Vývoj vakcín proti horečkám dengue, chikungunya a Zika

MUDr. Milan Trojánek, Ph.D.

Klinika infekčních nemocí
2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

Katedra infekčních nemocí
Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí
Nemocnice Na Bulovce, Praha

Úvod

1 235 000 000

Úvod

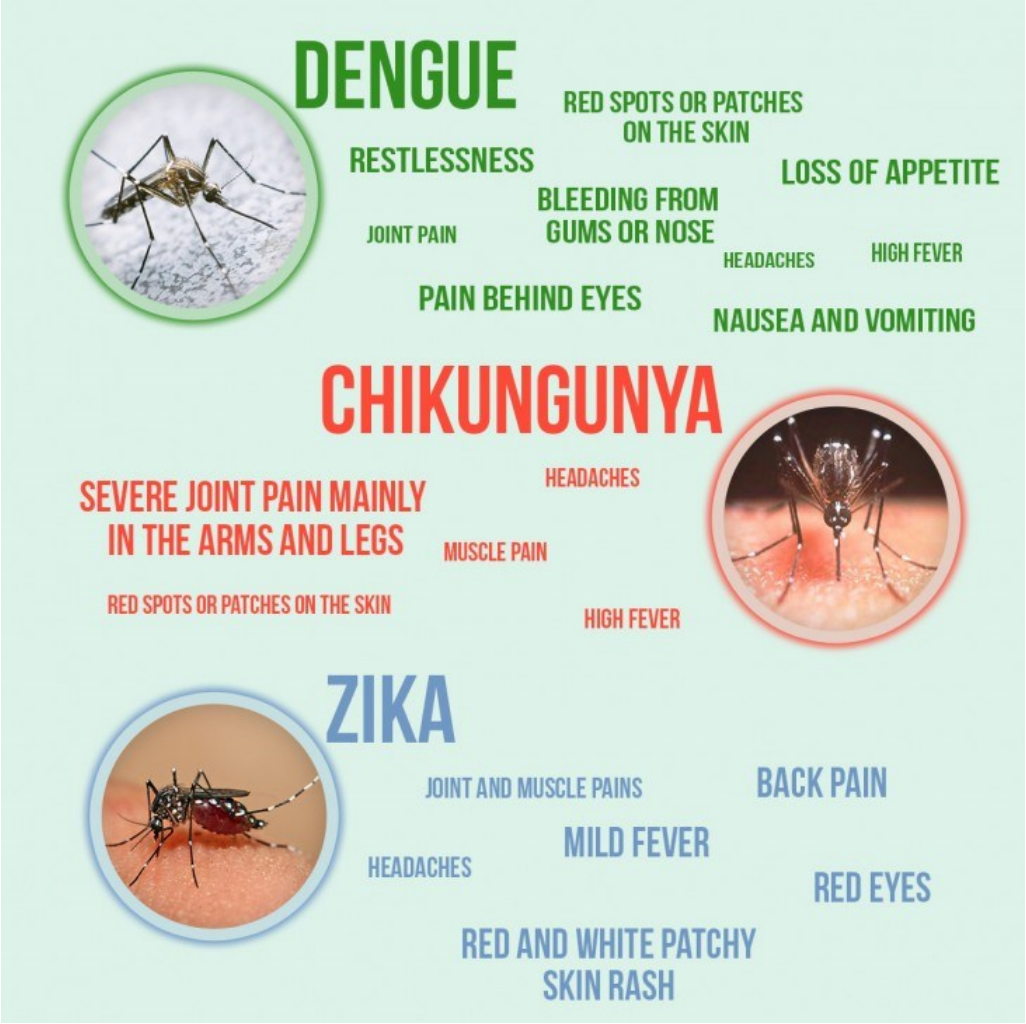
70 Horečka dengue

22 Horečka Zika

3 Horečka chikungunya

1/2016 – 8/2017

Úvod


DENGUE
RED SPOTS OR PATCHES ON THE SKIN
RESTLESSNESS
LOSS OF APPETITE
BLEEDING FROM GUMS OR NOSE
JOINT PAIN
HEADACHES
HIGH FEVER
PAIN BEHIND EYES
NAUSEA AND VOMITING
CHIKUNGUNYA
HEADACHES
SEVERE JOINT PAIN MAINLY IN THE ARMS AND LEGS
MUSCLE PAIN
RED SPOTS OR PATCHES ON THE SKIN
HIGH FEVER
ZIKA
JOINT AND MUSCLE PAINS
BACK PAIN
MILD FEVER
HEADACHES
RED EYES
RED AND WHITE PATCHY SKIN RASH

Horečka dengue

Horečka dengue - epidemiologie

390 miliónů případů ročně

17 tisíc úmrtí

Horečka dengue - epidemiologie

Countries or areas where dengue has been reported

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

Acknowledgment: Adapted from World Health Organization.

Horečka dengue - epidemiologie

Vektor: komáři rodu *Aedes*

Rezervoár: osoby s virémií

Horečka dengue – klinický obraz

Inkubační doba: 3-14 dnů

Horečka, zimnice

Celková **únava až zchvácenost**

Bolesti hlavy (retrobulbárně), kloubů, svalů

Exantém, pruritus, dysgeusie

Leukocytopenie, trombocytopenie, elevace jaterních testů

Komplikace: šokový stav

Horečka dengue – klinický obraz

Horečka dengue – klinický obraz

Kandidátní vakcíny

Živé atenuované vakcíny

Živé chimerické vakcíny

Inaktivované vakcíny

Subjednotkové vakcíny

DNA vakcíny

Dengvaxia

Dengvaxia™
Powder and solvent for suspension for injection
Polvo y disolvente para suspensión inyectable
Dengue tetravalent vaccine (live, attenuated)
Vacuna tetravalente contra el dengue (de virus vivos atenuados)
Powder (1 dose) in vial + 0.5 mL of solvent in a pre-filled syringe with 2 separate needles - Pack size of 1
Polvo (1 dosis) en vial + 0,5 mL de disolvente en una jeringa prellenada con 2 agujas por separado - Presentación de 1
1D
Subcutaneous (SC) use after reconstitution
Subcutánea (SC) después de la reconstitución
SANOFI PASTEUR
Dengvaxia™ 1D
Sanofi Pasteur

Dengvaxia

Živá atenuovaná **tetravalentní chimérická vakcína**

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

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

V současnosti registrována v 11 zemích světa

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

3dávkové schéma (0 – 6 – 12 M)

Dengvaxia

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

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

Randomizovaná multicentrická klinická studie

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

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

Nižší účinnost proti sérotypu 2

Incidence závažné dengue nezvýšena (follow-up 25 M)

Dengvaxia

Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America

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

Randomizovaná multicentrická klinická studie

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

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

Nižší účinnost proti sérotypu 2

Incidence závažné dengue nezvýšena (follow-up 25 M)

Dengvaxia

Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease

S.R. Hadinegoro, J.L. Arredondo-García, M.R. Capeding, C. Deseda, T. Chotpitayasunondh, R. Dietze, H.I. Hj Muhammad Ismail, H. Reynales, K. Limkittikul, D.M. Rivera-Medina, H.N. Tran, A. Bouckenooghe, D. Chansinghakul, M. Cortés, K. Fanouillere, R. Forrat, C. Frago, S. Gailhardou, N. Jackson, F. Noriega, E. Plennevaux, T.A. Wartel, B. Zambrano, and M. Saville, for the CYD-TDV Dengue Vaccine Working Group*

Follow-up studie

Počet subjektů:

10 165 (CYD 14)

19 898 (CYD 15)

3203 (CYD 23)

Dengvaxia

Hospitalizace pro horečku dengue (rok 3):

Očkovaní: 65/22 177 **(0,29 %)**

Kontrolní skupina: 39/11089 **(0,35 %)**

	RR	95% CI
< 9 let	1,58	0,83-3,02
> 9 let	0,50	0,29-0,86

Účinnost vakcíny (25 M)

