Horečka dengue

Svatava Snopková

3/2020

Horečka dengue

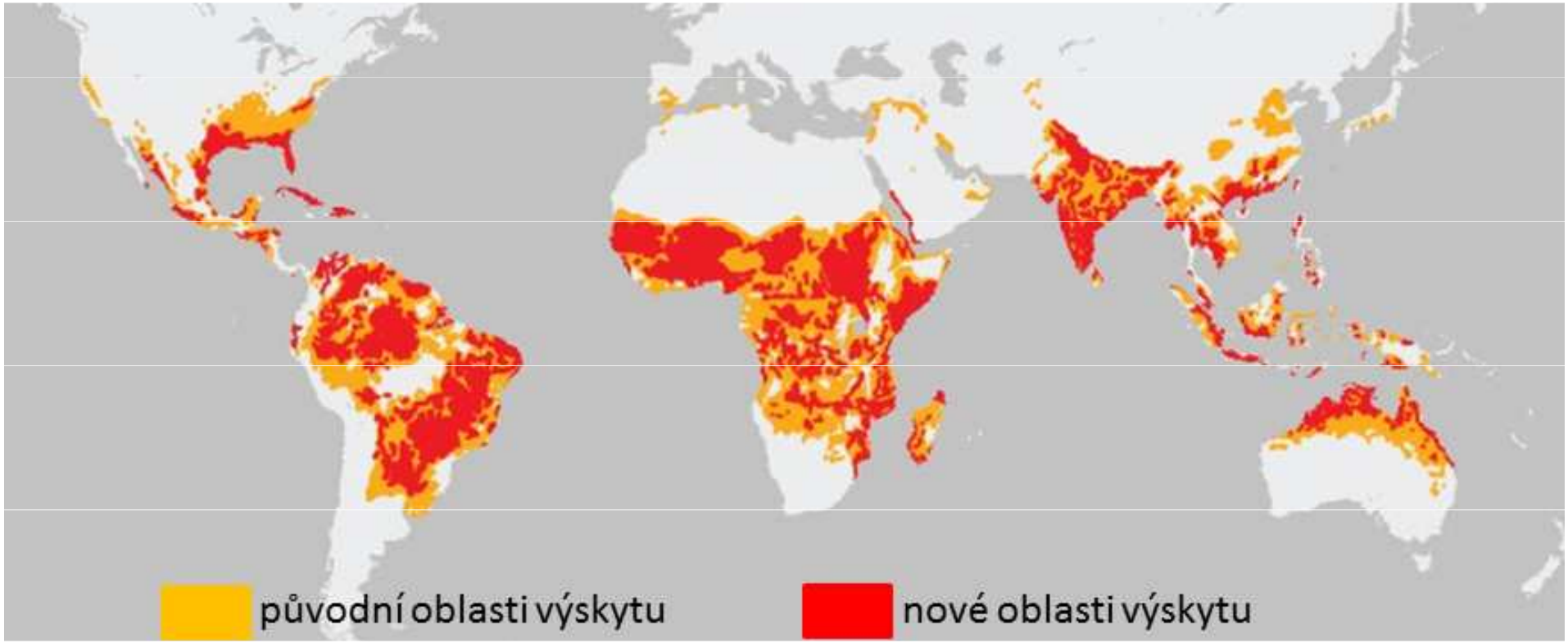
Etiol. Agens:

- **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.

http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue.2018

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

http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue.2018

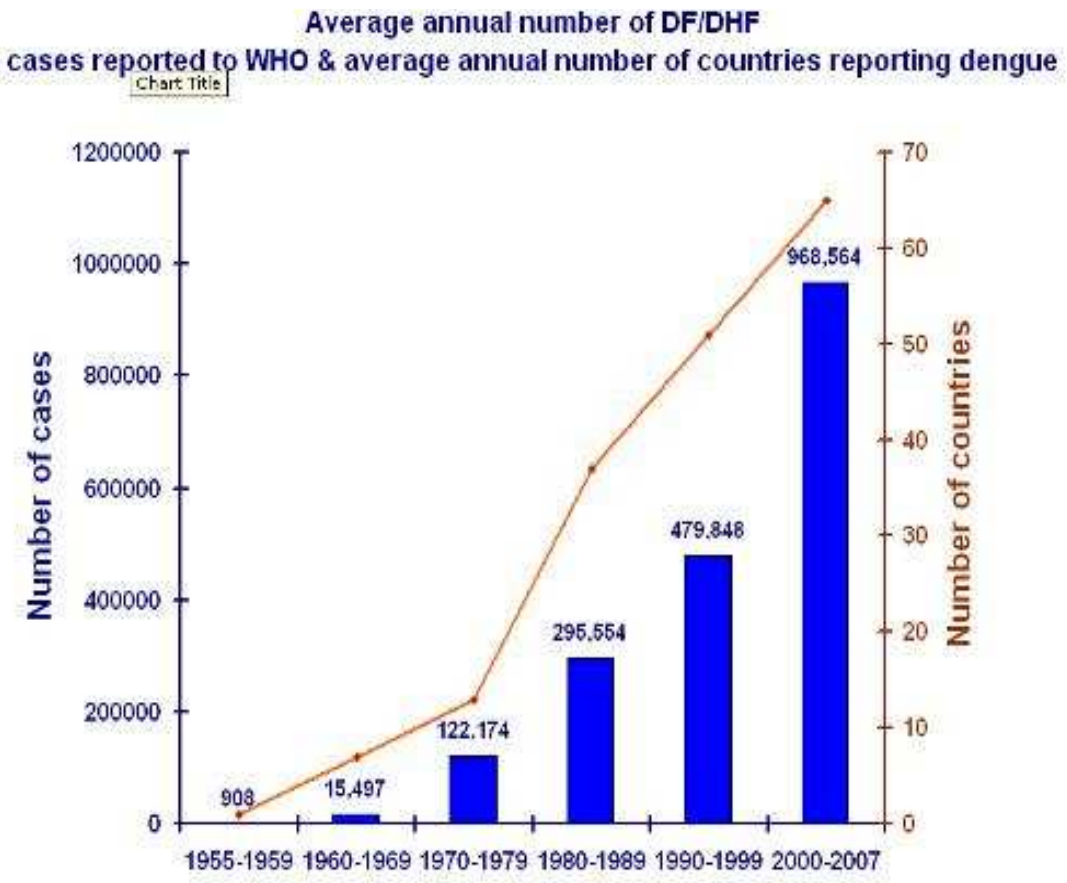
Virus dengue

- 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



- 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

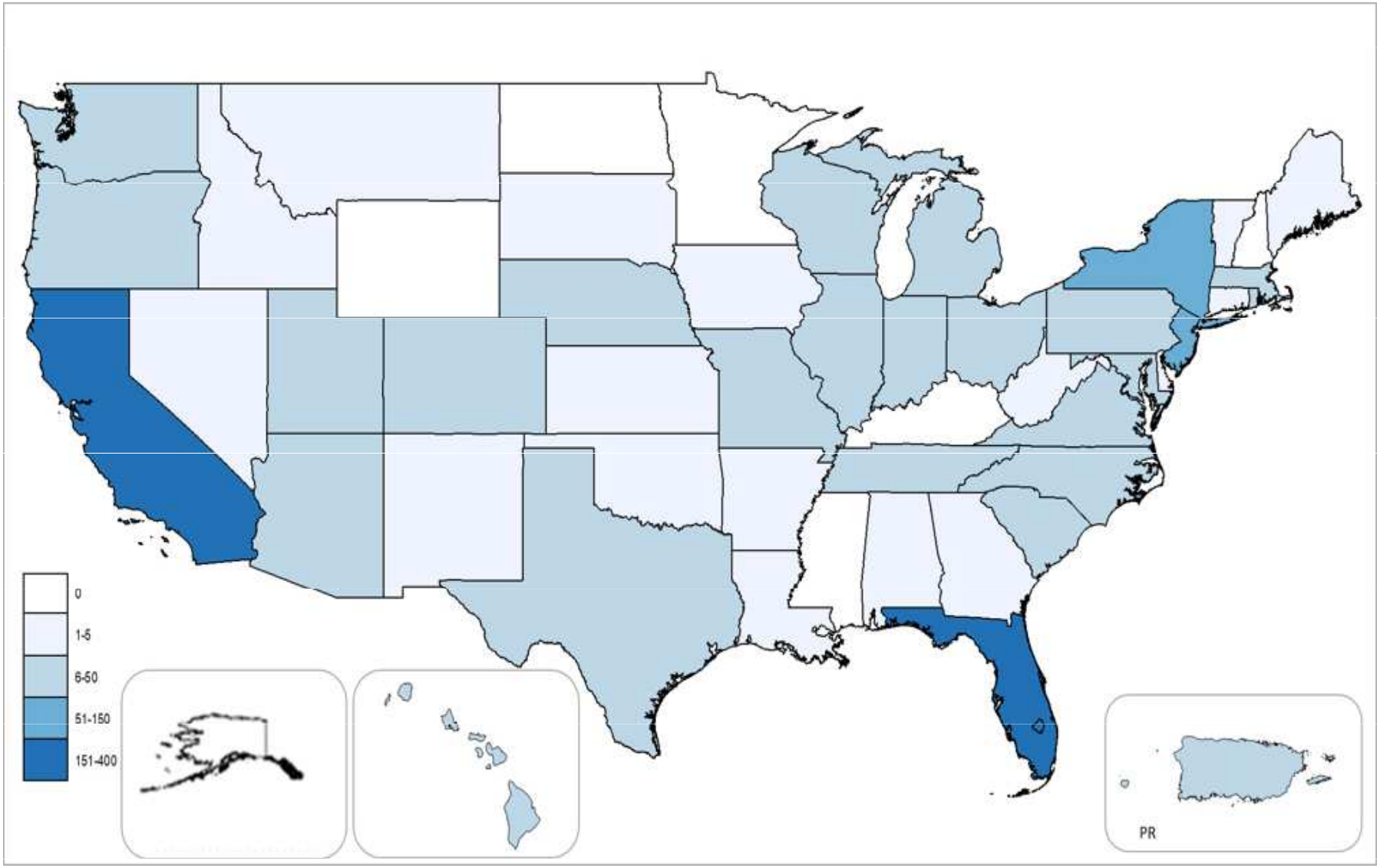
http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue.2018

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)

http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue.2018

Dengue USA 2019



www.cdc.gov/dengue/statistics

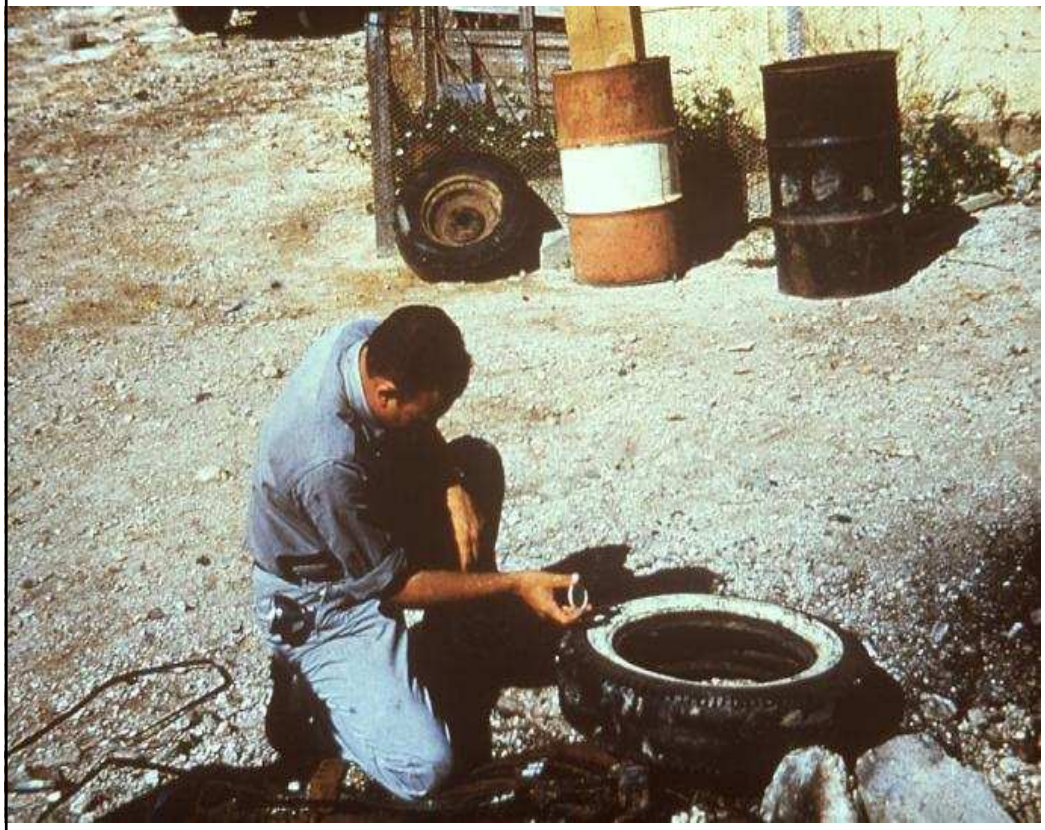
Rozšíření nákazy

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 obydlení)
  - 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**

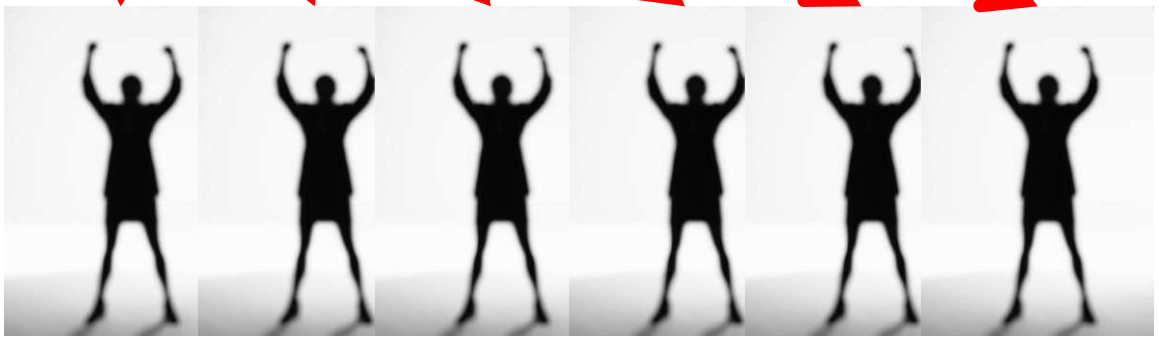
Patofyziologie

- **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

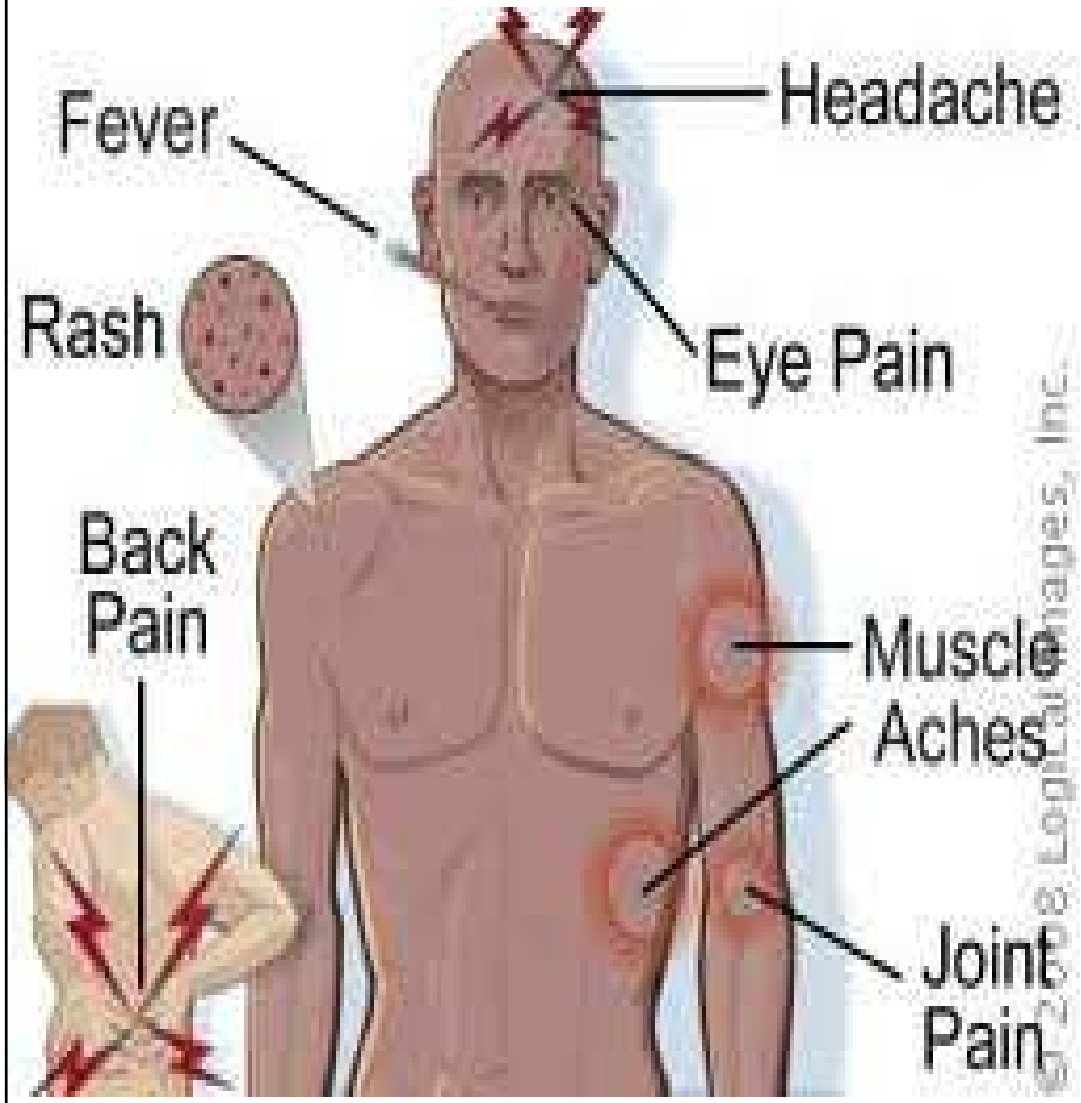
Přenos

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, Nauzea, zvracení
- Flush, rush

