

Rizika očkování proti žluté zimnici
(Prázdninové číslo SMD)

Zpracoval MUDr. Vladimír Plesník

Žlutá zimnice (ŽZ) je akutní onemocnění, vyvolávané flavivirem, který je přenášen komáry. Onemocnění probíhá jako vysoká horečka s ikterem, oligurií a proteinurií, s následným poklesem krevního tlaku a hypovolemickým šokem. Běžně je provází hemoragie, která může postihnout i zažívací trakt.

Onemocnění bylo prvně zjištěno v 17.století, epidemický výskyt byl hlášen z Afriky, Amerik i z Evropy. V současnosti je výskyt této antropozoonózy, postihující hlavně opice a lidi, omezen na tropické a subtropické oblasti Afriky a Jižní Ameriky. Náhlý nárůst epidemií ŽZ během posledních 20 let v Africe a nyní i v Jižní Americe vede k mnohem častější imunizaci proti této nákaze.

V roce 1937 bylo pomocí 176 sériových pasáží kmene Asibi viru ŽZ (byl izolován r.1927 v Ghaně) na embryích myši a kuřecích zárodcích dosaženo atenuace viru. Oslabený kmen dostal název 17D. Současné vakcíny však obsahují příbuzné kmene a jsou prosty viru ptačí leukózy. Označeny jsou jako 17DD a 17D-204. Vakcíny vyrábí osm zemí, každá používá poněkud odlišný klon viru. Pod kontrolou SZO se ročně vyrobí asi 100 milionů dávek těchto vakcín, přesto je toto množství nedostatečné pokud by v Africe, nebo v Jižní Americe, opět vznikla velká epidemie ŽZ.

Virus 17D je velmi nesourodý, zahrnuje různé quasispecies, odlišitelné biologicky podle velikosti plaků a neurovirulence pro myši, i podle schopnosti růstu v lidských monocytech. Srovnáním divokých kmenů s variantami vakcinálního viru bylo zjištěno, že se od sebe liší jen záměnou 13 aminokyselin, z nichž pět se nachází v obalovém proteinu a mohou vést k oslabení divokého viru.

Na opicích *Macacus rhesus* se kontroluje, zda výchozí vakcinální viry nejsou neurovirulentní a zda postvakcinační virémie je dostatečně malá. Proto vakcínu 17D lidé tak dobře snášejí. Do nedávné doby bylo referováno jen o několika případech postvakcinační encefalitidy, ale nebyly známy případy postižení útroby touto vakcínou. V Lancetu č. 9276/2001 jsou však uveřejněny tři zprávy o sedmi pacientech s multiorgánovým postižením, z toho šesti úmrtích po očkování vakcínou 17D. Klinický průběh postvakcinačních reakcí byl různý. U očkované z Austrálie a u dvou z Jižní Ameriky byly klinické příznaky a biologické nálezy podobné jako při naze divokým virem ŽZ. Naopak čtyři starší pacienti, očkovaní v roce 1996 a 1908 v USA měli těžké multiorgánové postižení, představující nový postvakcinační syndrom.

Přes závažnost těchto reakcí nezdá se potřebným měnit něco na praxi očkování proti ŽZ v endemických, či epidemických oblastech. Mezi pacienty nebyly nalezeny žádné podobnosti ani co do věku, země původu, pohlaví, zdravotních a epidemiologických rizikových faktorů, ani podobnosti mezi užitou vakcínou (shodný podkmen či šarže vakcíny, vakcinační postupy).

Zřejmě je třeba studovat in vitro a in vivo na modelech zvířat a dobrovolnících jaké mechanismy, poškozující buňky hostitele, spouští replikaci divokého a atenuovaného viru ŽZ. Podrobněji je třeba prozkoumat i imunitní pochody, zejména aktivaci T-buněk a tvorbu cytokinů. Je nutné zjistit, zda dochází k mutaci vakcinálního kmene v šarži vakcíny nebo během jeho replikace u člověka. K tomu je potřeba znát kompletní sekvence genomu virů, izolovaných od lidí s virémií. Možná, že změna povrchového proteinu vede k infekci odlišných cílových buněk. Nepřiměřená imunitní reakce na infekci virem ŽZ může být působena individuální genetickou dispozicí.