	RR	95% CI
< 9 let	44,6	31,6-55,0
> 9 let	65,6	60,7-69,9

Dengvaxia

Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

WHO Report

Dengue vaccine: WHO position paper, July 2016 – recommendations

World Health Organization

WHO, Immunization, Vaccines and Biologicals, Avenue Appia 20, 1211 Geneva 27, Switzerland

Dengvaxia

Součást komplexních programů kontroly infekce

3dávkové schéma (0/6/12 M)

Nedoporučuje se pro děti mladší 9 let (průlomové závažné infekce u 2-5 letých)

Vhodná pouze pro hyperendemické oblasti:

Séroprevalence > 70 %

Séroprevalence 50 – 70 %

Předpoklad snížení incidence o 10-30 % v průběhu 30 letech (očkování v 9 letech)

Ostatní oblasti:

Nižší účinnost

Riziko závažně probíhajících průlomových infekcí

Kandidátní vakcíny

Živé atenuované vakcíny

TV003

NIAID

3 atenuované kmeny (DENV 1, 3, 4)

Chimerický kmen DENV2/DENV4

Klinická studie III. fáze, Brazílie, 2/2016

DENVax

Takeda

Atenuovaný kmen DENV2

Chimerické kmeny DENV1,3,4/DENV2

Klinická studie III. fáze, Latinská Amerika, Asie, 9/2016

Kandidátní vakcíny

Inaktivované vakcíny

TDENV-PIV

GSK, Walter Reed Army Institute of Research

Formalínem-inaktivovaná celobuněčná vakcína

2 klinické studie I. fáze (USA, Portoriko)