- Symptomy ustoupí za 2–7 dnů

Rekonvalescence

- zdlouhavá, celková dekondice, deprese

http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue.2018

Flush

- prvních 24-48 hod
- na obličeji

Makulopapulózní rush

- 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

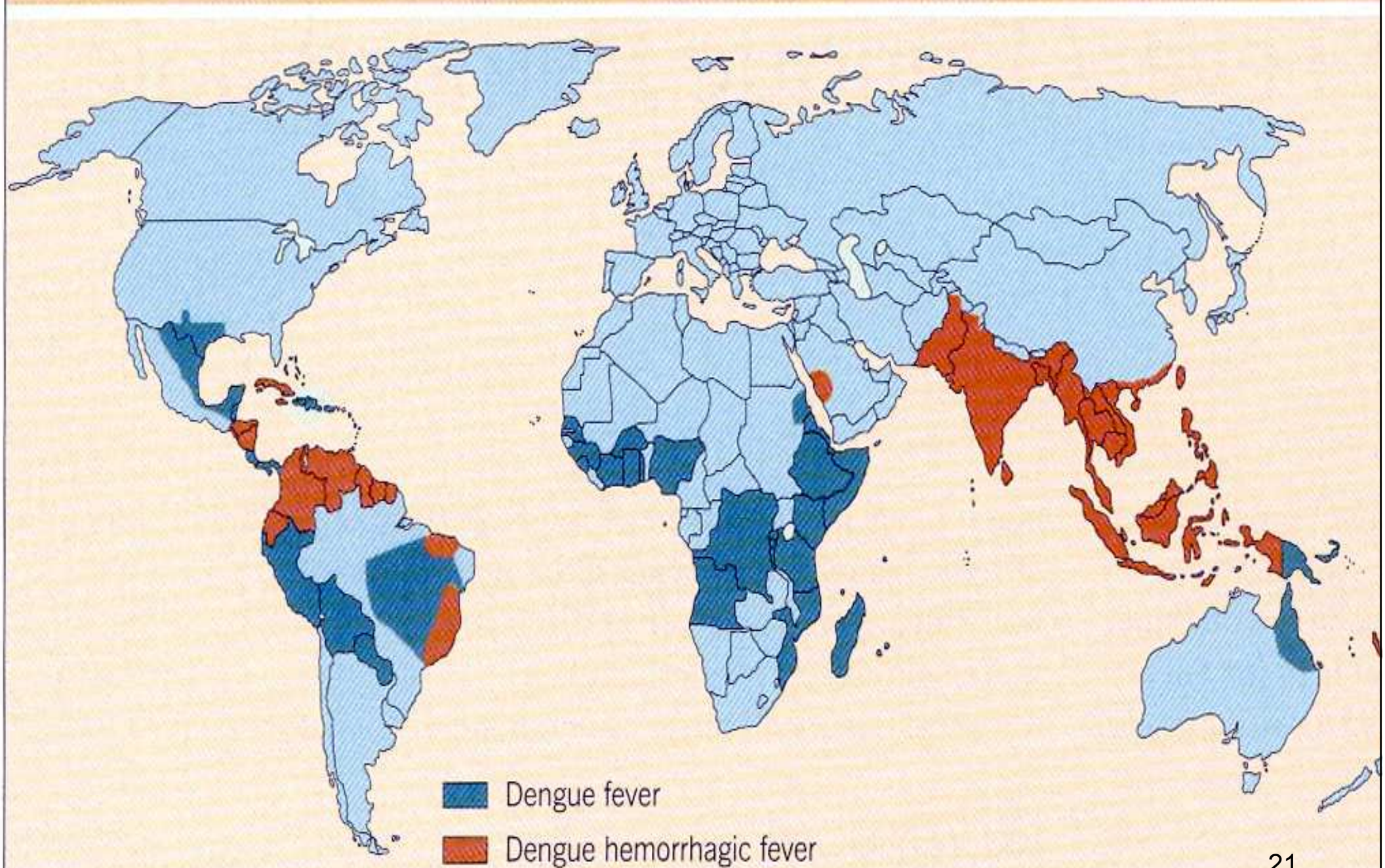
Hemoragická horečka dengue

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%

http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue.2018

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 – hemokoncentrace, pleurální nebo abdominální výpotky, hypoalbuminemie, hypoproteinemie

Kriteria VHH dengue

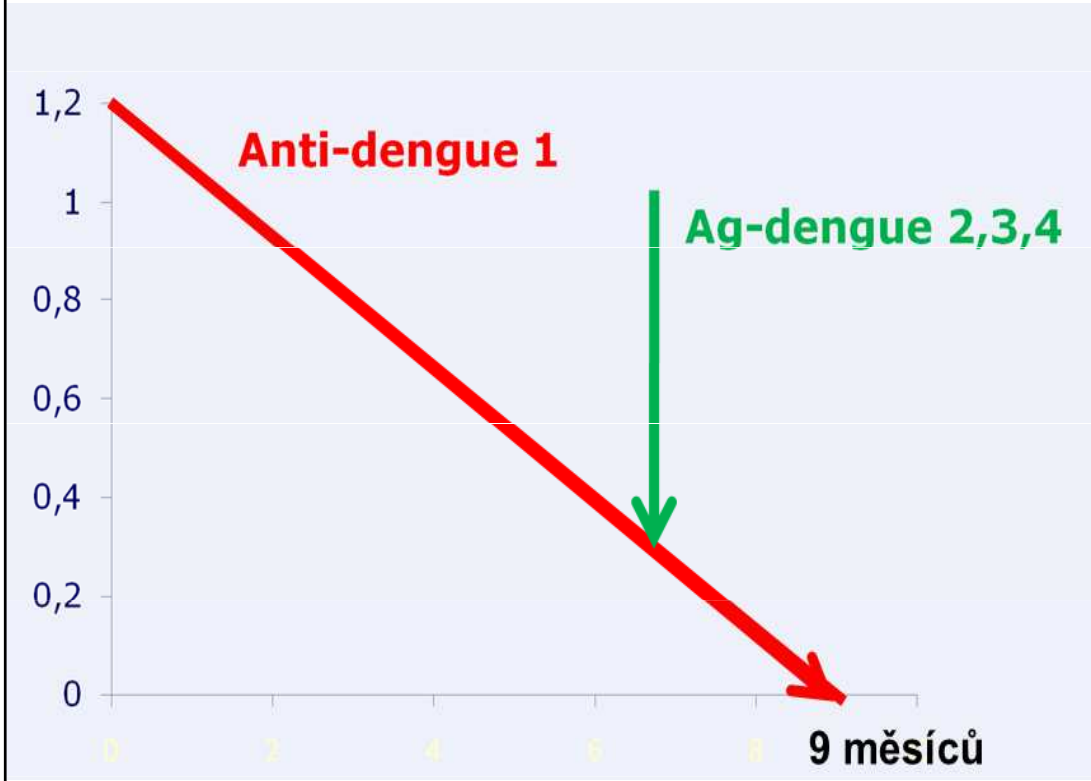
+ hypovolemie, hypotenze

+ 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

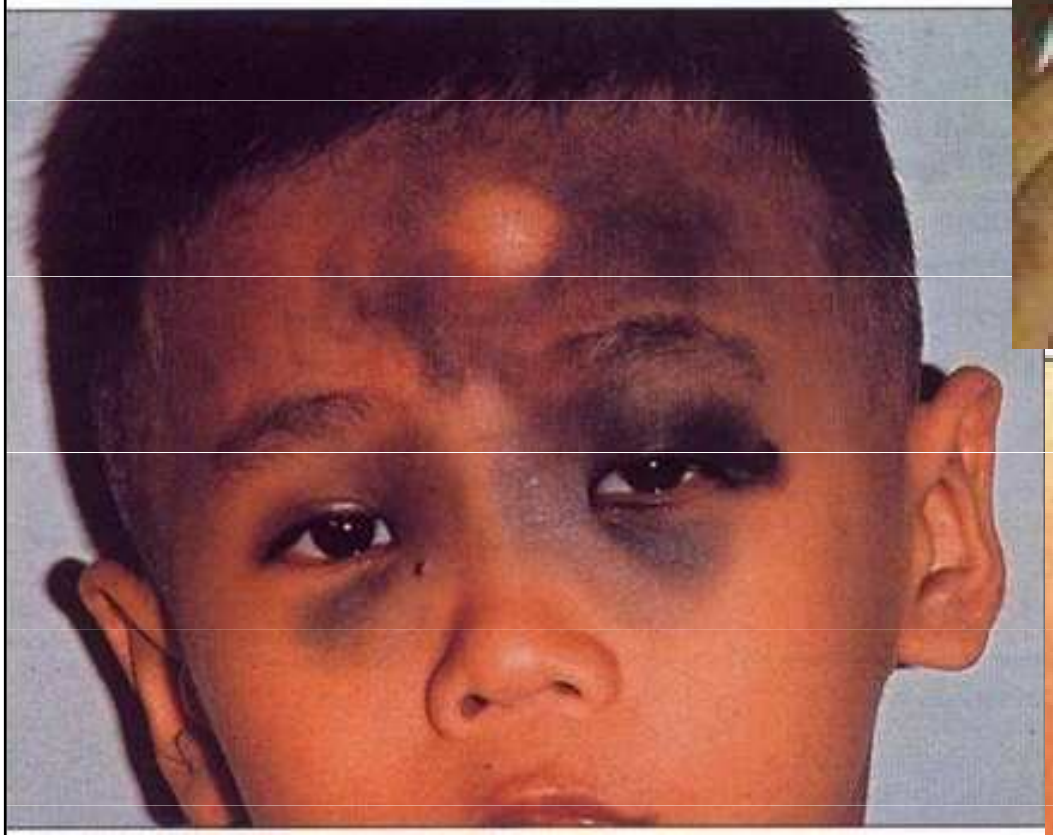
⇒ uvolnění cytokinů – IL-2, TNF, interferon γ…

⇒ endoteliální dysfunkce (↑ cévní permeability, extravazální únik tekutiny a krevních elementů)

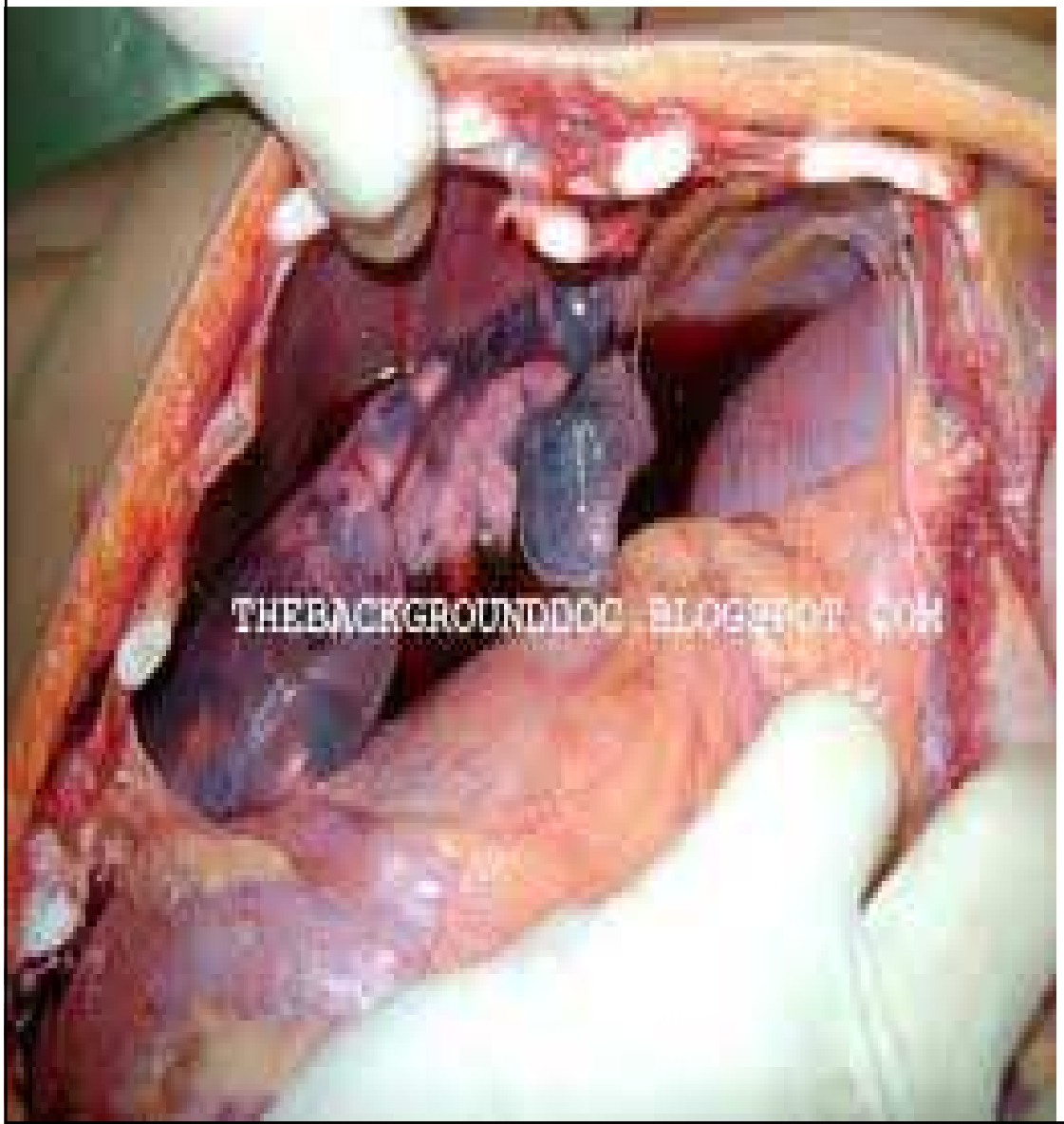
- Hemokoncentrace, dehydratace, šok

- Ig přecházejí transplacentárně

VHH dengue



VHH dengue



Laboratorní nález

- Leukopenie s relativní lymfocytózou
- Trombocytopenie, anemizace
- Hemokoncentrace, 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.

http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dengue-ar

FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO

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

A global strategy to Eliminate Yellow fever Epidemics (EYE) 2017-2026. WHO 2018. ISBN 978-92-4-151366-1. https://www.uptodate.com/contents/yellow-fever

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

Kuhn JH, Calisher CH. Filoviruses. A Compendium of 40 Years of Epidemiological, Clinical, and Laboratory Studies. Springer 2008.

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

www.who.int; https://www.uptodate.com/contents/yellow-fever

Endemický výskyt žluté zimnice

(1 miliarda světové populace)

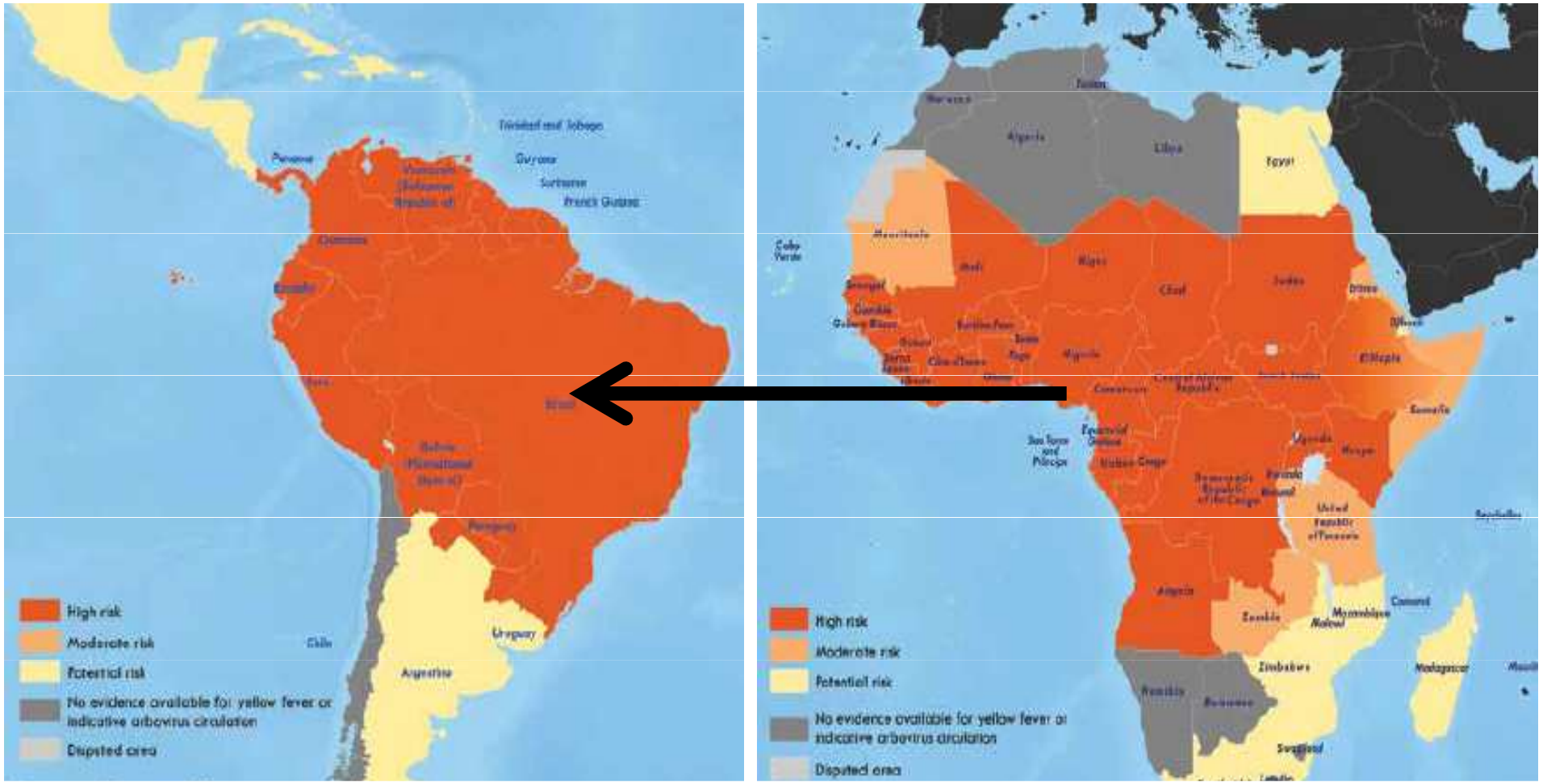
13 zemí střední a J Ameriky

35 zemí Afriky

- 27 zemí vysoce ohrožených

A global strategy to Eliminate Yellow fever Epidemics (EYE) 2017-2026. WHO 2018. ISBN 978-92-4-151366-1.