Příkladem těžké postvakcinační reakce může být případ 56-letého Australana, který 23.1.2001 dostal s.c.jednu dávku (0,5ml) vakcíny STAMARIL z kmene 17D-204, vyrobenou ve Francii firmou Aventis Pasteur, spolu s 0,5 ml quadrivalentní meningokokové vakcíny MENCEVAX firmy SKB. Vyjma chronických bolestí zad byl jinak zdrav, pravidelně bral aspirin a atorvastatin, nebyl alergik, byl abstinent a v posledním roce nebyl mimo Austrálii. Nepracoval ani nebydlel v blízkosti mezinárodního letiště. Ve 2.dnu po očkování se objevila horečka, zimnice, nevolnost a zvracení, bolesti svalů a kloubů v celém těle. V 5. dnu došel do místní nemocnice, ale přes podrobné vyšetření, vyjma nevelké lymfopenie, nic závažného nenalezli. Byl přijat, léčen kombinací širokospektrých antibiotik, ale horečky neustoupily a objevila se silná bolest hlavy (bez meningismu). V 7.dnu došlo k poruše krevní srážlivosti a funkce jater, vznikl ikterus. Serologické vyšetření na HAV, HBV, HCV, HIV, *Cox.burnetii*, chamydie, riketsie a leptospiry bylo negativní. V 9.dnu horečky trvaly, objevila se anurie, acidóza, hypotenze. Přes kontinuální hemodialýzu stav se stále zhoršoval a desátého dne zemřel. V pitevním nálezu byly výrazné projevy krvácivosti a tukové degenerace jater, mikroskopický nález odpovídal virové myokarditidě. Ze vzorků séra, likvoru a tkání byl vykultivován flavivirus biologicky odpovídající vakcinálnímu kmenu 17D-204 viru ŽŽ. Nelze zcela vyloučit reakci přecitlivosti na léky, které užíval před očkováním, nebo na současně podanou meningokokovou vakcínu. Neměl známky imunosuprese. Vakcinální virus ze stejné šarže vakcíny a virus izolovaný od pacienta měli shodnou mutaci na pozici 10243. Přítomnost IgG protilátek proti antigenům flavivirů naznačuje, že na průběhu nemoci se mohla podílet zesílená imunitní reakce. Tou však nelze vysvětlit virologické a histopatologické nálezy. Ve stejný den na stejném pracovišti bylo stejnou šarží vakcíny očkováno ještě 20 dalších osob, z nichž nikdo neonemocněl.

Z Brazílie byla hlášena dvě úmrtí po vakcíně proti ŽŽ s kmenem 17DD. Po pravidelném očkování proti ŽŽ a současném podání vakcíny MMR onemocnělo pětileté děvče za 3 dny horečkou a průjmem, v následných dnech nechutenstvím, zvracením a výtokem z pochvy. Ve sedmém dnu po očkování došlo k celkové dekompenzaci, hepatomegalii, osmý den zemřela následkem kardiopulmonálního selhání. Druhé úmrtí postihlo 22-tiletou černošku, u níž čtvrtý den po očkování vznikla horečka a bolesti v místě vpichu na levé paži. Sedmý den vznikly bolesti hlavy, hrdla a všeho svalstva, osmý den bolesti nadbřišku. Objevil se ikterus, devátý den byla hospitalizována se susp. leptospirózou, dengue, nebo s reakcí po očkování. V kritickém stavu s opakovanými kardiopulmonárními zástavami byla přeložena na ARO, devátý den po očkování zemřela. Nebyla současně očkována proti jiné infekci, v dětství prožila VH-A a nefritidu. Bydlela v jedné části velkoměsta, odkud nebyl hlášen žádný případ ŽŽ. Virus byl izolován na sajících myškách a tkáňové kultuře z krve, myokardu, jater, sleziny a z kůže. Histopatologický sekční nález byl stejný jako po infekci divokým virem ŽŽ. Zvláštností obou případů bylo postižení útroby, které nebylo dosud nikdy mezi komplikacemi po očkování virem 17D pozorováno, dokonce ani u opic a jiných zvířat, která jsou mnohem vnímavější než člověk.