Rekombinantní vakcíny

V180

Merck

prM a E protein

Rekombinantní subjednotková proteinová vakcína

DEN1-80E – dokončena studie I. fáze

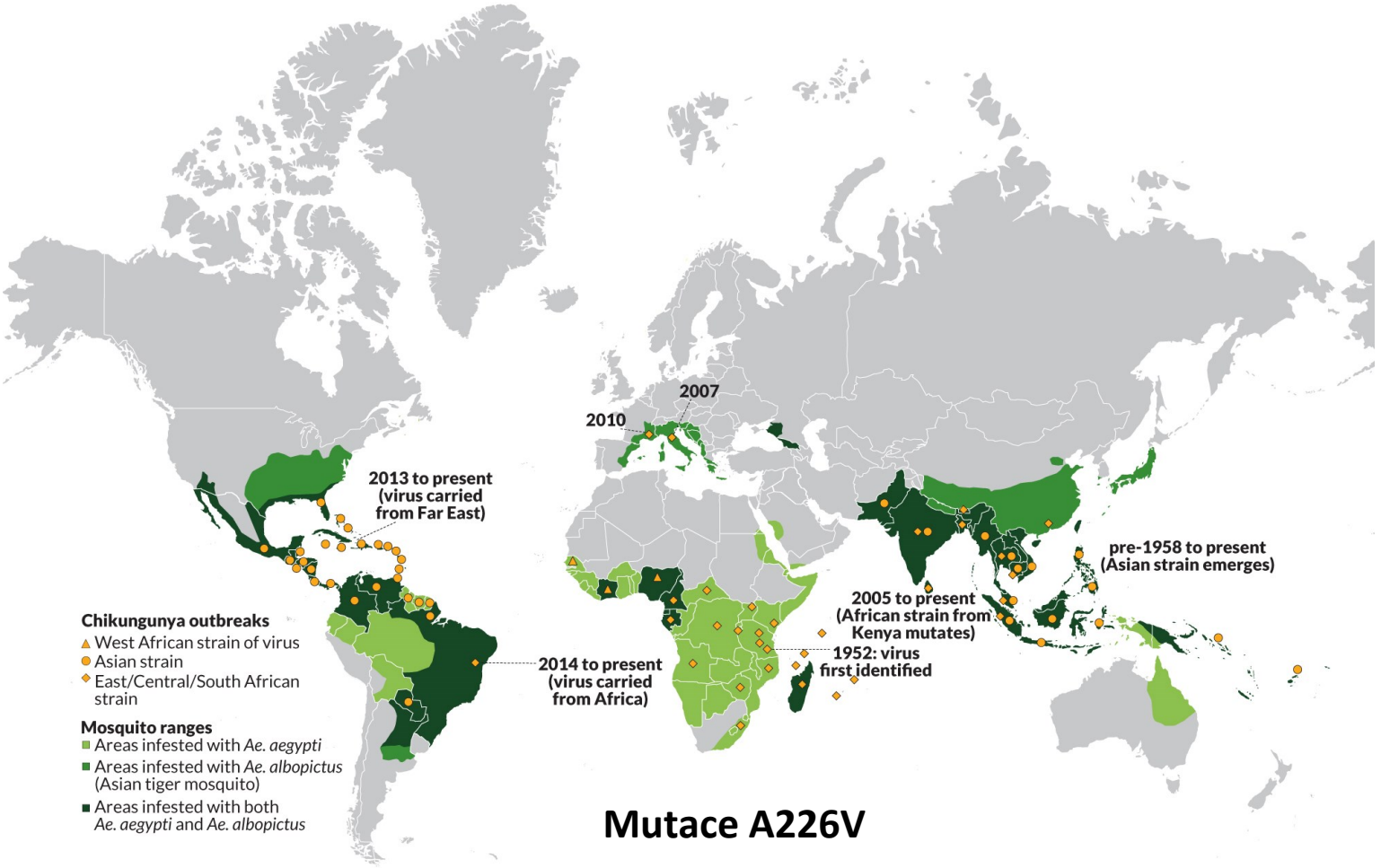
Horečka chikungunya

Horečka chikungunya - epidemiologie

Vektor: komáři rodu *Aedes*

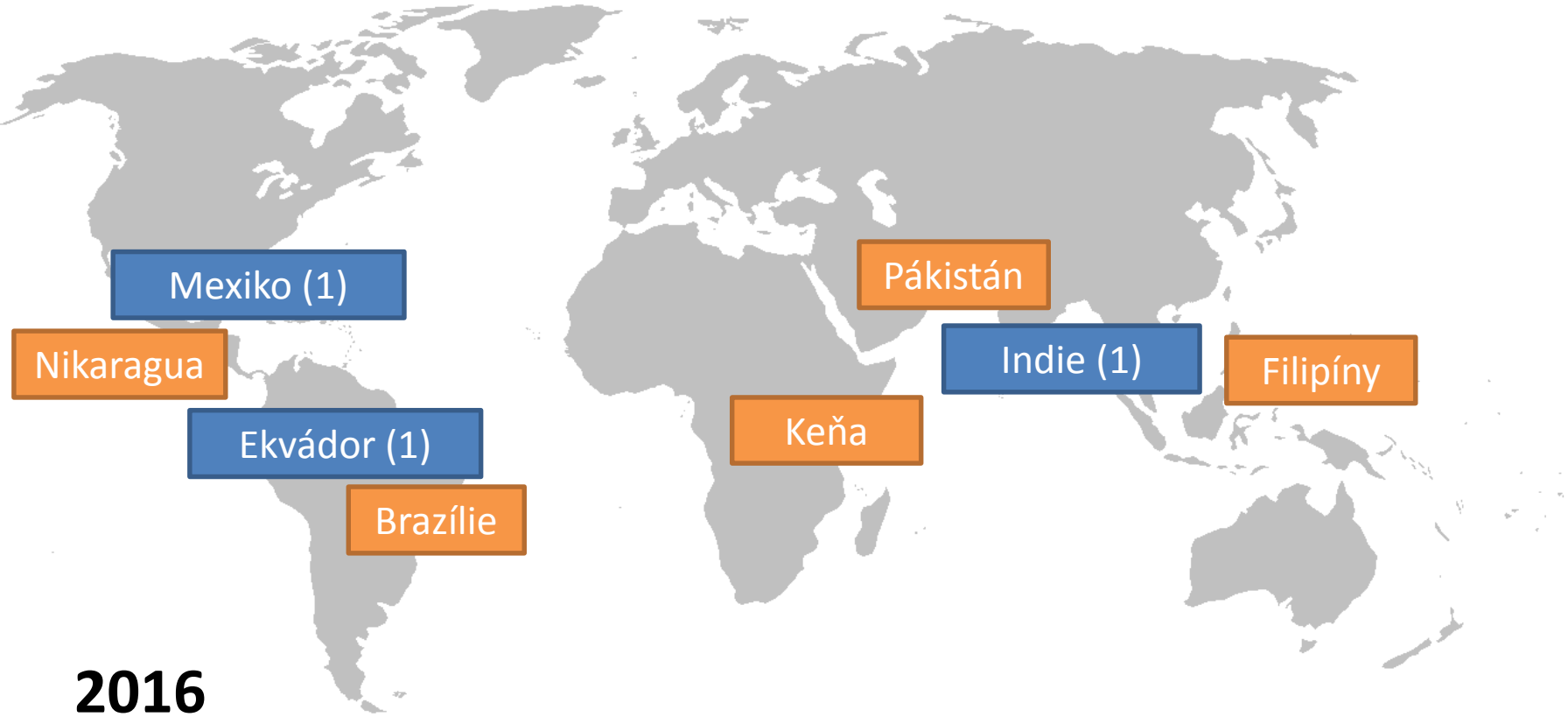
Rezervoár: osoby s virémií

Horečka chikungunya - epidemiologie



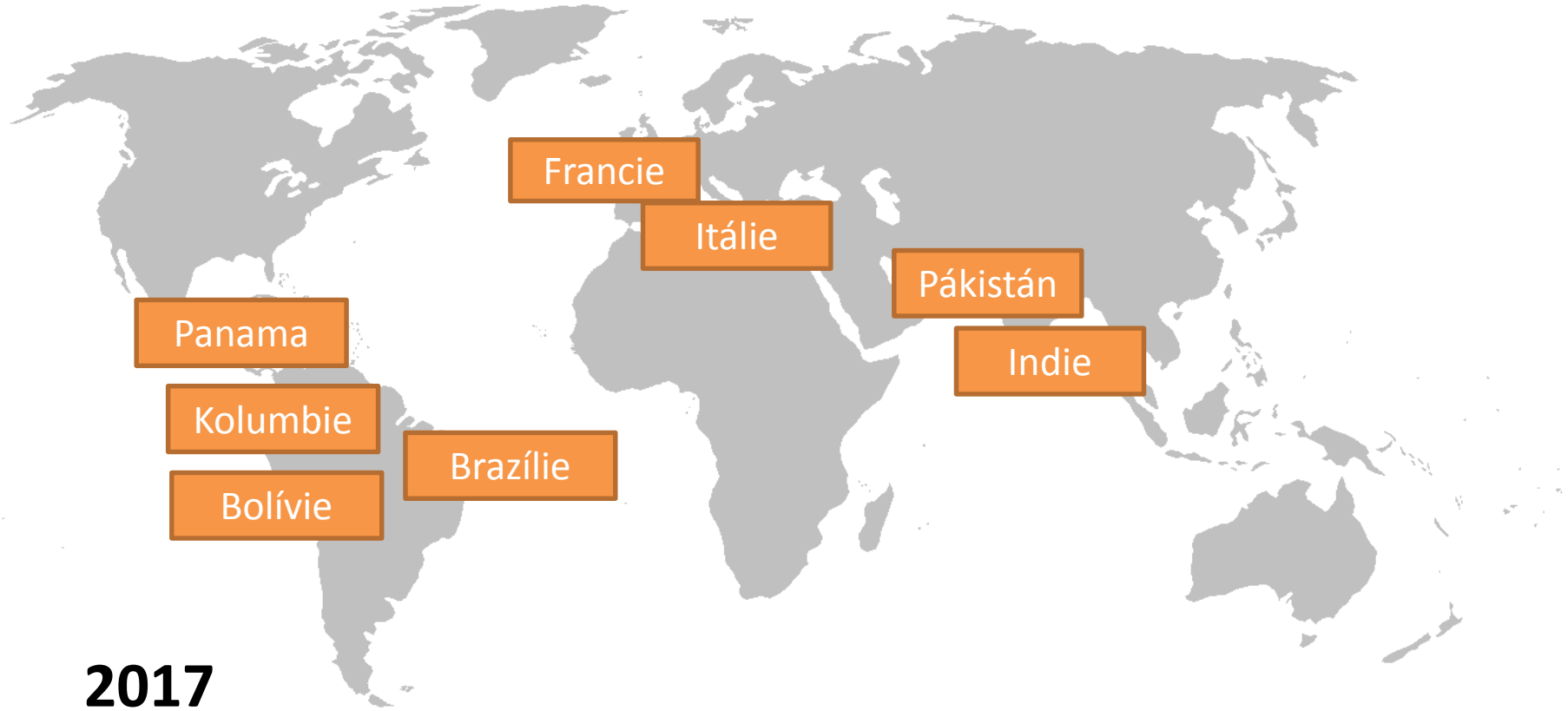
Mutace A226V

Horečka chikungunya - epidemiologie



2016

Horečka chikungunya - epidemiologie



2017

Horečka chikungunya - epidemiologie

Distribution of chikungunya autochthonous cases in Italy, July to 3 October 2017

ECDC

Itálie: 298 případů
Lazio, Řím, Kalábrie, Marka, Emilia-Romagna

Francie: 17 případů
6 případů

ECSA linie
Absence mutace A226V
Původ v Pákistánu

Horečka chikungunya – klinický obraz

Inkubační doba: 3-14 dnů

Horečka, zimnice

Celková **únava až zchvácenost**

Bolesti kloubů (migrující, doprovázené otoky)

Výsev exantém

Krevní obraz bez významnějších změn

Komplikace: chronická polyartitida

Horečka chikungunya – klinický obraz

Kandidátní vakcíny

Živé atenuované vakcíny

Živé rekombinantní vektorové vakcíny

Inaktivované vakcíny

Subjednotkové vakcíny

VLP

DNA vakcíny

Kandidátní vakcíny

VLP (viru podobné částice)

VRC-CHKVLP059-00-VP

Nereplikující neadjuvovaná vakcína

Klinická studie I. fáze, 11/2011-3/2012

25 osob, 18-50 let

Schéma: 0-4-20 T

Vysoce imunogenní vakcína

Titry protilátek srovnatelné se stavem po prodělané infekci

Frekventnější lokální i systémové reakce (36 % a 40 %)

Nebyl prokázán rozvoj polyartralgií či polyartrtidy

Kandidátní vakcíny

Rekombinantní vakcína

MV-CHIK

Živá atenuovaná vakcína

Virový vektor: virus spalniček

Exprimuje povrchové antigeny CHIK viru

Kandidátní vakcíny

A Chikungunya Fever Vaccine Utilizing an Insect-Specific Virus Platform

Jesse H. Erasmus[1,2], **Albert J. Auguste**[2,3], **Jason T. Kaelber**[4], **Huanle Luo**[2], **Shannan L. Rossi**[2,3], **Karla Fenton**[2], **Grace Leal**[2], **Dal Y. Kim**[5], **Wah Chiu**[4], **Tian Wang**[2], **Ilya Frolov**[5], **Farooq Nasar**[6], and **Scott C. Weaver**[1,2,3,7,*]

