

Horečka dengue

Svatava Snopková

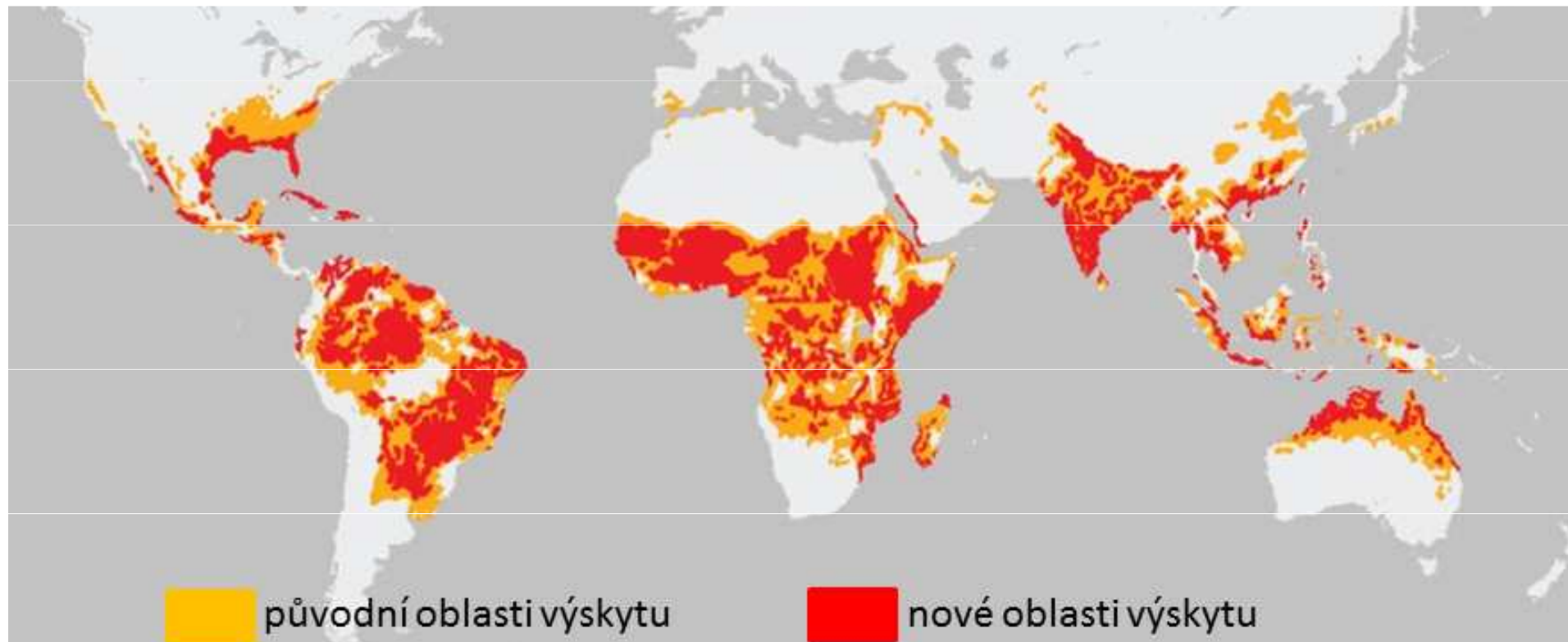
3/2020

Horečka dengue

Etiol. Agens:

- **RNA virus** z čeledi *Flaviviridae*
 - 4 sérotypy: dengue-1
dengue-2
dengue-3
dengue-4
- Po prodělání infekci zůstává celoživotní imunita proti konkrétnímu sérotypu.
- Zkřížená imunita je pouze částečná a dočasná.
- Následná infekce jinými sérotypy zvyšuje riziko rozvoje těžké formy dengue.

Rozšiřování přirozeného prostředí výskytu komára *Aedes aegypti*



Ae. aegypti

- přenašeč viru horečky dengue, zika, chikungunya, žlutá zimnice
- Samička komára
- 40. st. s.š. - 40. st. j. š.

Ae. Albopictus - Asie, S Amerika, Evropa

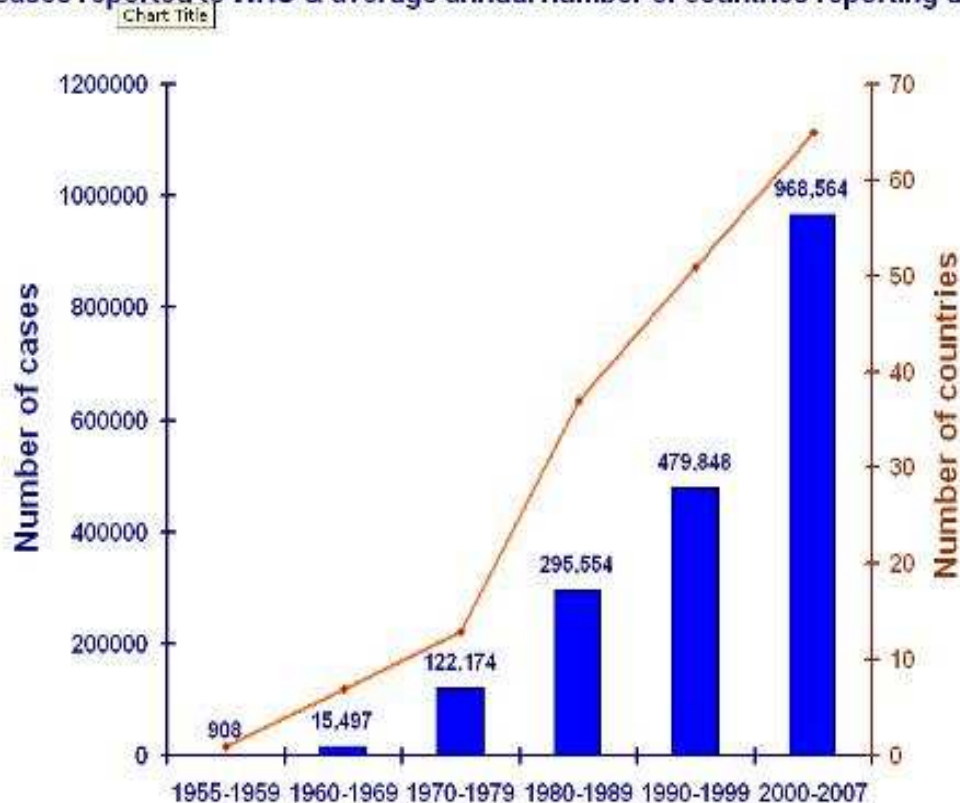
- Vysoce adaptivní, toleruje nižší teplotu

Virus dengue

- Původní rezervoár - opice
- **Překonání mezidruhové bariéry**
 - v Africe a JV Asii před 200-800 lety
- Celosvětové rozšíření – pol. 20. století - nákladní doprava
- První dokumentované epidemie:
 - R. 1779-1780 v Asie, Afrika, Sev. Amerika
- **Velké epidemie – pandemie (10-40 let)**
- Během epidemie 40-70% místní populace infikováno během krátké doby
- V záp. Evropě Sev. Americe 2. nejčastější importované virové onemocnění
 -

Incidence

Average annual number of DF/DHF cases reported to WHO & average annual number of countries reporting dengue



- Dramatický nárůst v poslední dekádě
- Endemický výskyt
 - Před r. 1970 – 9 zemí světa
 - **Po r. 2010 > 128 zemí světa**
 - Afrika, S a J Amerika, Hawaii
 - JV Asie, Malajsie, Thajsko, Filipíny, Z Pacifik, Indie, Čína
 - Východní středomoří
 - Nejpostiženější – Amerika, JV Asie, Z Pacifik
 - Francie, Chorvatsko, Madeira, Portugalsko

Incidence

- Endemický výskyt
 - **½ světové populace**
 - Odhad
 - Asi 500 mil onemocnění/rok
 - 136 mil klinicky manifestních onemocnění/rok
 - 500 000 těžkých forem, vyžadujících hospitalizaci/rok
 - 2,5 % fatální případy onemocnění/rok
 - 22 000 úmrtí malých dětí v endemických oblastech (nejčastější příčina úmrtí malých dětí v endemických oblastech)

Rozšíření nákazy

Vajíčka komára *Ae. aegypti*



- Populační exploze, urbanizace
- Migrace lidí do městských aglomerací
- Vysoká koncentrace lidí
- Neadekvátní zajištění odtoku odpadních vod
- Adaptace komára na městské podmínky
- Létá během celého dne
- Rodí se v relat. čisté vodě určené pro domácí potřebu, uchovávané v kontejnerech, cisternách, nádobách, vázách...
- **Rezervoár nákazy:**
 - v bezprostřední blízkosti lidí (s vysokou koncentrací obydlí)
 - Opice – v některých oblastech

Líhniště komára – stojaté vody



Mezinárodní obchod s ojetými pneumatikami



Riziko nákazy

- **Celý rok**
 - největší riziko - **období dešťů** (početná populace komárů)
- **Celý den**
 - největší riziko
 - **časně ráno**
(po rozednění)
 - **před západem slunce**
- **Ne jen v období dešťů**



Zdroj nákazy

- **Infikovaný člověk** (→komár→člověk) - nejčastěji
- Krevní transfuze
- Jehlou kontaminovanou krví
- Transplantace orgánu
- Z matky na plod

Patofyziologie

- **Přisátí komára** – lymfatickými cévami
do regionálních lymfatických uzlin - virová replikace
- **Za 2-3 dny diseminace** krevním oběhem do různých tkání
a orgánů, další replikace viru, symptomatologie
- **Cirkulace viru 5 dnů v krvi**
v bb. monocyto-makrofágového systému

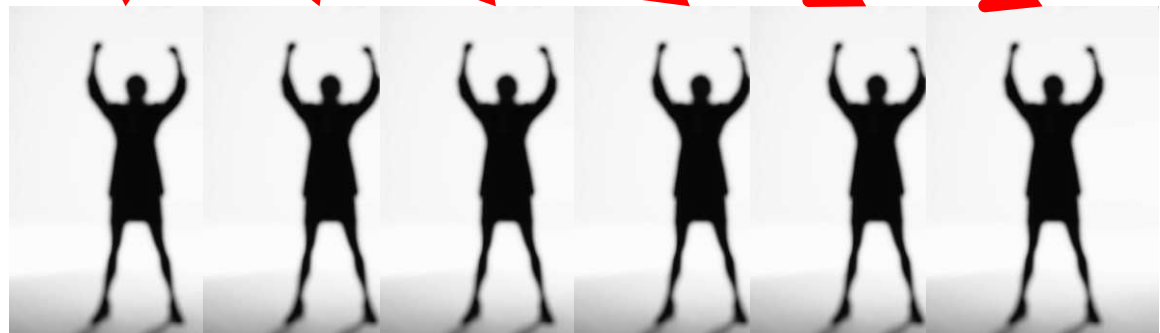
Přenos



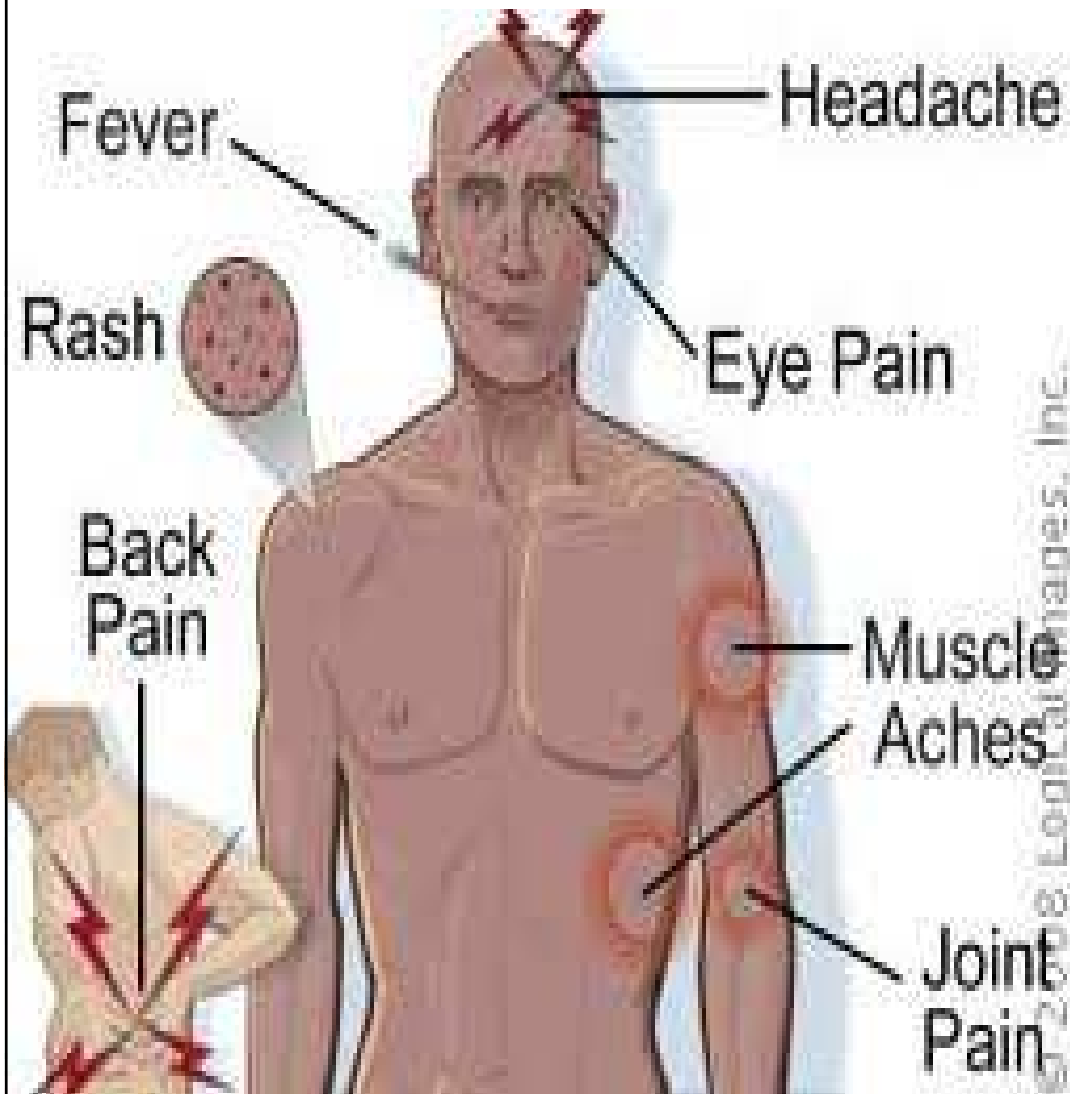
Virová replikace 8-12 dnů



**Infikovaný člověk
(virémie)**



Symptomatologie



- **Inkubace** 3-10 dnů
- **Primárních infekce:**
 - Asymptomaticky (většina)
 - Chřipkovité onemocnění

Kriteria:

Akutní horečnaté onemocnění (40 st. C)

+

dva nebo více symptomů:

- Bolesti hlavy, retroorbitální bolest
- Bolesti svalů a kloubů, Nausea, zvracení
- Flush, rash
- Symptomy ustoupí za 2–7 dnů

Rekonvalescence

- zdlouhavá, celková dekonvice, deprese

Flush

- prvních 24-48 hod
- na obličeji



Makulopapulózní rash

- 3.- 5. den
- Generalizovaný, splývavý
 - trup, obličej, končetiny



Laboratorní nález

- Leukopenie s relativní lymfocytózou
- Trombocytopenie
- AST > ALT

Laboratorní diagnostika

- **Akutní fáze:**
 - Izolace **virové RNA** (PCR) – sérum, tkáň
 - Specifické **antigeny viru** – sérum, tkáň
 - od 2. dne nemoci (max. 4. den)
- **7 dnů – 2 měsíce:**
 - Specifické protilátky IgM (pro dg. akutního onemocnění nevhodné)

Terapie

Symptomatická

- Antipyretika
 - KI: salicyláty, NSA-ibuprofen
 - Rehydratace
 - Analgetika
-
- **Kauzální terapie není známá**
 - Antivirotika – neúčinná

Prevence

- repelenty, insekticidy
- oděv s dlouhými rukávy

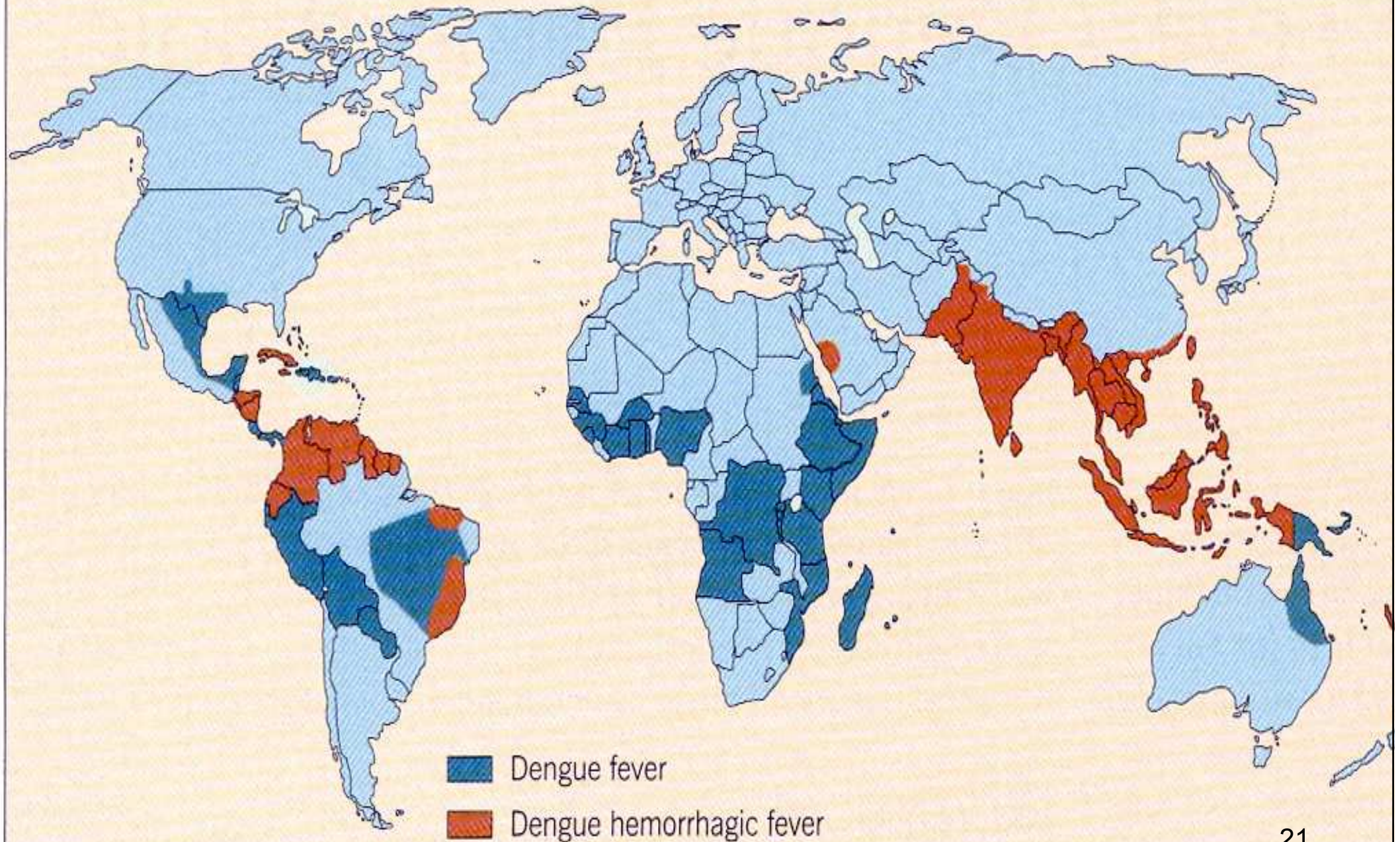


Hemoragická horečka dengue

Hemoragická horečka dengue

- Hemoragická forma horečky dengue
- **Letální komplikace se šokovým syndromem**
 - Poprvé popsána v r. 1950 během epidemie horečky dengue na Filipínách a v Thajsku
 - V některých asijských a jihoamerických zemích nejčastější příčina hospitalizace i úmrtí dětí i dospělých
 - Ročně > 500 000 infikovaných
- Vnímavější:
 - lidé bílé pleti a Asiaté
 - ženy > muži
 - děti s dobrým stavem nutrice
- Letalita:
 - bez terapie > 20%
 - s terapií <1%

GEOGRAPHIC DISTRIBUTION OF DENGUE



Symptomatologie

- **První fáze:**
 - 2-7 dnů relat. lehká symptomatologie
- **Druhá fáze:**
 - Normální teplota
 - Vlhká studené končetiny
 - Tachykardie, tachypnoe, pokles TK
 - ↑ propustnost kapilár – petechie, ekchymozy, hematomy, krvácení z míst vpichu, krvácení do GIT...