Rozšíření žluté zimnice



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

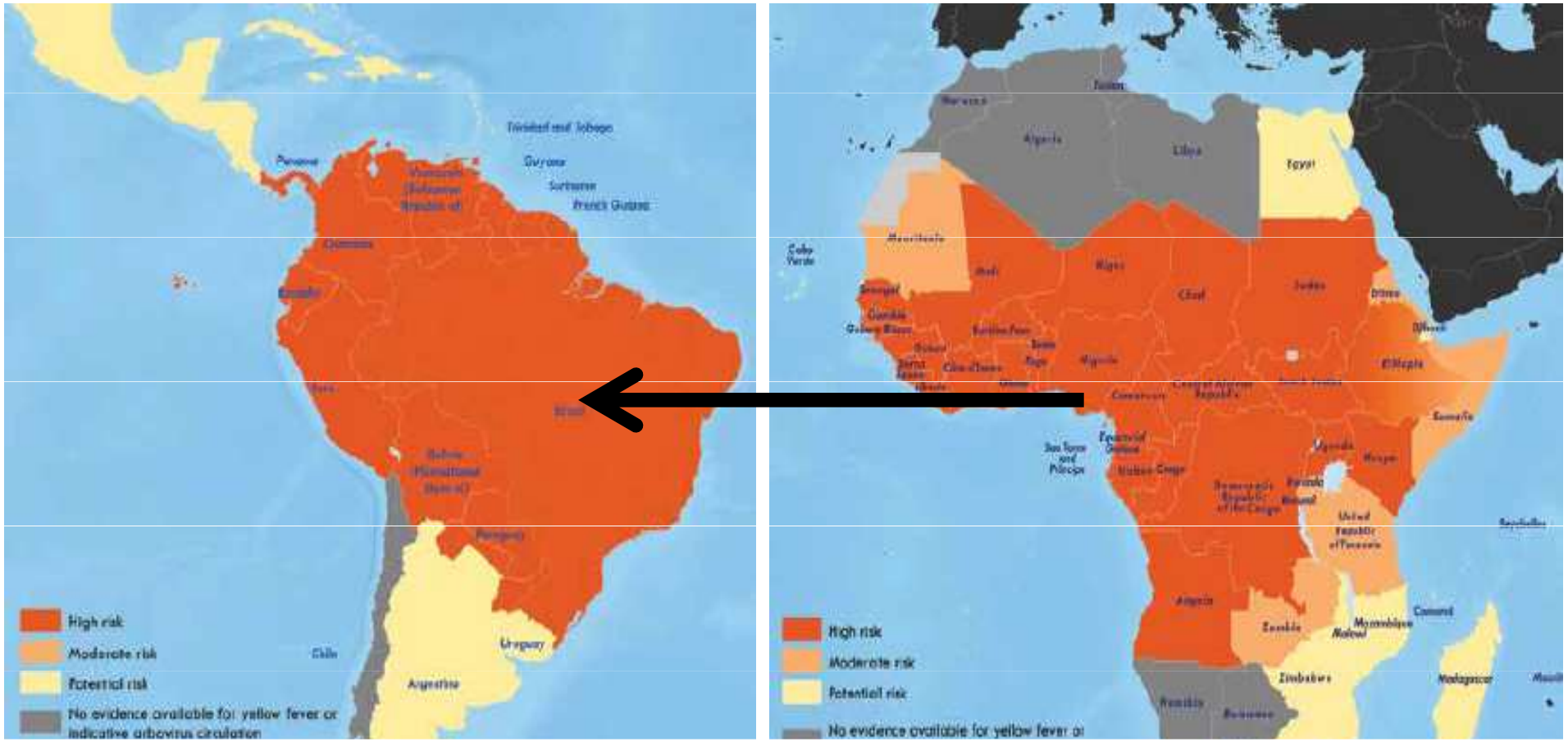
- r. 1648 Yukatan – 1. epidemie na západní polokouli

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

A global strategy to Eliminate Yellow fever Epidemics (EYE) 2017-2026. WHO 2018. ISBN 978-92-4-151366-1. Bryant JE. Out of Africa. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1868956

Rozšíření žluté zimnice

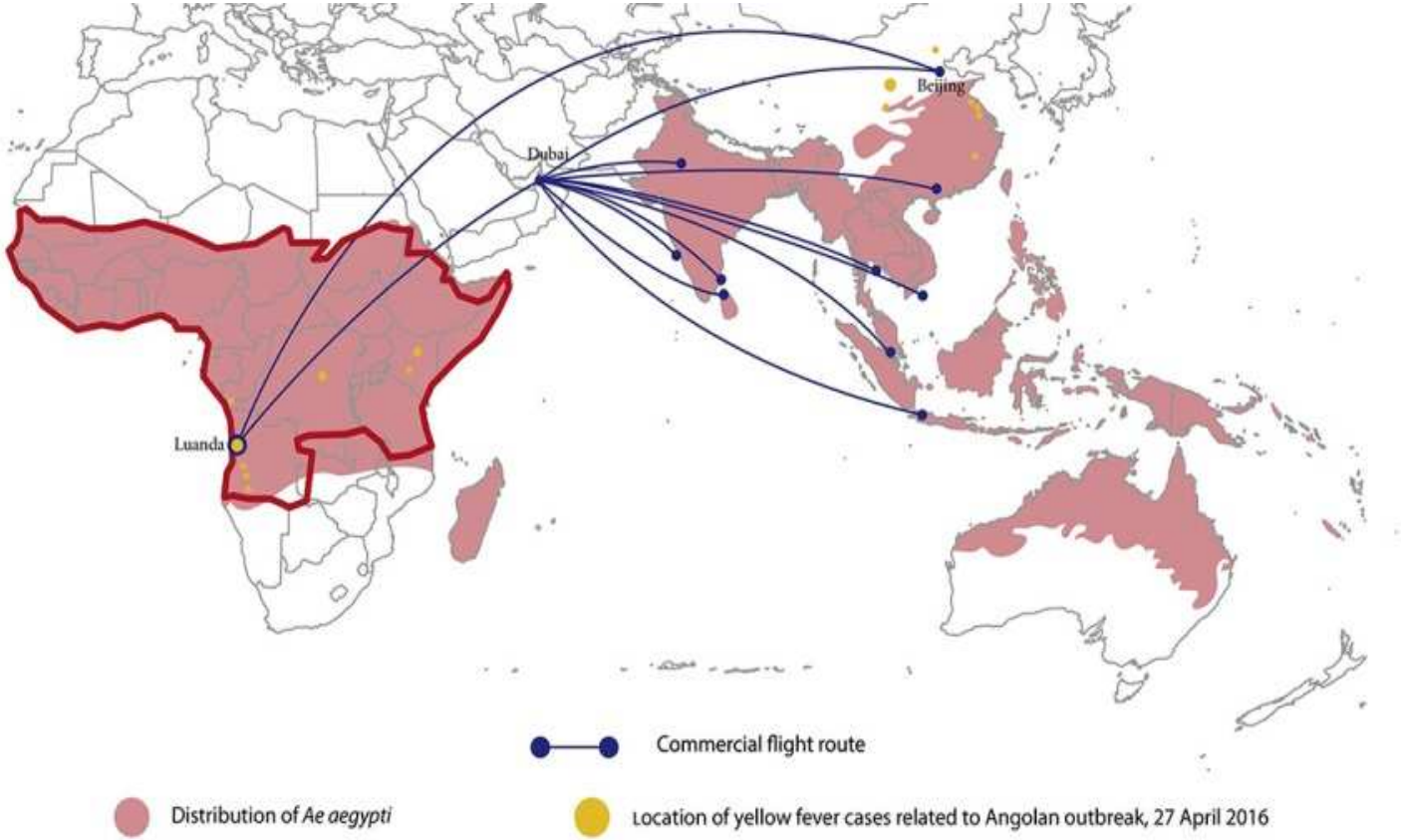


WHO

- 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)

A global strategy to Eliminate Yellow fever Epidemics (EYE) 2017-2026. WHO 2018. ISBN 978-92-4-151366-1. Bryant JE. Out of Africa. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1868956

Potenciál pandemického šíření žluté zimnice

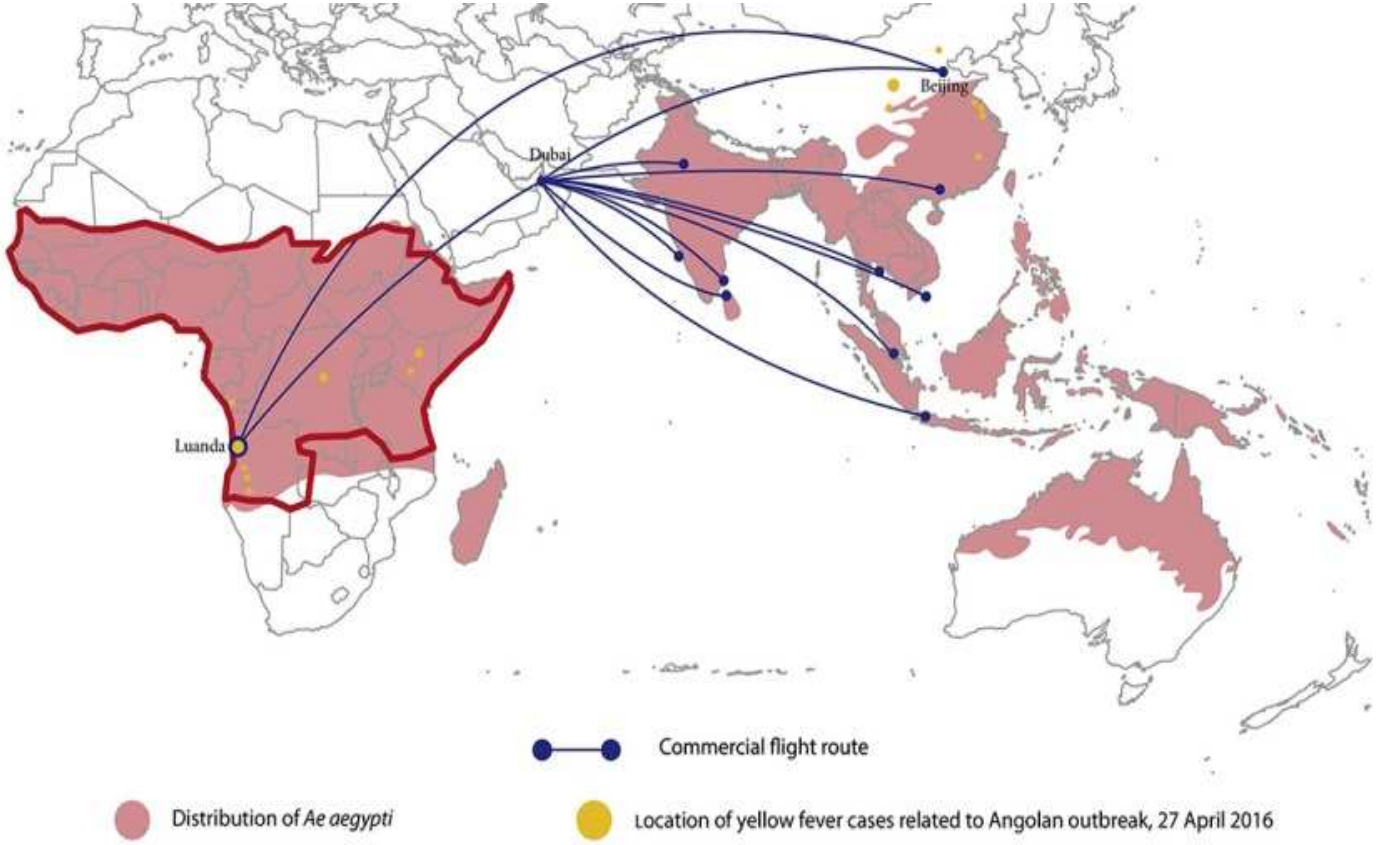


r. 2016

- 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*

A global strategy to Eliminate Yellow fever Epidemics (EYE) 2017-2026. WHO 2018. ISBN 978-92-4-151366-1.

Potenciál pandemického šíření žluté zimnice

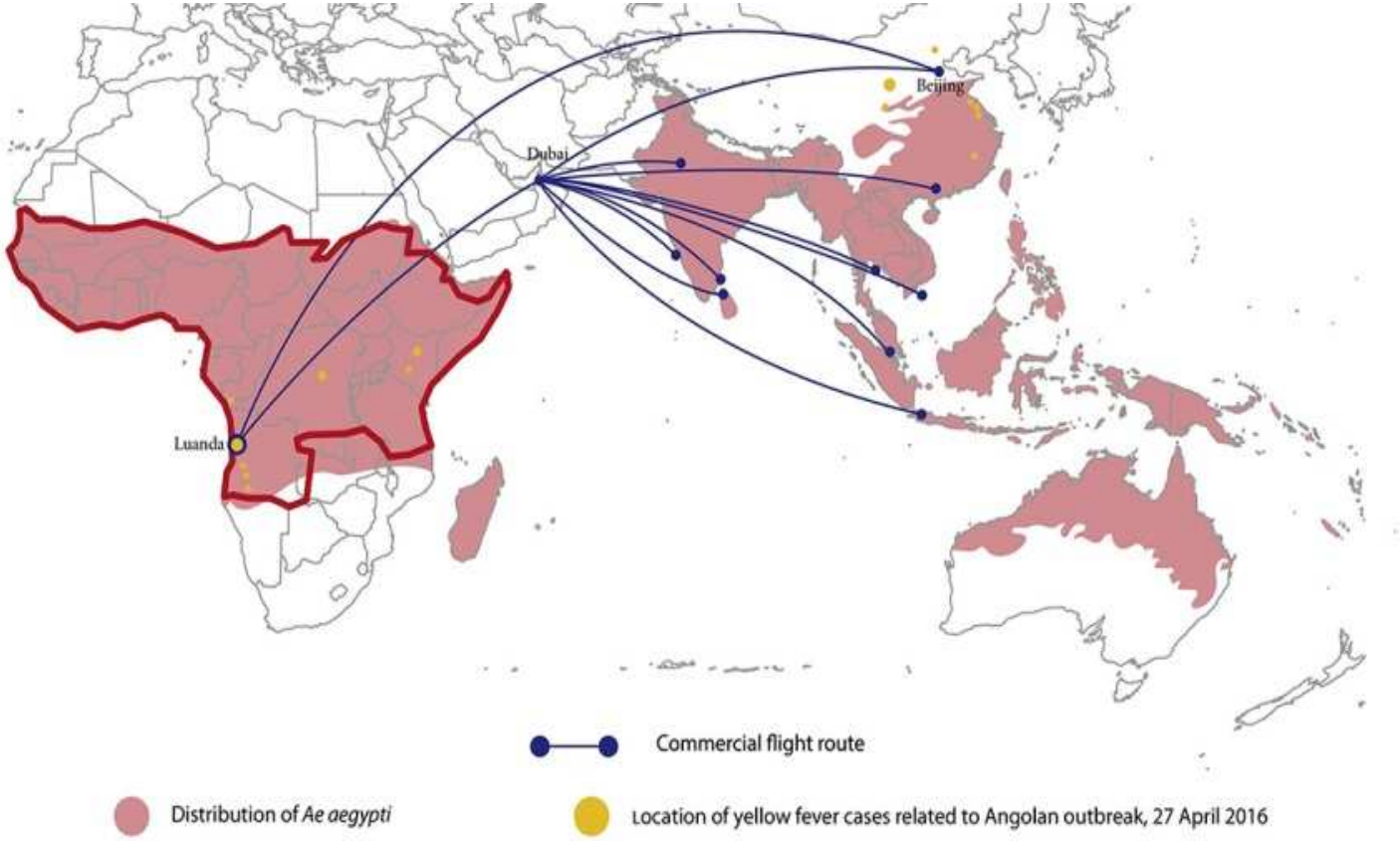


r. 2016

- **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

A global strategy to Eliminate Yellow fever Epidemics (EYE) 2017-2026. WHO 2018. ISBN 978-92-4-151366-1.