Eilat virus

Alfavirus, čeleď Togaviridae

Malý obalený virus, ikosahedrická kapsida, ssRNA poz. polarity

Identifikován v projektu NGS, 112 nových virů u 70 hmyzích druhů

Kandidátní vakcíny

A Chikungunya Fever Vaccine Utilizing an Insect-Specific Virus Platform

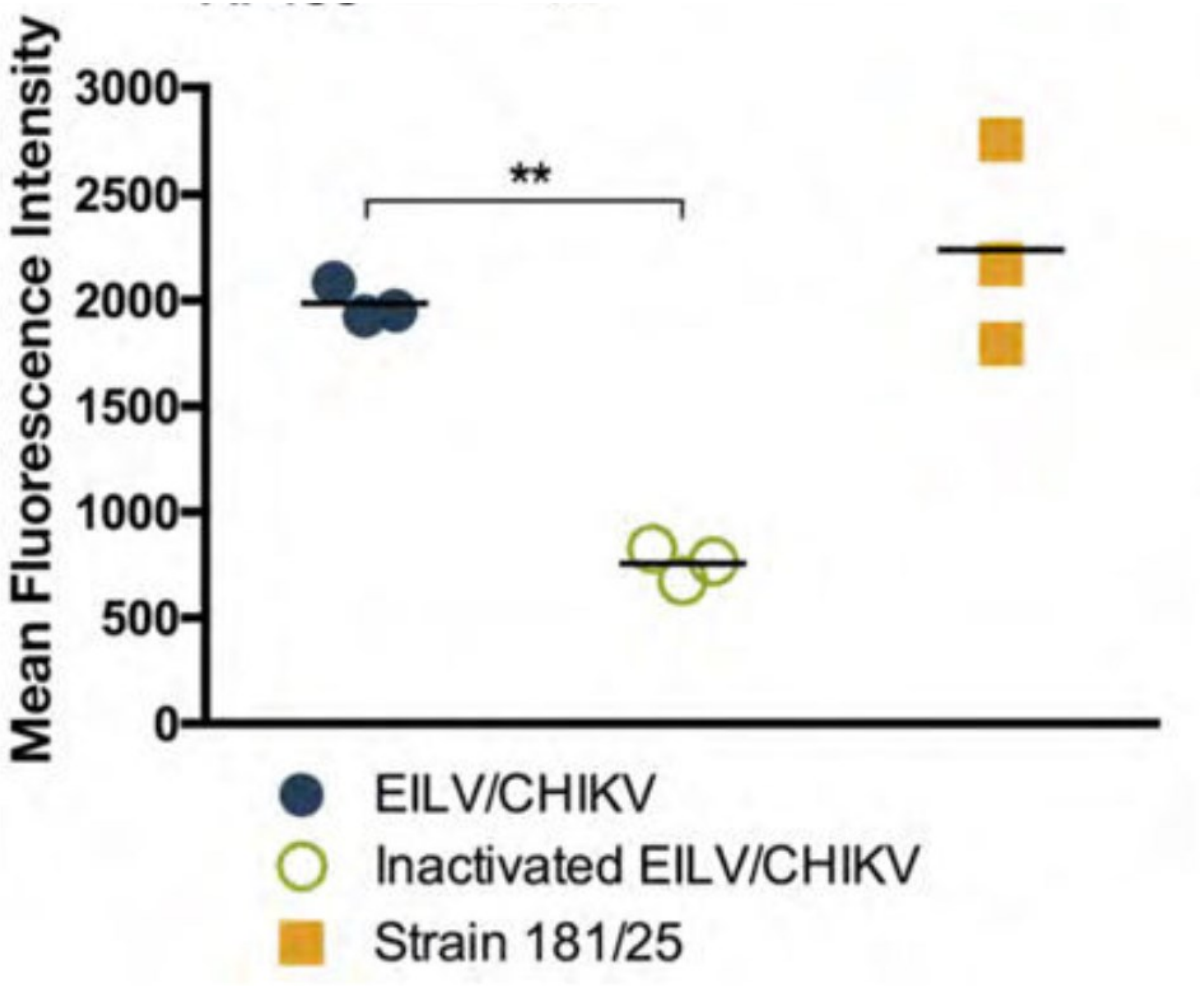
Jesse H. Erasmus[1,2], **Albert J. Auguste**[2,3], **Jason T. Kaelber**[4], **Huanle Luo**[2], **Shannan L. Rossi**[2,3], **Karla Fenton**[2], **Grace Leal**[2], **Dal Y. Kim**[5], **Wah Chiu**[4], **Tian Wang**[2], **Ilya Frolov**[5], **Farooq Nasar**[6], and **Scott C. Weaver**[1,2,3,7,*]

