

Gula febern

SK-kurs i Vaccin och resemedicin Umeå 2024

Anja Rosdahl

Infektionsspecialist

Universitetssjukhuset Örebro

anja.rosdahl@regionorebrolan.se

Fall – GF vaccin?

1. 75-årig man med hypertoni och typ 2 diabetes, en tidigare mindre hjärtinfarkt som ska åka till Kenya med barn och barnbarn. En vecka sol och bad vid kusten, en vecka safari Rift Valley.
2. 71-årig frisk kvinna utan mediciner som åker 10 dagar till Gambia på sol och bad semester
3. 50-årig kvinna på cellgifter (oklart vad) som ska på retreat i Goias Brasilien. Flera fall av GF rapporteras från Goias samma år.

Gula febern

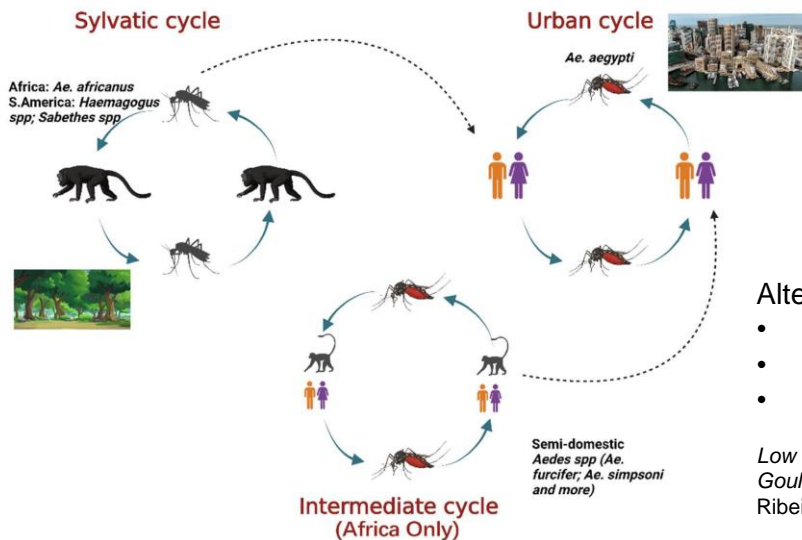
- Flavivirus ursprungligen från Afrika men överförd till Sydamerika med afrikanska slavar
- Myggöversörd Aedes och Haemagogus (överför 1000-100 000 virus per mål)
- Smittsam strax före insjuknandet och upp till 5 d efter sjukdomsstart.



Aedes aegypti



Haemagogus genera



Alternativa smittvägar, endast fallrapporter

- Labsmitta
- Via blodtransfusion och organtransplantation
- Via bröstmöjlk

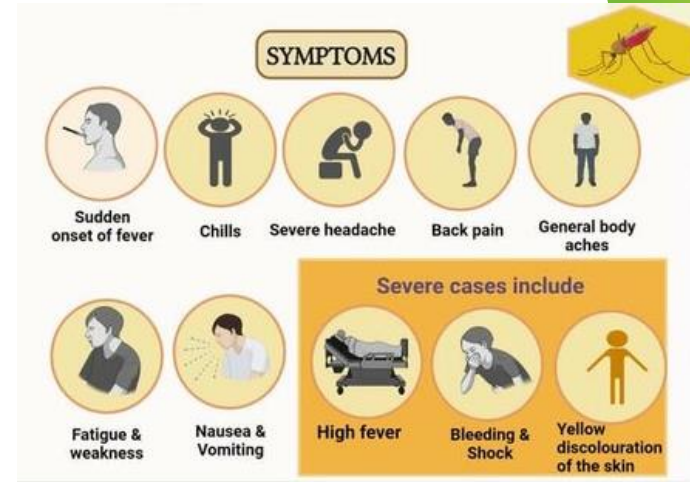
Low GC et al *Br Med J.* 1931

Gould et al *The Lancet Microbe* 2023

Ribeiro et al *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:68-9

Gulafebern

- Inkubationstid 3-7 d
- Mild till dödlig sjukdom
- Majoriteten mild influensaslikande sjukdom
- Plötslig feber, huvudvärk, led- och muskelvärk
- Återhämtar sig efter en vecka, men lång kovalescens