Dg. hemoragická horečka dengue

Kriteria:

- Horečka nebo horečka v poslednácu 2-7 dnech
- Projevy krvácení, trombocytopenie
- Zvýšení cévní permeability – hemokontrace, pleurální nebo abdominální výpotky, hypoalbuminemie, hypoproteinemie

Kriteria VHH dengue

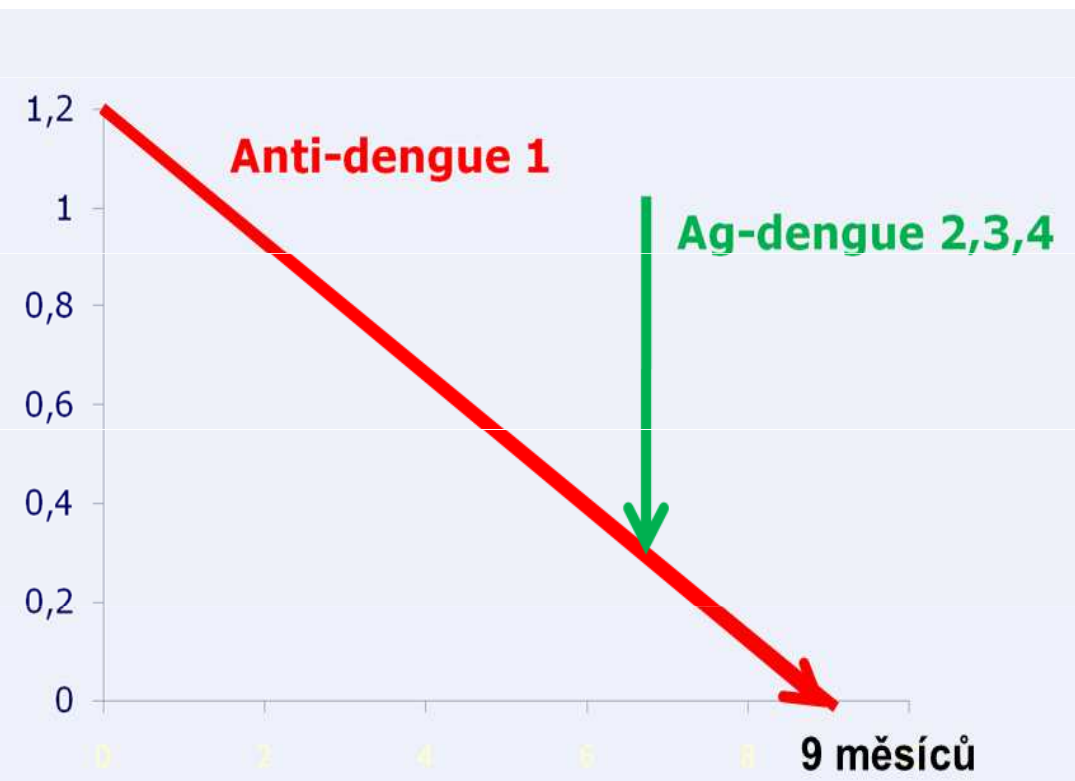
+ hypovolemie, hypotenze

+ oběhové selhání, šok

Smrt za 12-24 hodin

Patofyziologie - není zcela objasněna

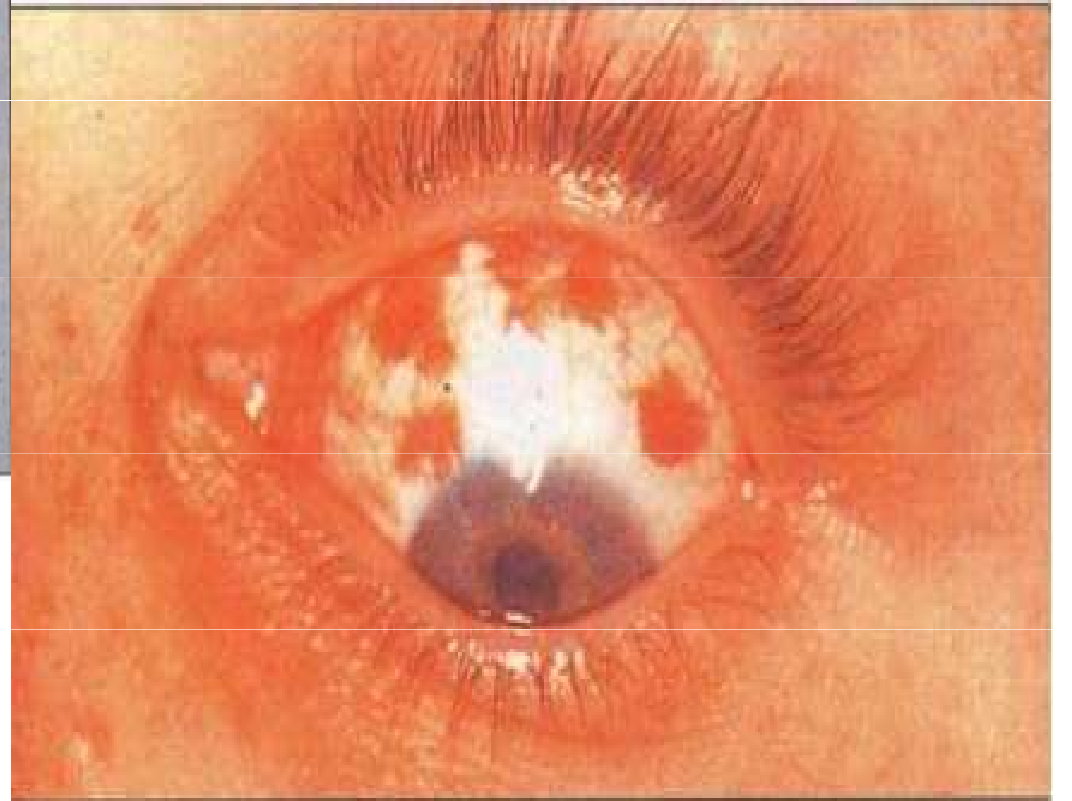
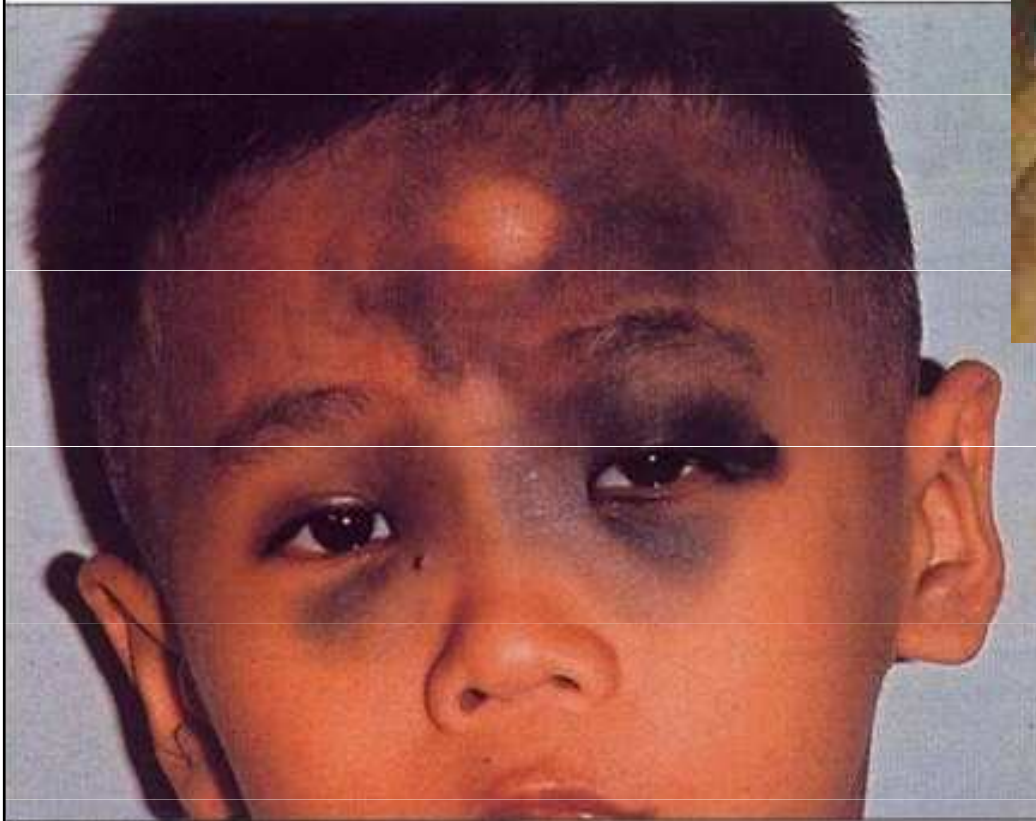
- vs. imunologická reakce



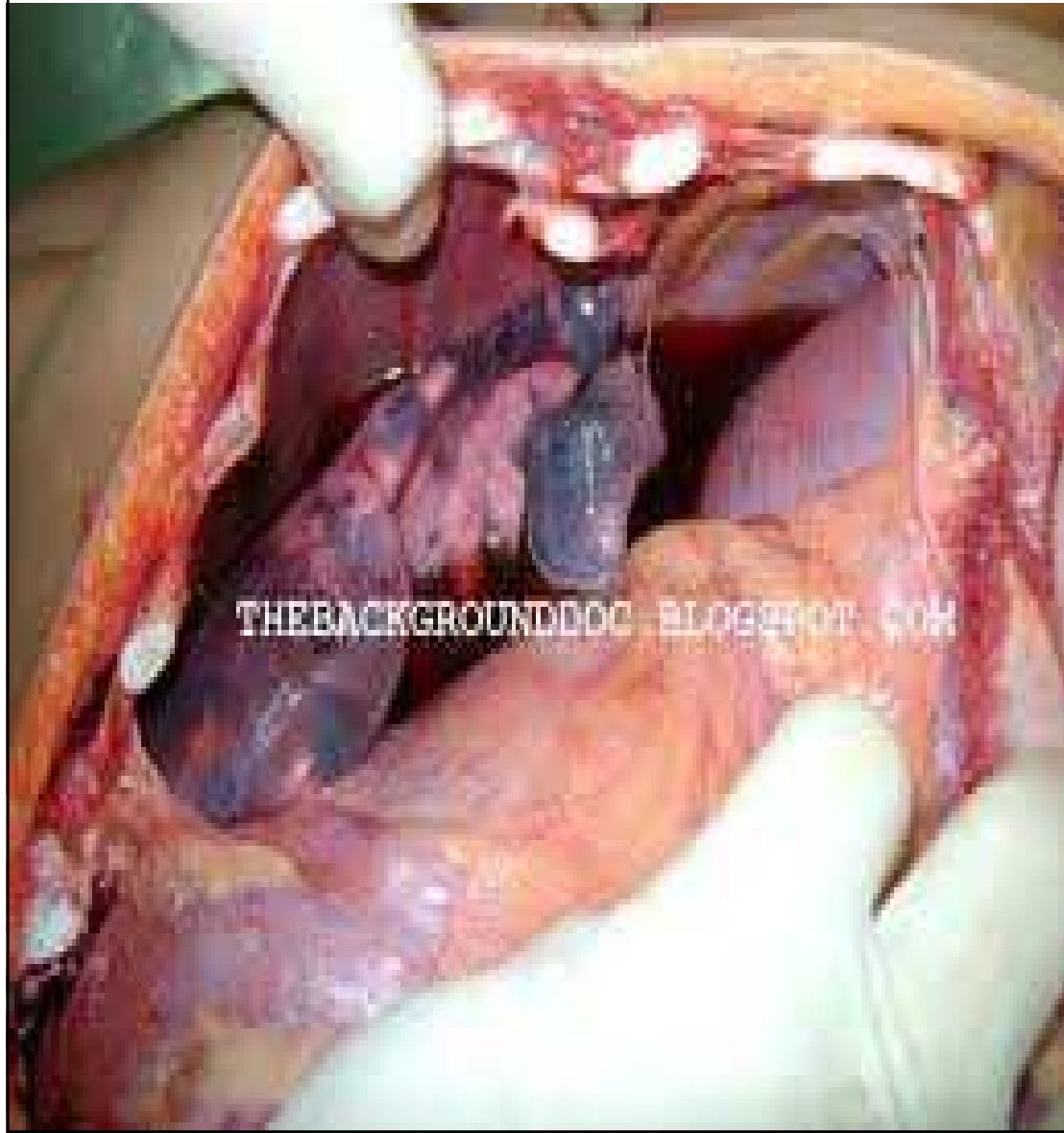
Další infekce virem dengue

- **jiným sérotypem**
- za přítomnosti určitého titru protilátek proti jinému sérotypu
- **Imunologická reakce** mezi Ig jednoho sérotypu a Ag jiného sérotypu
 - ⇒ imunokomplex Ag-Ig
 - ⇒ uvolnění cytokinů – IL-2, TNF, interferon γ ...
 - ⇒ endoteliální dysfunkce (\uparrow cévní permeability, extravazální únik tekutiny a krevních elementů)
- Hemokoncentrace, dehydratace, šok
- Ig přecházejí transplacentárně

VHH dengue



VHH dengue



Laboratorní nález

- Leukopenie s relativní lymfocytózou
- Trombocytopenie, anemizace
- Hemokontrace, hyposaturace
- DIC
- AST > ALT

Laboratorní diagnostika

- **Akutní fáze:**
 - Izolace **virové RNA** (PCR) – sérum, tkáň
 - Specifické **antigeny viru** – sérum, tkáň
 - od 2. dne nemoci (max. 4. den)
- **7 dnů – 2 měsíce:**
 - Specifické protilátky IgM (pro dg. akutního onemocnění nevhodné)

Terapie



- Okamžitá intenzivní **REHYDRATACE !!!**
 - Izotonické krystaloidy
 - Koloidy
 - Transfuze krve a krevních destiček
 - Mražená plazma
- **Komplexní zajištění vitálních funkcí**
- Methylprednisolon (30 mg/kg)

Symptomatická

- Antipyretika
 - KI: salicyláty – podpora krvácení, Reyův sy u dětí, NSA-ibuprofen – podpora krvácení – antikoagulační aktivita
 - Analgetika
- **Kauzální terapie není známa**
 - Antivirotika – neúčinná

Terapie



- Letalita:
 - > 20% nakažených (bez terapie)
 - 1% nakažených (s terapií)
 - 22 000 úmrtí/rok (většinou děti)
 - Nejčastější příčina úmrtí malých dětí v J a JV Asii

Prevence - vakcinace

- DENGVAXIA is a vaccine indicated for the prevention of dengue disease caused by dengue virus serotypes 1, 2, 3 and 4.
- for use in individuals 9 through 16 years of age with laboratory-confirmed previous dengue infection and living in endemic areas.
- DENGVAXIA is not approved for use in individuals not previously infected by any dengue virus serotype or for whom this information is unknown.
- Those not previously infected are at increased risk for severe dengue disease when vaccinated and subsequently infected with dengue virus.
- Previous dengue infection can be assessed through a medical record of a previous laboratory-confirmed dengue infection or through serological testing prior to vaccination.
- The safety and effectiveness of DENGVAXIA have not been established in individuals living in dengue non-endemic areas who travel to dengue endemic areas.



Virové hemoragické horečky - reální riziko epidemického šíření

Snopková Svatava
3/2020

Změna epidemiologických souvislostí

V posledních letech

1. Narušení přirozených ekosystémů různými zásahy lidské činnosti

- Rozsáhlá likvidace tropických pralesů, těžba dřeva, těžba nerostného bohatství, změna klimatu...

2. Masový nárůst turistiky do exotických destinací

3. Profesionální působení příslušníků ozbrojených složek i civilistů v rámci humanitárních misí v některých rizikových oblastech...