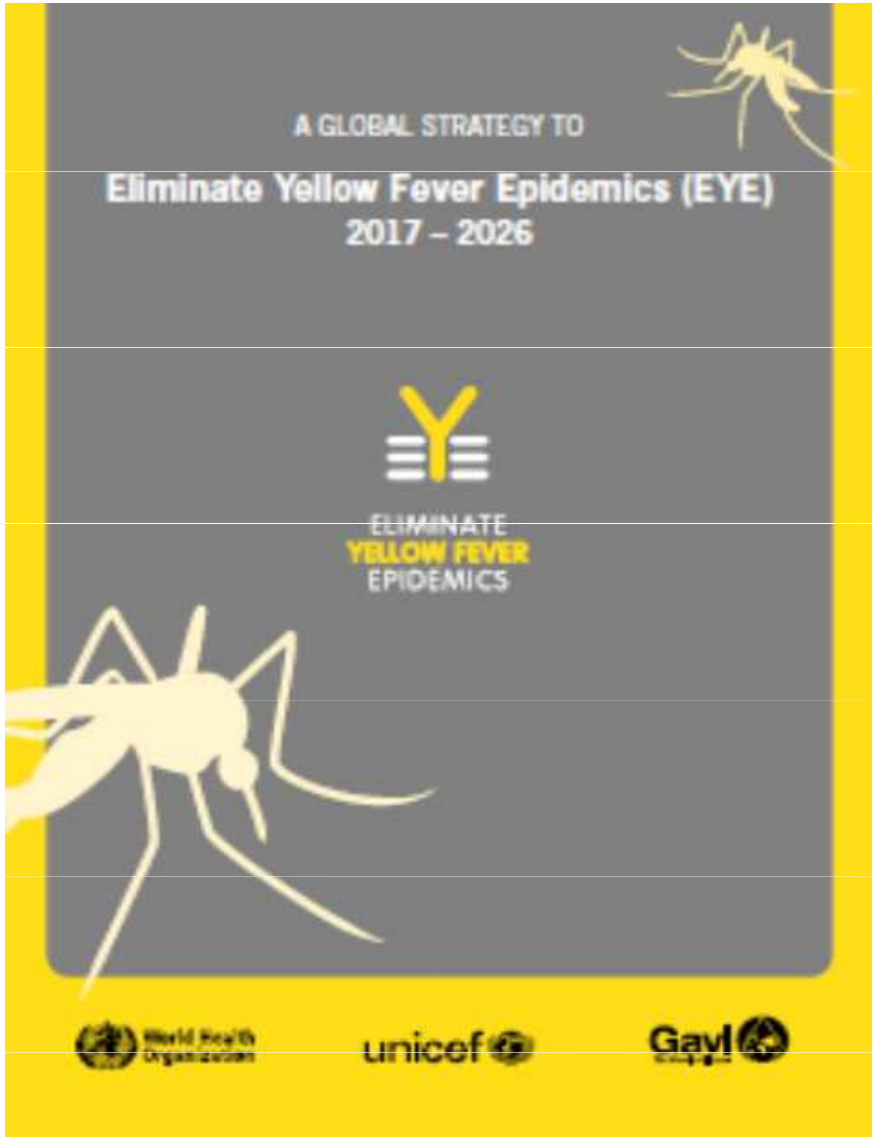
Potenciál pandemického šíření žluté zimnice



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

A global strategy to Eliminate Yellow fever Epidemics (EYE) 2017-2026. WHO 2018. ISBN 978-92-4-151366-1.

Globální strategie k eliminaci šíření žluté zimnice 2017 - 2026

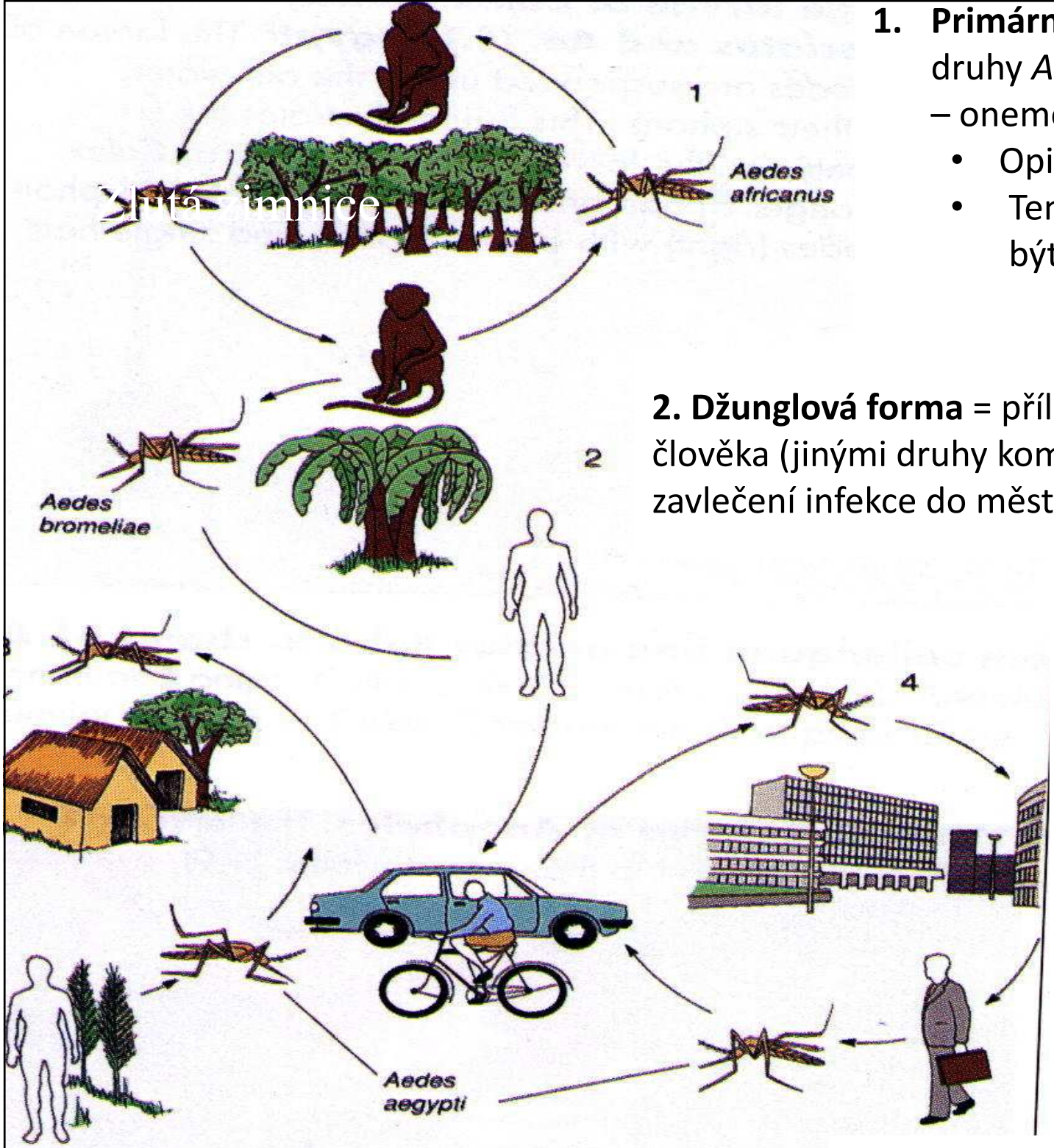


- WHO a více než 50 různých institucí a organizací v reakci na epidemii v Angole 2016 a případy zavlečení nemoci do Číny
- Strategie zahrnuje **programy prevence, detekce a léčby žluté zimnice**

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.

A global strategy to Eliminate Yellow fever Epidemics (EYE) 2017-2026. WHO 2018. ISBN 978-92-4-151366-1.



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 organizmu není známa

https://www.uptodate.com/contents/yellow-fever

Přenos infekce

- Virus intradermálně

  → lymfatickými cestami

  → reg. lymf. uzlin a jiných orgánů a tkání, přestupuje do krevního řečiště

  → **viremická fáze**

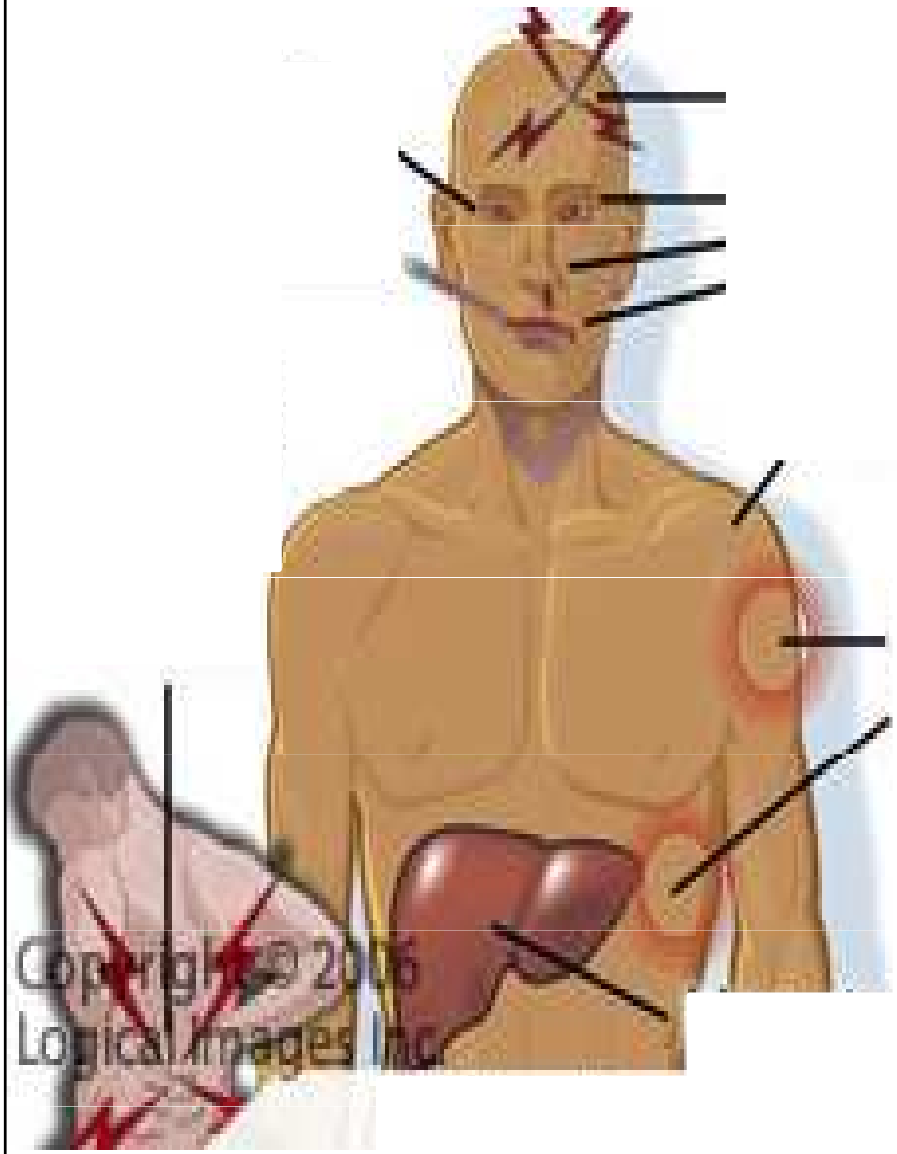
  - diseminace do různých orgánů
  - možnost přenosu infekce krev sajícím komárem

Nejintenzivnější replikace

– játra, lymfatické uzliny, slezina

https://www.uptodate.com/contents/yellow-fever

Žlutá zimnice – klinická manifestace



Inkubace

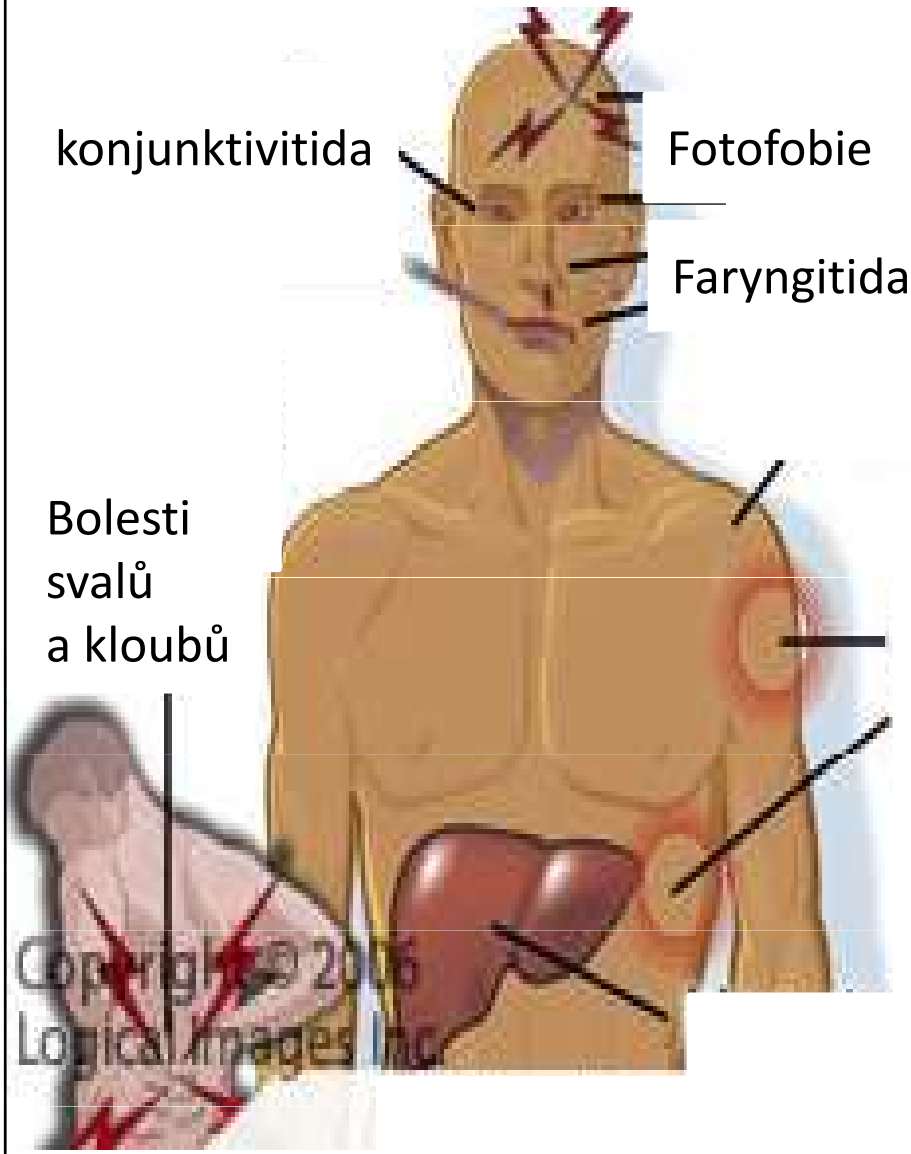
- 3 – 6 dnů po píchnutí komárem

1. Subklinická forma

- Většina nakažených nemá žádné nebo jen velmi nenápadné příznaky s pocity dekondice

https://www.uptodate.com/contents/yellow-fever

Žlutá zimnice – klinická manifestace



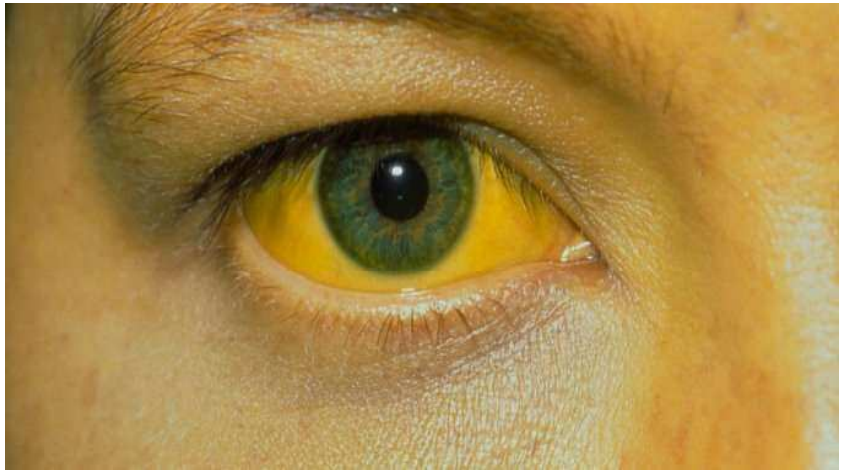
2. Abortivní forma

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…)

https://www.uptodate.com/contents/yellow-fever

Žlutá zimnice – klinická manifestace



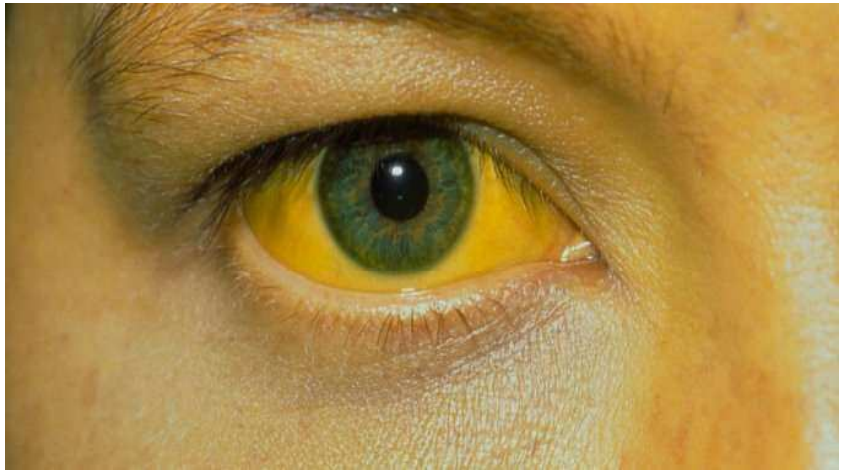
3. Život ohrožující forma - tzv. toxická fáze

