

Očkování proti žluté zimnici a japonské encefalitidě

**XIII. Hradecké vakcinologické dny
5. – 7. 10. 2017**

Zdenka Mandřáková

Státní zdravotní ústav Praha

Oddělení epidemiologie infekčních nemocí



Import žluté zimnice do Evropy

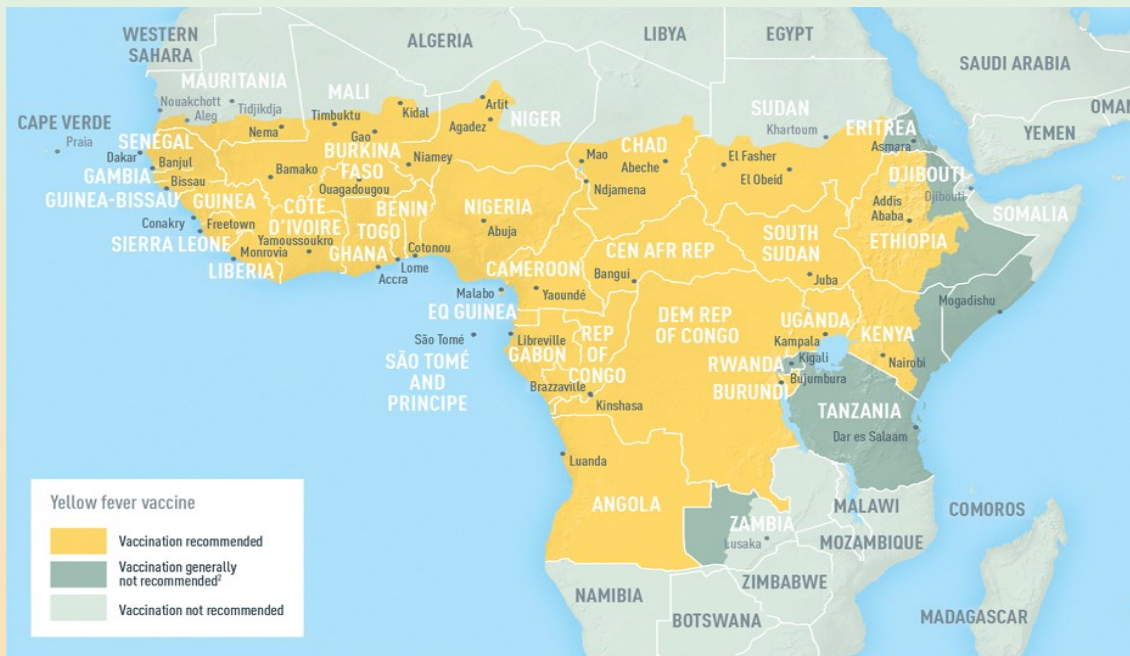
- 1999 – občan Německa (z Pobřeží Slonoviny)
- 2001 – občan Belgie (z Gambie)
- 2009 – občan Španělska (z Ghany)
- srpen 2016 – 2 občané Francie (z Peru)
- leden 2017 – občan Dánska (z Bolívie)
- březen 2017 – občan Nizozemí (ze Surinamu)

Žádný z nemocných nebyl proti žluté zimnici očkován

ECDC, Rapid Risk Assessment, Yellow fever returning travellers from South America, 14 March 2017

Žlutá zimnice

- **Původce onemocnění: flavivirus**
- **Přenos komáry *Aedes*, *Haemagogus* (Jižní Amerika)**
perzistenci viru v přírodě napomáhá transovariální přenos viru
- **Zdroj onemocnění: opice, člověk**
- **Výskyt: rovníkové oblasti Afriky a jižní Ameriky**
- **Odhad:**
1 ze 7 infikovaných osob má klinické známky onemocnění
20 – 60 % symptomatických případů zemře



¹ Current as of January 2017. This map is an updated version of the 2010 map created by the Informal WHO Working Group on the Geographic Risk of Yellow Fever.