Důsledek - zvýšená četnost kontaktů mezi lidmi a přirozenými rezervoáry některých závažných infekčních onemocnění

Intenzivní mezinárodní doprava, narůstající celosvětová migrace obyvatelstva a rychlá progresivní urbanizace

- Dál zvyšují **riziko mezinárodního rozšíření** těchto infekcí s epidemickým, event. pandemickým potenciálem do původně neendemických oblastí

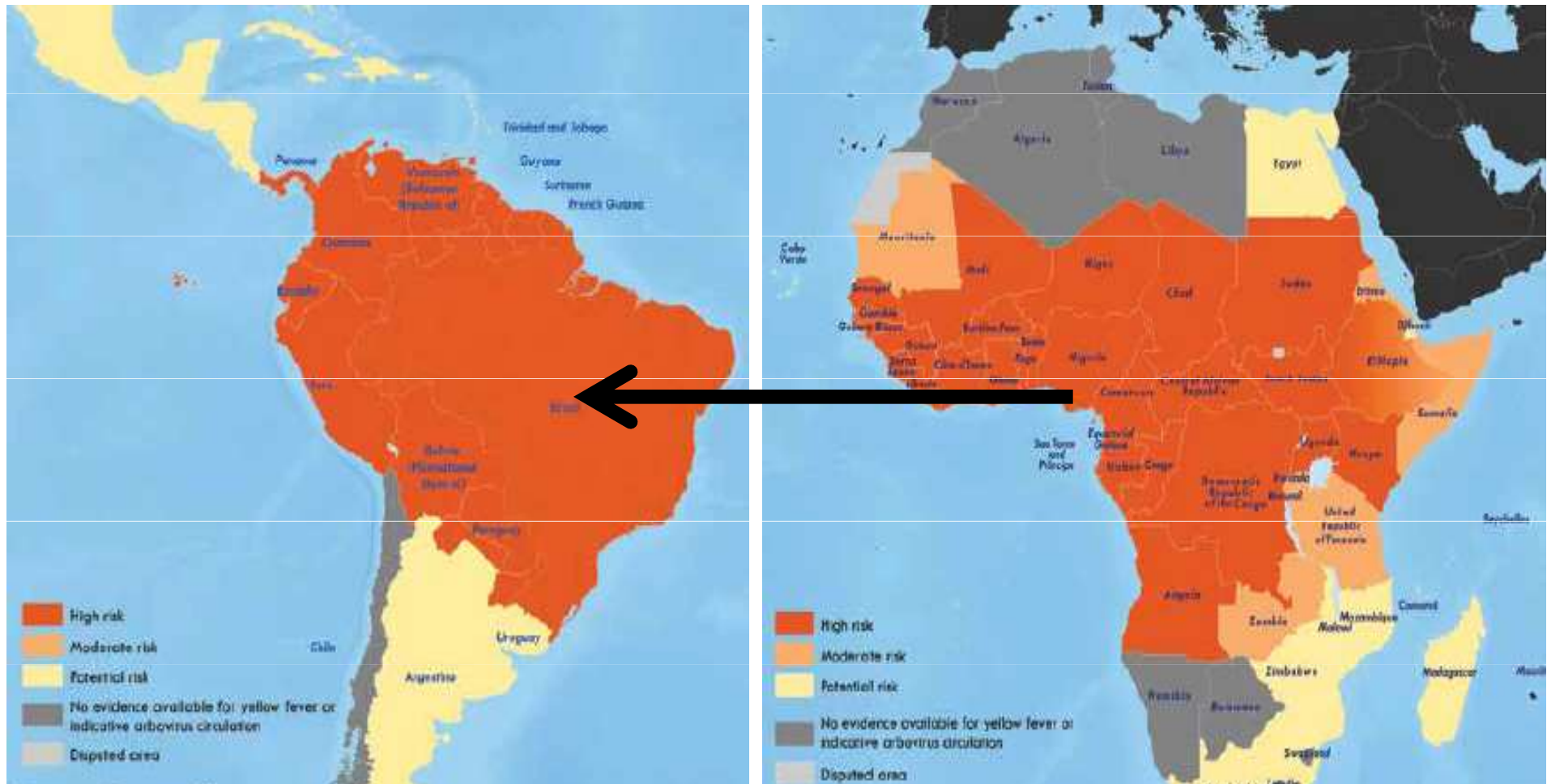
Virové hemoragické horečky

- Nejzávažnější klinické formy infekčních nákaz s epidemickým a pandemickým potenciálem
- Celková horečnatá onemocnění obvykle s dvoufázovým a extrémně těžkým klinickým průběhem, krvácením a vysokou letalitou
- Etiol. agens
 - více druhů obalených RNA virů

Žlutá zimnice

- Jedna z nejzávažnějších VHH, na kterou je aktuálně soustředěna velká pozornost
- Akutní, celkové onemocnění s krvácením a vysokou mortalitou
- Etiol. agens
 - RNA virus čeledi *Fraviviridae*
 - R. 1927 první izolovaný lidský virus
 - u prvního viru v dějinách byl u něj prokázán přenos komárem
 - Postihuje lidi a opice (rezervoár infekce)
- Po první infekci zůstává člověk doživotně imunní

Rozšíření žluté zimnice



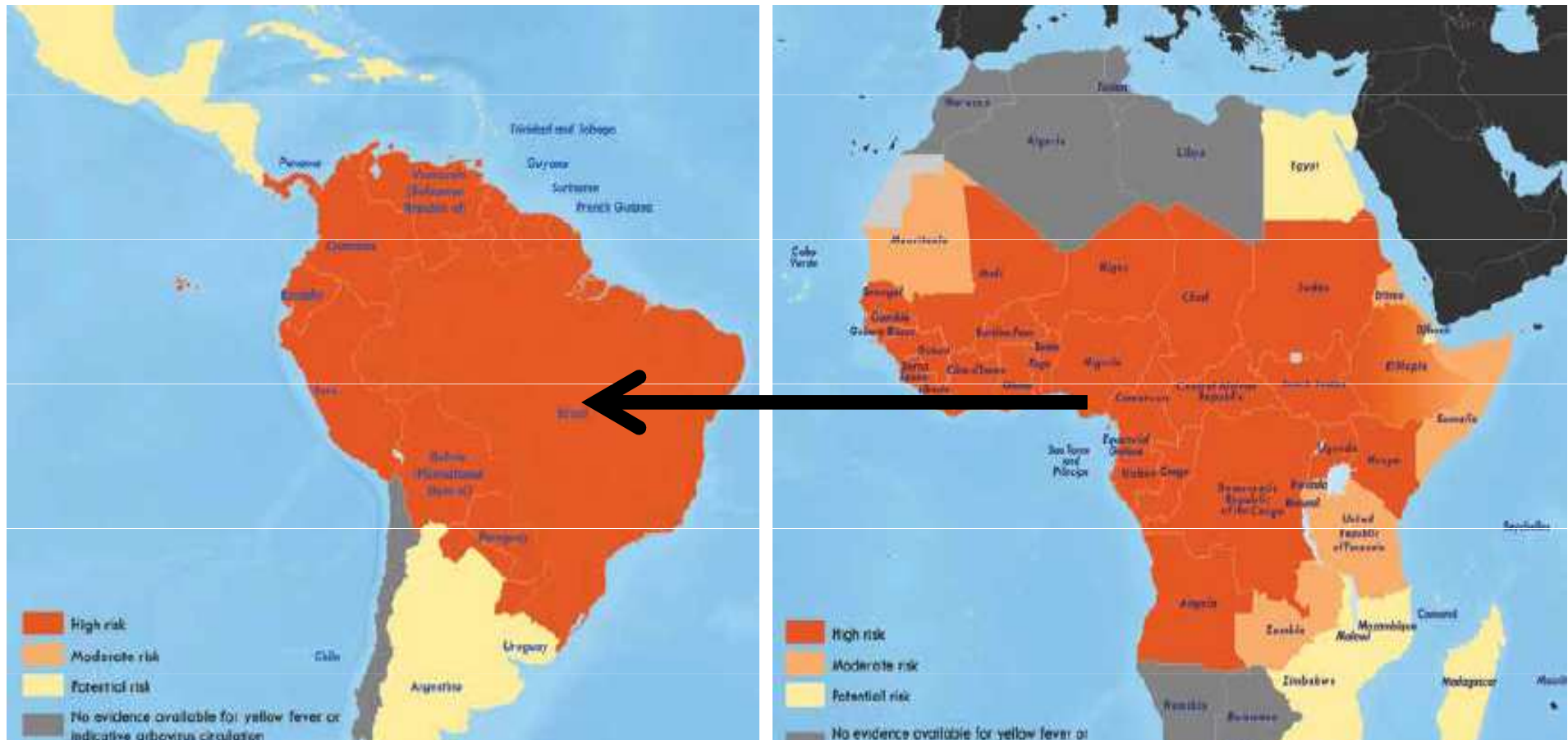
17. st. - transatlantický obchod s otroky = hlavní příčina z Afriky na západní polokouli

- r. 1648 Yukatan – 1. epidemie na západní polokouli

17. – 19. století – vícečetné epidemie v sev. Americe a v Evropě (v přístavních městech)

- jedno z největších nebezpečí lidstva
- r. 1793 – Philadelphia – zemř. 10 % obyvatel města; 1880 – epid. při stavbě panam. průpl

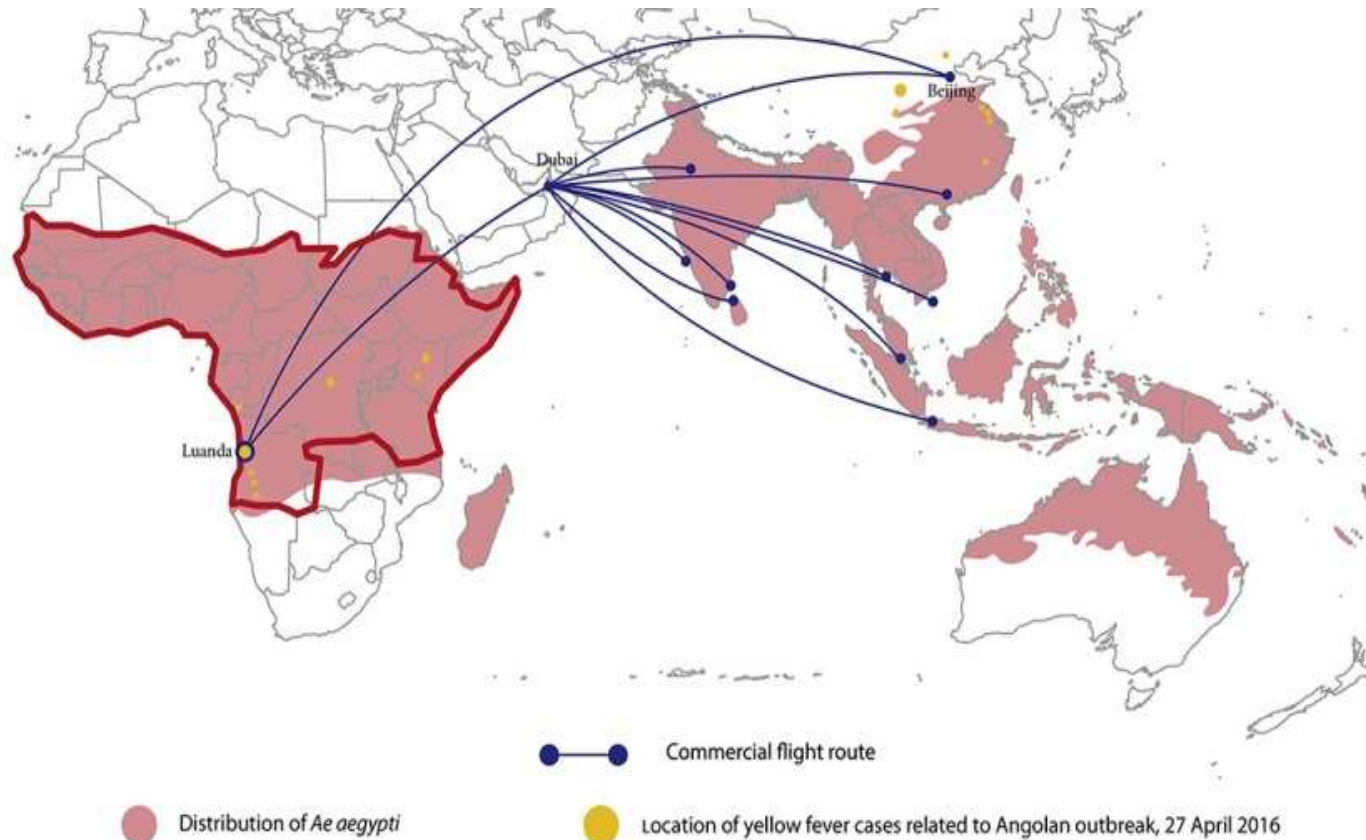
Rozšíření žluté zimnice



WHO

- Od r. 1980 – celosvětově ↑ počet onemocnění
- 200 000 hlášených případů/rok (reálně 10 – 250x více)
- > 60 000 úmrtí/rok
- 90 % z celkového počtu případů – africký kontinent (↑ počet obyvatel v městských aglomeracích + ↑ %infikovaných komárů + ↓ míra proočkovanosti)

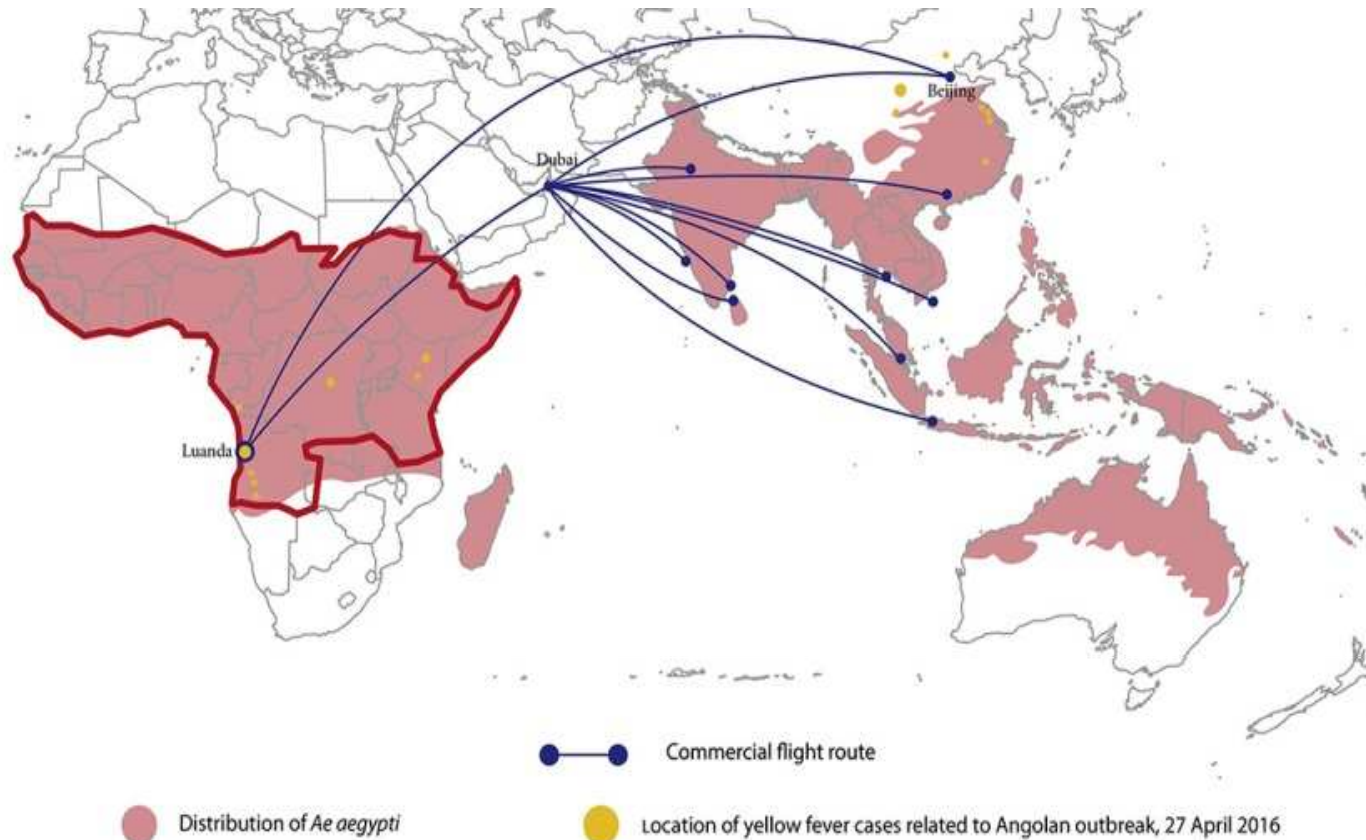
Potenciál pandemického šíření žluté zimnice



r. 2016

- Velké ohnisko onemocnění v **Luandě v Angole** → šíření do **Kinshasy (DRK)** a do **Číny** (první výskyt nemoci v Asii) - 11 případů nemoci u čínských dělníků, kteří se vrátili z Angoly
- **Reálné nebezpečí rychlého šíření v Asii**
 - Letecky, prostřednictvím neimunizovaných cestujících
 - V r. 2016 v Číně nedošlo k dalšímu šíření – teploty ovzduší byly nižší, než jsou nutné pro aktivitu vektoru – komára *Ae. aegyptii*

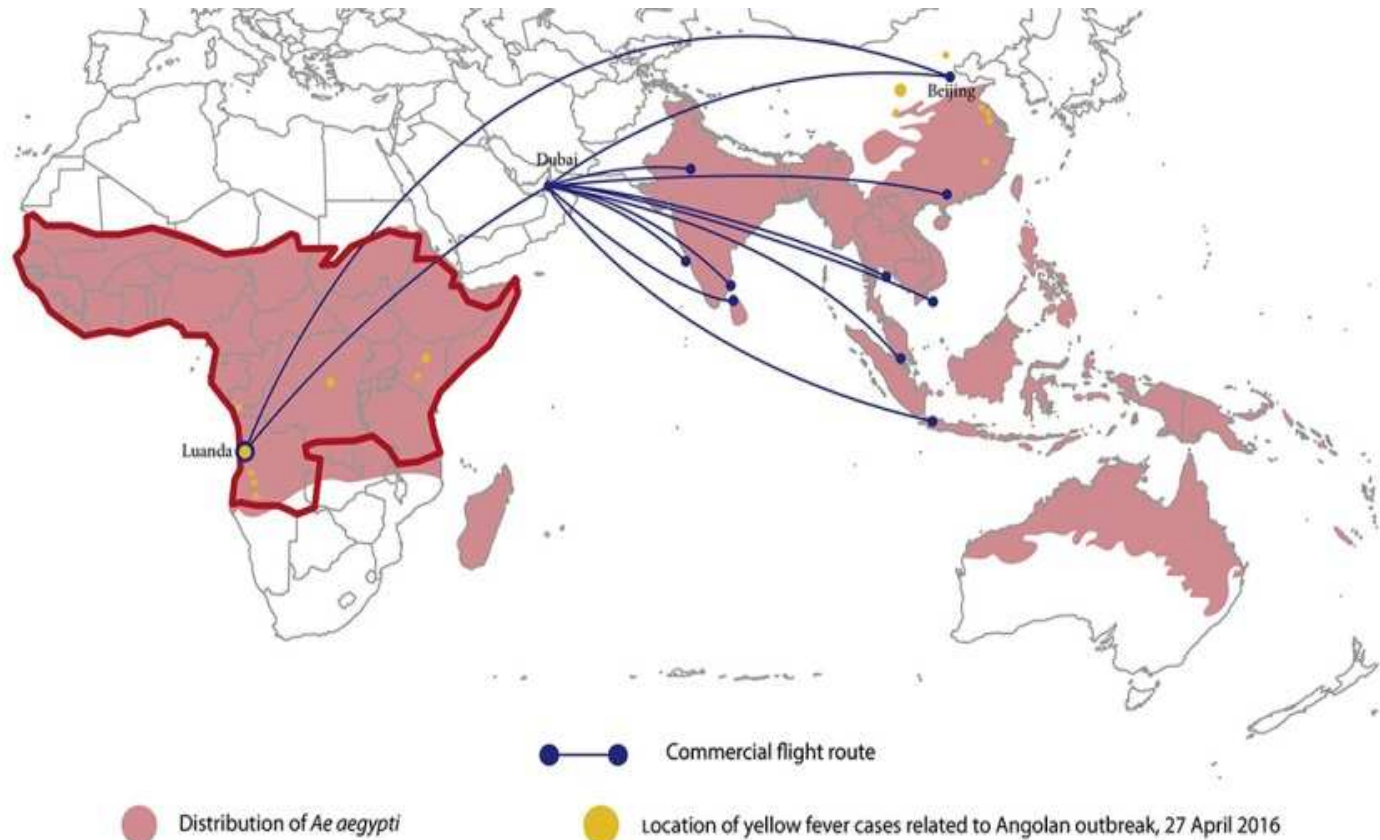
Potenciál pandemického šíření žluté zimnice



r. 2016

- **Nepřítomnost přirozené imunity u asijské populace + vysoká hustota osídlení**
= faktory, které významně přispívají k rychlému šíření infekce
- **Asie (2 miliardy lidí) = přirozené prostředí a široká distribuce *Ae. aegypti* (komár – přenašeč – adaptován na městské prostředí, saje infikovanou krev od nakaženého člověka a infikuje další lidi)**
 - Jasný potenciální možnosti šíření nemoci

Potenciál pandemického šíření žluté zimnice



- Mnoho odborníků předpokládá
 - žlutá zimnice se rozšíří i na asijský kontinent a bude místní (autochtonní) infekcí, nikoli importovanou nákazou, jako v r. 2016.