- 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

https://www.uptodate.com/contents/yellow-fever

Žlutá zimnice – klinická manifestace



3. Život ohrožující forma

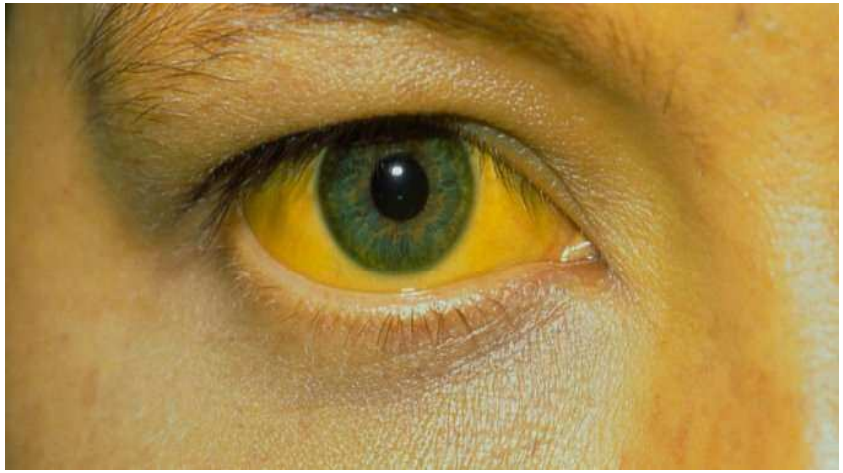
- tzv. toxická fáze

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

https://www.uptodate.com/contents/yellow-fever

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 úzdravě – žádné postižení
  + celoživotní imunita

https://www.uptodate.com/contents/yellow-fever

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

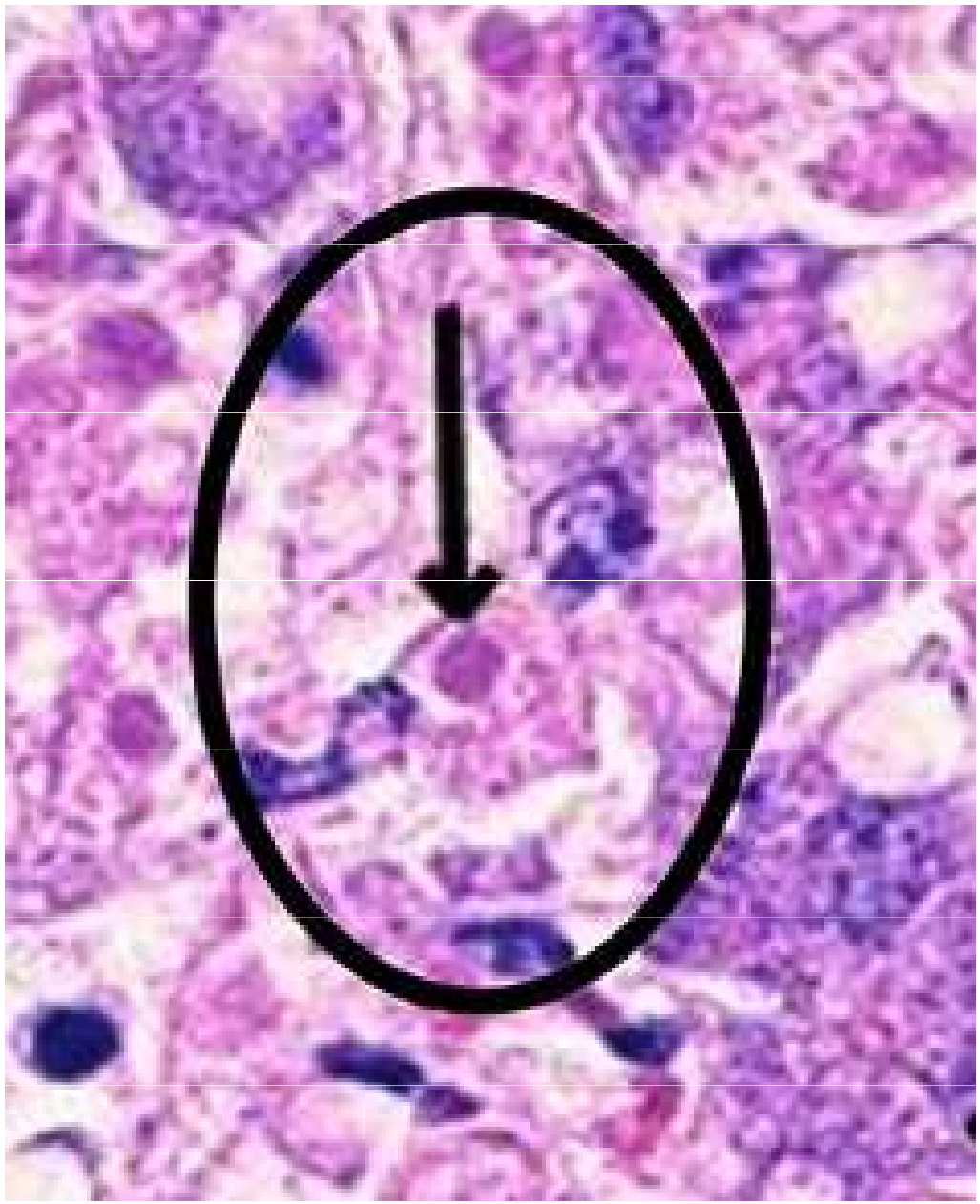
Jaterní biopsie

- nelze (nebezpečí smrtelného krvácení)

Pozitivní nález musí potvrdit certifikované laboratoře WHO nebo CDC.

www.who.int; https://www.uptodate.com/contents/yellow-fever

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

Prokeš Z, et al. První importovaný případ žluté zimnice do České republiky. Vakcinologie 2019;2:74-79; www.who.int.https://www.uptodate.com/contents/yellow-fever

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

https://www.uptodate.com/contents/yellow-fever

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 bílkovin…

www.who.int; https://www.uptodate.com/contents/yellow-fever

Globální strategie k eliminaci šíření žluté zimnice 2017 - 2026

Vakcinační strategie

- zaměřena na **přerušení 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

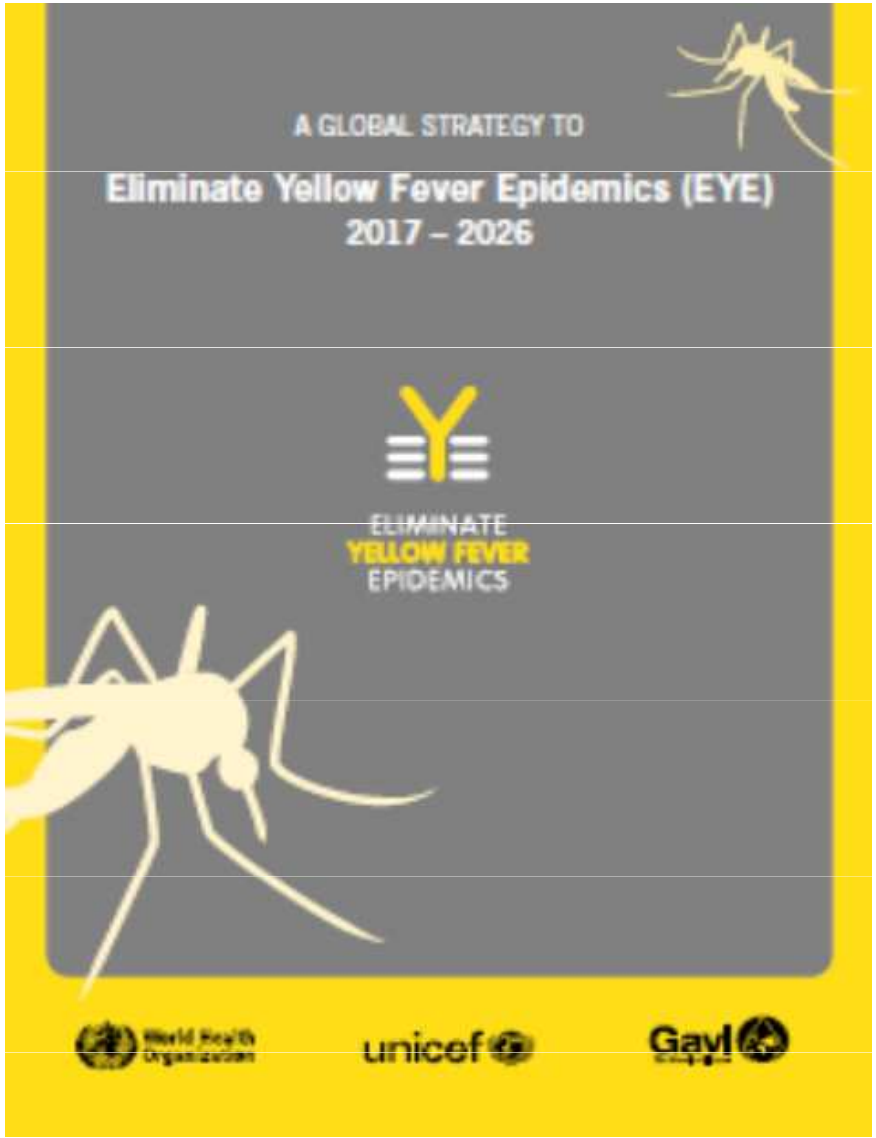
3/2018

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

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

A global strategy to Eliminate Yellow fever Epidemics (EYE) 2017-2026. WHO 2018. ISBN 978-92-4-151366-1
Prokeš Z, et al. První importovaný případ žluté zimnice do České republiky. Vakcinologie 2019;2:74-79..

Globální strategie k eliminaci šíření žluté zimnice 2017 - 2026

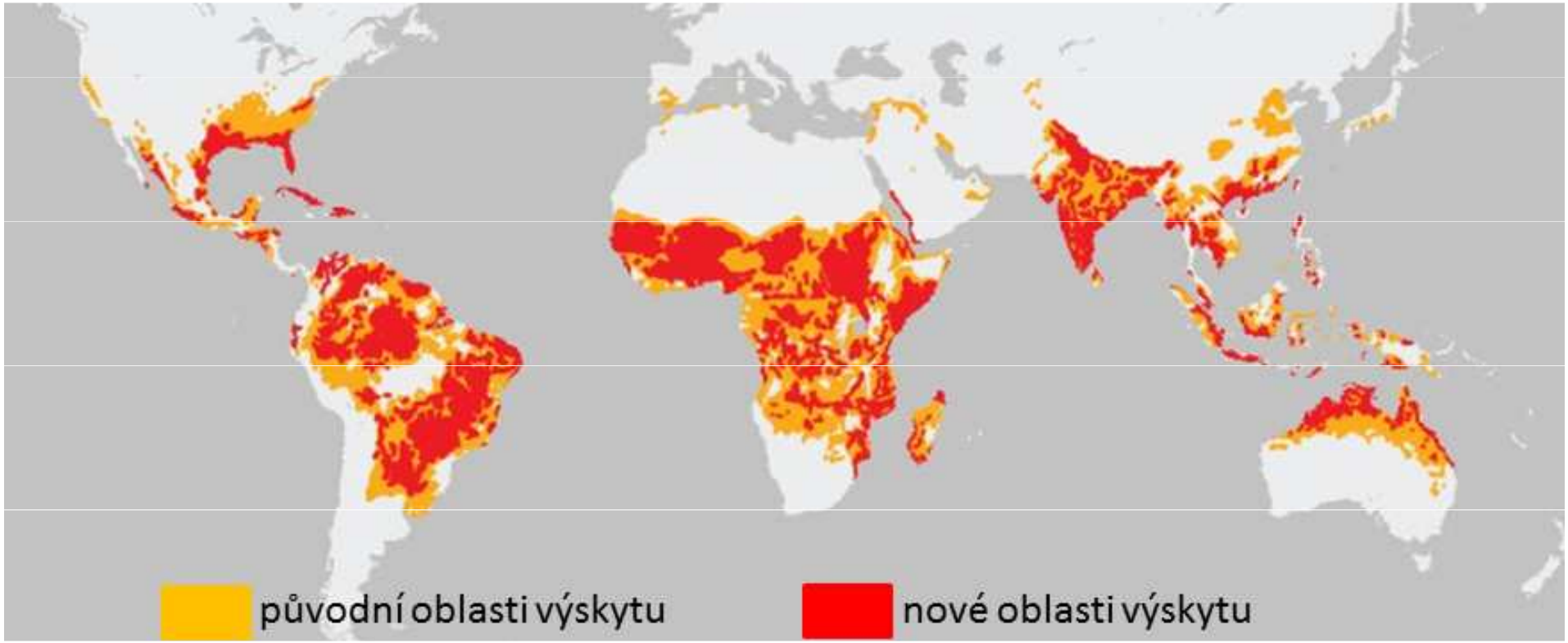


Vakcinační strategie

- Cílem je dosáhnou 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

A global strategy to Eliminate Yellow fever Epidemics (EYE) 2017-2026. WHO 2018. ISBN 978-92-4-151366-1.

Rozšiřování přirozeného prostředí výskytu komára *Aedes aegypti*

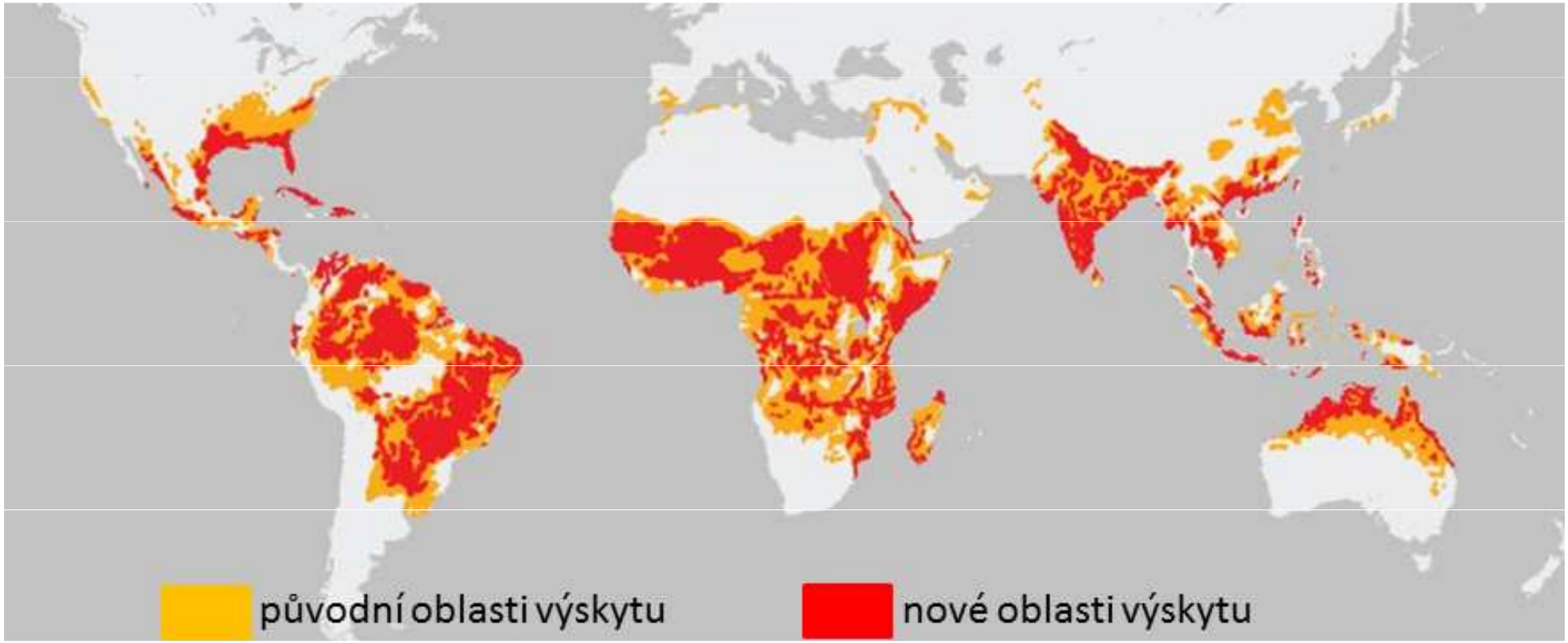


Vektor komár *Ae. aegypti*

- 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**

A global strategy to Eliminate Yellow fever Epidemics (EYE) 2017-2026. WHO 2018. ISBN 978-92-4-151366-1.

Rozšiřování přirozeného prostředí výskytu komára *Aedes aegypti*

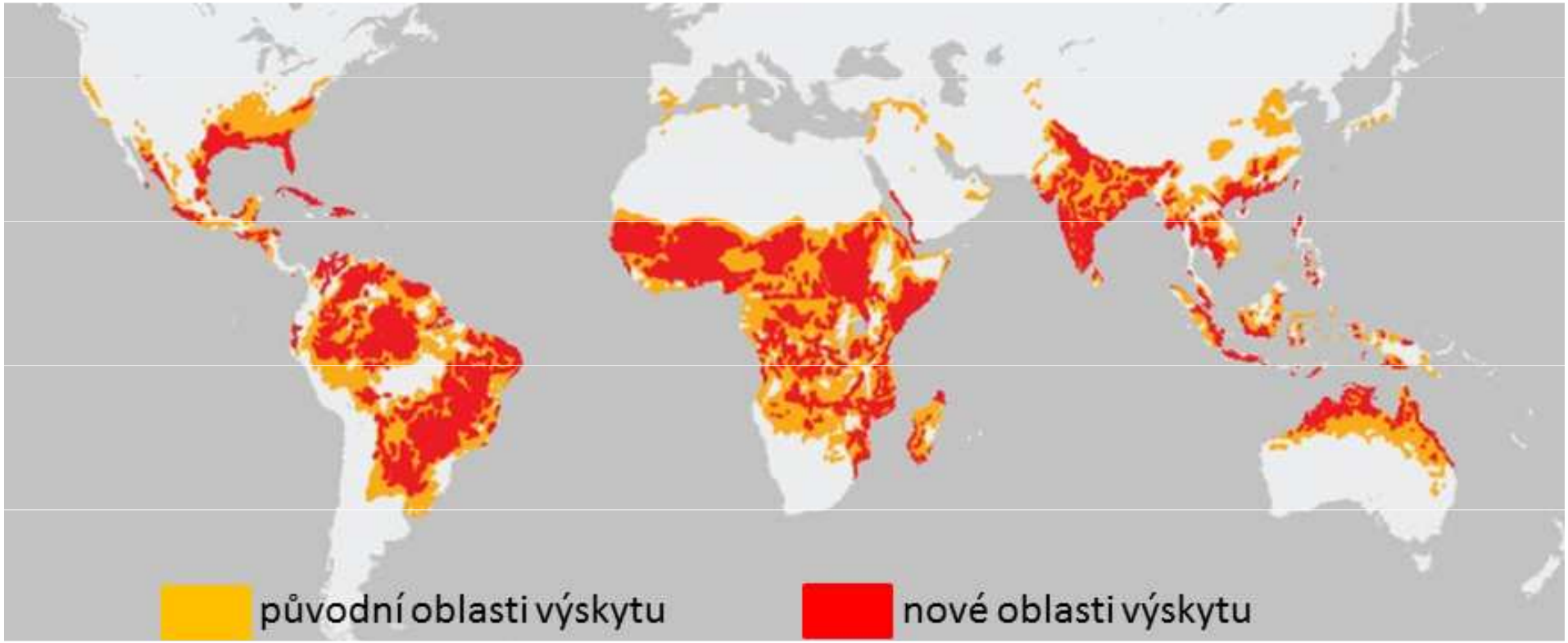


V posledním desetiletí

- 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…

A global strategy to Eliminate Yellow fever Epidemics (EYE) 2017-2026. WHO 2018. ISBN 978-92-4-151366-1.