<https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/yellow-fever>



Očkování proti žluté zimnici

živá atenuovaná očkovací látka

- vakcinový virus nemá schopnost být přenášen komárem
- používá se od 30. let 20. století, t.č. 2 varianty očkovací látky:
17 DD – Brazílie, 17D - 204 vyráběna 5 výrobci
- 1 dávka 0,5 ml s.c., i.m.

V minulosti byla vakcína považována za nejbezpečnější živou vakcínu na světě

2001 – Lancet, 7 fatálních případů YEL-AVD

Do března 2016 – celkem 73 popsaných fatálních případů

pro cestovatele **povinné očkování** do endemických oblastí světa

- očkování se provádí na **specializovaném pracovišti**

(viz stránky ministerstva zdravotnictví: Seznam poskytovatelů zdravotních služeb, kteří provádějí očkování proti žluté zimnici v souladu s § 47a zákona č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů ve znění po zdějších předpisů)

- záznam o aplikaci do **mezinárodního očkovacího průkazu**
- **platnost očkování**: od 10. dne po aplikaci celoživotní ochrana

(novela přílohy 7 Mezinárodních zdravotnických předpisů (2005) z 11.7.2016)

Nežádoucí účinky očkování proti žluté zimnici- 1

- **Nezávažné:**
mírné – únava, bolesti hlavy, svalů, průjem, lymfadenopatie
u 10 – 30% očkovaných
- **Závažné:**
Hypersenzitivita – neobvyklá (rash, urtika, bronchospasmus)
Anafylaxe – 1,3/100 000 podaných dávek
YEL-AND (yellow fever vaccine - associated neurologic disease):
primovakcinování
2-56 dnů po očkování
úmrtí vzácně
incidence v USA 0,8/100 000 dávek

Nežádoucí účinky očkování proti žluté zimnici- 2

YEL-AVD (yellow fever vaccine – associated viscerotropic disease)

- závažné onemocnění podobné přirozenému onemocnění
- proliferace vakcinálního viru v různých orgánech
- často multiorgánové selhání a úmrtí
- pouze u primovakcinovaných
- za 1-18 dnů po očkování (průměrně 4 dny)
- smrtnost 46 %
- incidence 0,3/100 000 dávek
- vyšší riziko u osob > 60 let

Viscerotropní onemocnění po podání vakcíny proti žluté zimnici (YEL-AVD = yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease)

Analýza 64 případů s dostupnou anamnézou →

rizikové skupiny očkovaných:

pacienti s autoimunními onemocněními

osoby s thymomem

muži bez autoimunního onemocnění > 55 let (mortalita na YEL-AVD 50%)

muži a ženy > 77 let (5 úmrtí)

mladé ženy

příbuzní osob, které YEL-AVD onemocněly

Fatální případ mladé ženy z Peru – Limy plánující cestu do Austrálie

Odhad rizika: 0,03 -0,4 na 100 000 očkovaných

Závěr autorů:

- pokud má někdo v rodině i jen mírnou reakci na očkování proti žz, žádný člen této rodiny by neměl být proti žz očkován**
- pečlivě zvažovat riziko očkování z administrativních důvodů u osob z neendemických oblastí do neendemických oblastí**

Zkušenosti z očkovacích kampaní - Brazílie

2 mil. očkovaných:

- **podhlášenost non-fatální YEL-AVD**
- **fatální případy:**

6 dětí 3-11 let

3 ženy 19-38 let z non – epidemických oblastí

2 muži 39-55 let bez thymomu

- **roční děti – se současným podáním MMR sérokonverze jen 69%**
doporučení pro Brazílii: dětem očkovaným v roce věku podání
boosteru po 10 letech, bez potřeby další vakcinace
u starších dětí a dospělých bez boosteru (celoživotní ochrana)

Zkušenosti z očkovacích kampaní - Afrika

38 miliónů očkovaných

- **žádný potvrzený případ YEL-AVD**

možné vysvětlení: kampaně jsou prováděny v období aktivity viru, vzácné případy morbidity a mortality po očkování mohou být chybně připsány na vrub přirozené infekci