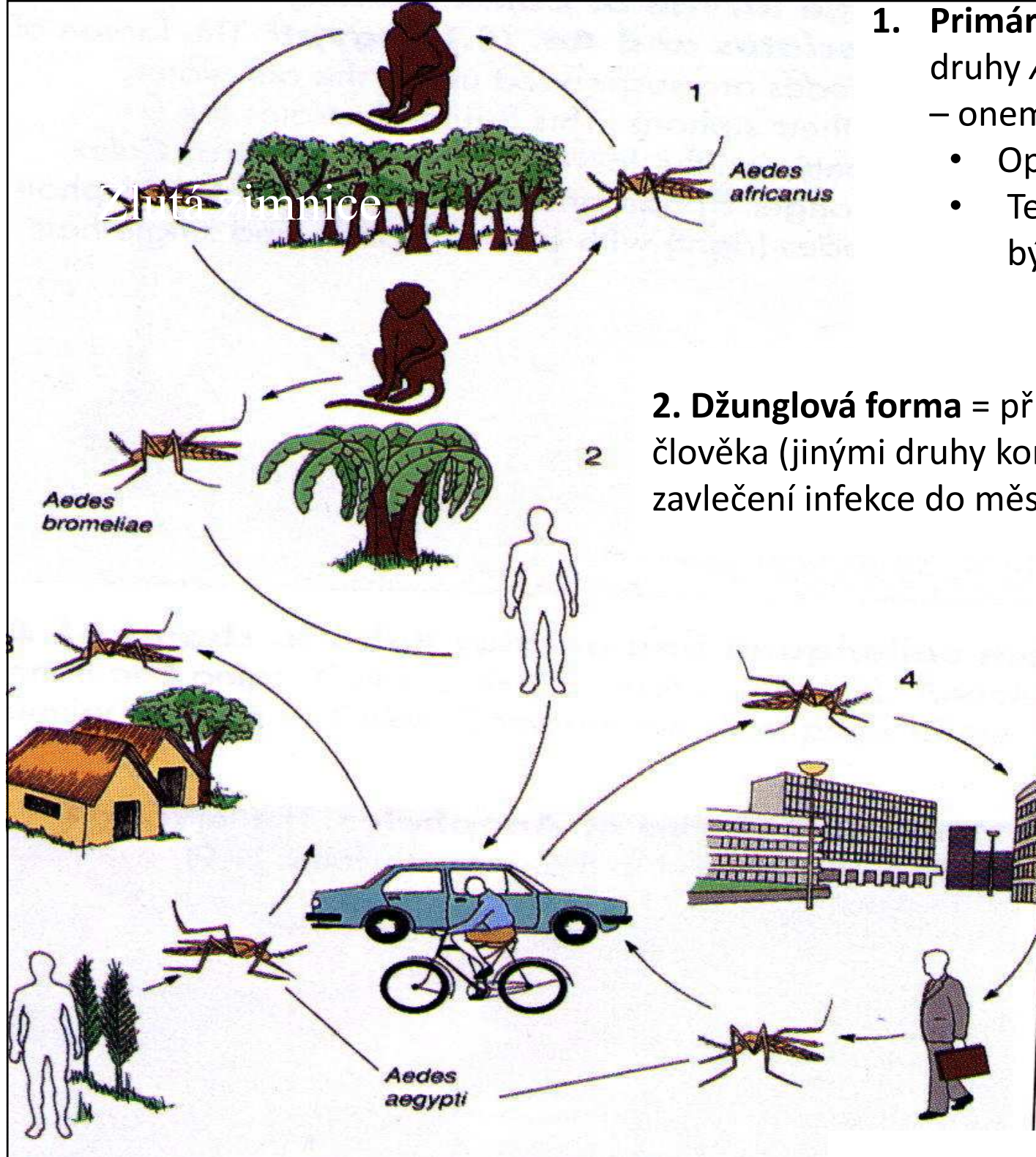
Globální strategie k eliminaci šíření žluté zimnice 2017 - 2026



- WHO a více než 50 různých institucí a organizací v reakci na epidemii v Angole 2016 a případy zavlečení nemoci do Číny
- Strategie zahrnuje **programy prevence, detekce a léčby žluté zimnice**

Cíl programu

- Zaměřen na endemické země Afriky, latinské Ameriky a Karibiku
- Strategie by měla omezit riziko šíření infekce ochranou místních obyvatel a ochranou cestovatelů, kteří by infekci mohli šířit.
- Minimalizovat nemocnost, úmrtnost, a zabránit postižení veřejného zdravotnictví, stejně tak ekonomického a sociálního rozvoje, který je epidemiemi významně ovlivněn.



1. Primární přenos mezi primáty (různé druhy *Aedes*); u některých druhů opic – onemocnění

- Opice - rezervoár
- Tento způsob přenosu nemůže být eradikován

2. Džunglová forma = příležitostný přenos z primáta na člověka (jinými druhy komárů) – lesní dělníci, turisté... → zavlečení infekce do městské aglomerace

3. a 4. městský cyklus (městská forma) - vázán na přítomnost adaptovaného *Ae. aegypti* (přenos také horečky dengue, zika a chikungunya)

- Infikovaný člověk - rezervoár

Transovariální přenos viru ze samičky komára na vajíčka (líhnoucí se v blízkosti obydlí – stojaté vody) – urychluje šíření infekce

Přenos infekce



1. Přenos na člověka při sání komára z jeho slinných žláz

- Samička komára inokuluje 1000 – 100 000 virových partikulí intradermálně během sání krve infikovaného člověka

2. Nozokomiální přenos kontaminovanou injekční stříkačkou

- Přímé šíření z člověka na člověka nebylo prokázáno

- Přesná patogeneza nemoci a chování viru v bb. lidského organismu není známa

Přenos infekce

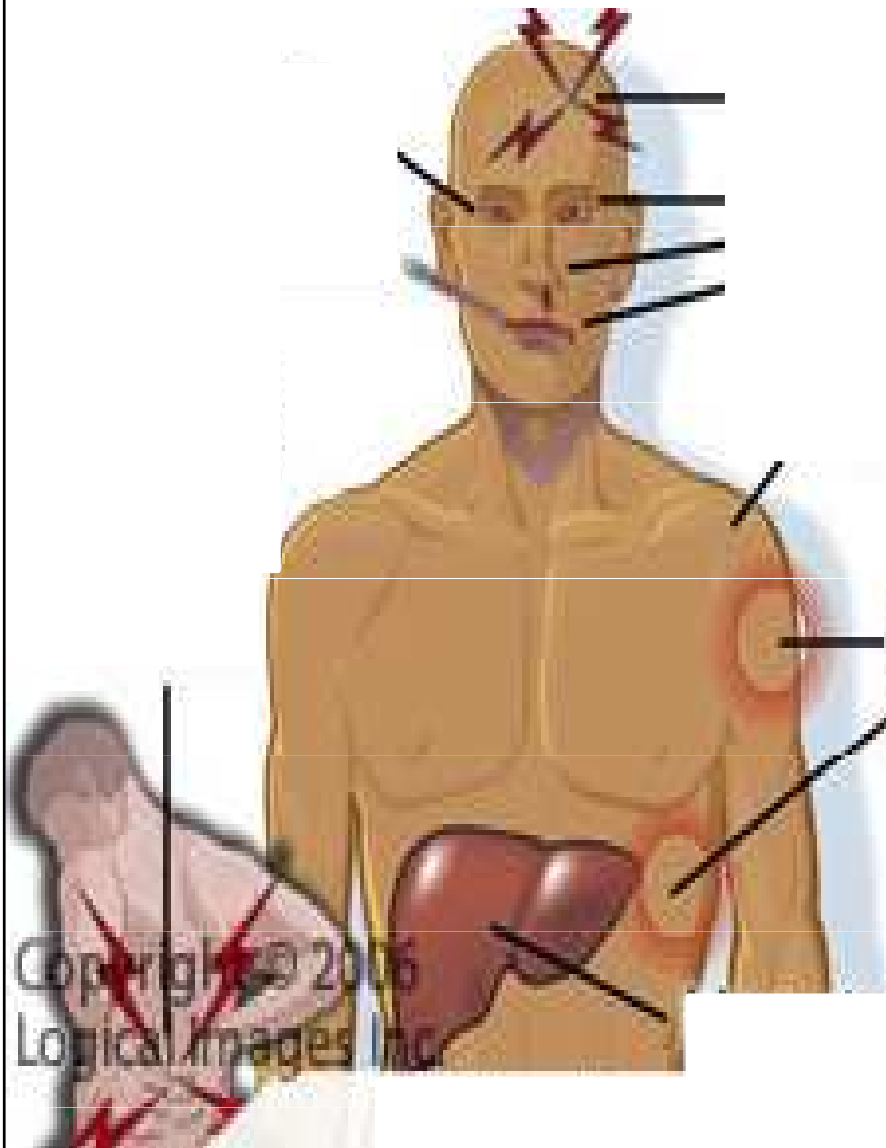


- Virus intradermálně
 - lymfatickými cestami
 - reg. lymf. uzlin a jiných orgánů a tkání, přestupuje do krevního řečiště
 - **viremická fáze**
 - diseminace do různých orgánů
 - možnost přenosu infekce krev sajícím komárem

Nejintenzivnější replikace

– játra, lymfatické uzliny, slezina

Žlutá zimnice – klinická manifestace



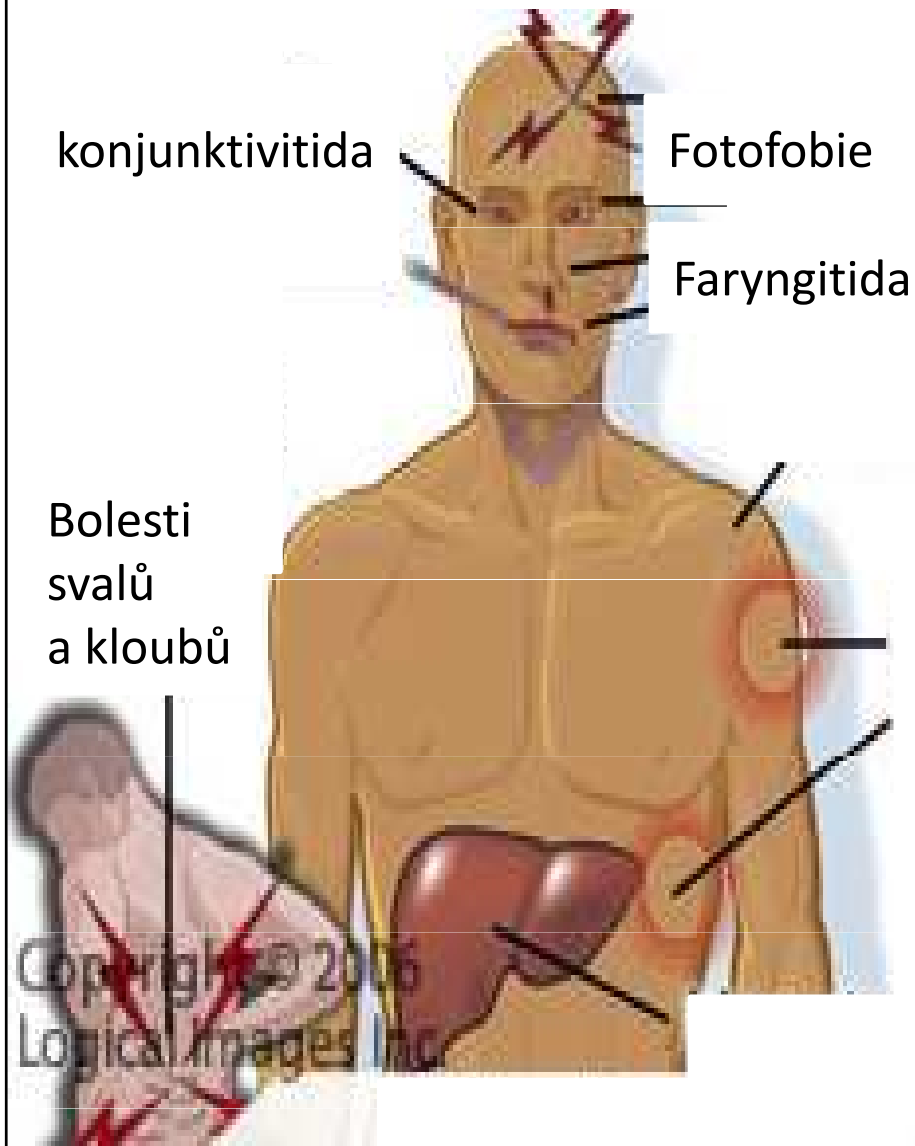
Inkubace

- 3 – 6 dnů po píchnutí komárem

1. Subklinická forma

- Většina nakažených nemá žádné nebo jen velmi nenápadné příznaky s pocitem dekonvence

Žlutá zimnice – klinická manifestace



2. Abortivní forma

Nespecifické horečnaté onemocnění bez žloutenky (flu-like syndrom)

- Vysoká teplota 39 – 41 st. C, zimnice, edematózní prosáknutí tváře, kůže na krku a horní části hrudníku, hyperemie, slabost, nauzea, zvracení....
- Fagetovo znamení
 - ↓TF a současně ↑teplota
- Odezní za 3-4 dny
- Nelze odlišit od jiných horečnatých onemocnění (dif. dg. jiné hemoragické horečky, Weilova choroba, dengue, západonolská horečka, virové hepatitidy A,B,C,D,E, chřipka, malárie, tyfus, leptospiróza, Q horečka...)

Žlutá zimnice – klinická manifestace



3. Život ohrožující forma - tzv. toxická fáze

- Po 2-3 dnech remise
- ↓ virémie, ↑ protilátky
- Rekurentní horečka, bolesti břicha
- žloutenka, postižení – selhání jater
- Krvácení z očí, GIT, hematurie, krvácení do kůže ...
- Hemateméza podoby kávové sedliny – španělské označení „vómito negro“
- ↓ perfuze + přímé působení viru – tubulární nekróza – renální selhání
- Postižení myokardu – arytmie, srdeční nedostatečnost
- Metabolická encefalopatie
- MOS - smrt

Žlutá zimnice – klinická manifestace



3. Život ohrožující forma - tzv. toxická fáze

Laboratoř:

- ↓ Leuko, relat. lymfocytóza, ↓trombo
- AST (extrémně ↑↑) > ALT
- Porucha syntézy koagulačních faktorů (f. II, V, VII, IX, X)
- ↑myoglobin + ↑CK (myozitida)
- ALP v normě (mírně vyšší)
- ↑Bili - koreluje se závažností postižení



Žlutá zimnice – klinická manifestace



3. Život ohrožující forma - tzv. toxická fáze

- 15 % postižených
 - více ohroženi starší
- >50 % u cestovatelů z neendemických oblastí
- 20 – 50% mortalita
 - během 7 – 10 dnů
 - mortalita s léčbou 5 %
- při uzdravě – žádné postižení + celoživotní imunita

Žlutá zimnice - diagnostika

Sérologie:

- ELISA - průkaz protilátek IgM
 - ↑ titr v akutní fázi, ↓ ve fázi rekonvalescence
 - může být zkřížená reakce s jinými flaviviry (zejména v Africe, kde cirkuluje více flavivirů)

PCR

- detekce virového genomu v krvi nebo tkáních

Izolace viru

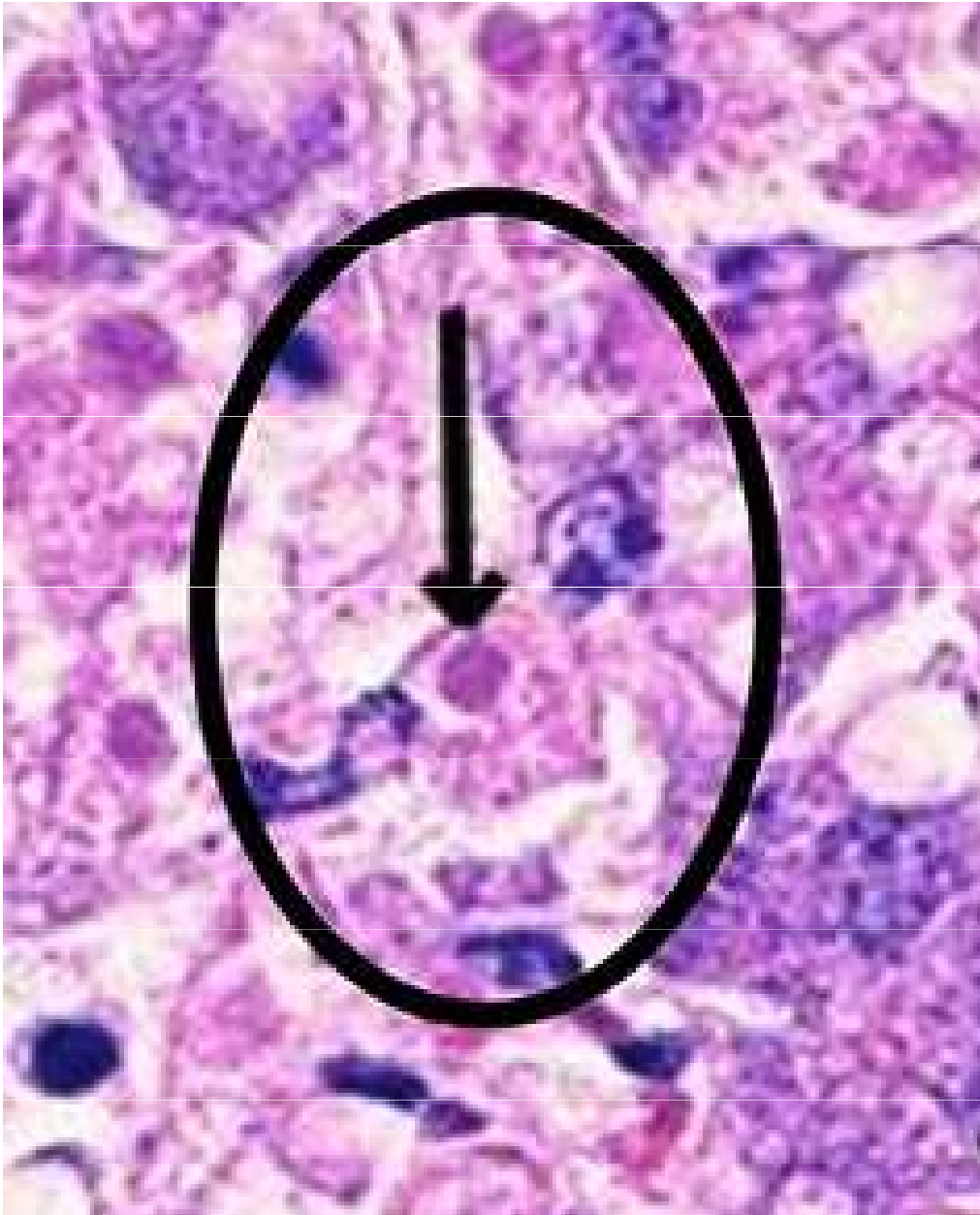
- Inokulace buněk komára, primáta nebo lidských jaterních buněk (post mortem) na tkáňových kulturách myší

Jaterní biopsie

- nelze (nebezpečí smrtelného krvácení)

Pozitivní nález musí potvrdit certifikované laboratoře WHO nebo CDC.