Rozšiřování přirozeného prostředí výskytu komára *Aedes aegypti*

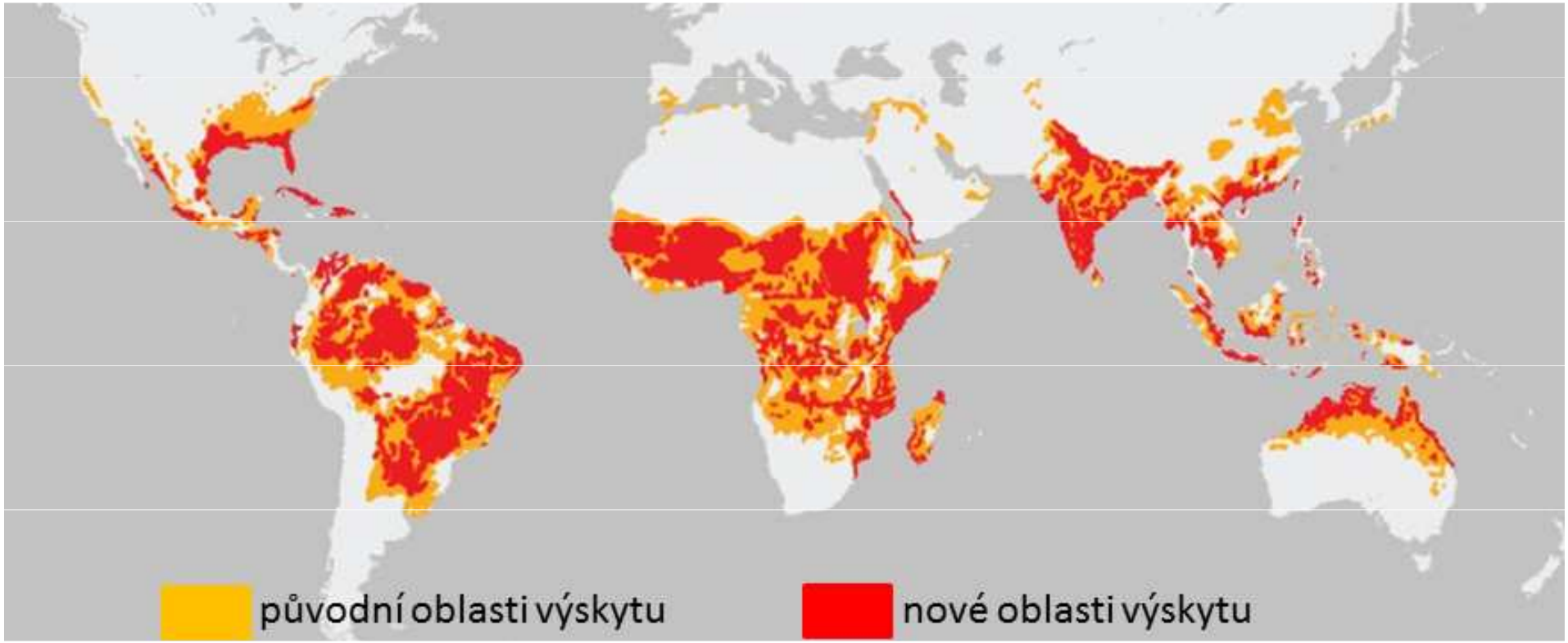


***Ae. aegypti* – přenašeč viru horečky Dengue - horečka dengue**

- 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.

A global strategy to Eliminate Yellow fever Epidemics (EYE) 2017-2026. WHO 2018. ISBN 978-92-4-151366-1.

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.

A global strategy to Eliminate Yellow fever Epidemics (EYE) 2017-2026. WHO 2018. ISBN 978-92-4-151366-1.

ebola

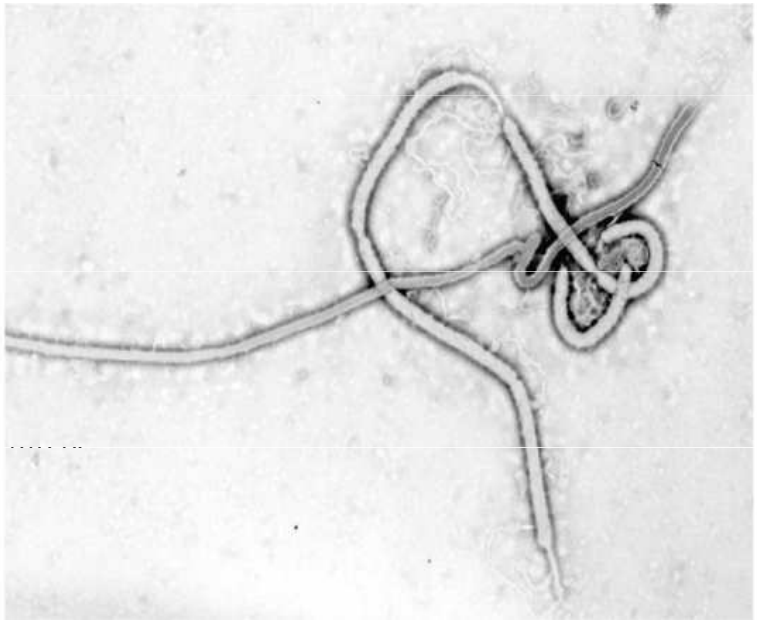
Změna epidemiologických souvislostí

- 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**.

A global strategy to Eliminate Yellow fever Epidemics (EYE) 2017-2026. WHO 2018. ISBN 978-92-4-151366-1. https://www.uptodate.com/contents/yellow-fever

Virová hemoragická horečka ebola



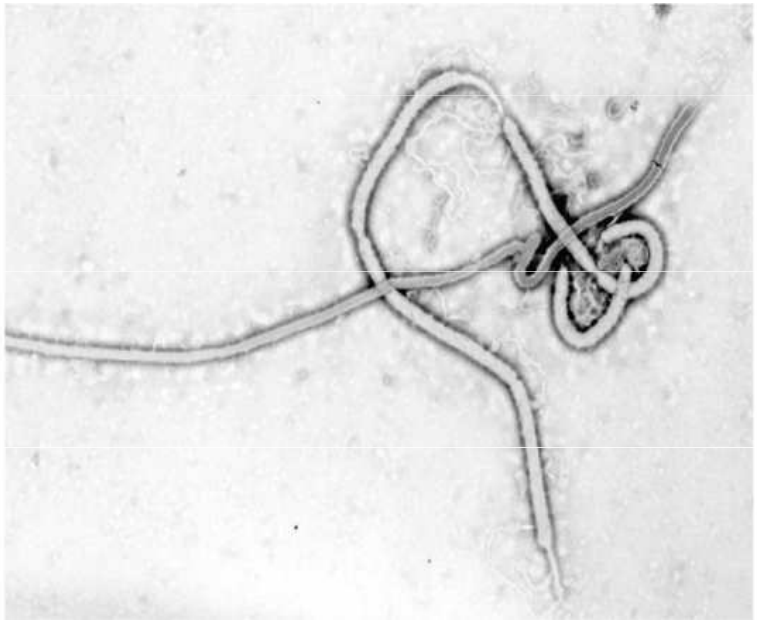
Center for Disease Control
Viral Pathology Branch
Atlanta, Georgia 30333
Negative No. 15917
Specimen Marburg '76
Preparation
Magnification 49200
Date 10/13, 19 76
Source: Fred Murphy

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)

Špliňo M, Chlíbek R. Izolace nového druhu ebola viru v Africe (Sierra Leone, Keňa) – pozitivní nález u netopýrů Vakcinologie 2019;3:120-121.

Virová hemoragická horečka ebola



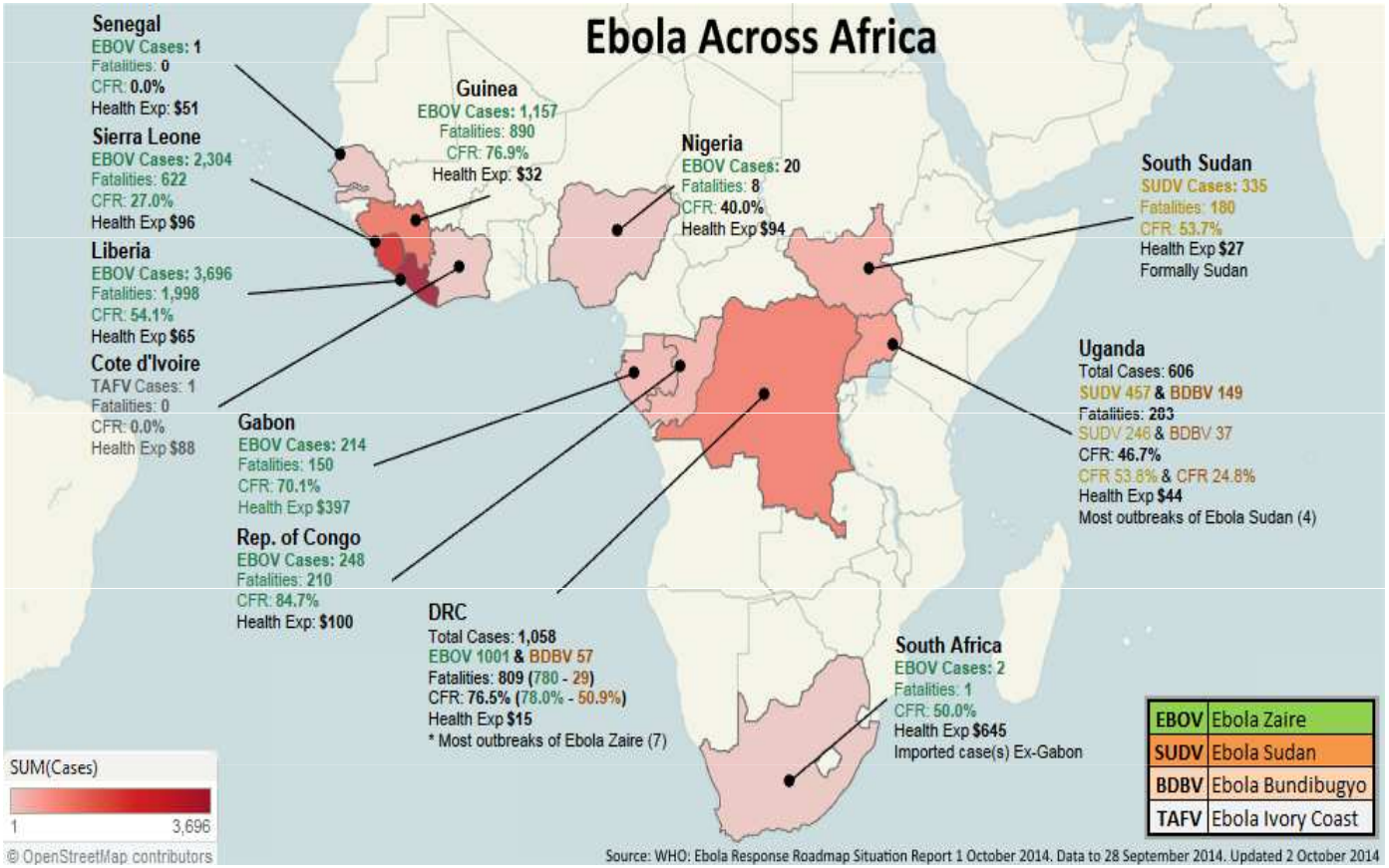
Center for Disease Control
Viral Pathology Branch
Atlanta, Georgia 30333
Negative No. 15917
Specimen Marburg '76
Preparation
Magnification 49200
Date 10/13, 19 76
Source: Fred Murphy

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

Špliňo M, Chlíbek R. Izolace nového druhu ebola viru v Africe (Sierra Leone, Keňa) – pozitivní nález u netopýrů Vakcinologie 2019;3:120-121 . Boštíková V. očkování proti virové hemoragické horečce Ebola experimentální vakcínou rVSVDG-ZEBOV-GP v Dekokratické republice Kongo. Vakcinologie 2019;3:106-109.

Virová hemoragická horečka ebola



Od r. 1976

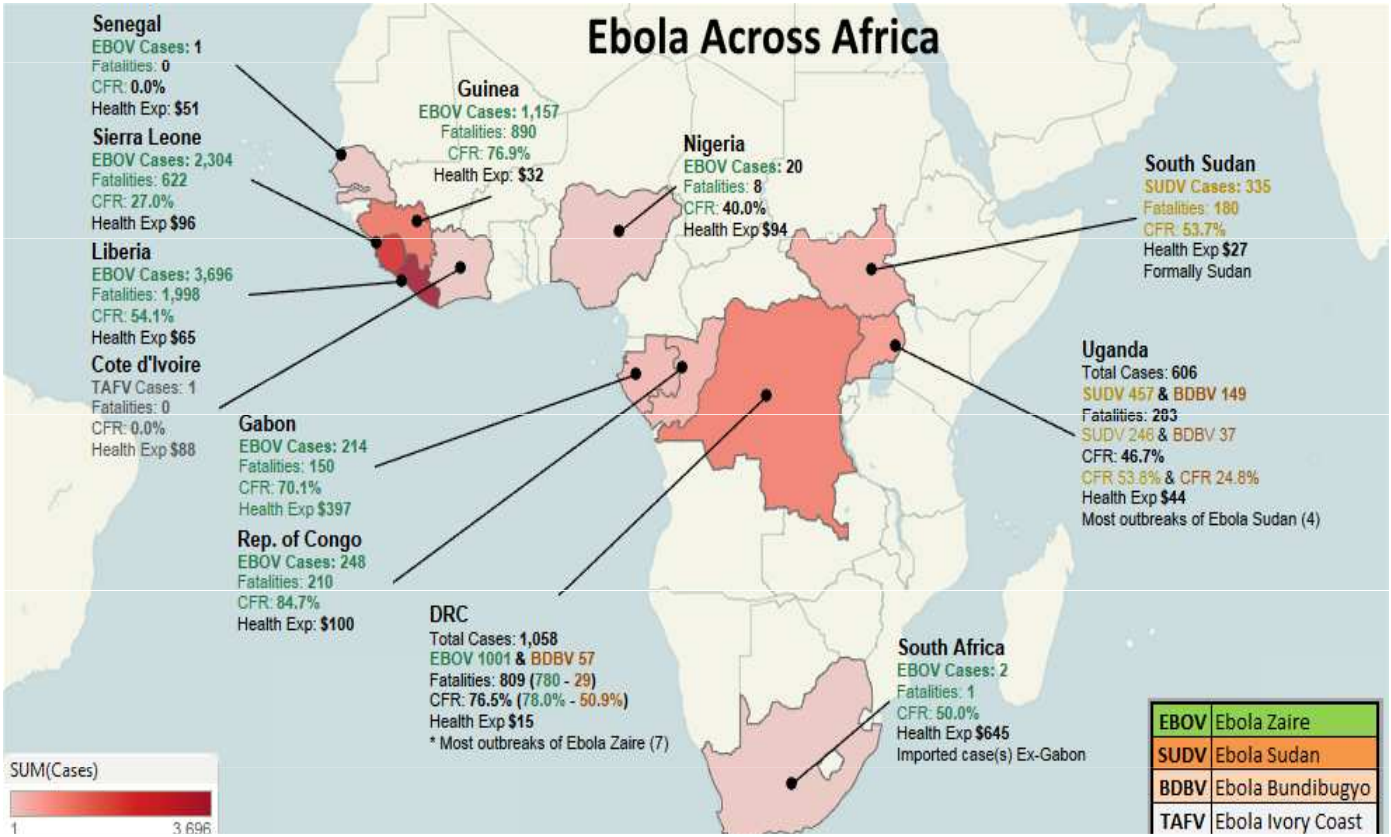
- bylo popsáno několik epidemií v relativně odlehlých a izolovaných oblastech malých vesnic, s nízkou hustotou obyvatelstva, poblíž tropických deštných pralesů a nákaza byla postupně zvládnuta a zastavena