- **asi 25% z těchto očkovaných je HIV pozitivní – pouze 1 úmrtí na YEL-AVD u HIV poz. u pacienta z Thajska**

→pravděpodobně porucha imunitního systému vyvolaná HIV není výrazně spojena s patogenezi YEL-AVD, přesto není stanovena bezpečnost očkování u osob s CD_4 T lymfocyty $<200/ mm^3$, klinické studie jsou eticky diskutabilní

Rizikové skupiny pro očkování vakcínou proti žluté zimnici

- Děti < 6 měsíců věku: rozvoj YEL-AND (50-400/100 000 dávek) – očkování nedoporučeno
- Děti 6-8 měsíců věku: riziko YEL-AND nižší, ale významné
- Osoby > 60 let: riziko závažných NÚ 7,7/100 000 (všichni očkovaní 3,8/100 000)
- HIV pozitivní – očkovat lze při CD₄ T lymfo > 200/mm³, možná snížená protilátková odpověď
- Těhotenství – nejsou klinické studie;
není více malformací, možná čtenější spontánní aborty
protilátková odpověď 39 % - 98 %, dop. kontrola protilátek, přeočkování;
otěhotnění se doporučuje za 4 týdny po očkování
- Kojící ženy – neočkovat, 3 případy encefalitid u dětí < 1 měsíce
- Poruchy imunity – thymom, myasthenia gravis, primární defekty imunity, autoimunní onemocnění, malignity, transplantace, imunosupresivní a imunomodulační terapie

Závěr

- Živá vakcína proti žluté zimnici je vysoce účinná v prevenci onemocnění, které má smrtnost 20-60%, obě varianty komerční vakcíny mají stejná rizika, výhoda živé vakcíny: celoživotní imunita – profit pro populaci v endemické oblasti
- Vzácně dochází u očkovaných k rozvoji YEL-AVD se smrtností 46 % - 63 % „benefit – riziko“ u jednorázové cesty
biologický mechanismus vedoucí k YEL-AVD není znám – redukce rizika snížením dávky? – 1/8 dávky → dostatečná ochrana, délka ochrany?
- Rozšíření rizikových skupin: muži >55 - 76let, muži a ženy >76 let, mladé ženy, osoby s thymomem a pacienti s různými autoimunními onemocněními
- Možnost zvýšené citlivosti ke vzniku YEL-AVD může být důsledkem geneticky podmíněných poruch imunity nebo protilátek – zaměření dalšího výzkumu
- Rozhodnutí, zda očkovat:
věk, pohlaví, rodinná a osobní anamnéza + podrobná znalost aktuální situace výskytu žluté zimnice

Japonská encefalitida



- **Nejčastější příčina encefalitidy v Asii – odhadem 68 000 klinických onemocnění ročně – vzácně symptomatické onemocnění, u těchto smrtnost až 30 %, trvalé neurologické nebo psychiatrické následky u 30 – 50 % nemocných, léčba jen symptomatická**
- **V JV Asii a Západním Pacifiku endemický přenos ve 24 zemích, nákaze exponovány více než 3 miliardy lidí**
- **Původce: flavivirus, 1 sérotyp -5 genotypů**
- **Přenos: komáry *Culex*, v mírném zeměpisném pásmu v teplém období roku, v tropech a subtropích celoročně s maximem v období dešťů a před sklizní rýže**
- **Zdroj nákazy: prasata a/nebo brodiví vodní ptáci; virémie u nemocných osob nízká – nejsou zdrojem nákazy, nově výskyt ve městech (Dillí, Káthmandú)**
- **Prevence JE – bezpečná a účinná vakcína**
 - **endemické země: WHO doporučuje zařadit toto očkování do národních očkovacích programů,**
 - **cestovatelé: v případě dlouhodobého pobytu nebo pobytu v přírodě + ochrana před komáry**