Vznik postvakcinační reakce nelze vysvětlit změnami výroby vakcíny. Aplikovaná vakcína byla připravena ze zásobní šarže, vyrobené v r.1984. Od roku 1985 bylo dáno do oběhu 370 milionů z ní připravených dávek vakcíny. Testy neurovirulence na opicích jak v roce 1984, tak opakované v letech 1987 a 1999, byly negativní. Vakcína obsahovala stále stejný stabilizátor i množství aktivního viru v jedné dávce. Možná je genetická varianta objevivší se během replikace viru u očkovanice, nebo selekce takové varianty z populace virů vakcíny. Podrobné analýzy zaměřené tímto směrem prokázaly, že virus ze zásobní šarže, z aplikované šarže i viry izolované od obou zemřelých jsou identické a nejsou pro opice neurovirulentní. Při zkoumání stavu imunity u malého děvčete zjistili, že měla nízkou porodní váhu a bývala často nemocná, trpěla opakovanými průjmy a bronchitidami. Ač je imunosuprese teoreticky pokládána za kontraindikaci proti ŽŽ, chybí jakékoliv důkazy, že by

imunodeficit vyvolával podobné nežádoucí reakce u imunosuprimovaných očkovanců. Dokonce byl naočkován malý počet HIV+ pacientů vakcínou 17D a u žádného nebyly hlášeny nežádoucí reakce. U většiny z nich však chyběla imunitní odpověď na vakcinaci. Navrhuje se, aby v pobřežních oblastech, kde není nebezpečí vzniku džunglové ŽZ, byla pravidelná vakcinace dětí nahrazena účinnou surveillancí této infekce a okamžitou intervencí pokud se objeví, včetně kontroly *A.aegyptii*.

Úmrtnost na ŽZ se ohybuje mezi 20-50 %, vyšší bývá u starých osob. Vakcína z kmene 17D navozuje sérokonverzi u více než 95 % očkovanců a zajišťuje imunitu na třicet i více let. V Jižní Americe zařadili očkování proti ŽZ mezi pravidelná očkování dětí, za to v Africe je proočkovanosť malá a vakcína je distribuována jen ke kontrole epidemie. Americké Centrum kontroly a prevence nemocí referovalo o čtyřech případech smrtelné postvakcinační reakce po vakcíně s kmenem 17D u mužů starších 63 let. Byl mezi nimi 76-ti letý muž, který byl současně očkován proti ŽZ a břišnímu tyfu (Vivotif Berna). Podle anamnézy podstoupil 7 měsíců před očkováním totální resekci tlustého střeva s ileostomií, a pro maligní thymom byl mu odňat brzlík. Po kolektomii již neužíval žádné steroidy. Při přípravě na turistickou cestu do Afriky byl 63-letý hypertonik současně očkován proti ŽZ (YF-vax), meningokokové meningitidě (quadrivalentní vakcína Menomune, Aventis Pasteur) a poliomyelitidě (Orimune, živá orální vakcína). Ve 3.dnu po očkování se dostavila horečka (39,4° C), bolesti hlavy a svalstva, nausea se zvracením. Potíže se zmírnily, proto si vyžádal v 5.dnu od prvního očkování ještě vakcinaci proti VH-A (Havrix, SKB). Již za několik hodin však horečka stoupla, byl obluzený a musel být hospitalizován. V následujících dnech došlo ke rhabdomyolýze a myoglobulinurii, musel být napojen na hemodialýzu a ventilaci plic. Zemřel za 30 dnů po očkování proti ŽZ.