- Efter kort period med förbättring (upp till 1 dygn)
- Ca 15 % mer allvarlig sjukdom med ikterus, spontana blödningar, njursvikt, förvirring, koma
- Mortaliteten vid svår sjukdom 30-60% (upp till 80%)
- Livslång immunitet

Riskgrupper

- Alla icke-immuna
...men högre risk för allvarlig sjukdom vid låg och hög ålder
...troligen högre risk vid immunsuppression

Diagnostik

1. PCR serum / plasma - inom 4 d från symtomdebut, skickas till FoHM
2. Serologi - vid misstanke efter d 4
 - 4-faldig titerstegring i parade serum
 - Primärt höga titrar talar starkt diagnos

Felkällor

 - Tidigare vaccination mot GF
 - Korsreaktivitet med andra flavivirus (sjukdom el vaccination)

Ange på remiss → Neutralisationstest
3. Post mortem – PAD
4. Virusisolering (ej i Sverige)

Behandling

Finns ingen specifik behandling

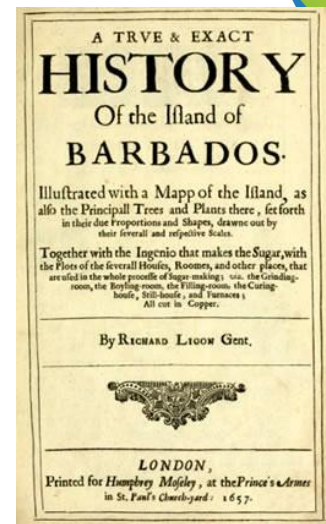
Symtomatisk

- Nutrition och vätska
- IVA vård vid behov inkl dialys
- Färskfryst plasma
- Antibiotika vid sekundära infektioner

- På forskningsfronten (men väldigt tidigt...)
- *Ribavirin* – effektivt in vivo, men i toxiska doser *Sbrana et al Am J Trop Med Hyg 2004*
- *Sofobuvir* – in vivo och fallrapporter *Mendes et al Eupub 2019*
- *Monoclona antikroppar (Ty014)* – effektivitet på vaccinstam *Low et al N Eng J Med 20202*




Gula Feberns historia

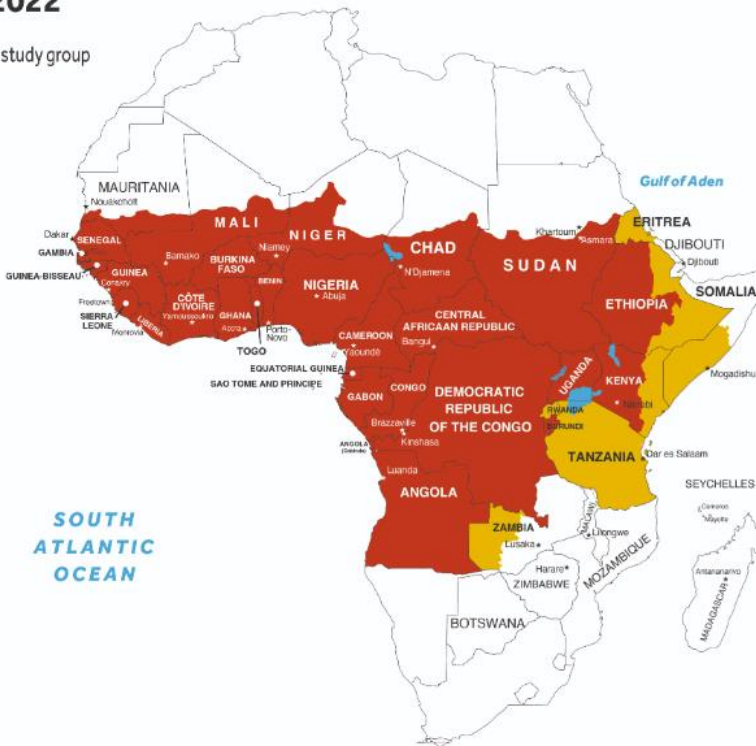
- GF uppstod i Afrika för ca 1500 år sedan
- Överfördes till Karibien och Amerika för 300-400 år sedan med infekterade myggor som följde med slavskeppen (lagrat vatten)
- GF spreds över stora delar av Amerika (orsakade stora epidemier i bla New York, Baltimore och Boston under 1700-t) och till hamnstäder i Europa (Dublin, Lissabon)
- Under 1900-talet kunde smittspridningen kontrolleras i Europa och Nordamerika