EILV/CHIKV

Nereplikuje se v buněčných linií u obratlovců

Vysoce imunogenní v porovnání s inaktivovanými vakcínami

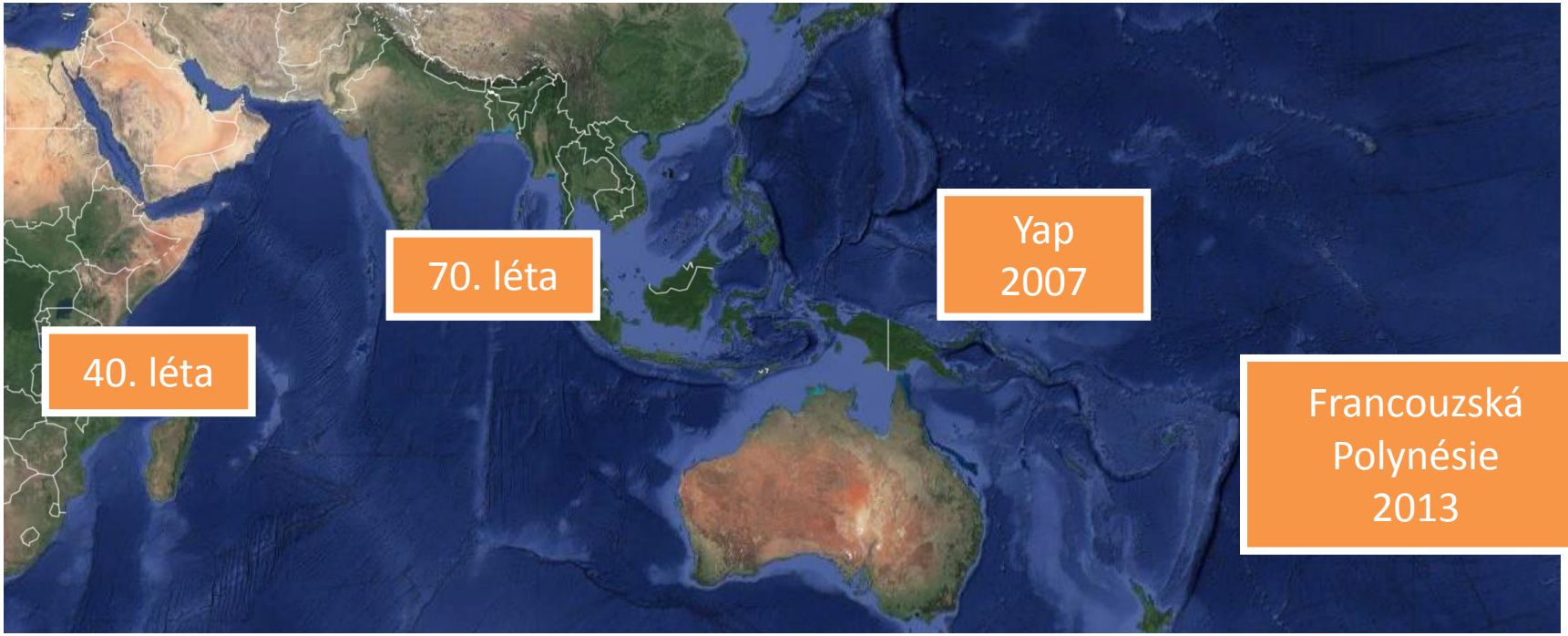
Kandidátní vakcíny



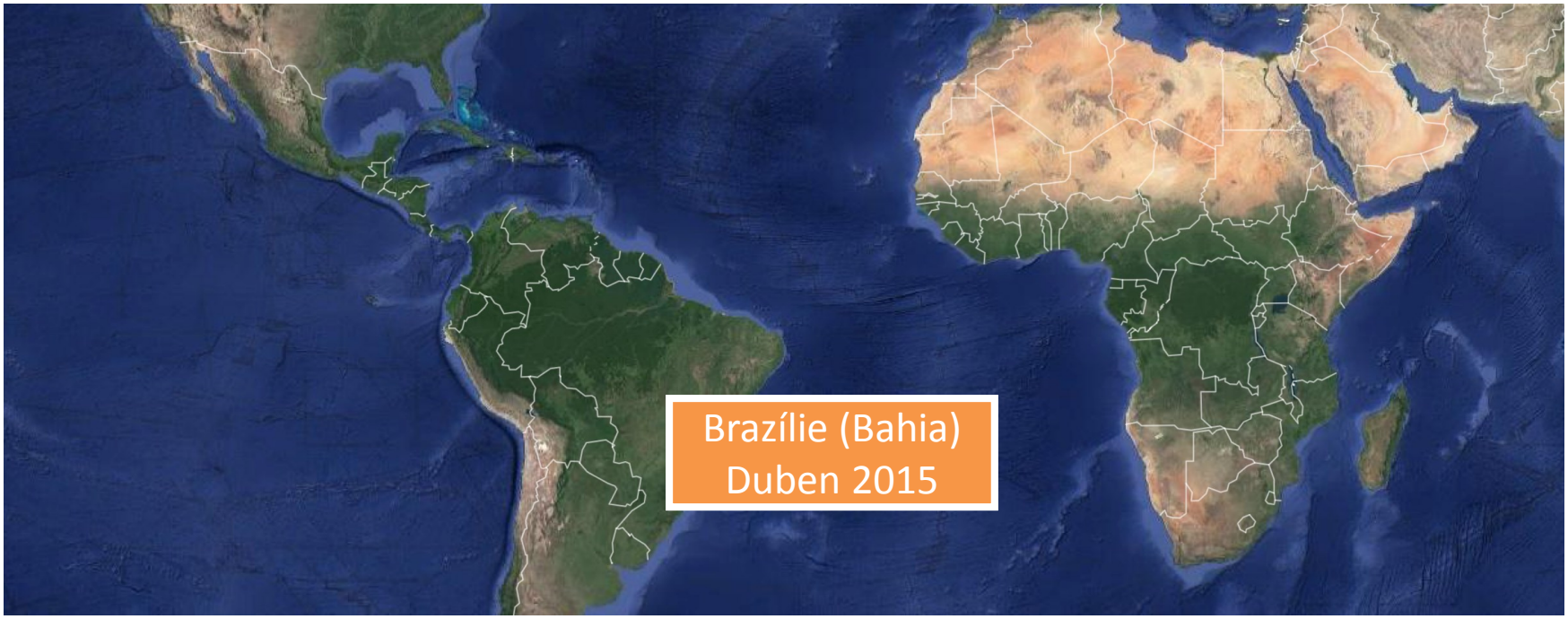
Horečka Zika

Horečka Zika - epidemiologie

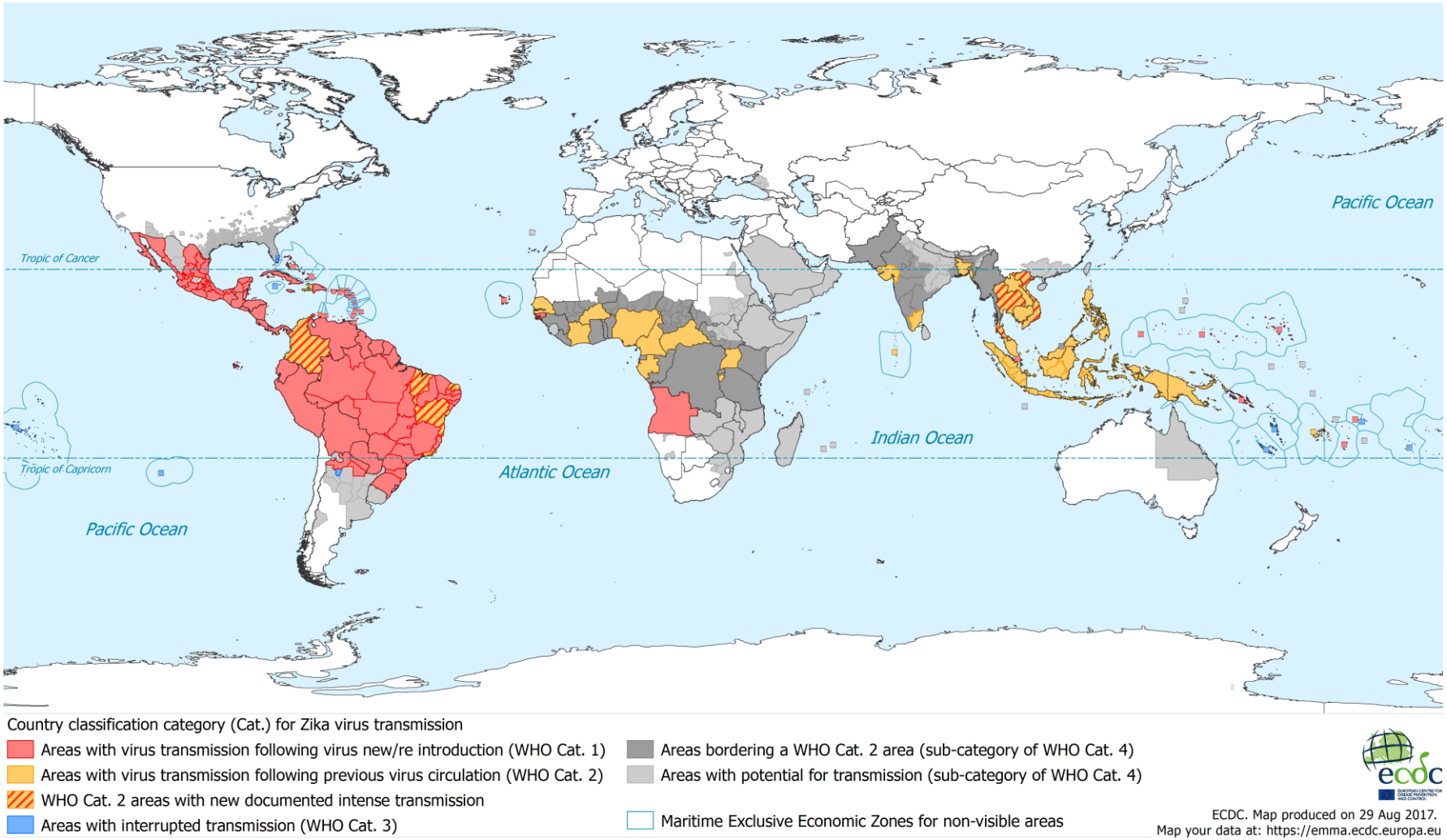
Horečka Zika - epidemiologie



Horečka Zika - epidemiologie



Horečka Zika - epidemiologie



Horečka Zika – klinický obraz

Inkubační doba: 3-12 dnů

Otazný poměr symptomatických a asymptomatických případů

Zvýšená teplota či výjimečně horečka (1-2 dny)

