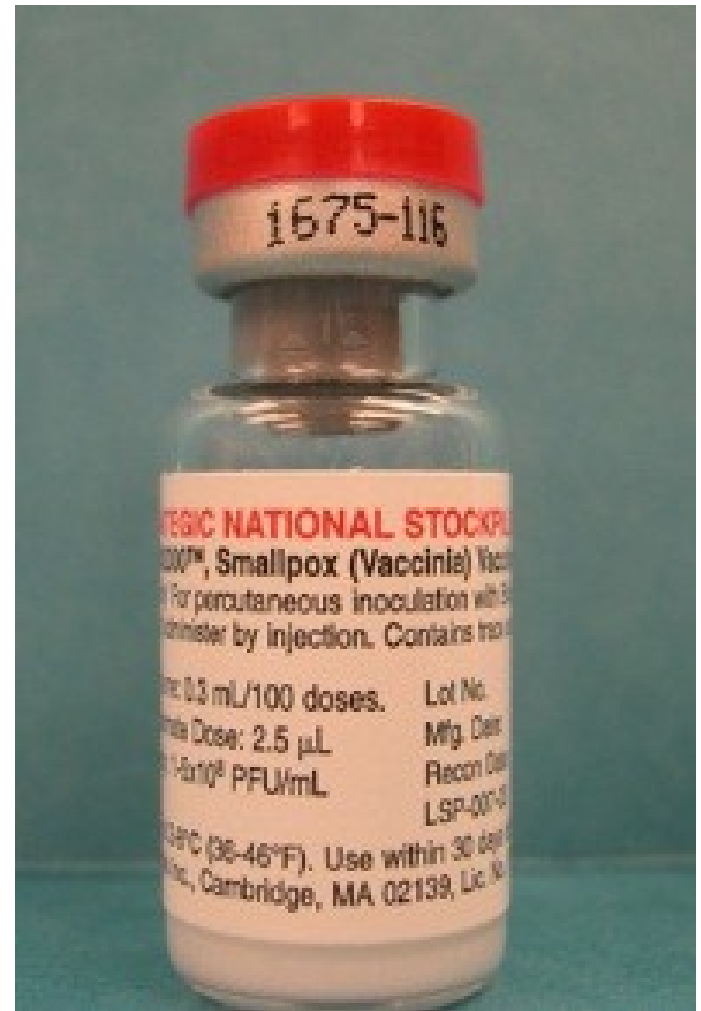
- nejstarší vakcína proti neštovicím (živá), shodná s Jennerovou vakcínou z roku **1796**
- v posledních letech lyofilizovaná (dlouhodobě skladovatelná i bez chladničkové teploty)
- obsahuje živý *virus vakcinie* (rod *Orthopoxvirus*, podobný viru kravských neštovic, původ neznámý (chybí dokumentace), kultivován a pasážován v laboratořích po desetiletí, u člověka nákaza většinou asymptomatická)
- vyvolává vytvoření protilátek proti viru pravých neštovic (imunogenicita u 95%)
- vážné nežádoucí účinky u 1-2%

- vyrobená z telecí lymfy (obsahuje antibiotika)
- po vyhlášení docílení eradikace zastavena výroba
- v roce 2008 bylo zničeno zbývajících 12 milionů dávek a nahrazeno novou vakcínou



Vakcína ACAM2000®

- nahradila původní vakcínu
- obsahuje živý *virus vakcinie*, klonovaný ze stejného zdroje jako Dryvax®
- kultivace na ledvinových epitelových buňkách od africké zelené opice (Vero buňky)



Vakcína ACAM2000®

- není určena pro širokou populaci
- používá se pouze u armády a pracovníků laboratoří, kde se s virem neštovic pracuje
- skladována v USA v národní úschovně vakcín, antibiotik, antitoxinů a dalších lékařských substancí

Aplikace vakcíny

- skarifikační technika (lancetou do kapky vakcíny)
- technika mnohočetných vtisků (hrot ostré jehly do kapky vakcíny)
- technika mnohočetných vpichů (dvojhrotá jehla namočená do roztoku vakcíny)
- technika rotační lancety (bolestivá)
- nejlépe na horní končetině
- úspěšná vakcinace se projeví červenou svědivou boulí během 3-4 dnů



Day 4

Efekt vakcíny

- 1. týden se z boule stane puchýř plnící se hnisem
- 2. týden se puchýř vysušuje a formuje se strup
- 3. týden strup odpadá a zůstává malá jizva



Day 7



Day 14



Day 21

Efekt vakcíny

- protilátky vytvořené *virem vakcinie* chrání před ostatními orthopoxviry: opičí virus, kravský virus a virus pravých neštovic
- neutralizující protilátky od 10. dne po prvovakcinaci (očkovalo se s dobrým výsledkem i během inkubační doby)
- vysoký stupeň imunity zůstává 3-5 let a pak klesá
- po revakcinaci imunita přetrvává déle

Nežádoucí účinky vakcíny

- 1 z 1000 utrpěl vážnou reakci po první vakcinaci: toxické a alergické projevy v místě vpichu (*erythema multiforme*)
- 14-500 z 1 milionu utrpělo vážnou život ohrožující reakci po první vakcinaci
- 1-2 z 1 milionu zemřeli nejčastěji na postvakcinační encefalitidu nebo vážnou nekrózu v místě vpichu



Ukončení vakcinace

- rutinní vakcinace dětí v USA zastavena v roce 1972
- většina zemí Evropy opustila očkování na začátku 70. let
- rutinní vakcinace pracovníků v medicíně v USA zastavena v roce 1976 a vojáků v roce 1990 (kromě vojáků pracujících na Středním východě a v Koreji)



Vakcinace proti variole
byla celosvětově ukončena
31. prosince 1980.

Český podíl na eradikaci

- **prof. MUDr. Karel Raška, DrSc.** (1909-1987)
- zakladatel moderní české epidemiologie
- jako zaměstnanec WHO byl jednou z klíčových osobností eradikačního programu



prof. MUDr. Karel Raška, DrSc. (1909-1987)

- v roce 1972 byl komunistickým režimem donucen odejít do penze
- v roce 1984 mu byla Anglickou královskou lékařskou společností udělena Jennerova medaile (v boji proti infekčním chorobám nejprestižnější ocenění na světě)

Český podíl na eradikaci

- **Doc. MUDr. Zdeněk Ježek, DrSc. (*1932)**
- epidemiolog a infektolog
- v letech 1977-1979 vedl v Mogadišu v Somálsku oblastní eradikaci pravých neštovic
- v letech 1981-1988 vedoucím pracovníkem globální eradikace neštovic v ústředí WHO Ženevě

Variola jako biologická zbraň

- během 2. světové války vědci z Velké Británie, USA a Japonska spolupracovali na výzkumu vedoucím k vytvoření biologické zbraně s použitím varioly
- předpoklad nízké efektivity při rozšíření viru (dobrá dostupnost vakcíny) zastavil program ještě před uvedením do velkovýroby
- v roce 1947 SSSR založil továrnu na produkci varioly jako biologické zbraně
- v současnosti se preferuje definitivní zničení viru v laboratořích jako prevence jeho zneužití

Závěr

- Eradikace varioly jako nemoci, která zapříčinila smrt stovek milionů lidí po téměř celém světě (odhadem 300-500 milionů během 20. století), a další miliony nechala se známkami prodělané nemoci po zbytek života, je fenomenálním úspěchem medicíny a všech, kteří se na tomto úspěchu podíleli.