Žlutá zimnice - diagnóza



Játra

- Eozinofilní degradace hepatocytů
- **Councilmanova tělíska** (kulovité cytoplazmatické hmoty vyplněné buněčnými organelami, tukovými vakuolami a ceroidem)
hepatocyty podléhající apoptóze
+ nekróza
- Změny především ve střední zóně lobulů, s minimálními změnami v oblasti centrálních vén a portální oblasti.
- Poškození je způsobeno především **přímým účinkem viru**
- U nefatálních případů regenerace ad integrum bez reziduí

Žlutá zimnice – léčba

Specifická antivirová léčba – neexistuje

- Ribavirin – neúčinný v netoxické dávce
- Hyperimunní globulin a monoklonální protilátky - nespolehlivé

Komplexní intenzivní léčba

- Tekutinová náhrada, parenterální výživa
- Vasoaktivní látky
- O₂
- Korekce metabolické acidózy
- !!! Nebezpečí sek. bakteriálních superinfekcí

Vakcinace

- Nejdůležitější a vysoce efektivní prevence
- Virus žluté zimnice – antigenně vysoce stabilní
 - tzn. vakcína efektivní proti všem kmenům
- První vakcína byla vyvinuta ve 30. letech min. století
- **Živá atenuovaná vakcína** (oslabený virus), **Sanofi Pasteur Stamaril**
 - Navodí tvorbu neutralizačních protilátek
 - Během 10 dnů po vakcinaci 80 – 100% imunita
 - aplikovat 10 dnů před odjezdem
 - Během 30 dnů po vakcinaci imunita u 99 % vakcinovaných
 - **Jedna dávka zajišťuje celoživotní imunitu**
 - booster dávka není nutná
 - Rizikové populace pro vakcinaci
 - Děti < 9 měsíců, dospělí > 60 let, těhotné ženy, imunokompromitovaní, jedinci s alergií na vaječné bílkoviny...

Globální strategie k eliminaci šíření žluté zimnice 2017 - 2026



Vakcinační strategie

- zaměřena na **přerušeni přenosu člověk-komár-člověk** v rámci komunity
 1. Rutinní imunizace dětí v endemických oblastech
 2. Masové vakcinační kampaně ke zvýšení všeobecného pokrytí v rizikových zemích
 3. Vakcinace cestovatelů do endemických oblastí

3/2018

Velká epidemie v Brazílii v příměstských aglomeracích Rio De Janeiro a San Paola, které byly dříve považovány za nerizikové

- Několik import. případů v záp. Evropě
- 1. importovaný případ YF do ČR 3/2018 u nevakcinované cestovatelky

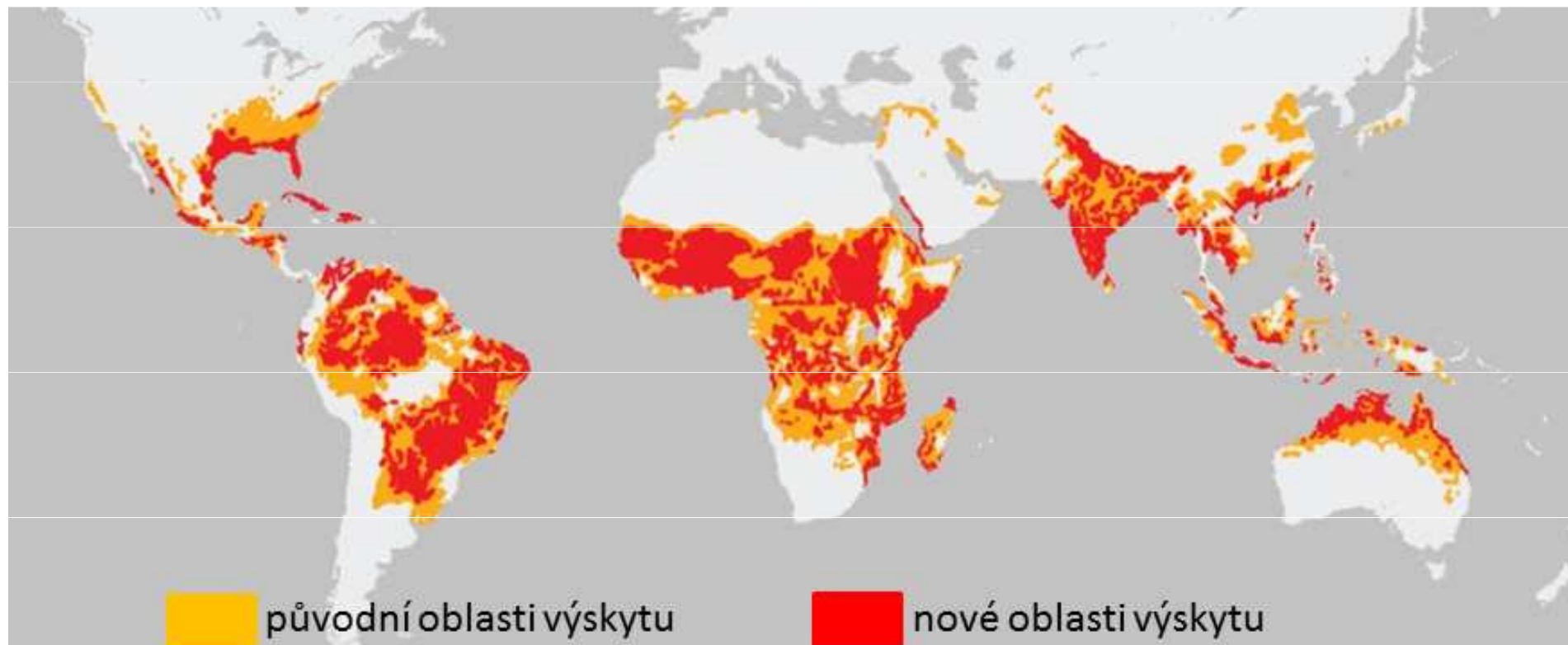
Globální strategie k eliminaci šíření žluté zimnice 2017 - 2026



Vakcinační strategie

- Cílem je dosáhnout více než 80% proočkovanosti populace v endemických oblastech
- Potřeba několika set miliónů dávek vakcíny
- Do r. 2026 by byla před infekcí chráněna 1 miliarda světové populace v endemických zónách

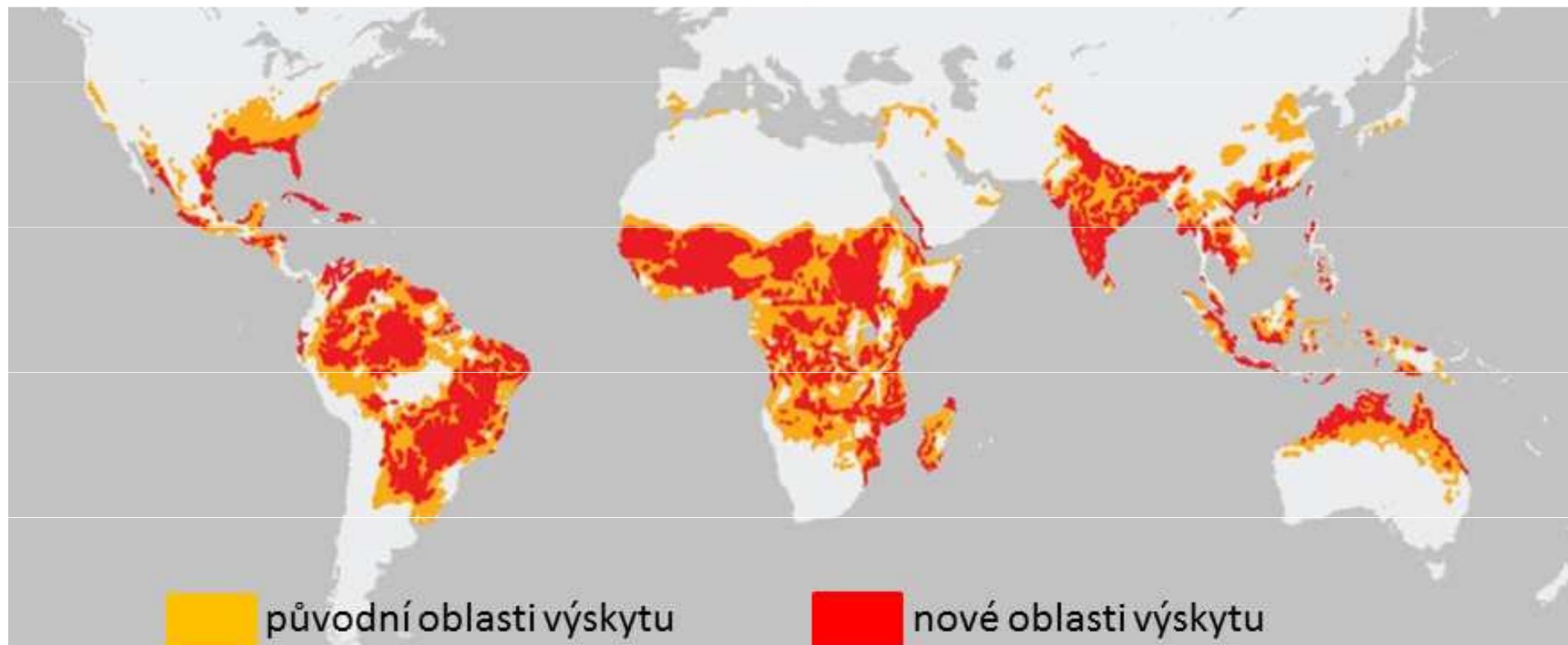
Rozšiřování přirozeného prostředí výskytu komára *Aedes aegypti*



Vektor komár *Ae. aegypti*

- Adaptován na lidského hostitele v městských aglomeracích, kde rezervoárem infekce je infikovaný člověk
- přenáší viry, které způsobují žlutou zimnici, horečku dengue, zika a chikungunya (podobná horečce dengue, často duální infekce)
- **žlutá zimnice se tudíž reálně může vyskytnout všude tam, kde se objevuje *Ae. aegypti*, jako její nezbytný přenašeč**

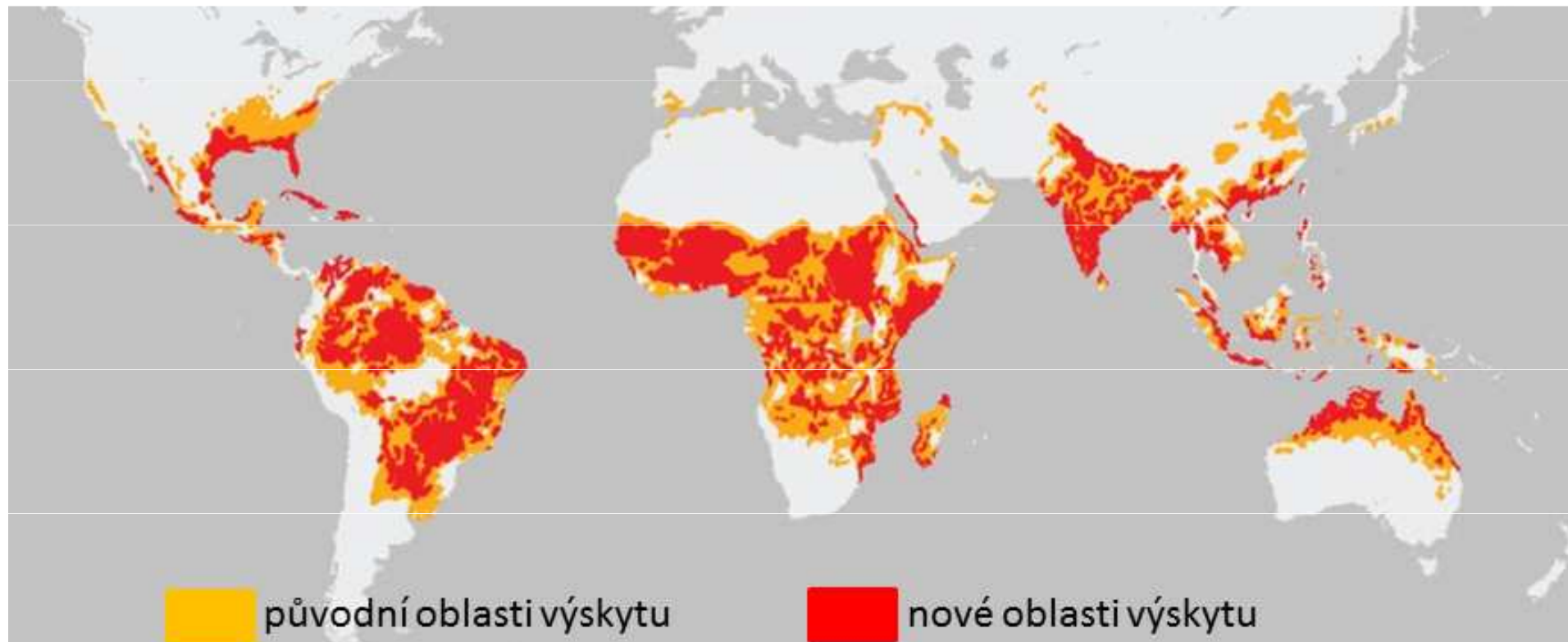
Rozšiřování přirozeného prostředí výskytu komára *Aedes aegypti*



V posledním desetiletí

- Rozšiřování přirozeného distribučního prostředí výskytu komára *Ae. aegypti* na severní i jižní polokouli
- Důsledek odlesňování a různých zásahů do přirozeného ekosystému – těžba ropy, nerostného bohatství a stavebnictví, rekultivace lesních oblastí pro zemědělství
- změna klimatu, urbanizace, přesuny velkých populací...

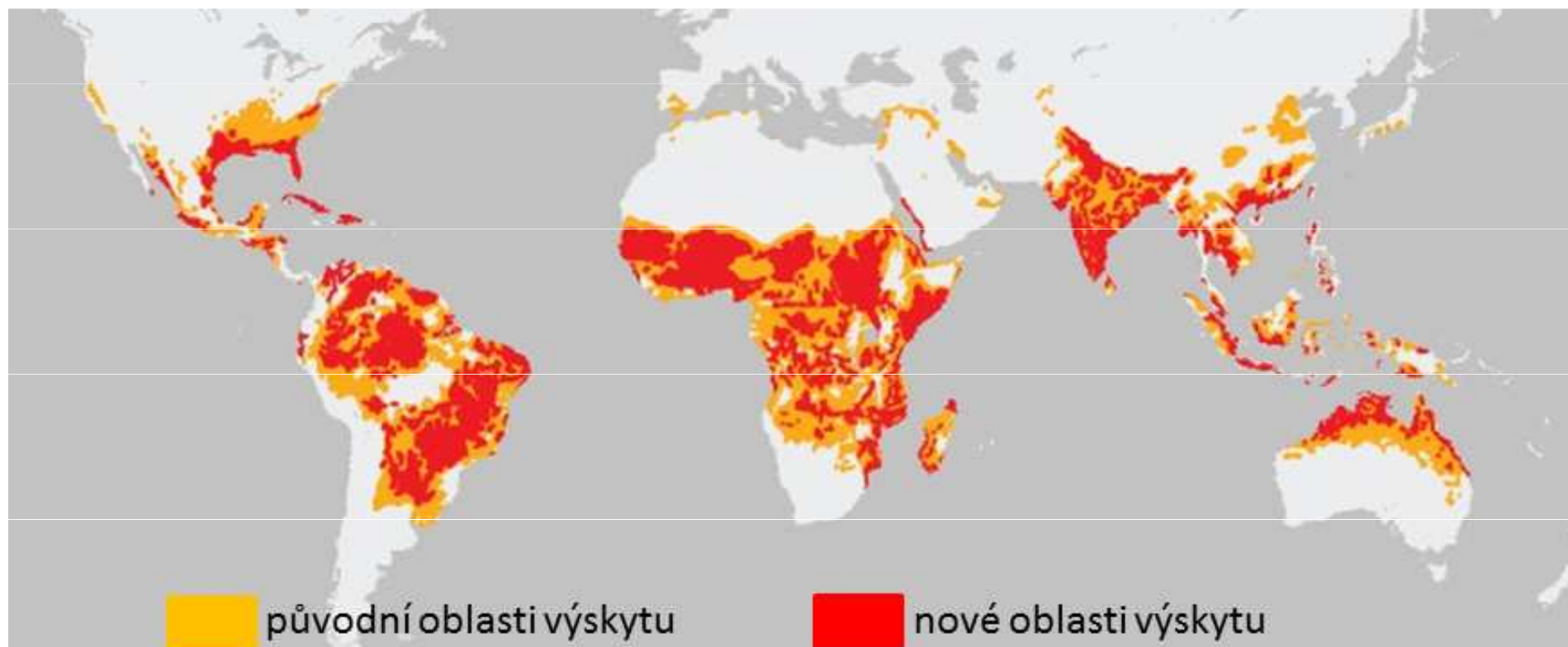
Rozšiřování přirozeného prostředí výskytu komára *Aedes aegypti*



***Ae. aegypti* – přenašeč viru horečky Dengue - horečka dengue**

- Incidence v posledních letech celosvětově dramaticky stoupá
- 3,9 miliardy světové populace žije v endemických oblastech (tzn. v oblastech, které jsou přirozeným životním prostředím pro přenašeče – komára *Ae. aegypti*)
- **HD 390 milionů onemocnění/rok**
- Při rozšíření viru žluté zimnice na asijský kontinent by incidence žluté zimnice mohla být podobná, jako je incidence horečky dengue.