Makulopapulózní exantém (1-4 dny), pruritus

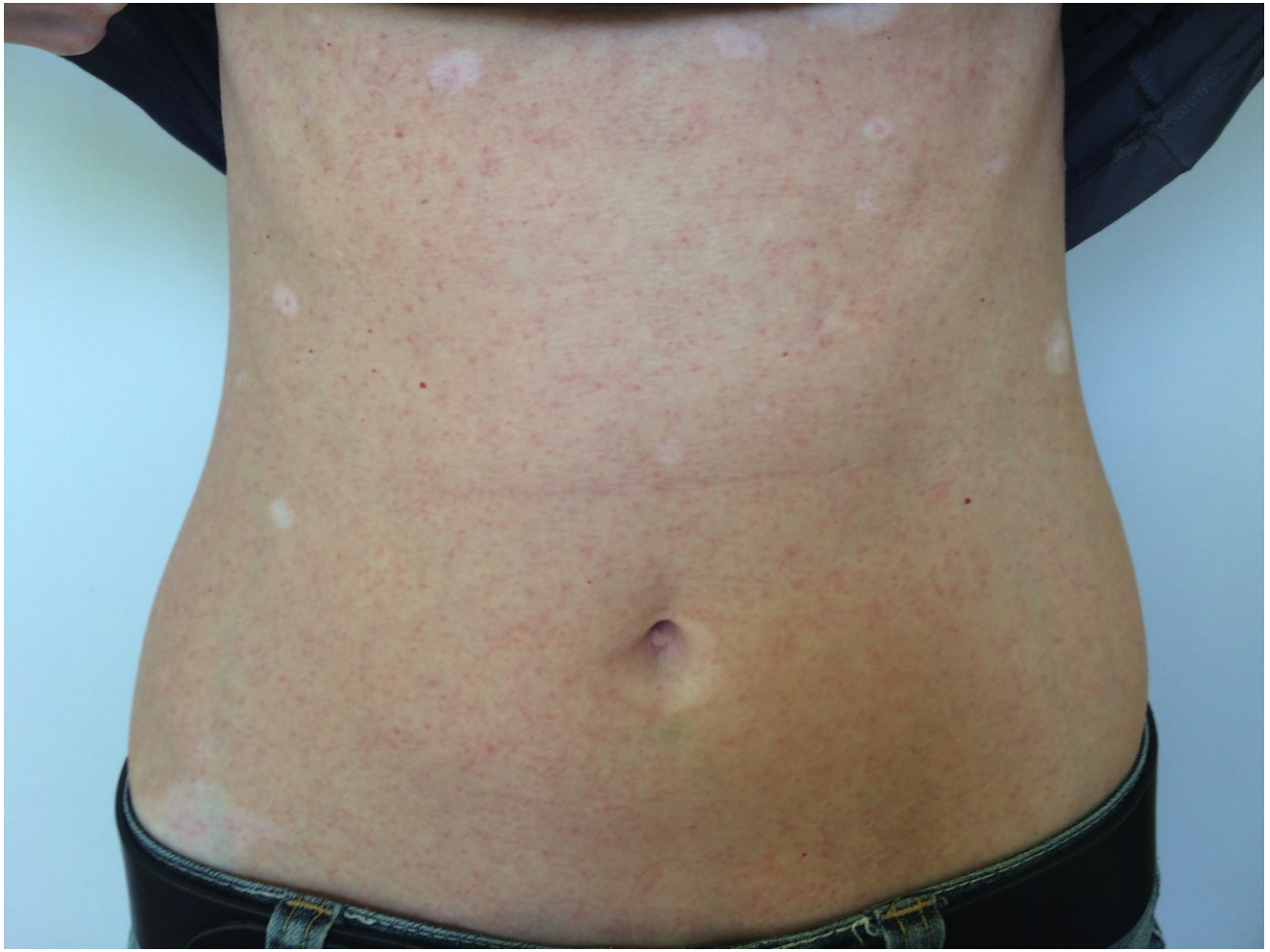
Konjunktivitida

Bolesti **hlavy, kloubů, svalů**

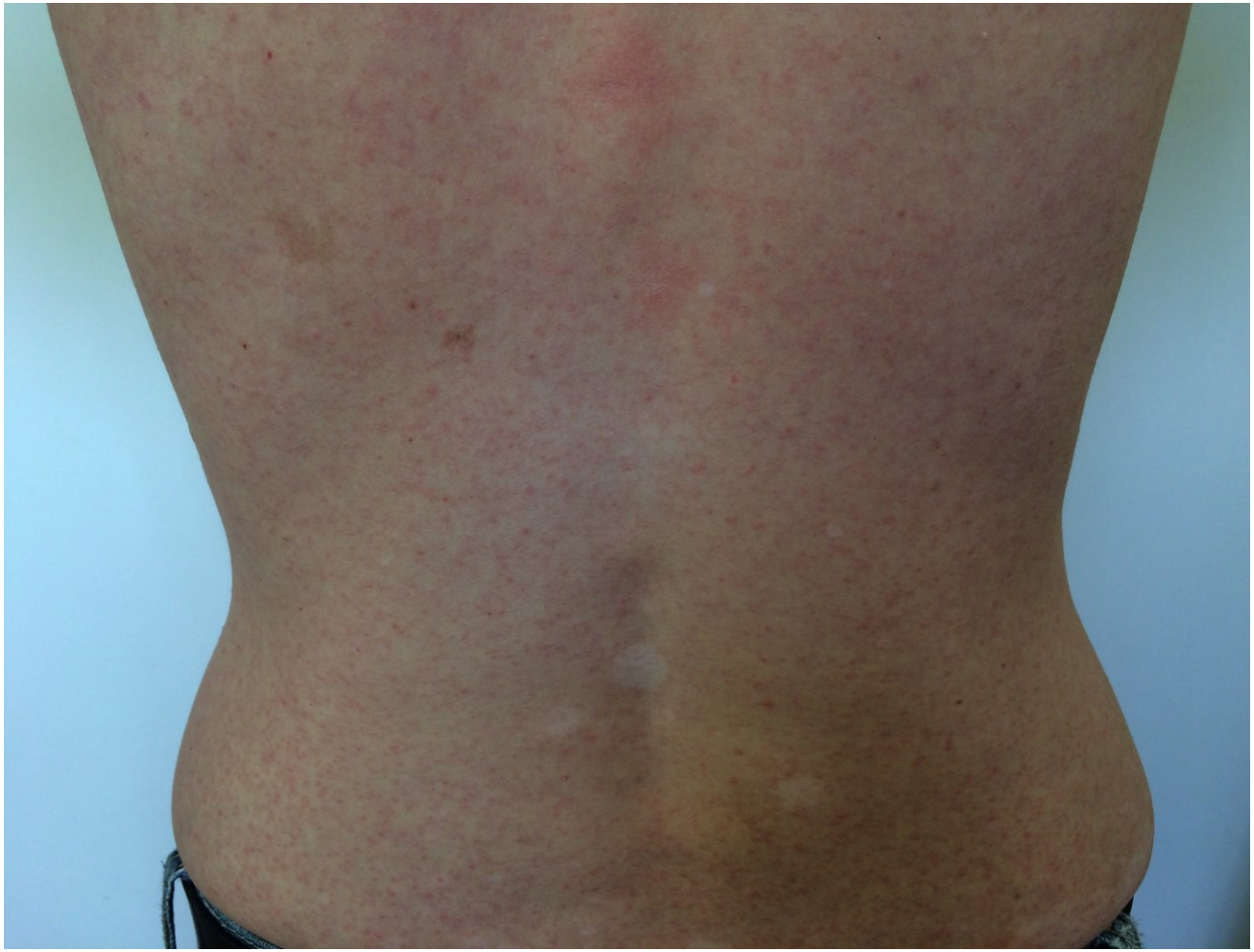
Obtíže ustupují do 2 týdnů od začátku onemocnění