Očkování proti japonské encefalitidě

- asi 15 komerčních vakcín proti JE, genotypu 3
- 4 druhy:
 - inaktivovaná, kultivovaná na myších mozcích – od r. 2006 nahrazována modernějšími vakcínami
 - **Inaktivovaná, produkována v buňkách Vero (IXIARO, JESPECT, JEEV)**
Čína, Indie, Japonsko – různé kmeny viru – nejsou distribuovány mezinárodně
 - živá atenuovaná – CD-JEVAX, Čína, od r. 1988
 - živá rekombinantní – Austrálie, registrace 2010, v různých zemích Asie – IMOJEV, JE-CV, ChimeriVax-JE
- *WHO, Weekly epidemiological report, No.9, 2015, 90, 69 -88*
- *<http://www.who.int/ver>*

IXIARO

- **2 dávky < 3 roky: 0,25 ml, >3roky: 0,5 ml i.m.**
Odstup mezi dávkami: 4 týdny; 2.dávka – lze až do 11 měsíců od 1. dávky
zrychlené schéma (věk 18 – 65 let): 0-7 dní
1. booster: za 1 – 2 roky, 2. booster za 10 let
Ochrana u osob z neendemických zemí: po 2. dávce 93 % - 99 %, po 24
měsících po primovakcinaci pokles protekce (Irsko, Německo: 48 %)
- **Omezená data o účinnosti vakcíny u dětí ve věku 2 měsíce – 17 let a v**
endemických oblastech
- **Nežádoucí účinky po očkování**
 - **závažné lokální reakce: 3,2 % X placebo 3,1 % X mouse-brain 13,8 %**
 - **běžné NÚ (4 043 očkovaných): bolesti hlavy (19 %), svalů (13 %), únava (10 %),**
chřipkové příznaky (9 %) a nausea (5 %)
- **Současné podání s jinými vakcínami: VHA, tetraivalentní meningokok, vztekлина**

Dopady očkování proti JE v endemických oblastech

- **Očkování nevyvolává kolektivní imunitu**
- **Pokles onemocnění JE, přestože virus stále cirkuluje (očkovací kampaň v Nepálu 2006-2009 u 1-15 letých, 94 % proočkovanost → pokles incidence onemocnění o 72 %)**
- **Očkování nemá vliv na zoonotický cyklus přenosu onemocnění - vnímavé osoby jsou v endemických oblastech stále v riziku onemocnění JE**

- *WHO, Weekly epidemiological report, No.9, 2015, 90, 69 -88*
- <http://www.who.int/ver>
- www.who.int/immunization/documents/positionpapers

Importovaná onemocnění JE do neendemických zemí

- 2009 CDC- 3 případy JE v USA, import z Koreje, Filipín a Kambodže, 2 s neurologickými následky
- červenec 2015 – 31letá žena z Velké Británie, vědecká expedice (ochrana přírody) v Asii, onemocněla v Číně, léčena v Bangkoku, v kómatu převezena domů
- květen 2017 – 60letý občan Austrálie, 10 dnů návštěva Phuketu, 8. den projevy onemocnění, po návratu úmrtí na JIP; z anamnézy: nenavštívil zemědělskou oblast, opakovaně poštípán komáry
- 21. 7. 2017 – z Hong Kongu hlášen 1. případ na světě přenosu JEV transfuzí
(u dárce po odběru dg onemocnění, příjemci krve bez známek onemocnění)

Žlutá zimnice a japonská encefalitida

Import žluté zimnice z Angoly do Číny 13. 3. 2016 – 1. 4. 2017: 11 případů, k rozšíření onemocnění v Asii nedošlo

Autochthonous Japanese Encephalitis with Yellow Fever Coinfection in Africa;

N Engl J Med 2017; 376:1483-1485

[April 13, 2017](#) DOI: 10.1056/NEJMc1701600

Kasuistika:

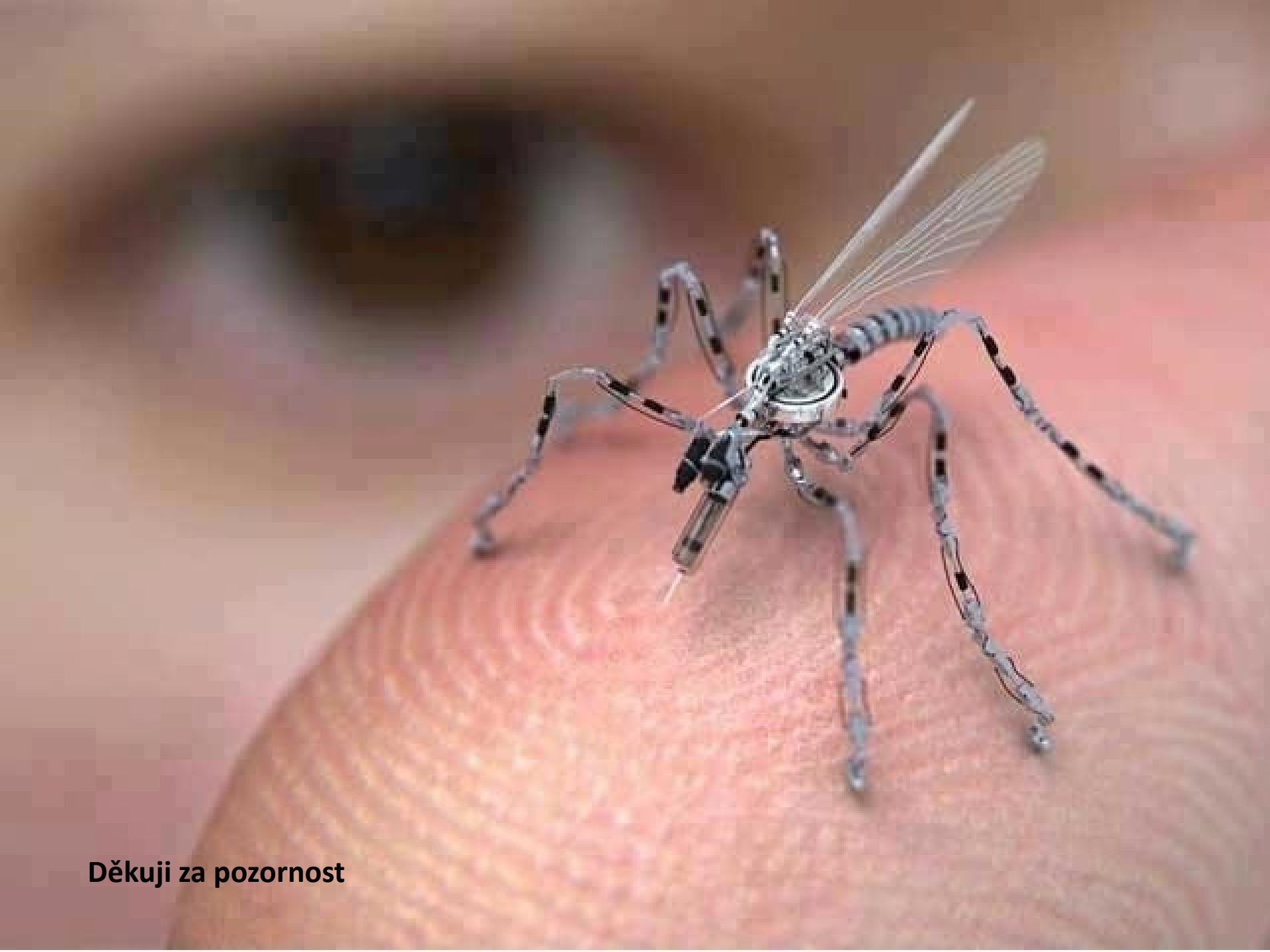
březen 2016 – epidemie YF v Angole

19-tiletý muž, žádná zahraniční cesta, přijat pro 5 dní trvající horečku, bolesti hlavy a ikterus

Dg žlutá zimnice, podle protokolu vzorek krve vyšetřen na všechny RNA k vyloučení koinfekce jiným virem – potvrzen JEV