Časová souvislost mezi očkováním a počátkem potíží (2-5 dnů), serologická odpověď, izolace variant vakcinálního viru ŽZ z krve a likvoru, i průkaz antigenu viru ŽZ v jaterní tkáni, svědčí o příčinné souvislosti mezi podáním vakcíny proti ŽZ a těžkými, multisystémovými nemocemi těchto pacientů. Podle Martina a spol. je jejich původcem nově vzniklá mutace vakcinálního viru s vyšší virulencí a její selektivní pomnožení. Na smrtelném průběhu se účastní imunosupresivní faktory hostitele v podobě vysokého, či velmi nízkého věku a rizikové anamnézy. Proto se doporučuje opatrnost při doporučování očkování proti ŽZ starším lidem. Cestující by se měli vyhýbat trasám vedoucím do oblastí s výskytem ŽZ a očkování by měli být jen ti, kteří do endemické či epidemické oblasti musí odjet.

Použitá literatura:

1. Marianneau P., Georges-Courbot M.C.: Rarity of adverse effects after 17D yellow-fever vaccination. *Lancet*, Vol.358, 2001, No. 9276, s.84-85.
2. Chan R.C., Penney D.J., Little Diane aj.: Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. *Lancet*, Vol.358, 2001, No.9276, s. 121-2.
3. Vasconcelos P.F.C., Luna E.J., Galler R. aj.: Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet*, Vol.358, 2001, No.9276, s. 91-97.
4. Martin M. Tsai T.F., Cropp B. aj.: Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of four cases. *Lancet*, Vol.358, 2001, No. 9276, s. 98-104.

Ministerstvo zdravotnictví ČR poslalo 27.7.2001 krajským hygienikům materiál SZO o vedlejších reakcích po očkování. Náhodou jsem jej dostal k nahlédnutí a mohu k tomuto SMD přidat překlad kapitoly č.21 materiálu „**O nežádoucích reakcích po vakcíně proti žluté zimnici**“.

Vakcína

Jedinou ve světě dostupnou vakcínou proti ŽZ je vakcína s živým, atenuovaným kmenem (17D) viru. Doporučuje se očkovat touto vakcínou osoby od šesti měsíců věku. Jedna dávka obsahuje nejméně 1000 LD (letálních dávek pro myš), nebo tomu odpovídající počet PFU (jednotek tvorby plaků).

Lehké nežádoucí reakce

Očkováno bylo již přes 300 milionů osob a bylo zjištěno, že vakcína je pozoruhodně bezpečná a málo reaktogenní. Reaktogenita 17D vakcíny byla hodnocena v letech 1953-94 v deseti klinických studiích. Spontánně ustupující a nevelké lokální reakce (bolest hlavy, bolest hlavy s horečkou, samotná horečka) v 5.-7. dnu po očkování měla menšina očkovaných. Ve všech publikovaných pracích však chybí kontrolní skupiny, takže nelze zjistit skutečnou incidenci reakcí. Ale nižší podíl reakcí, zjištěný v jedné studii u revakcinovaných, naznačuje, že vakcína má jakousi reaktogenitu. Ta však u malých dětí není větší než u dospělých, naopak může být menší. U denně sledovaných osob byla uvedena větší frekvence nežádoucích reakcí: bolesti hlavy mělo 19 % a jakoukoliv jinou reakci mělo 30 % očkovaných. Ze 370 turistů čtvrtina odpověděla na telefonický dotaz, že měla jednu či několik reakcí, obvykle lehkých, v podobě chřipkových projevů (22 %), nebo lokální reakce (5 %, obvykle bolestivost).

Závažné nežádoucí reakce

Postvakcinační encefalitida (PE)

Vakcinální kmen 17D si uchovává malou neurovirulenci, prokazatelnou po intracerebrální inokulaci vakcíny myším a opicím, ale i vzácným vznikem PE u lidí. PE vzniká hlavně, ne však výlučně, u velmi mladých dětí. V době od r.1952-1960 došlo po očkování dětí mladších šesti měsíců k 15 případům PE. Z nich 13 vzniklo u dětí očkovaných před dovršením věku 4 měsíců. Všech 15 nemocných mělo sedm a méně měsíců. Incidenci PE u velmi mladých kojenců lze na základě dvou publikovaných prací odhadnout na 0,5 až 4/1000 očkovaných. Naopak riziko vzniku PE u osob očkovaných ve věku devíti měsíců (v současnosti doporučený nejnižší věk pro rutinní očkování dětí) a starších ji extrémně malé. Mezi cestujícími byly hlášeny jen tři případy PE. Sledování postvakcinačních reakcí je však jen pasivní a málo citlivé. K objasnění rizika vzniku PE po očkování 17D vakcínou je třeba velkých studií.