Yellow Fever Vaccination Recommendations in the Americas and Africa, 2022

-  low risk area, but yellow fever vaccination is recommended by the Belgian scientific study group on travel medicine, unless there is a contra-indication for vaccination
-  strongly recommended or obligatory
-  vaccination not recommended

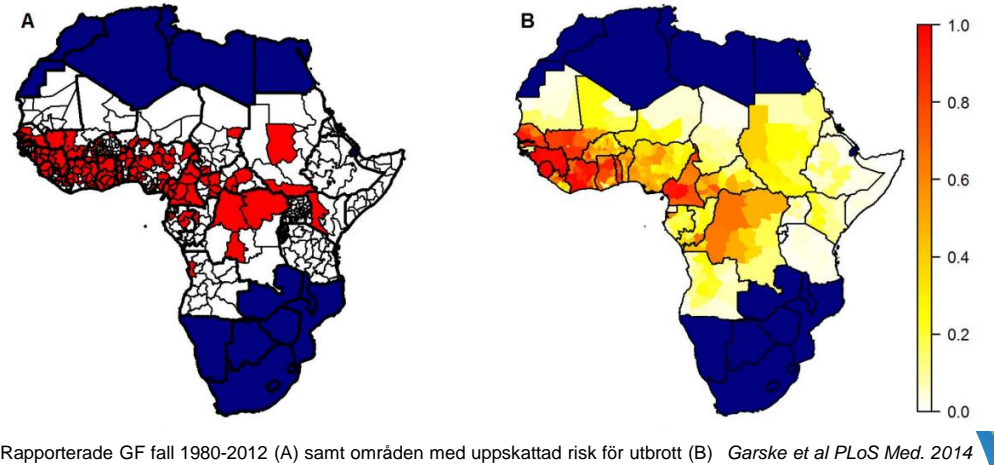


Epidemiologi

Uppskattad incidens enl WHO 2023

84 000-170 00 svåra fall

29 000 - 60 000 dödsfall



34 länder i Afrika

- störst risk i Västafrika
- färre rapporterade fall än uppskattad risk

13 länder i Central- och Sydamerika

- färre fall än i Afrika
- bättre vaccinationstäckning, färre vektorer

Epidemiologi

- Afrika
 - Endemiska områden med enstaka humanfall el utbrott i byar
 - Peridoisk smittspridning i stadsmiljö
 - Västafrika i slutet av regnperioden (juli till oktober)
 - Samma period i Östafrika, men många år mellan utbrotten
 - Drabbar ffa barn, då immunitet i befolkningen ökar med ålder
 - Mortalitet 20%
- Sydamerika
 - Sporadiska fall
 - Under regnperioden jan-maj
 - Drabbar främst unga som jobbar i skog och mark
 - Mortalitet 40-60%