Rozšiřování přirozeného prostředí výskytu komára *Aedes aegypti*



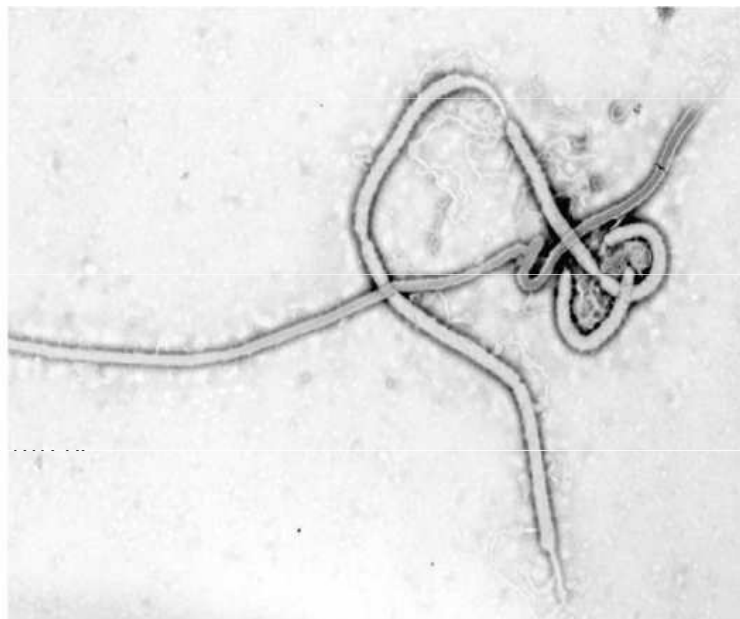
- **V důsledku současných epidemiologických změn** - vypuknutí epidemie žluté zimnice by se mohlo stát mimořádnou situací celosvětového významu s obrovským zdravotním, sociálním i ekonomickým dopadem...
- WHO a dalších zainteresovaných instituce a orgány - pozornost a velké finanční prostředky k zajištění vakcinačních programů v endemických oblastech Afriky, jižní Ameriky a Karibiku.

ebola

Změna epidemiologických souvislostí

- Kromě změny přirozených ekosystémů a nepříznivých důsledků řady dalších lidských činností, zvyšují riziko šíření závažných nemocí také
- **válečné konflikty a velmi nestabilní politická situace** v některých oblastech.
- Právě místní válečný konflikt významnou měrou přispěl k nebývalému rozšíření a stále pokračující největší epidemii VHH ebola v DRK, kde je poprvé v historii aplikována **živá vakcína**.

Virová hemoragická horečka ebola

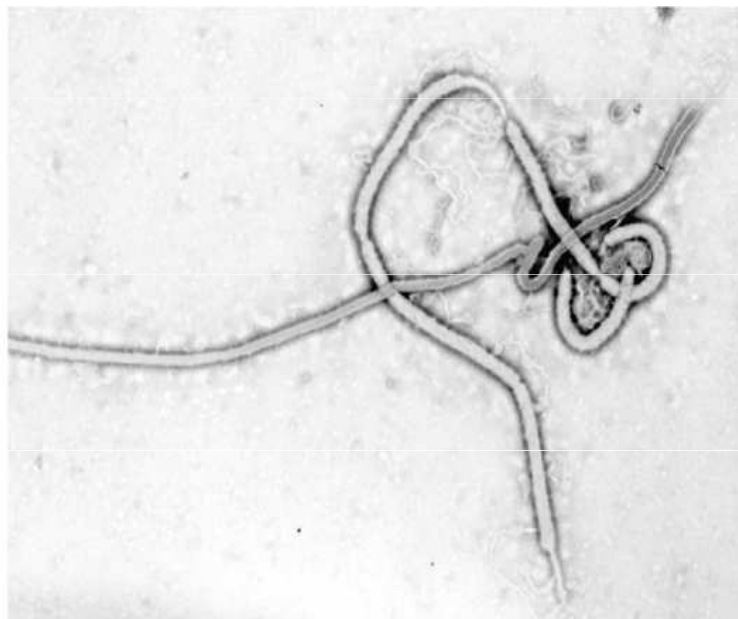


Center for Disease Control
Viral Pathology Branch
Atlanta, Georgia 30333
Negative No. 15917
Specimen Marburg '76
Preparation _____
Magnification 49200
Date 10/13, 1976
Source: Fred Murphy

Virus HH ebola - čeleď *Filoviridae*

1. **Zaire ebola virus** (nejnebezpečnější, mortalita 60-100%)
2. **Sudan ebola virus**
3. **Tai Forest ebola virus** (dříve Cote d'Ivoire ebola virus – původně na západě Afriky)
4. **Bundibugyo ebola virus**
5. **Reston ebola virus** (není patogenní pro člověka, ale pro nehumánní primáty, kteří jsou patrně vnímavější než člověk)
6. **Bombali ebola virus** – nově izolován u dvou druhů malých netopýrů, které žijí napříč Afrikou v blízkosti lidských obydlí (zatím není jasné, zda může infikovat člověka)

Virová hemoragická horečka ebola

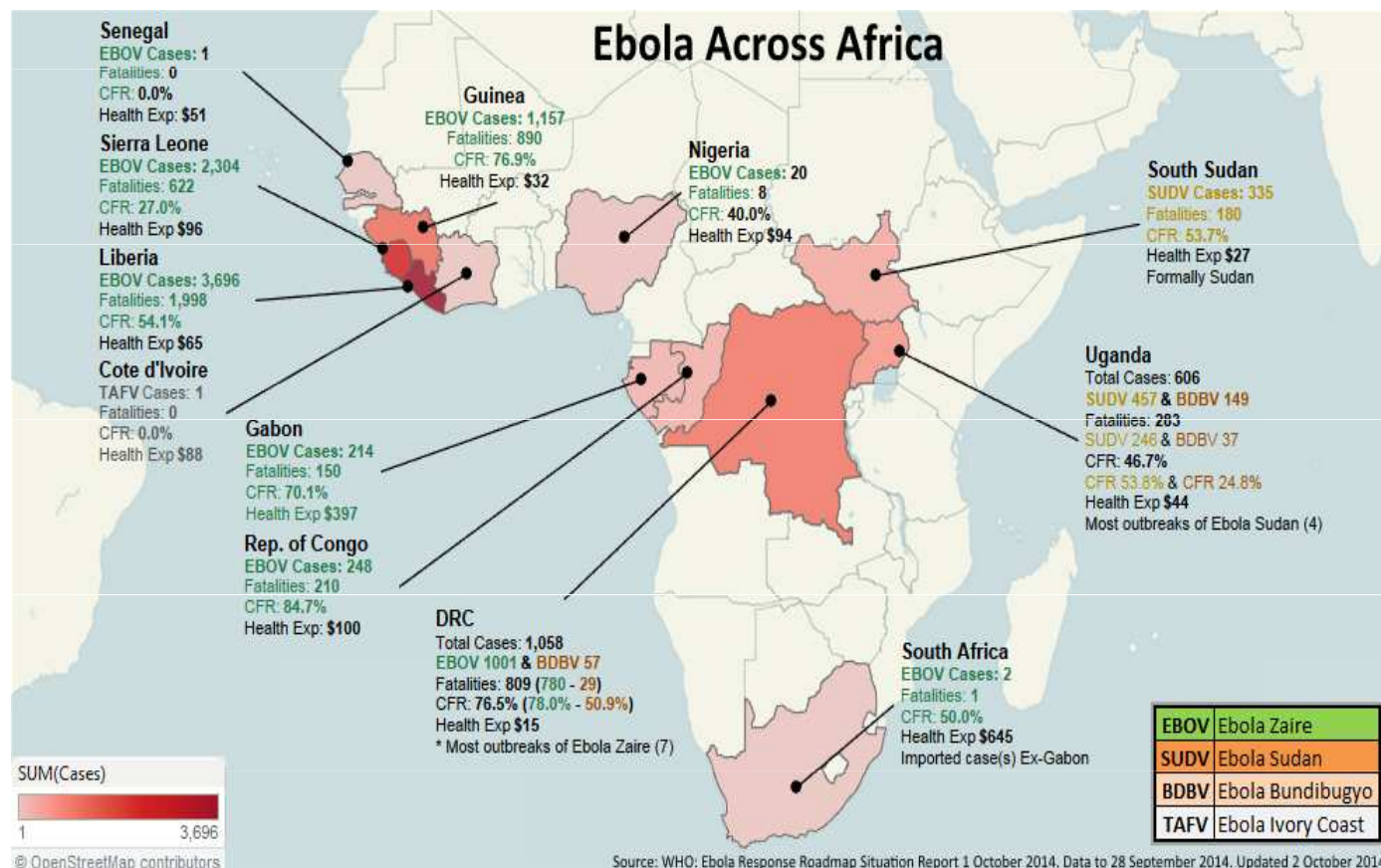


Center for Disease Control
Viral Pathology Branch
Atlanta, Georgia 30333
Negative No. 15917
Specimen Marburg '76
Preparation _____
Magnification 49200
Date 10/13, 1976
Source: Fred Murphy

První elektronové mikrofotografie viru Ebola - 13. 10. 1976 CDC

- Virus HH ebola - **nejvirulentnější dosud známý patogen**
 - Virus identifikován Dr. Fredem Murphym
 - Přírodní rezervoáry viru v Africe nejsou stále zcela objasněny (zřejmě některé druhy netopýrů)
 - Dlouho stabilní při pokojové teplotě, v krvi či vodě přežívá několik dnů
 - Virus je citlivý na vysoké teploty, UV světlo, γ záření

Virová hemoragická horečka ebola



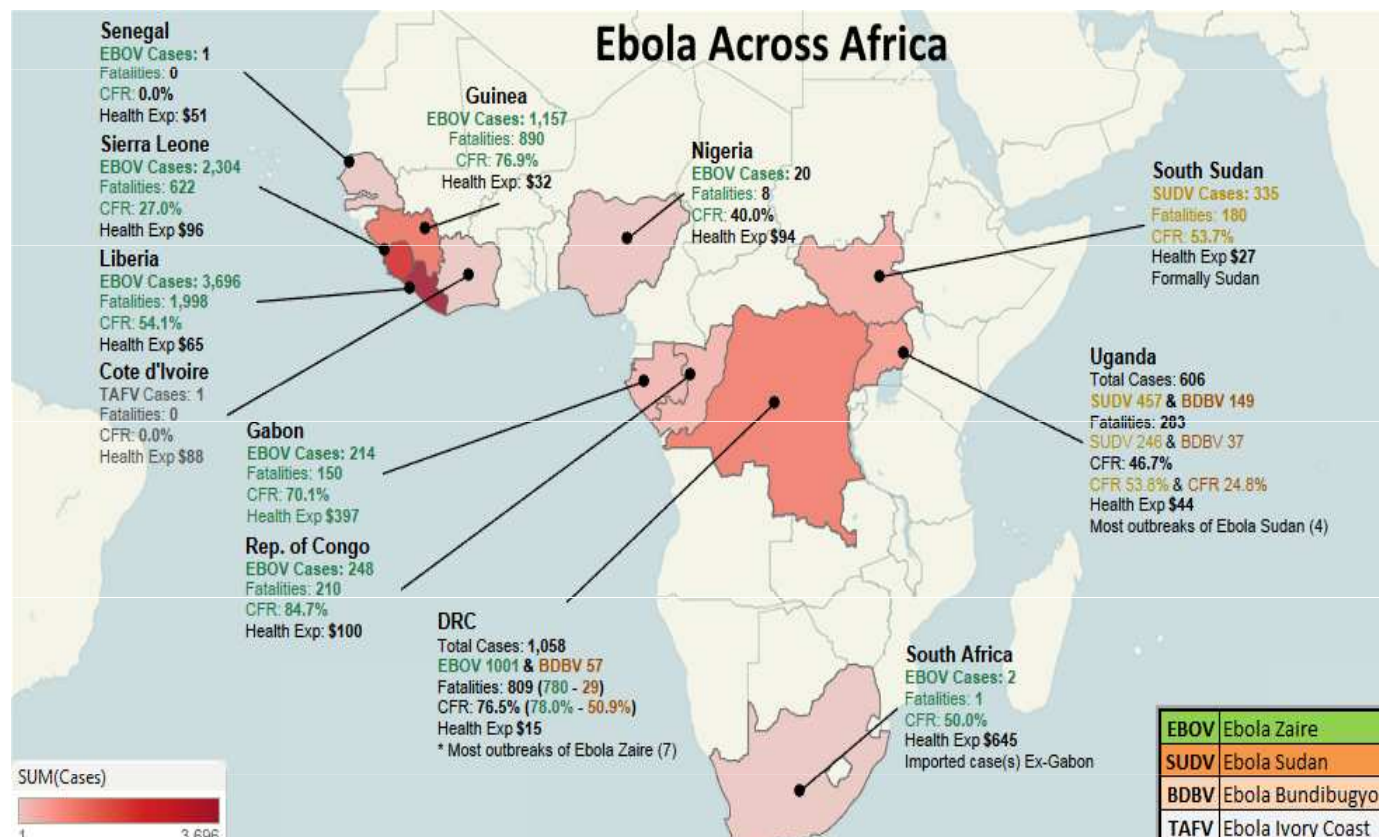
Od r. 1976

- bylo popsáno několik epidemií v relativně odlehlých a izolovaných oblastech malých vesnic, s nízkou hustotou obyvatelstva, poblíž tropických deštných pralesů a nákaza byla postupně zvládnuta a zastavena

R. 2013-2016

- Dosud největší epidemie proběhla v Guinei, Libérii, Siera Leone (Zaire ebola virus)
- 28616 laboratorně potvrzeno konfirmovaných případů, se 40% mortalitou.

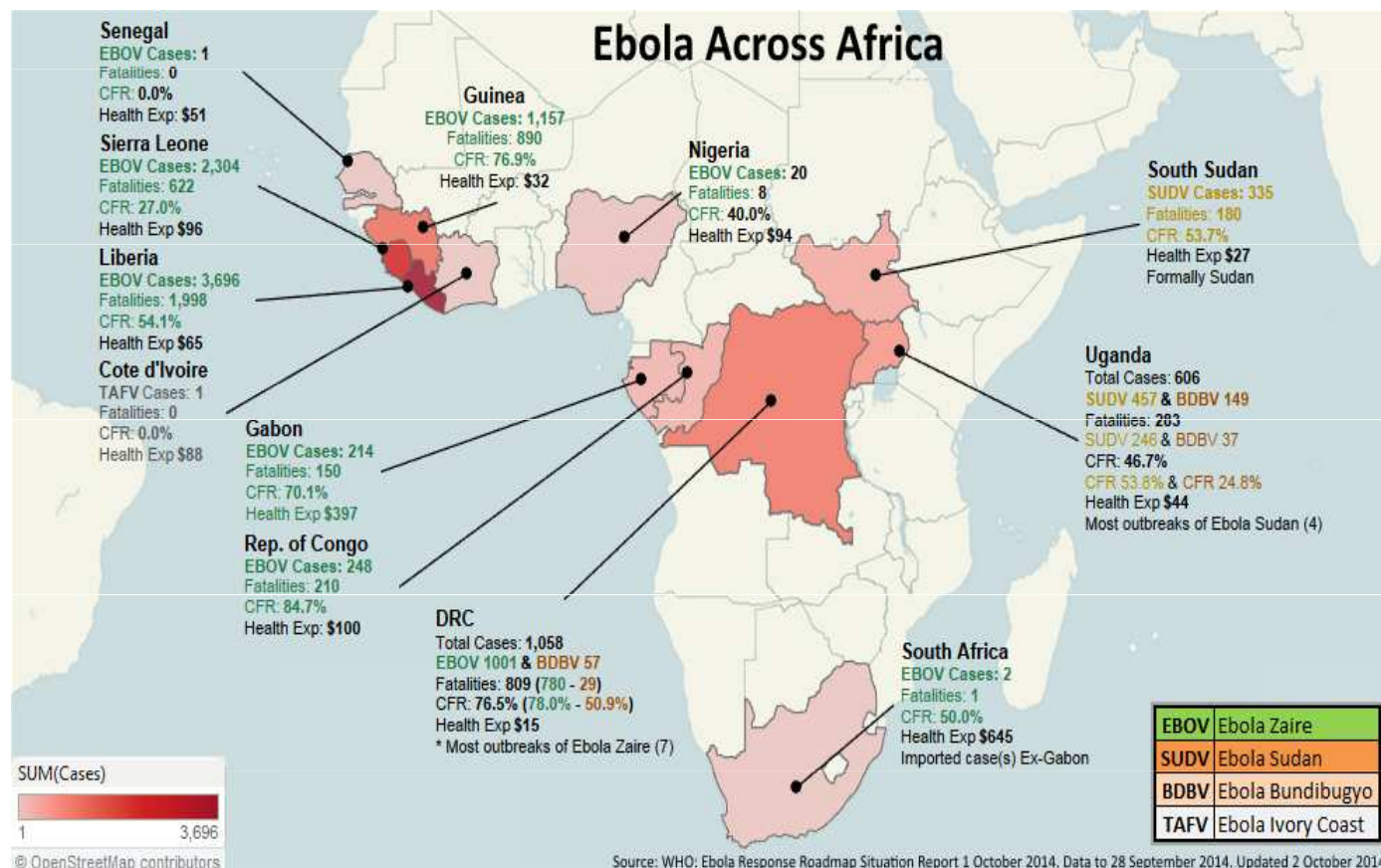
Virová hemoragická horečka ebola



Od r. 2018-současnost

- 10. epidemie eboly v Demokratické republice Kongo, 2. největší epidemie eboly v historii
- Četnost epidemií v DRK se zvyšuje (důsledek lidské činnosti)
- Vysoce nebezpečný kmen EBOV-Zaire s vysokou mortalitou 60-90 %
- k 26.11.2019 laboratorně potvrzeno 3296 případů, zemřelo 2196. Mortalita 67%.
- Nozokomiální nákaza – 162 zdravotnických pracovníků