Závěr: nárůst pohybu osob mezi Asií a Afrikou

= riziko rozšíření patogenů mimo současné geografické hranice



Děkuji za pozornost

Epidemie žluté zimnice

Angola prosinec 2015 – 23.12. 2016

očkováno téměř 30 mil. osob

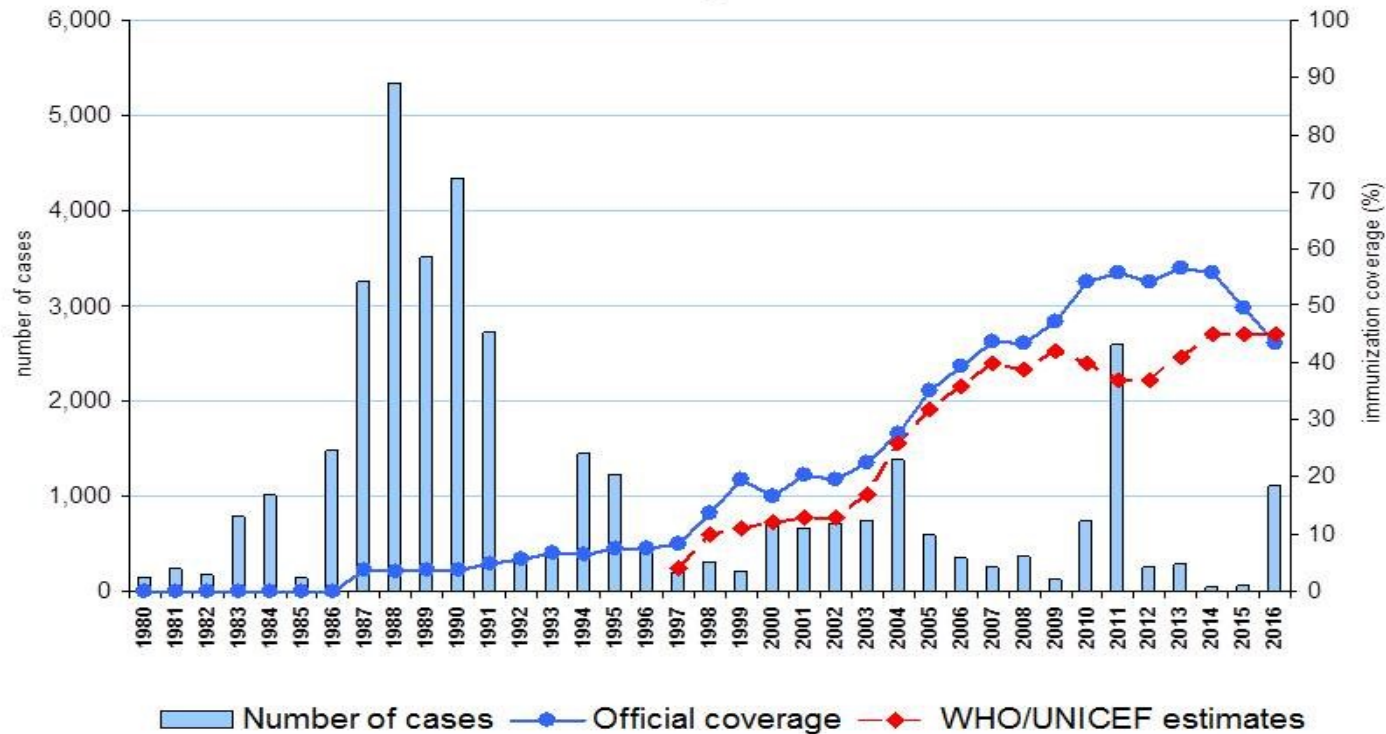
Kongo: konec epidemie 14.2.2017

Brazílie: leden 2017 – září 2017

očkováno 36,7 mil. osob

**Dle WHO je potřeba očkovat v endemických oblastech
393 - 472 mil. osob – problémy s výrobou
dostatečného množství vakcín**

Yellow fever global annual reported cases and YFV coverage, 1980-2016



Source: WHO/IVB database, 2017
 194 WHO Member States.
 Data as of 19 July 2017