Komplikace: vrozený Zika syndrom, GB syndrom

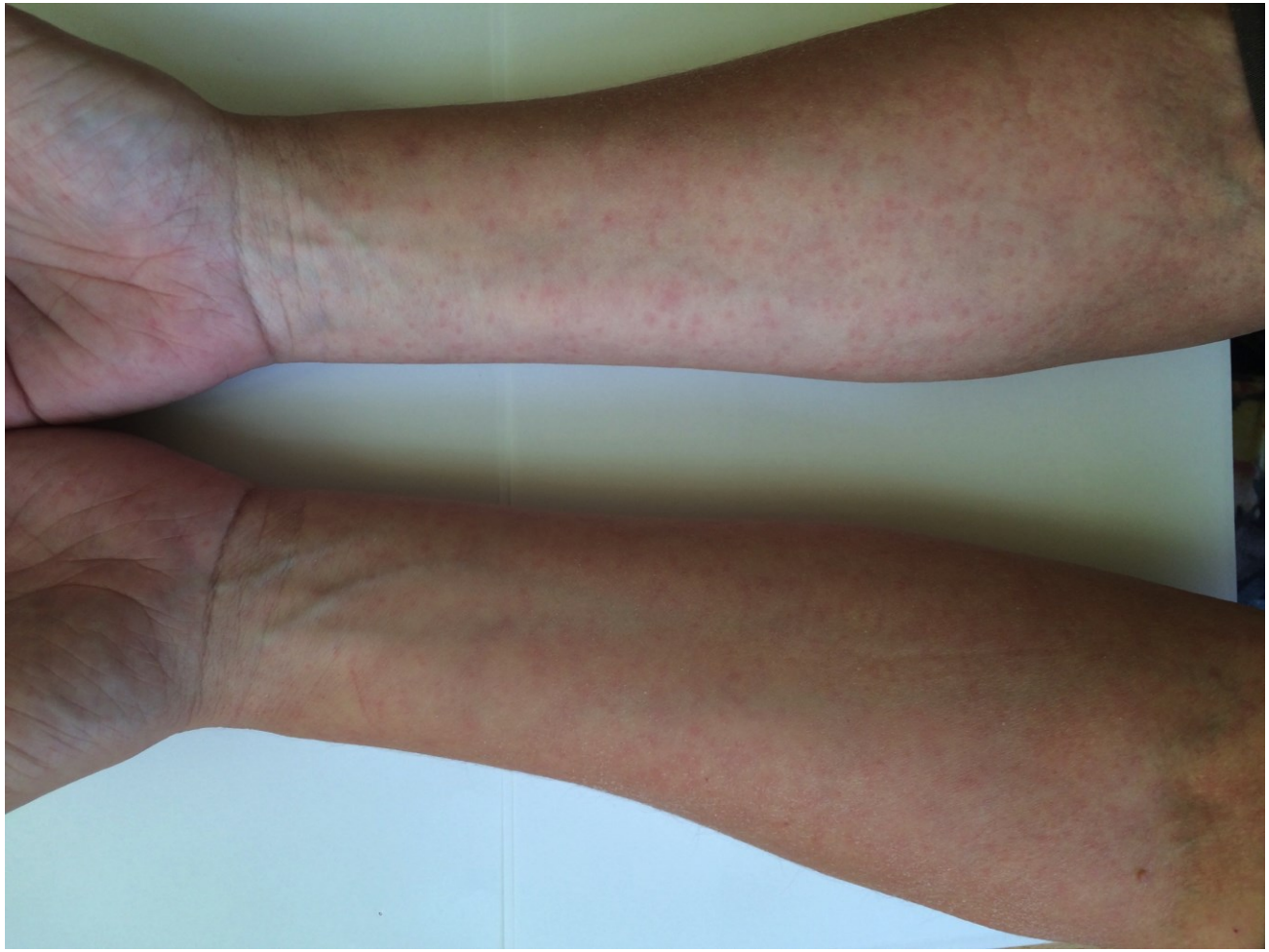
Horečka Zika – klinický obraz



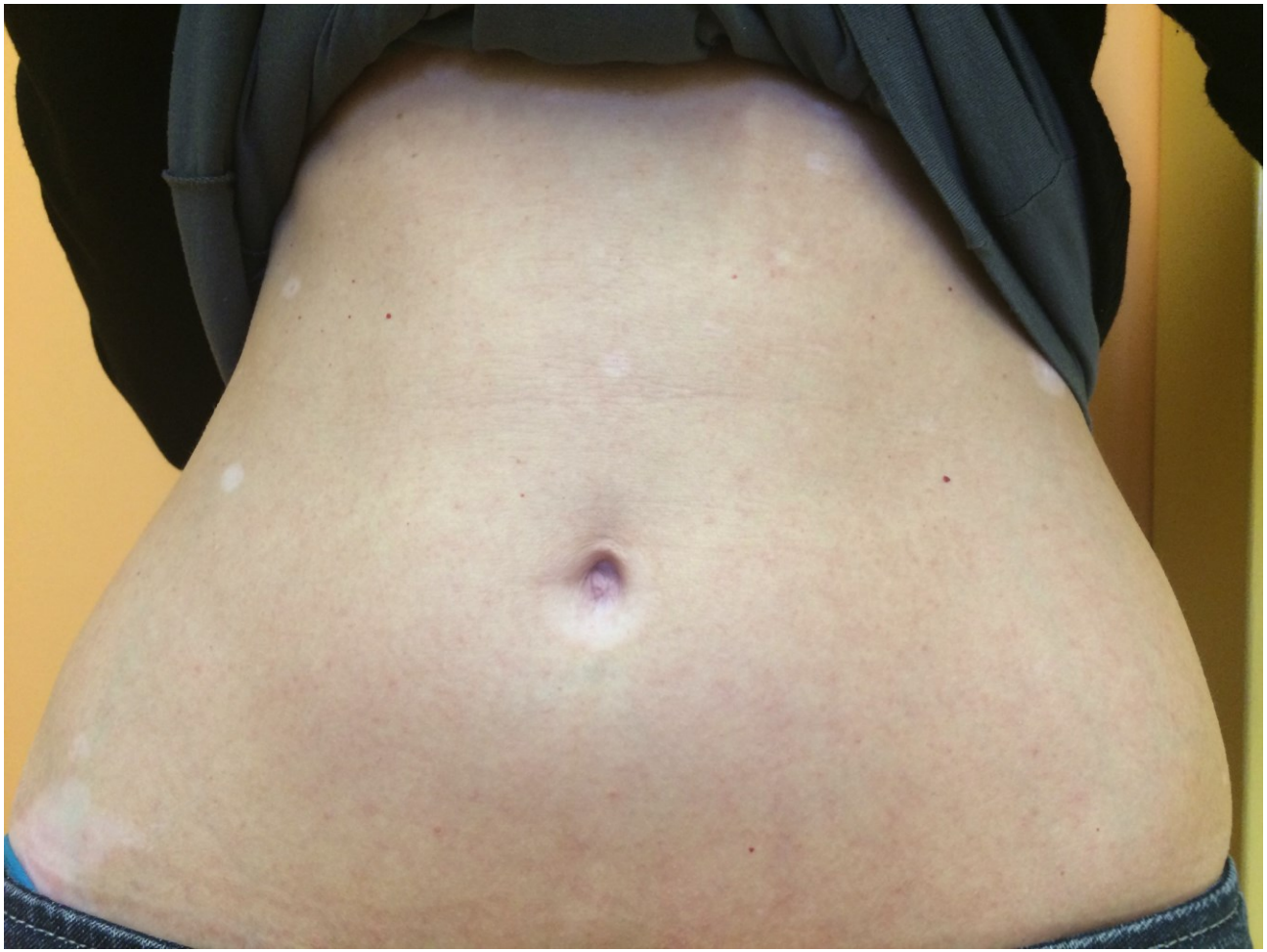
Horečka Zika – klinický obraz



Horečka Zika – klinický obraz



Horečka Zika – klinický obraz



+ 2 dny

Kandidátní vakcíny

Inaktivované vakcíny

Rekombinantní vakcíny

DNA, RNA vakcíny

Kandidátní vakcíny

Inaktivované vakcíny

ZPIV

Walter Reed Army Institute of Research

Formalínem-inaktivovaná vakcína

Klinická studie I. fáze, 11/2016

DNA, RNA vakcíny

2 kandidátní DNA vakcíny

Exprese prM a E proteinu viru

mRNA vakcína

Kandidátní vakcíny

Safety and Immunogenicity of an Anti–Zika Virus DNA Vaccine — Preliminary Report

Pablo Tebas, M.D., Christine C. Roberts, Ph.D., Kar Muthumani, Ph.D., Emma L. Reuschel, Ph.D., Sagar B. Kudchodkar, Ph.D., Faraz I. Zaidi, M.S., Scott White, M.D., Amir S. Khan, Ph.D., Trina Racine, Ph.D., Hyeree Choi, B.S., Jean Boyer, Ph.D., Young K. Park, J.D., Sylvie Trottier, M.D., Celine Remigio, D.P.T., R.N., Diane Krieger, M.D., Susan E. Spruill, M.S., Mark Bagarazzi, M.D., Gary P. Kobinger, Ph.D., David B. Weiner, Ph.D., and Joel N. Maslow, M.D., Ph.D.