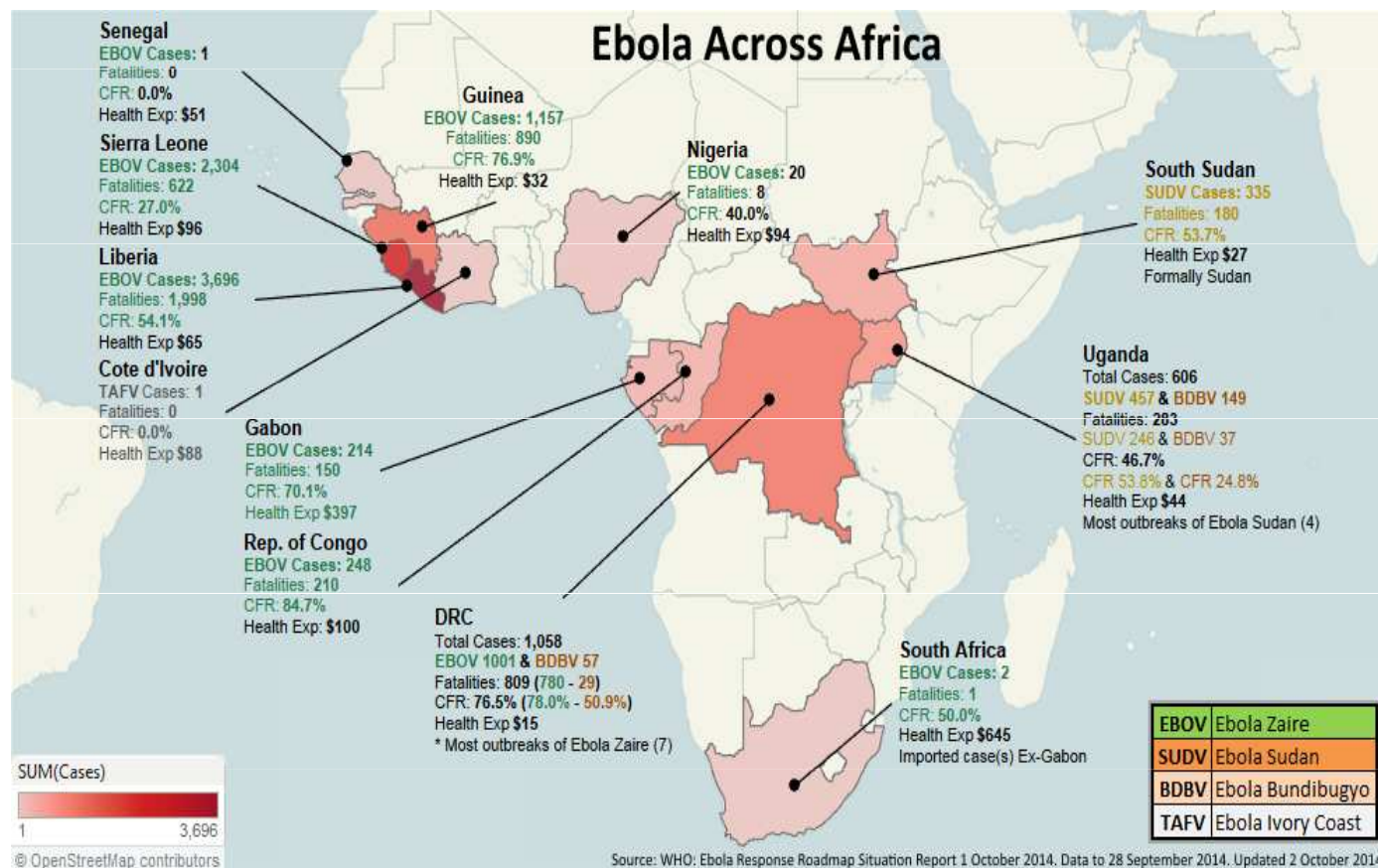
Virová hemoragická horečka ebola



Epidemie v aktivní válečné zóně

- kde operují vysoce militantní skupiny, brání práci zdrav. týmům, které ohrožují na životech...
- asi 1 milion obyvatelstva kontinuálně na útěku, nedůvěřují autoritám, úřadům a pomoci ze zahraničí...
- Onemocnění zavlečeno do oblastí s hustým osídlením a větších městských aglomerací s několika miliony obyvatel

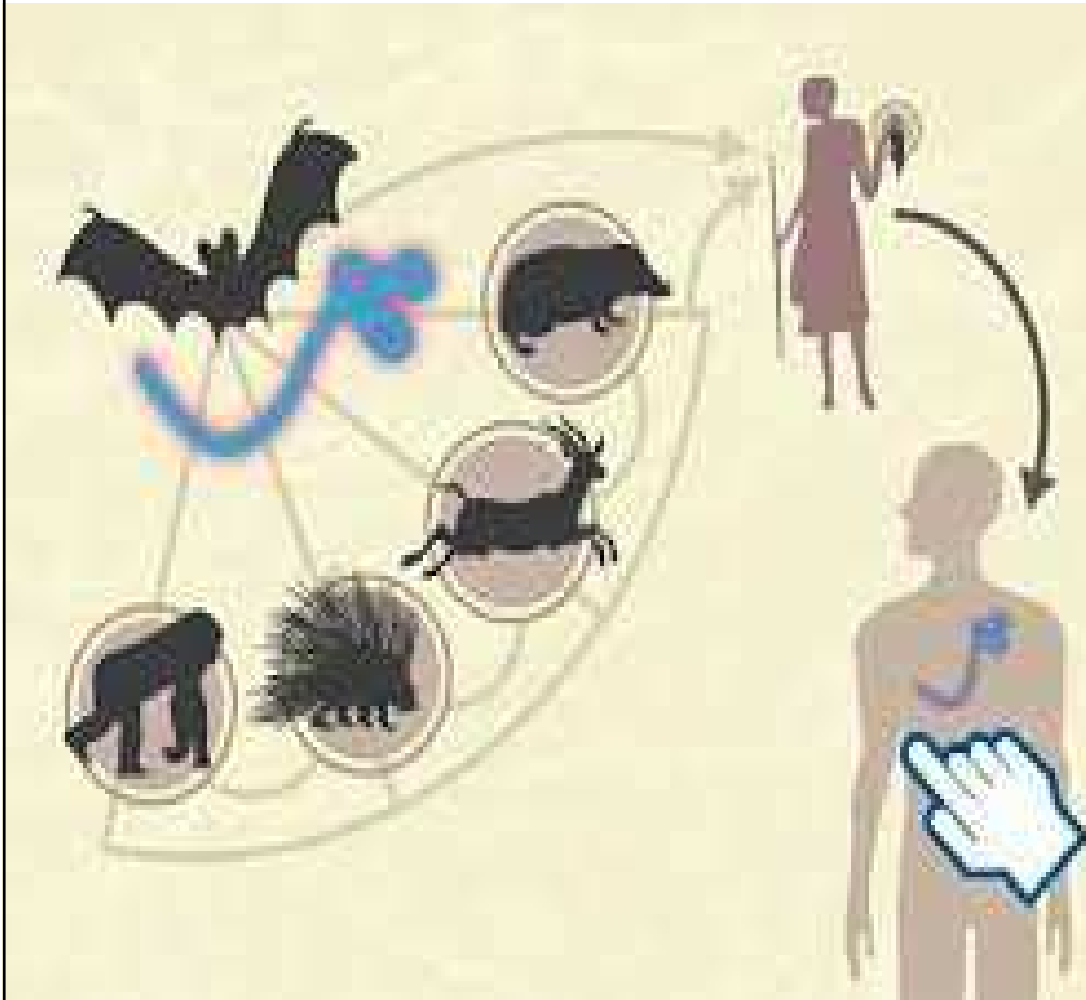
Virová hemoragická horečka ebola



Nestabilní bezpečnostní situace

- Humanitární krize
- odmítání části nemocných přijem do léčebných center, odmítání vakcinace...
- Epidemie stále pokračuje

Přenos infekce



Rezervoár onemocnění

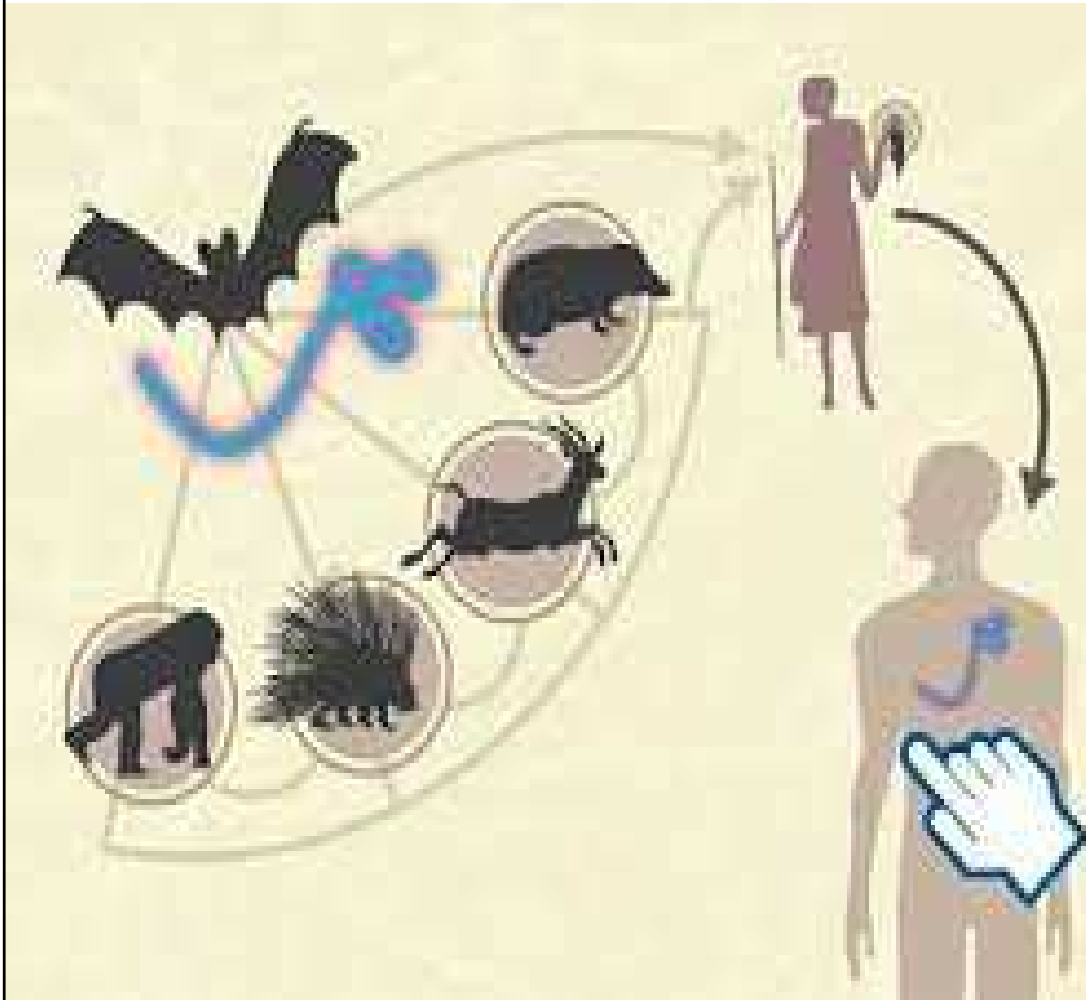
- Přirozený hostitel není přesně znám (netopýr, opice, antilopy, dikobraz...)

Přenos

- **Přímým kontaktem** s krví, sekrety, orgány a tělesnými tekutinami infikovaných zvířat a lidí (pohřební rituály v afrických zemích)
- **Nepřímým kontaktem** s kontaminovanými předměty – ložní prádlo, oblečení, injekční jehly...
- Viry – pantropické
 - V krvi a ve tkáních je vysoký titr viru (virémie)
- Zdravotničtí pracovníci – vysoké riziko nákazy!!!

Přenos vzdušnou cestou není prokázán

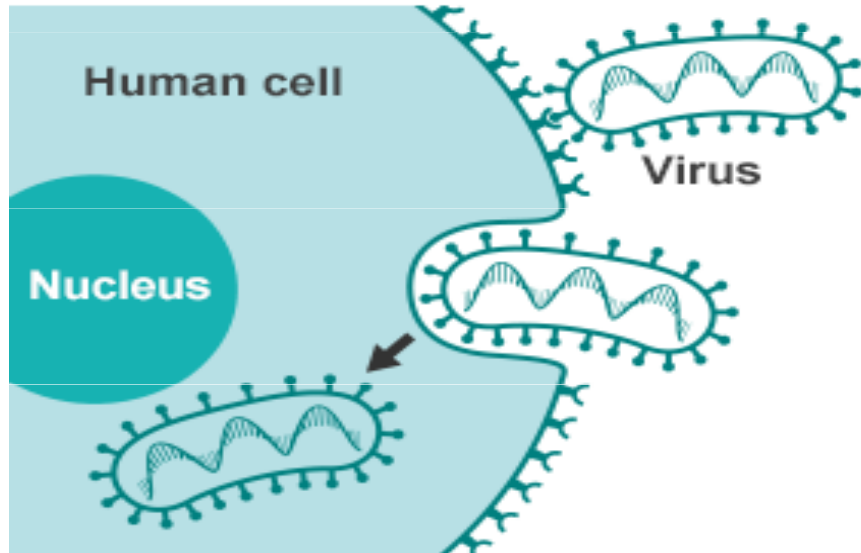
Bush meat



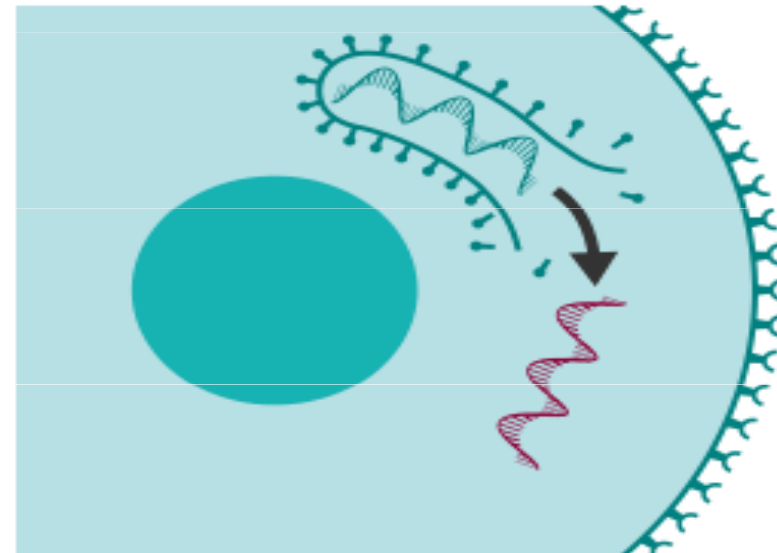
Konzumace masa divokých zvířat

- Relat. snadný zdroj obživy
- Zdroj nákazy - nedostatečně tepelně upravené maso infikovaného zvířete (syrové, sušené)
- Infikované zvíře - orgány, různé tělesné tekutiny (netopýří polévka, grilovaný netopýr, opečené maso opic...)
- V oblasti DRK - uloveno >6 mil tun masa divoké zvěře/rok
 - Asi 90 000 kg masa ročně těchto divokých zvířat ilegálně dopraveno a prodáno v USA
- Riziko šíření infekce

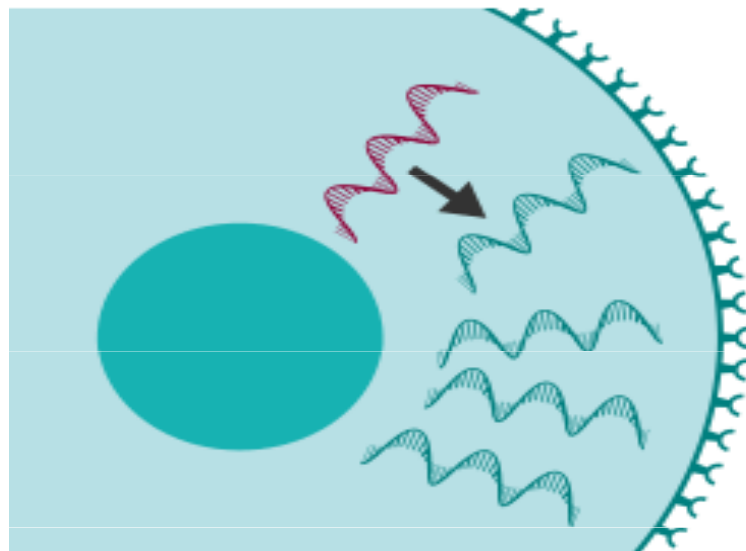
How Ebola virus spreads



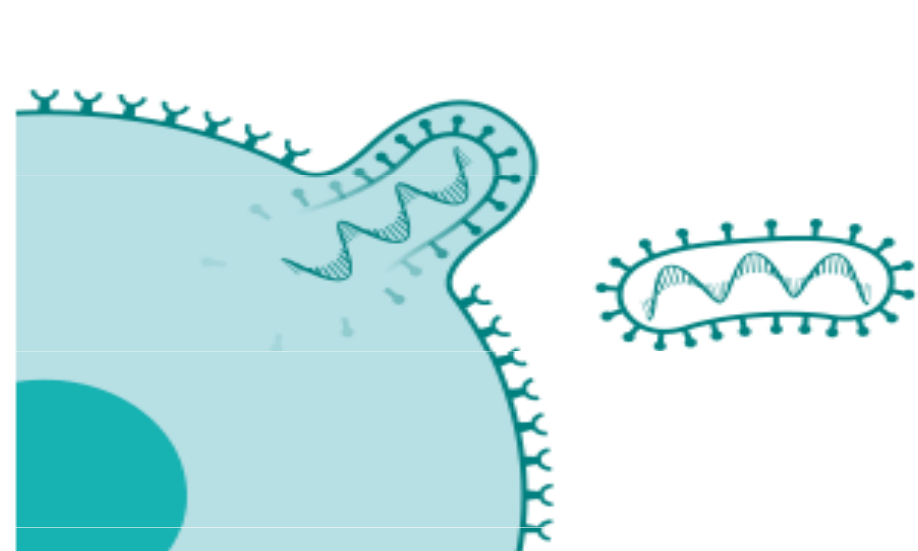
1 Ebola virus fuses with cells lining respiratory tract, eyes or body cavities