R. 2013-2016

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

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

Virová hemoragická horečka ebola

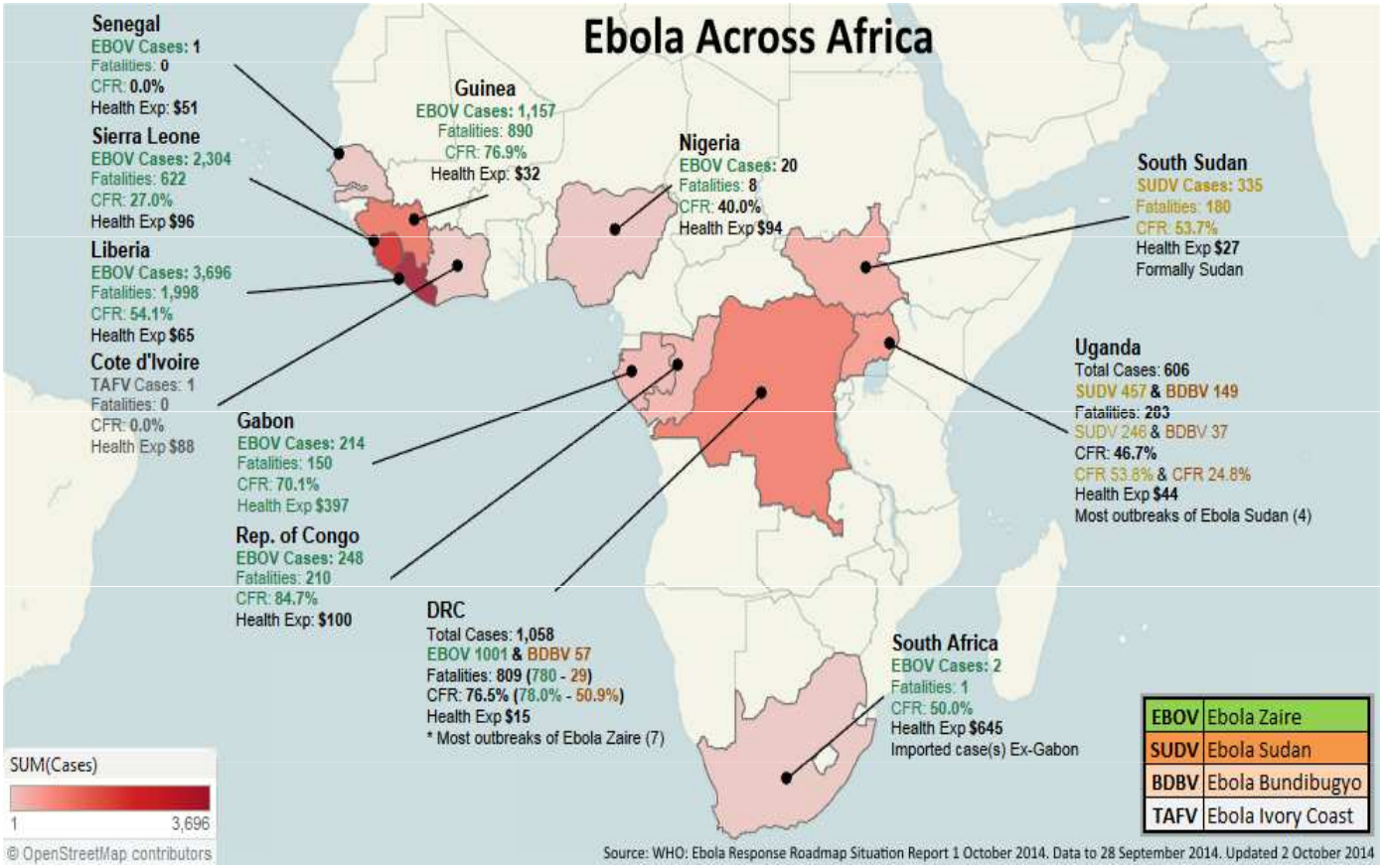


Od r. 2018-současnost

- 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

Boštíková V. očkování proti virové hemoragické horečce Ebola experimentální vakcínou rVSVDG-ZEBOV-GP v Dekokratické republice Kongo. Vakcinologie 2019;3:106-109.
WHO-ebola virus disease-external situation report.

Virová hemoragická horečka ebola

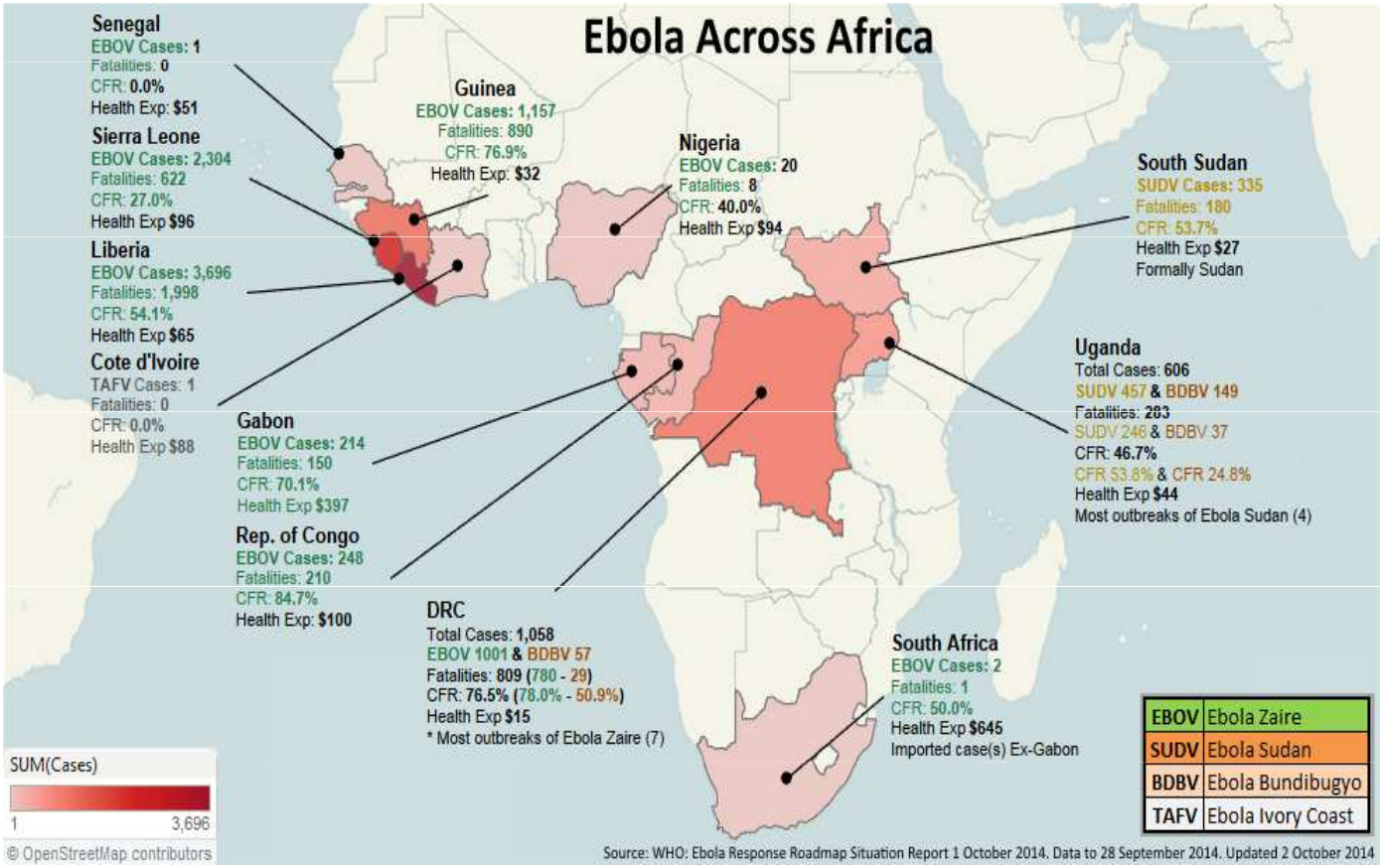


Epidemie **v aktivní válečné zóně**

- 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

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

Virová hemoragická horečka ebola

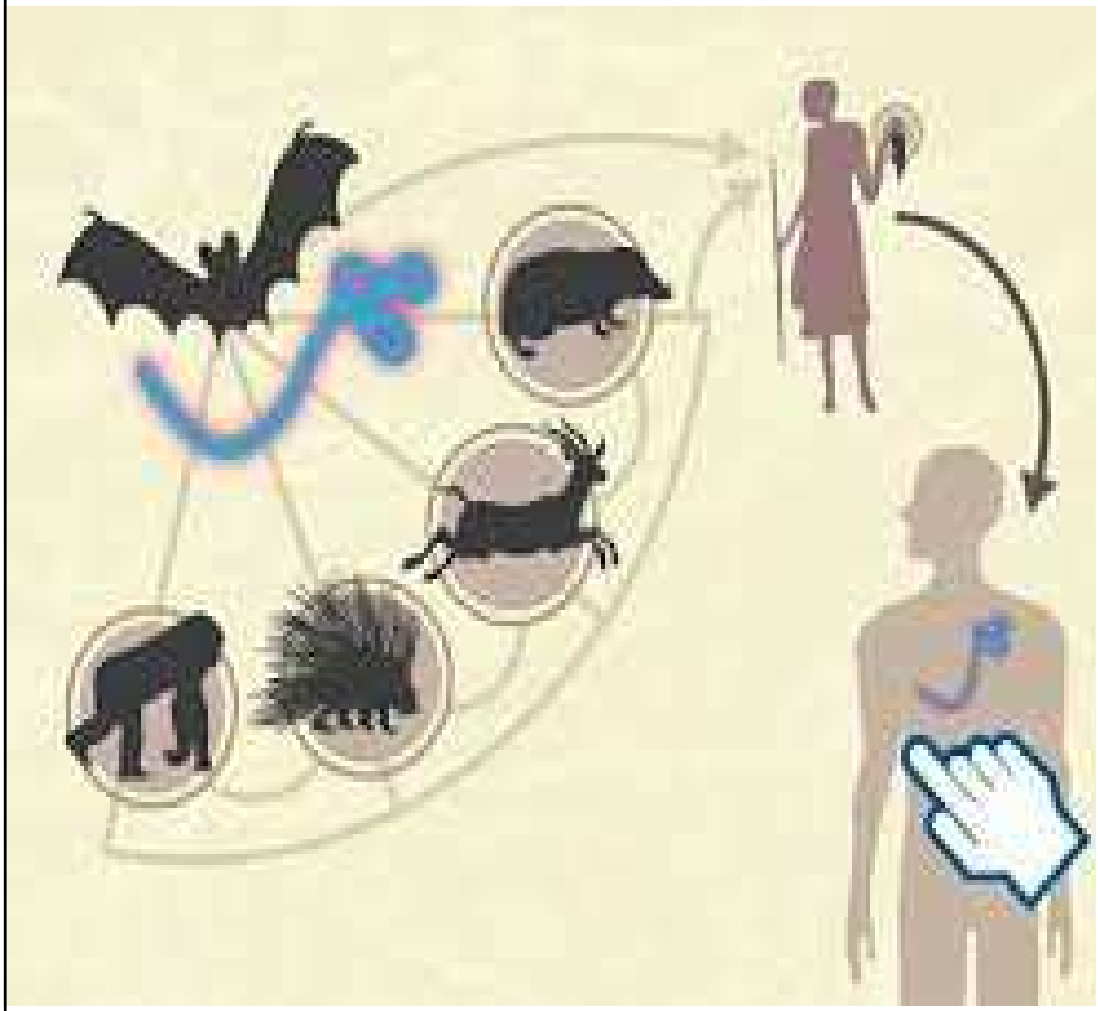


Nestabilní bezpečnostní situace

- Humanitární krize
- odmítání části nemocných příjem do léčebných center, odmítání vakcinace…
- Epidemie stále pokračuje

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

Přenos infekce



Rezervoár onemocnění

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

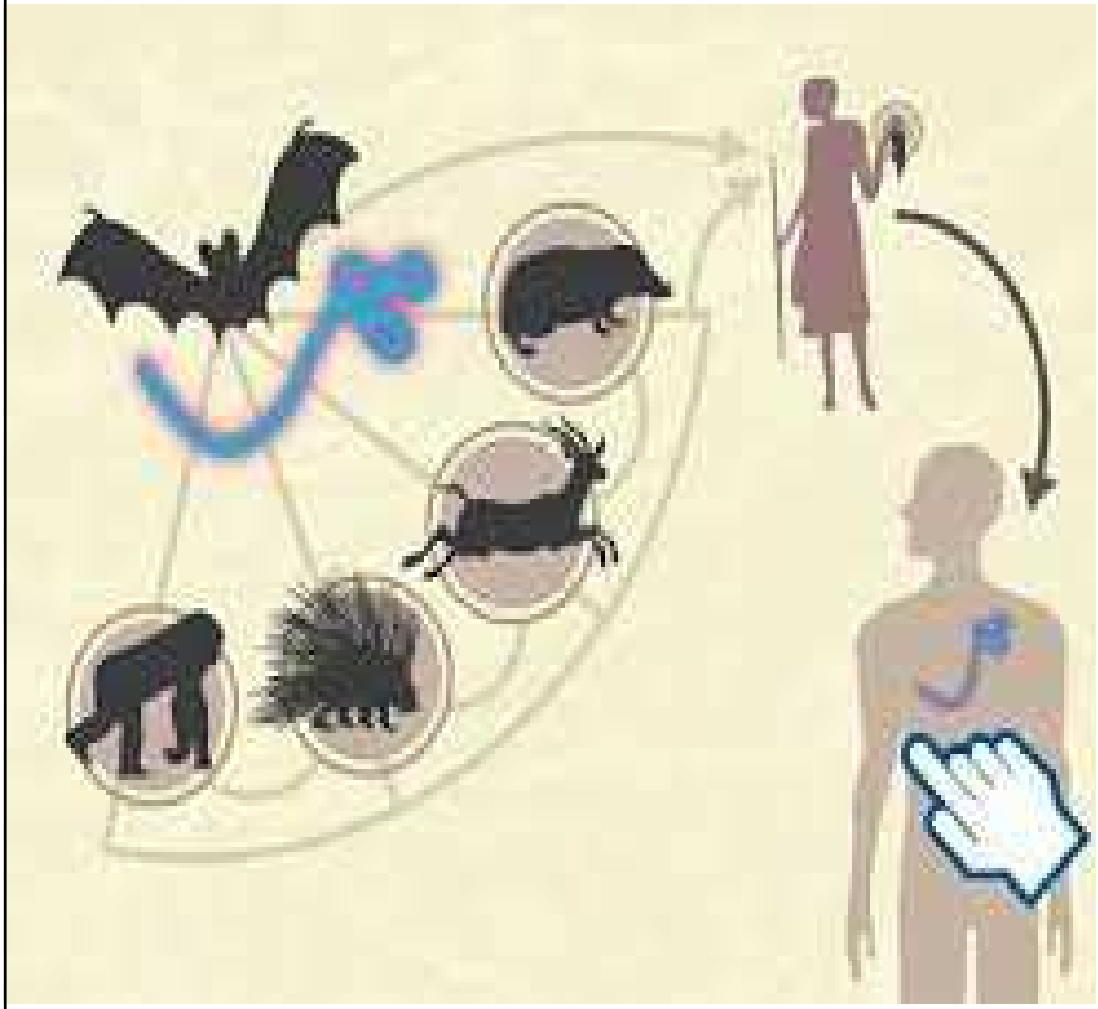
Přenos

- **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

Chlíbek R. et al. Horečka ebola a marburská horečka – epidemi virových hemoragických horeček. KMIL 2006;12(6):217-223.

Bush meat

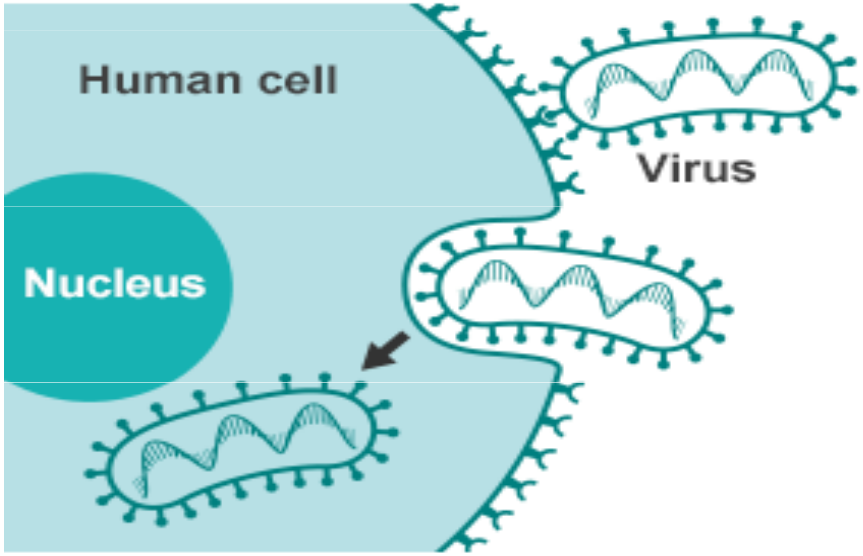


Konzumace masa divokých zvířat

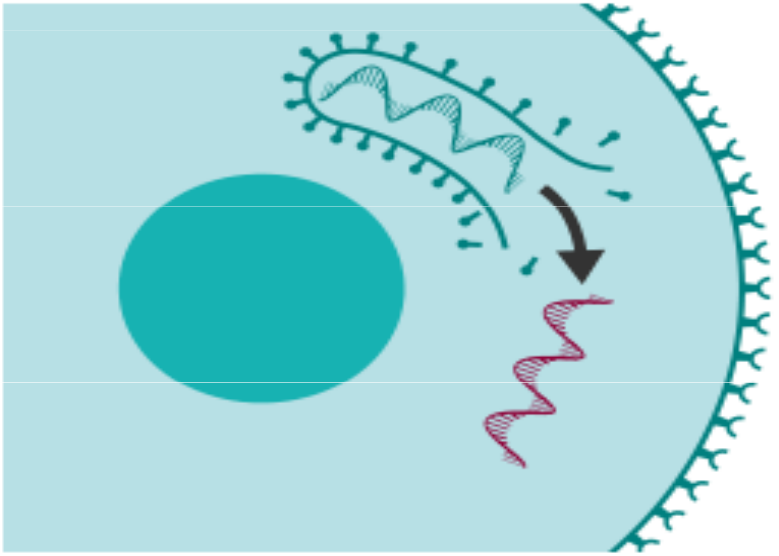
- Relat. snadný zdroj obživy
- Zdroj nákazy - nedostatečně tepelně upravené maso infikovaného zvířete (syrové, sušené)
- Infikované zvíře - orgány, různé tělesné tekutiny (netopýří polévka, grilovaný netopýr, opečené maso opic…)
- V oblasti DRK - uloveno >6 mil tun masa divoké zvěře/rok
  - Asi 90 000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