Gula feber risk hos resenärer

Svårvärderat då immunitet hos befolkningen kan dölja risk

Påverkas av reslängd, aktiviteter, säsong etc

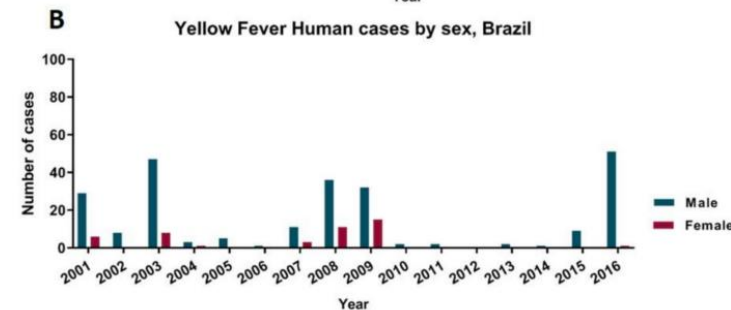
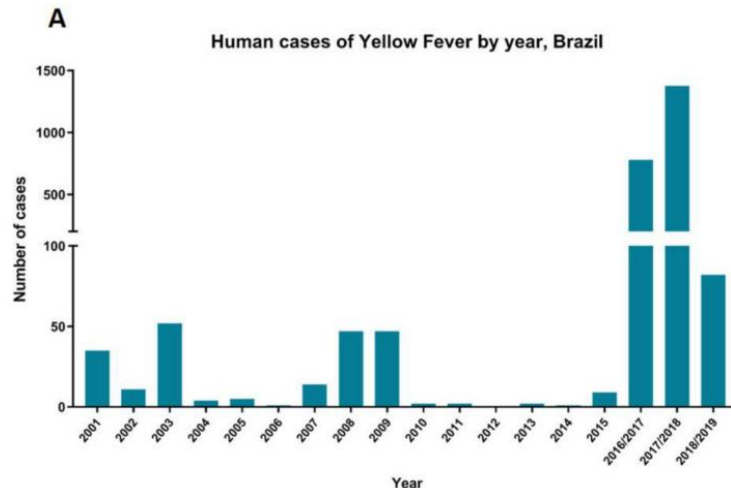
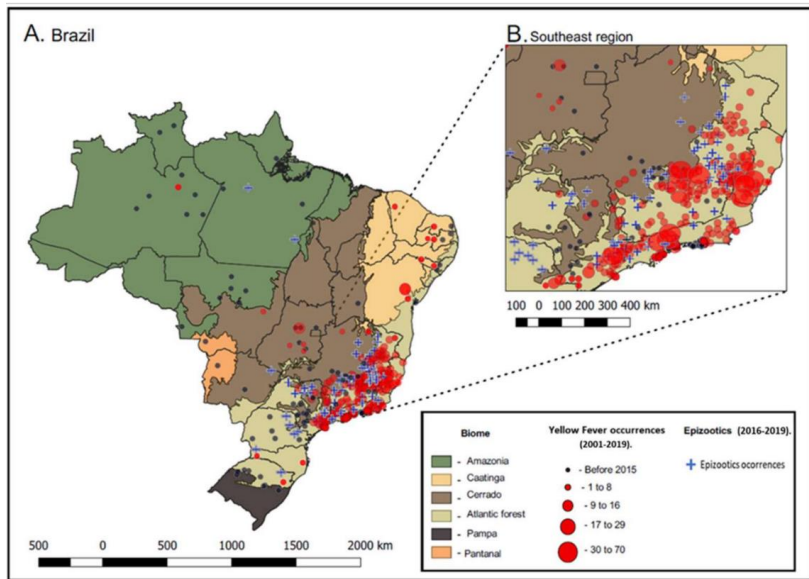
Uppskattad risk vid 2 veckors semester:

- Afrika: 50 fall/ 100 000 resenärer
- Sydamerika: 5 fall/ 100 000 resenärer

Ca 30 ovaccinerade amerikanska och europeiska turister med GF mellan 1970-2021.



Utbrott i Brasilien 2016-2019



2237 fall och 759 dödsfall

de Oliveira et al *Viruses*. 2020

Fall hos resenärer

- 11 konstaterade fall i Kina 2016
 - Utbrott i Angola (stadsmiljö)
 - Stor kinesisk population
 - Bristande vaccinationstäckning
- Utbrottet i Brasilien Dec 16-juni 17 och Dec 17-juni 18
 - 5 fall hos européer jan-mars 2018 (ovaccinerade)
 - Till 20 maj 2018 20 fall hos turister (inkl från Sydamerika)



Gula feber vaccinetts historia

Spansk-Amerikanska kriget på Kuba 1898 – 968 döda i krig men över 5000 soldater dog i GF

Walter Reed (1900-1902) visa att GF spreds med myggor (frivilliga försökspersoner)

Guiteras försökte skapa immunitet med lågdos exponering och lät 42 personer bli bitna av infekterade myggor varav 3 dog

Bygget av Panamakanalen pausades pga GF och malaria.

Noguchi ansåg att GF orsakades av en spirochet och tillverkade vaccin som testades på över 7000 personer med ”gott resultat”, som aldrig kunde verifieras.