2 The virus's genetic contents are released into the cell

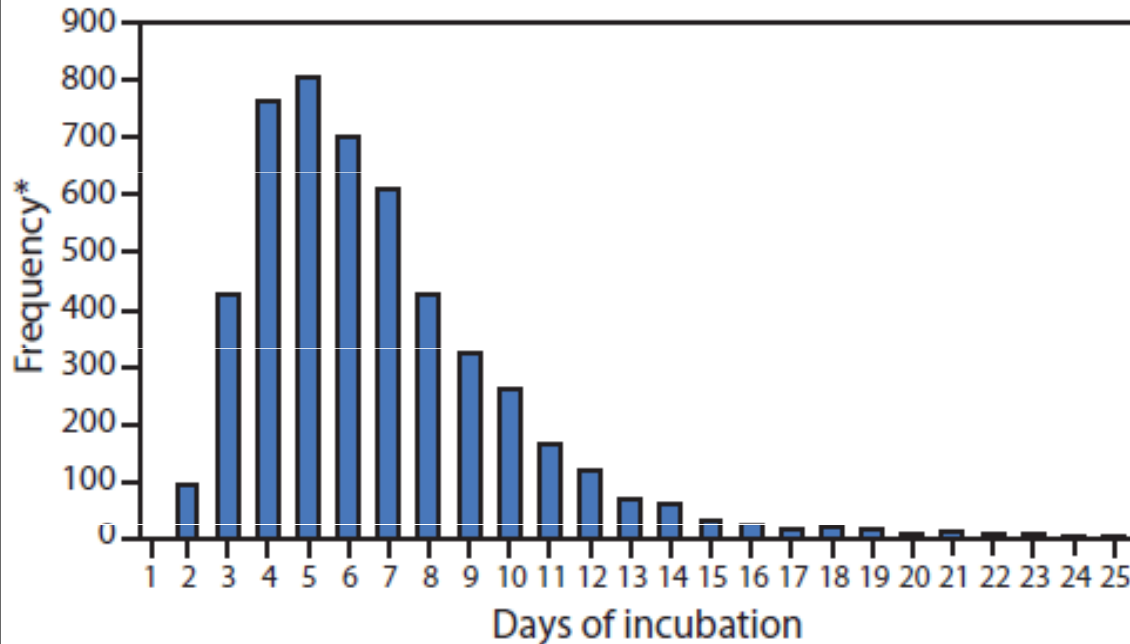


3 This genetic material takes over cell machinery to replicate itself



4 New copies of the virus are produced and released back into system

Klinická symptomatologie

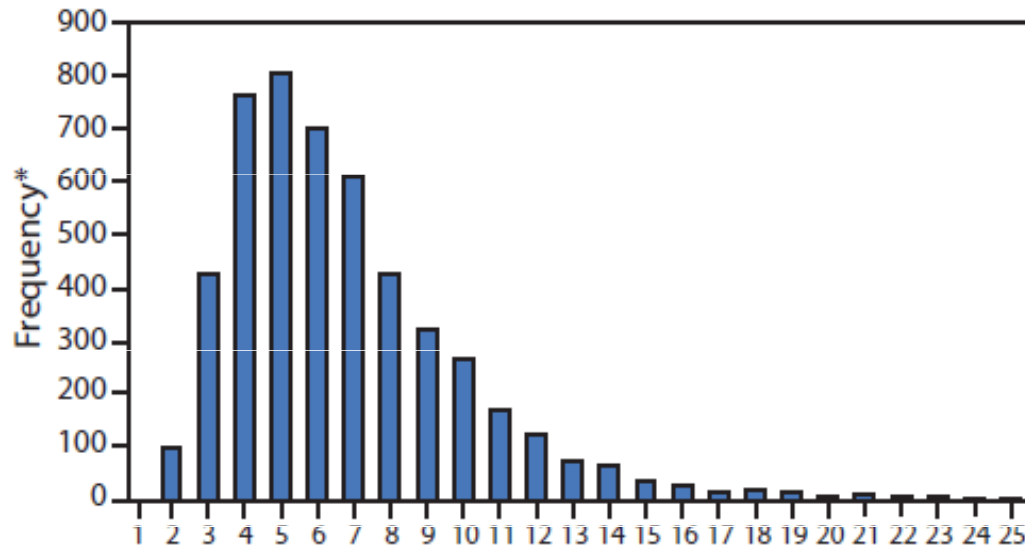


Inkubace

- 3-10 dnů, max. 3 týdny
- Delší inkubace ztěžuje vyhledávání kontaktů, zvyšuje riziko šíření infekce

- Primárně napadají retikuloendotelový systém
- Po prodromální fázi
- Náhlé rychlé vzplanutí vysoké horečky
- Prudké Bolesti hlavy, kloubů a svalů
- bolesti v krku, kašel , bolesti břicha
- Nausea, zvracení

Klinická symptomatologie



- 5.-7. den exantém, petechie, krvácení (\uparrow propustnost kapilár) na sliznicích a kůži
- Masivní krvácivé projevy do vnitřních orgánů, kůže, sliznic, hemateméza, průjem - meléna
- Selhání ledvin a jater, DIC
- 6.-16. den delirium, koma
- Smrt 60-100 %
- 100% mortalita gravidních

U přeživších v rekonvalescenci

- Unilaterální ztráta vizu dočasná nebo trvalá

Ebola - diagnostika

- **„OraQuick Ebola rapid Antigen Test“**
 - Rychlý diagnostický test – schválen 10/2019 FDA
 - Umožní rychlou izolaci a rychlé zahájení léčby – mimořádně významné z epidemiologického hlediska
- **Sérologie** - ELISA - průkaz protilátek a antigenu
 - IgM (↑ titr v akutní fázi, ↓ ve fázi rekonvalescence)
 - Protilátky IgG v pozdějších stadiích nemoci
- **PCR** - detekce virového genomu (RNA) v krvi nebo tkáních
- **Izolace viru** - kultivace virů na vero buňkách
- **EM**
- **Biopsie kůže** - detekce virů z biopsie kůže

Pozitivní nález musí potvrdit **certifikovaná laboratoř WHO nebo CDC.**

BSL (Bio-safety Level) 4

- Z hlediska bezpečnosti práce patří agens VHH do skupiny patogenů č.4
- Pracovat s agens lze pouze v laboratořích s nejvyšším stupněm biologického zabezpečení, tzn. v laboratořích se stupněm BSL (Bio-safety Level) 4.

Ebola - léčba

Specifická léčba není (ribavirin nemá efekt)

- Studie se 4 experimentálními látkami
- Specifické protilátky vyléčených nemocných (preparát REGN-EB3, výrobce Regeneron Pharmaceuticals Inc.) – zaznamenán pokles mortality na 34 % ve srovnání se skupinou bez léčby)
- Hydratace, Převody krve a trombocytů
- Komplexní intenzivní péče – oxygenace, UPV, CVT, HD
- Imunní plazma

Protiepidemická opatření

- Přísná izolace nemocných
- Dodržování bariérového režimu při ošetřování nemocných
- Striktní používání sterilních jehel a stříkaček
- Omezení manipulace s mrtvými těly nemocných
- Dezinfekce sekretů, tělesných tekutin, plošná dezinfekce...

10. epidemie DRK - vakcinace



- 8.8.2018 poprvé zahájena **aktivní vakcinace** proti ebole
- **živou vakcínou rVSV-ZEBOV-GP** v rámci testovacího protokolu
- Vakcína obsahuje živé viry vesikulární stomatitidy (VSV), geneticky upraveny tak, že exprimují glykoprotein z ebolaviru Zair, což vyvolá imunitní reakci proti bílkovině obsažené ve viru.
- Později, když je očkovaná osoba vystavena skutečnému viru, její imunitní systém v něm obsaženou bílkovinu rozpozná a je již připraven virus inaktivovat a danou osobu tak chránit před virovým onemocněním ebola.

Špliňo M, Chlíbek R. Průběh desáté epidemie eboly – Demokratická republika Kongo, 2018/2019. Vakcinologie 2019;13(2):80-85. Špliňo M, Chlíbek R. Průběh desáté epidemie eboly – Demokratická republika Kongo, 2018/2019. Vakcinologie 2019;13(4):178-180.

Boštíková V. očkování proti virové hemoragické horečce Ebola experimentální vakcínou rVSDG-ZEBOV-GP v Demokratické republice Kongo. Vakcinologie 2019;3:106-109.

<http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ervebo>; <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/ervebo>

10. epidemie DRK - vakcinace



- Účinnost vakcíny 95,8 – 98,5 %.
- Pod názvem **ERVEBO** (MSD) **19.12.2019** schválena FDA pro prevenci infekce virem ebola-Zaire, schválena EMA
 - Vakcinace 2 dávkami
 - Tvorba neutralizačních protilátek – přetrvávají nejméně 1 rok
 - Z hlediska vedlejších a nežádoucích účinků zcela srovnatelná s jinými vakcínami
- Podle protokolu i pro těhotné (mortalita matky i plodu 100%) a děti >1 rok
- Od začátku očkování bylo vakcinováno 258 674 lidí 21.12.2019

Špliňo M, Chlíbaek R. Průběh desáté epidemie eboly – Demokratická republika Kongo, 2018/2019. Vakcinologie 2019;13(2):80-85. Boštíková V. očkování proti virové hemoragické horečce Ebola experimentální vakcínou rVSVDG-ZEBOV-GP v Dekokratické republice Kongo. Vakcinologie 2019;3:106-109. Špliňo M, Chlíbaek R. Průběh desáté epidemie eboly – Demokratická republika Kongo, 2018/2019. Vakcinologie 2019;13(4):178-180.

<http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ervebo>; <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/ervebo>;

<https://promedmail.org/promed-post/?id=20191226.6858941>

10. epidemie DRK - vakcinace



Prstencová očkovací strategie

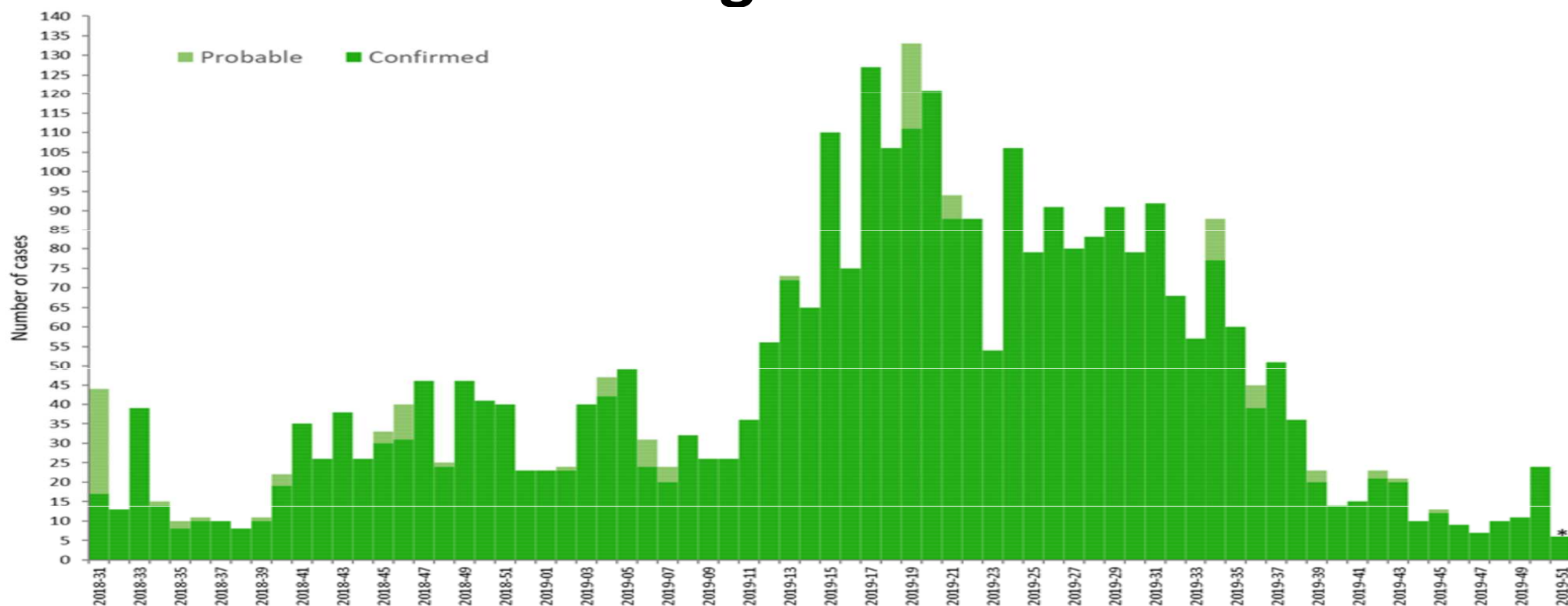
(nikoli plošně)

- Očkování diagnostikovaných a laboratorně potvrzených pacientů
- Vyhledání a očkování jejich kontaktů a kontaktů těchto primárních kontaktů (často rodinné příslušníky)
- Jeden prstenec 120-150 osob
- Podle CDC každý nakažený infikuje další 2-4 osoby

Zahájena vakcinace druhou experimentální vakcínou MVA-BN-Filo (Johnson&Johnson)

- 2 dávky
- Prokázána vysoká účinnost, bezpečnost a imunogenita u lidí i u primátů

Virová hemoragická horečka ebola



Protektivní efekt vakcíny – jednoznačně průkazný

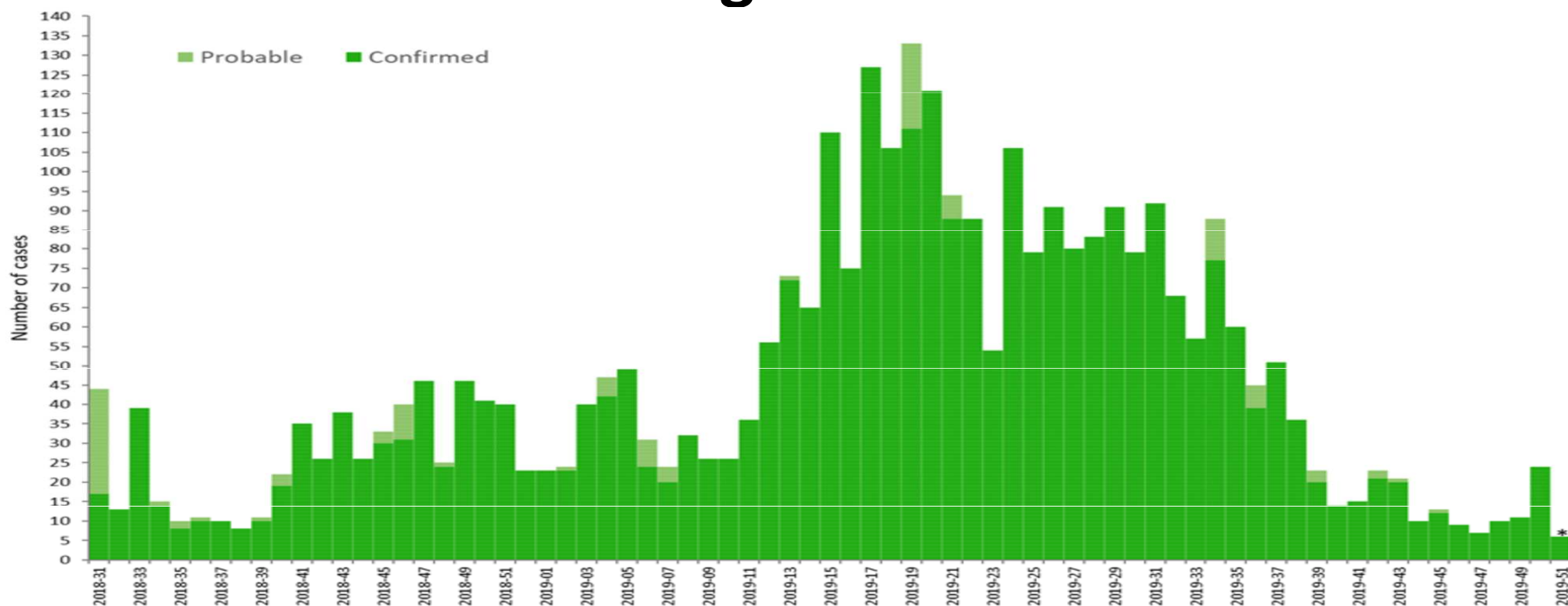
- Nižší incidence nákazy v posledních měsících 2019 (vrchol epidemie duben 2019)

Nezbytná další opatření

- Včasná izolace, karanténizace, včasná vakcinace
- Překonání všeobecné nedůvěry...spolupráce místní komunity se zdravotníky...

Odhad nákladů dle WHO červenec – prosinec 2019 = 287 mil USD

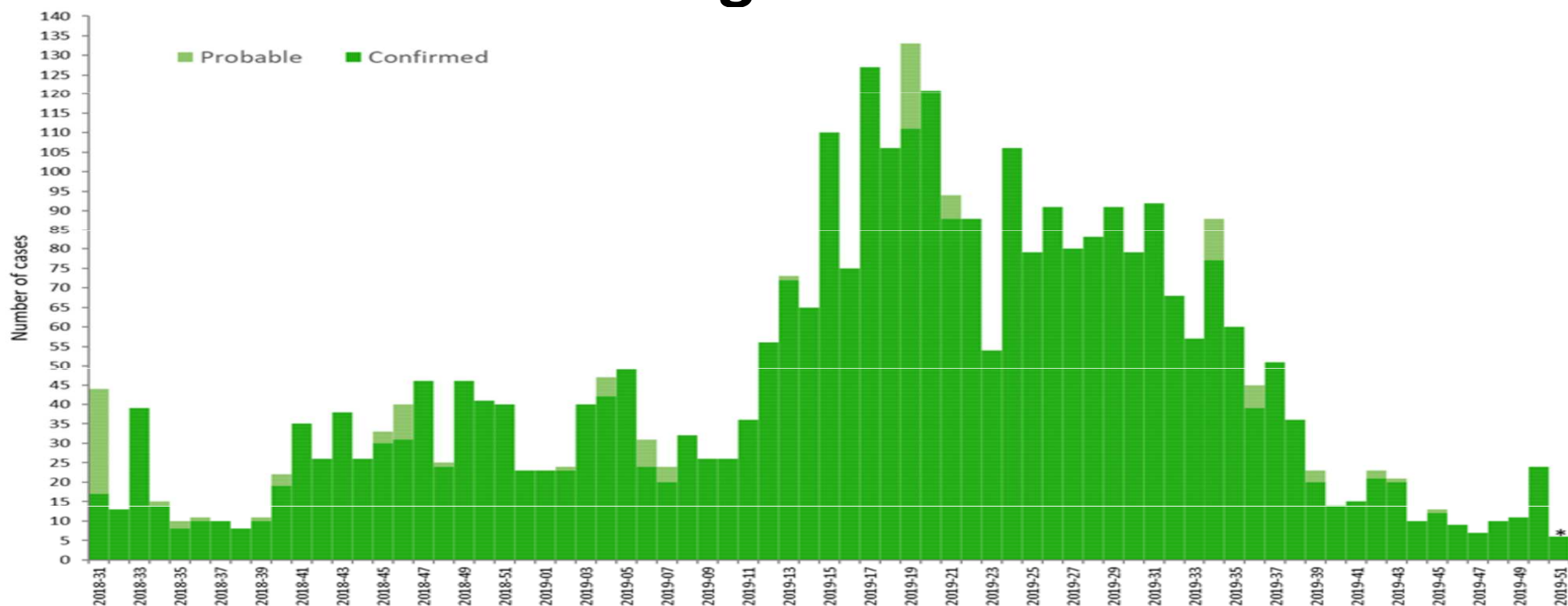
Virová hemoragická horečka ebola



Riziko dalšího šíření

- I přes vakcinaci a nižší incidence nových případů epidemie pokračuje
- do dalších lokalit DRK, riziko pro sousedních země (Ugandy, Rwandy a Jižního Súdánu)
- Nepřehledná válečná situace, pohyby velkých počtů lidí, nelze dohledat všechny kontakty, mnoho jedinců odmítá vakcinaci, relativně dlouhá inkubace...
- Zavlečení infekce na jiný kontinent je t.č. WHO i CDC hodnoceno jako nízké, nicméně nelze vyloučit -

Virová hemoragická horečka ebola



Konec epidemie (kritéria)

- Bude dosaženo v době, kdy po posledním případě v ohnisku uplyne dvojnásobná inkubační doba (tj. 42 dnů)

- **Děkuji Vám za pozornost...**