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

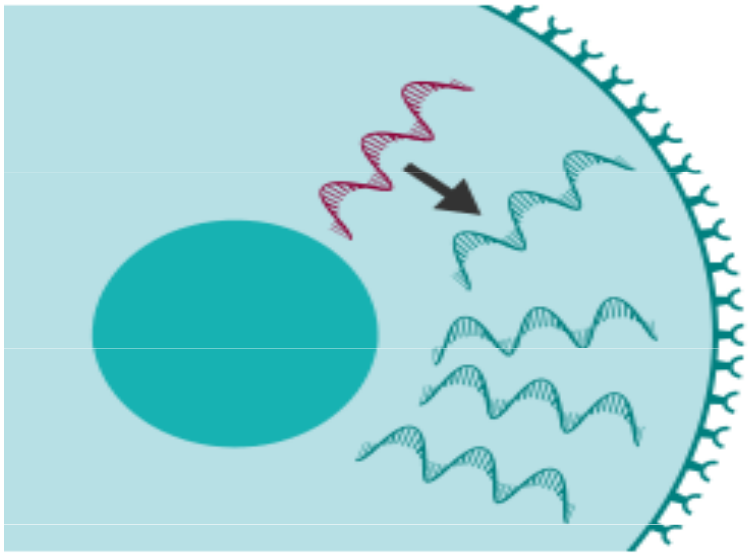
How Ebola virus spreads



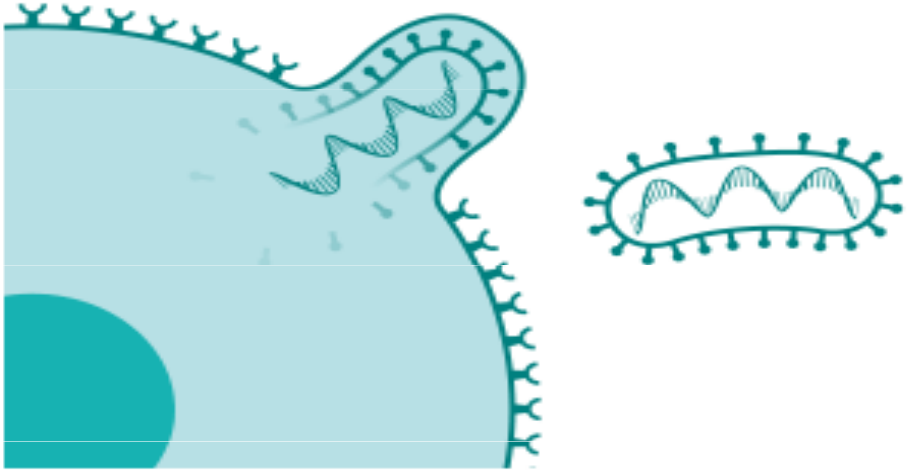
1 Ebola virus fuses with cells lining respiratory tract, eyes or body cavities



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

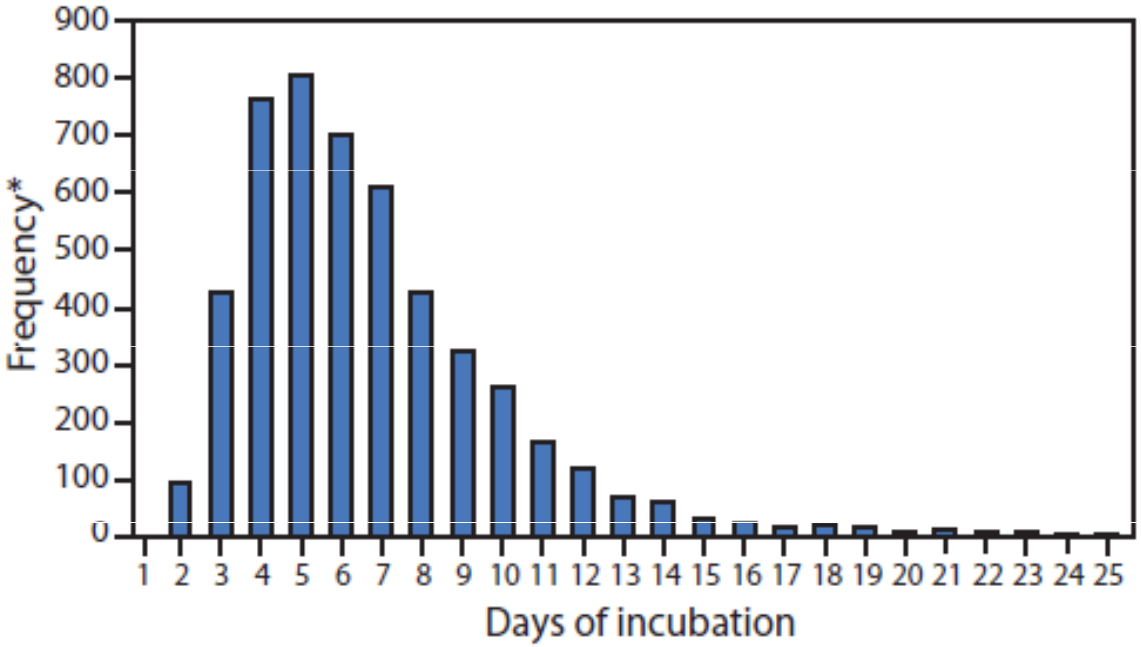


3 This genetic material takes over cell machinery to replicate itself



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

Klinická symptomatologie

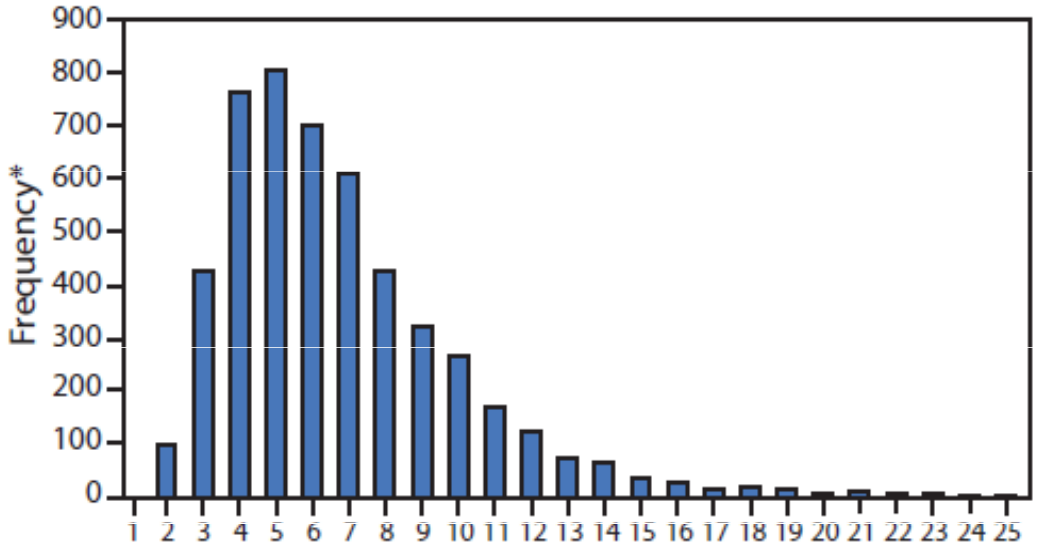


Inkubace

- 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
- Nauzea, zvracení

Klinická symptomatologie



- 5.-7. den exantém, petechie, krvácení (↑ 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

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

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 Lavel) 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 Lavel) 4.

Špliňo M, Chlíbek 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

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…

Chlíbek R. et al. Horečka ebola a marburská horečka – epidemi virových hemoragických horeček. KMIL 2006;12(6):217-223. www.who.int
Špliňo M, Chlíbek R. Průběh desáté epidemie eboly – Demokratická republika Kongo, 2018/2019. Vakcinologie 2019;13(4):178-180.

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 rVSVDG-ZEBOV-GP v Dekokratické 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, Chlíbek 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, Chlíbek 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)

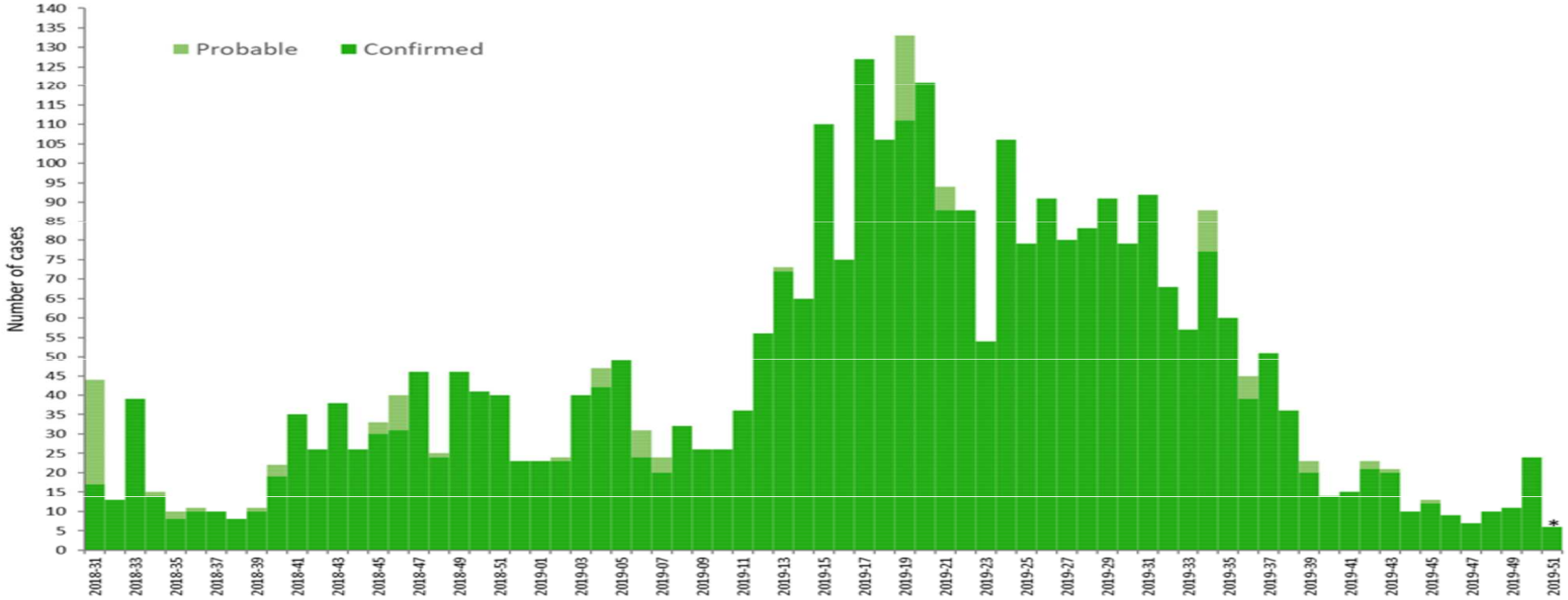
- Očkování diagnostikovaných a laboratorně potvrzených pacientů
- Vyhledání a očkování jejich kontaktů a kontaktů těchto primárních kontaktů (často rodinné příslušníky)
- Jeden prstenec 120-150 osob
- Podle CDC každý nakažený infikuje další 2-4 osoby

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

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

Špliňo M, Chlíbek 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.

Virová hemoragická horečka ebola



Protektivní efekt vakcíny – jednoznačně průkazný

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

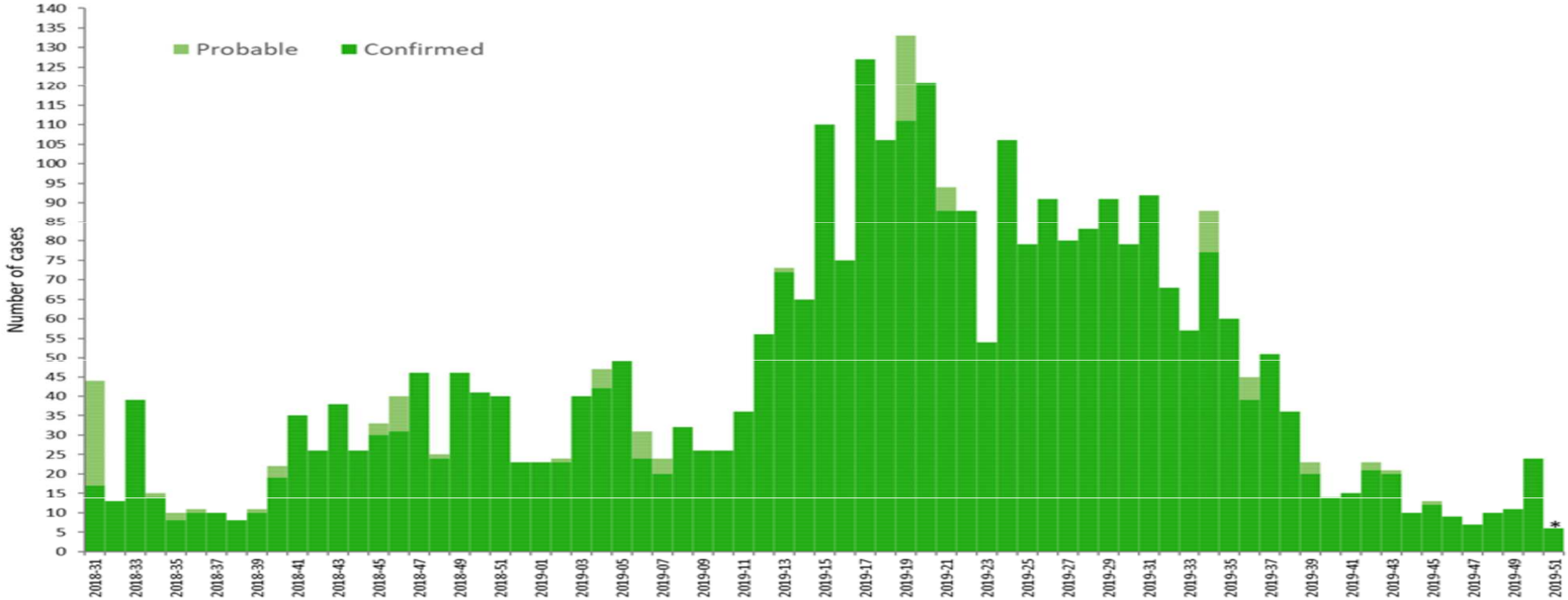
Nezbytná další opatření

- Včasná izolace, karantenizace, včasná vakcinace
- Překonání všeobecné nedůvěry…spolupráce místní komunity se zdravotníky…

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

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.

Virová hemoragická horečka ebola

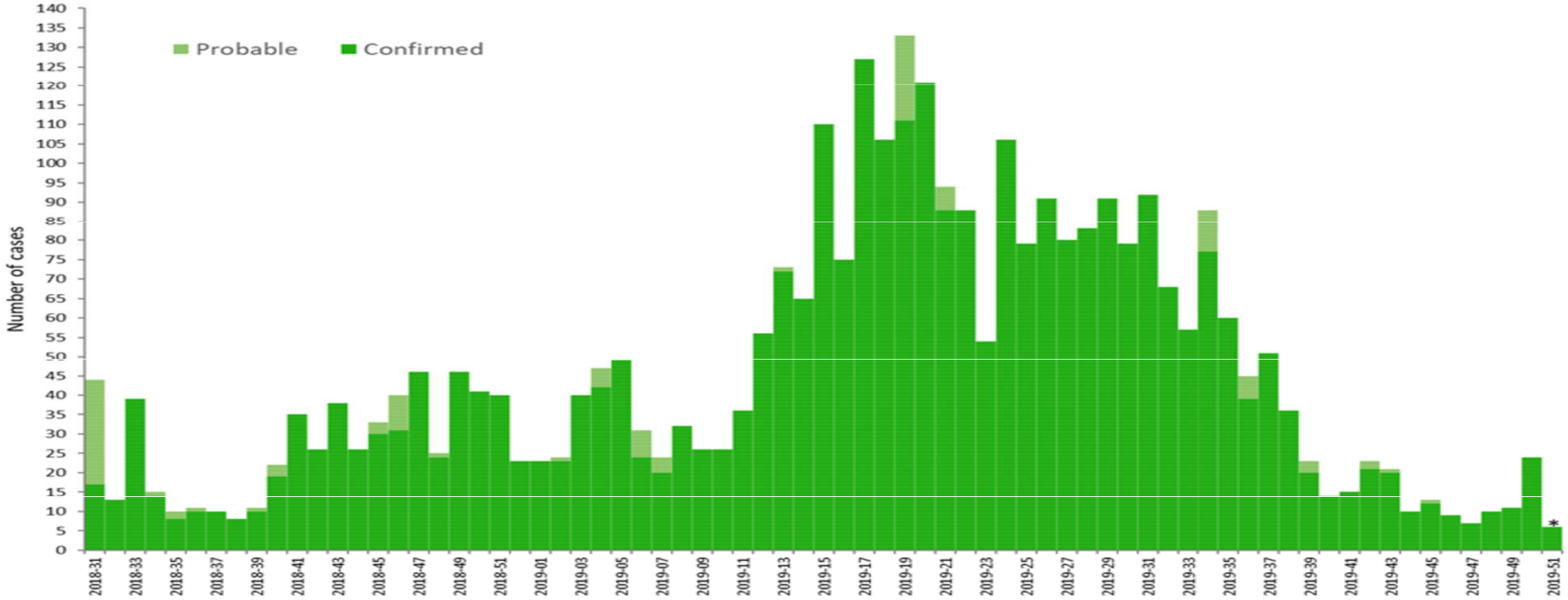


Riziko dalšího šíření

- 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 -

Boštíková V. očkování proti virové hemoragické horečce Ebola experimentální vakcínou rVSVDG-ZEBOV-GP v Dekokratické republice Kongo. Vakcinologie 2019;3:106-109.
https://www.ecdc.europa.eu/en/ebola-virus-disease-outbreak-democratic-republic-congo-ongoing

Virová hemoragická horečka ebola



Konec epidemie (kritéria)

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

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

- **Děkuji Vám za pozornost…**