Forskare från Rockefeller Foundation isolerar GF viruset 1927 från GF infekterade patienten *Asibi* och ungefär samtidigt franska forskare från patienten *Mayali*

Gulafeber vaccinet historia -1937

Pasteur vaccinet

- baserat på Mayali-stammen
- subkutan inokulation
- hög antigenicitet
- enkelt att tillverka många doser
- neurotropic (framställdes i mushjärna)
- Används inte sedan 1985

Rockerfeller vaccinet

- baserat på Asibi-stammen
- subcutan injektion
- något lägre antigenicitet
- tillverkat i kycklingembryo
- initialt kombinerat med serum, försvårade massproduktionen
- utvecklades till det vi idag kallar 17-D

Gulafeber vaccin idag

- Två vaccin används idag
 - * 17-DD ffa Brasilien och Sydamerika
 - * 17-D204 USA och Europa
- 99,9% lika
- Stimulerar både medfödda immunförsvaret och förvärvade
- 80-100% utvecklat neutraliserande antikroppar inom 10 d
- < 1% svarar inte på vaccinet

Stamaril (17-D204)

- Levande attenuerat
- Blandas och ges omedelbart
- 0,5 ml subkutant (kan ges intramuskulärt och intradermalt)
- Indikation: vistelse i område med GF + transfer (12h)
- Från (6)-9 mån
- Giltigt från dag 10
- Livslång immunitet (WHO 2014)
Microsoft Word - WHA67.13 EN (3).docx (who.int)



RESOLUTION

(Ninth plenary meeting, 24 May 2014 –
Committee A, sixth report)

WHA67.13 Implementation of the International Health Regulations (2005)¹

The Sixty-seventh World Health Assembly,

Having considered the report on implementation of the International Health Regulations (2005);²

Recalling the recent meeting and report of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization,³ which completed its scientific review and analysis of evidence on issues concerning vaccination against yellow fever and concluded that a single dose of yellow fever vaccine is sufficient to confer sustained immunity and life-long protection against yellow fever disease, and that a booster dose of yellow fever vaccine is not needed;

Biverkningar

Viremi efter 3-7 d, pågår i 1-3 dygn

Lokala biverkningar vid inj platsen (3%)

Allmänna biverkningar (7%) efter 5-10 d: feber, huvudvärk och myalgi

43 AE / 100 000 givna doser, varav 38 var milda

4,7 SAE/100 000 givna doser

+ 60 år 8,3 SAE / 100 000 givna doser



Undantag från livslång immunitet

Vaccinerad under graviditet

Stamcellstransplanterad efter vaccination

HIV infekterad

Erhållit vaccin före 1 års ålder (ej ACIP)

Erhållit subkutan fraktionerad dos

Schnyder et al. The Lancet Global Health 2024

Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices: Staples et al 2015 MMWR

Erhållit annat levande vaccin med mindre än 4 v intervall (*Anja*)

Intygskrav

- Inresa till flertal endemiska länder
- Korsa gränser mellan endemiska länder
- Många länder som har vektorn *A. Aegypti* kräver vaccination för inresa från länder endemiska för Gula febern inkl transfer (oftast > 12 h)
- Vaccination dokumenteras i gula boken
 - Batch
 - Stämpel
 - Namn
 - "for life of vaccinated person"
- Certifikat giltigt efter 10 dagar och livslångt
- "Certificate of exemption from YF vaccination"

International Certificate of Vaccination or Prophylaxis

This is to certify that (name) Tomten Tomtensson


 date of birth 25th of Dec 1999 sex
 nationality
 national identification document, if applicable
 whose signature follows
 has on the date indicated been vaccinated or received prophylaxis against: (name of disease or condition)
Yellow fever

 in accordance with the International Health Regulations.

Certificat international de vaccination ou de prophylaxie

Nous certifions que (nom)
 né(e) le de sexe
 et de nationalité
 document d'identification national, le cas échéant
 dont la signature suit
 a été vacciné(e) ou a reçu des agents prophylactiques à la date indiquée contre: (nom de la maladie ou de l'affection)

 conformément au Règlement sanitaire international.