DNA vakcína GLS-5700 (prM a E)

1 či 2 mg intradermálně, elektroporace (vpravení DNA do buněk)

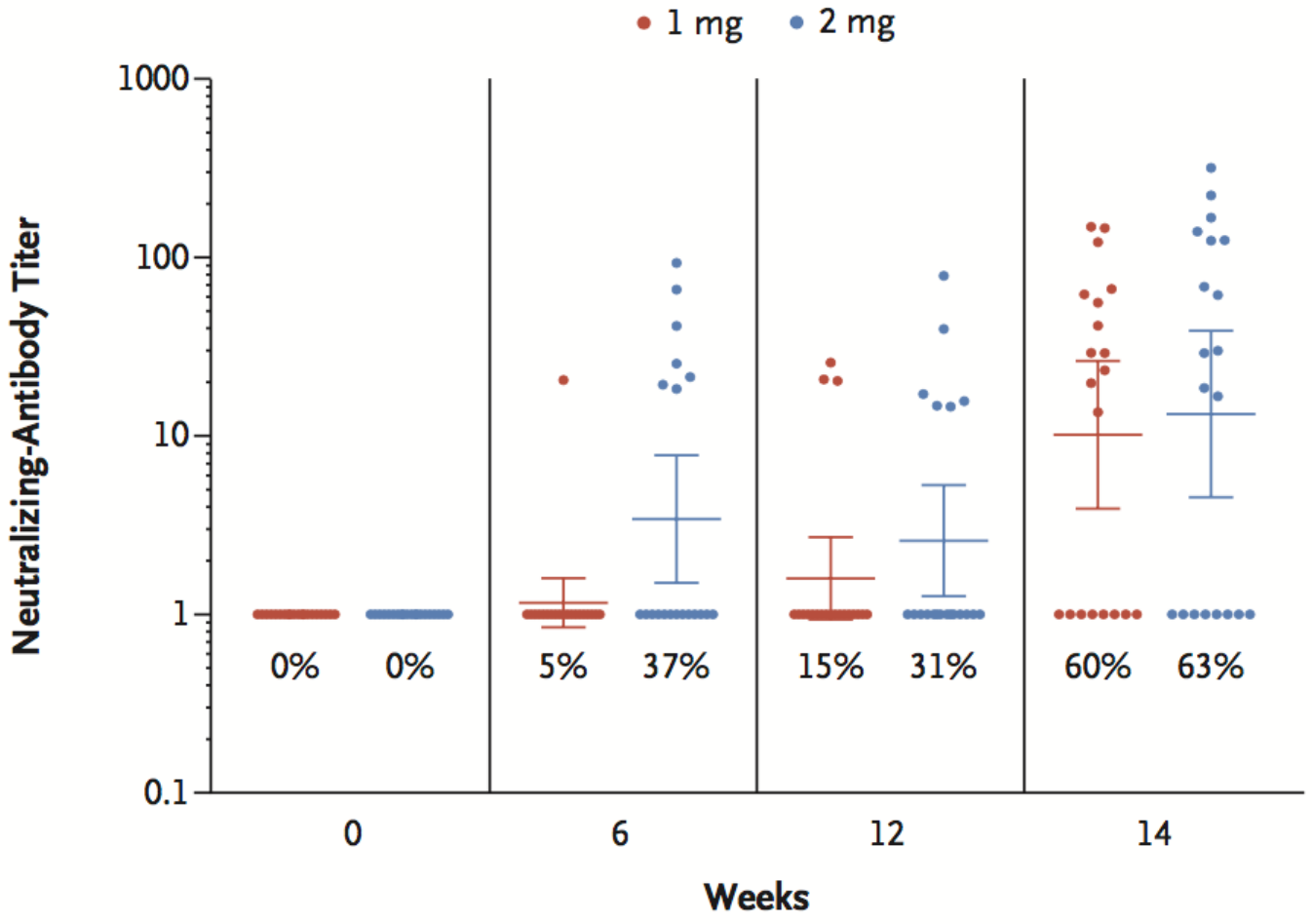
Schéma 0-4-12 T

Klinická studie I. fáze

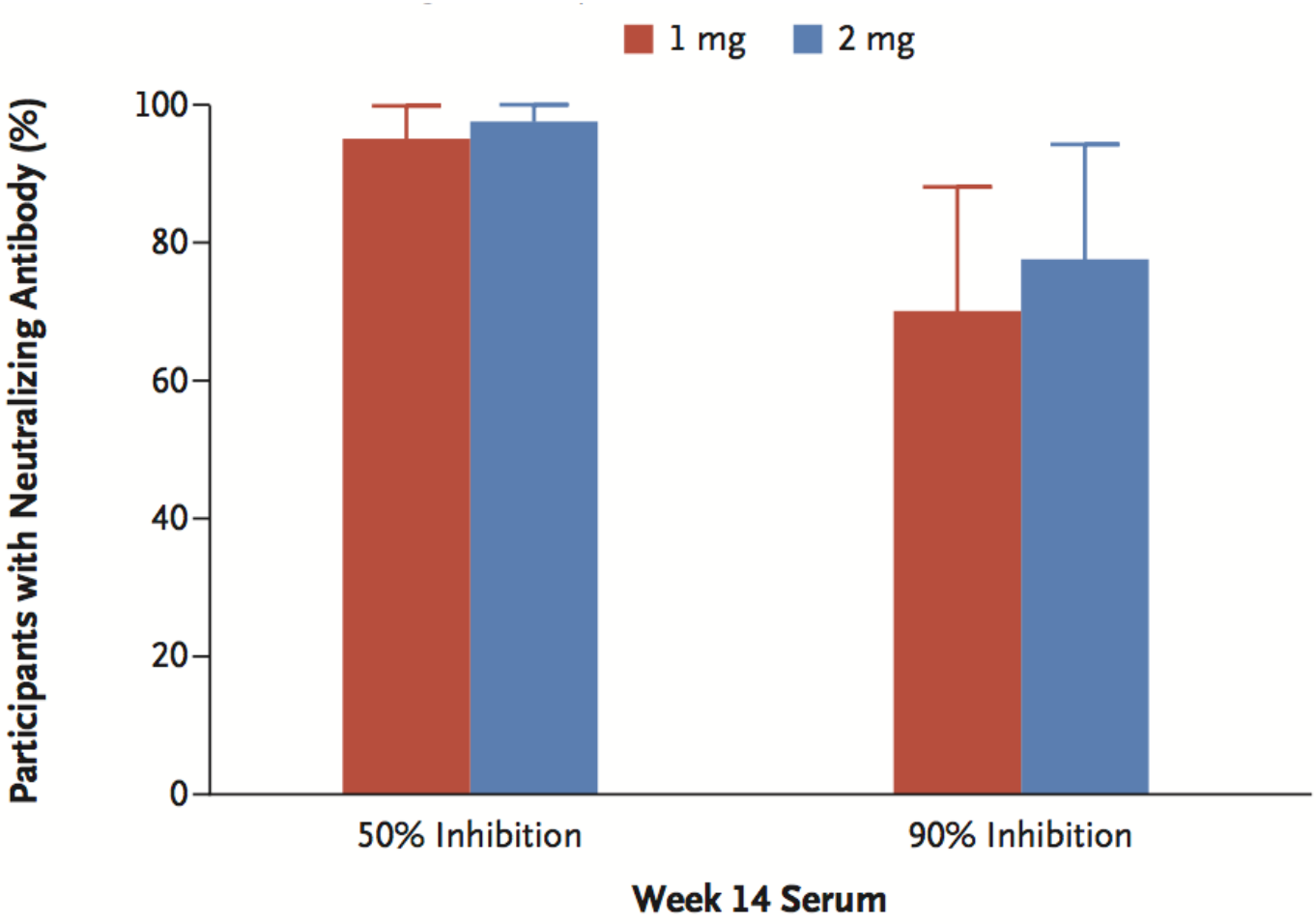
Relativně časté lokální reakce (50 %)

Neutralizující protilátky (Vero buňky): 62 % vzorků

Kandidátní vakcíny



Kandidátní vakcíny



Závěr

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

První registrovanou vakcínu proti horečce dengue představuje Dengvaxia, avšak v blízké době **nelze očekávat registraci této vakcíny** pro cestovatele

Ve vývoji je řada kandidátních vakcín proti horečkám chikungunya i Zika, avšak v současné době v časných fázích klinického testování

Děkuji za pozornost