Vaccine or prophylaxis Vaccin ou agent prophylactique	Date Date	Signature and professional status of supervising clinician Signature et titre du clinicien responsable	Manufacturer and batch no. of vaccine or prophylaxis Fabricant du vaccin ou de l'agent prophylactique et numéro du lot	Certificate valid from: until: Certificat valable à partir du: jusqu'au:	Official stamp of administering centre Poststämpelet
1. Stamaril	21 May 2024	<i>Anja Rosdahl</i>	Batch Z5053	For life of vaccinated person	
2.					



MEDICAL CERTIFICATE OF EXEMPTION FROM VACCINATION

Contre-indication médicale à la vaccination

Name of disease / Nom de maladie: _____

Name of traveller / Nom du voyageur: _____

date of birth-né(e) la: _____ sex-de sexe: _____

contraindicated because of the following conditions :
contre-indiquée pour les raisons suivantes:

Date

Official stamp
Cachet officiel

Signature and address physician
Signature et adresse du médecin

Allvarliga allergiska reaktioner

Misstänkta allergen – ägg, hönsprotein, gelatin och latex (korken)

- Mycket ovanligt (0,8-1,8/ 100 000 givna doser)
- Förekommer ffa hos personer med känd allergi mot ovan ämnen

Vid känd äggallergi kan vaccin ges övervakat vid starkt indikation. Olika scheman har testats tex fragmenterade doser 0.05, 0.10, 0.15 and 0.20ml (total 0.5ml) med 15 min intervall. Flesta tolererar väl.

YEL-AND = neurologisk manifestation

- Meningoencephalit – virusutlöst
- Guillain Barré, ADEM (akut disseminerande encephalomyelit) – autoimmun reaktion
- Symtomdebut upp till en månad efter vaccination
- Hög förekomst hos barn < 6 mån
- Hos vuxna ökar med stigande ålder (dubbelt så många fall 60-69 år, tre gånger så många fall > 70 år)
- Endast vid primärvaccination
- Sällan dödligt tillstånd
- 0,4-0,8 fall / 100 000 doser

YEL-AVD – visceral sjukdom

- Multipel organsvikt
- Liknar GF infektion och orsakas av hög replikation och invasion av organ
- Endast efter primärvaccination
- ♀ < ♂
- Symtom inom 1-8 d
- Hög mortalitetsrisk (65%)
- Hög ålder och tymusdisfunktion riskfaktorer
- 0,3-0,4 fall/ 100 000 doser (upp till 5 ggr högre risk hos + 60 år)

Co admin

Inaktiverade vaccin kan ges samtidigt eller oberoende av intervall

Levande vaccin bör ges samtidigt eller med 4 v intervall

Mässlingvaccin verkar inte påverka GF *Stefano et al Vaccine 1999*

Levande oralt vaccine går bra att ge

Spridning av virusstammen??

- Spridning av virusstam osannolik
 - Låg viremi
 - Kan ej infektera/ replikeras i vektorn
 - Kan mäta vaccinvirus i urin

Men sekundära fall efter blodtransfusion och vid amning finns beskrivet....

Kontraindikationer

- Absoluta
 - < 6 mån
 - Thymusdefekt
 - Anafylaxi gelatin och latex
 - Immunsuppression inkl HIV med CD4 < 200
- Försiktighet vid
 - Äggallergi
 - Graviditet
 - hög ålder
 - Barn 6-9 mån
 - Amning (i om barn < 6 mån)

3 fall av GF vaccinstam överfört till barn via bröstmjök

Samtliga barn < 1 månad

Couto et al Morb. Mortal. Wkly Rep. 2010

Traiber et al J. Pediatr. 2011

Kuhn et al CMAJ. 2011

Fall – GF vaccin?

1. 75-årig man med hypertoni och typ 2 diabetes, en tidigare mindre hjärtinfarkt som ska åka till Kenya med barn och barnbarn. En vecka sol och bad vid kusten, en vecka safari Rift Valley.
2. 71-årig frisk kvinna utan mediciner som åker 10 dagar till Gambia på sol och bad semester
3. 50-årig kvinna på cellgifter (oklart vad) som ska på retreat i Goias Brasilien. Flera fall av GF rapporteras från Goias samma år.