V poslední době byly z Brazílie hlášeny dvě úmrtí po očkování proti ŽZ, závažnost však není jasná. Nebyla prokázána mutace genomu viru vedoucí k jeho větší virulenci.

Časná alergická reakce na vaječné bílkoviny

Současné vakcíny proti ŽZ obsahují vaječné proteiny a zřídka mohou vyvolat časnou alergickou reakci, včetně anafylaxe. Očkovali 242 osob, majících v anamnéze alergické projevy, intradermální dávkou 0,1 ml vakcíny 17D. Pokud do 45 minut nedošlo k reakci podali zbytek (0,4 ml) dávky subkutánně. U devíti (3,7%) osob se objevily alergické projevy. Došlo k exacerbaci známých, ale v klidu se nacházejících alergických stavů – ekzemu, astmatu, nebo rýmy- u čtyř pacientů, u tří vznikla kopřivka a u dalších tří pacientů se objevila sérová nemoc. V kontrolní skupině 465 očkovaných bez alergické anamnézy měly jen tři osoby pozdní reakci na podání vakcíny.

Novější a přesnější údaje o incidenci alergických reakcí jsou sporé. Důvodem je to, že anamnestický údaj o nesnášenlivosti či alergii na vejce a vakcíny vyráběné na vaječném substrátu je pokládán za kontraindikaci podání 17D vakcíny. Podle předběžného zhodnocení hlášení za období 1990-1995 se odhad incidence alergických reakcí pohybuje mezi 5-20 případy na milion dávek. I jiné složky vakcíny mohou se podílet na přecitlivělosti vůči ní. (např. hydrolyzovaná želatina, užívaná některými výrobci jako stabilizátor vakcíny). U osob uvádějících v anamnéze výskyt systémových anafylaktických reakcí po požití vaječných jídel (generalizovaná kopřivka, hypotenze a/nebo známky obstrukce dýchacích cest) se před očkováním doporučuje udělat kožní test s vakcínou proti ŽZ.

Očkování HIV-pozitivních osob

V USA nepovažují asymptomatickou infekci HIV za kontraindikaci očkování proti ŽZ, ale ve Spojeném Království kontraindikací je. Prvé studie ukazují, že asymptomatická infekce HIV může snížit imunitní odpověď na vakcínu 17D. Rozhodnutí, zda očkovat či ne imunokompromitovanou osobu, závisí na vyhodnocení možné expozice a klinického stavu očkovanice. SZO nedoporučuje očkování osob s manifestními projevy infekce HIV.

Očkování těhotných žen

Těhotenství představuje kontraindikaci očkování jakoukoliv vakcínou obsahující živý virus, s výjimkou případů, kdy expozice a vnímavost k nákaze je velmi pravděpodobná a nemoc, před níž má být žena nebo plod chráněn, představuje větší riziko než vakcína. Proti ŽZ lze očkovat těhotné ženy, mající velké riziko bezprostřední expozice ŽZ

Simultánní očkování

Vakcínu proti ŽZ lze současně aplikovat s orální či inaktivovanou poliiovakcínou. Může být také v samostatné stříkačce současně podána s jinými injekčně aplikovanými vakcínami, jako jsou vakcíny proti spalničkám, TBC, VH-A a VH-B, aniž by to ovlivnilo imunogenitu těchto vakcín, nebo vedlo k častějšímu výskytu nežádoucích postvakcinačních reakcí na kteroukoliv složku. Několik studií prokázalo, že současné podání vakcíny proti spalničkám a ŽZ najednou v jedné stříkačce vedlo ke vzniku stejných hladin protilátek, jako když vakcíny byly podány samostatně, aniž by se objevily nějaké nečekané reakce. SZO však nedoporučuje rekonstituovat obě vakcíny společně a každá musí být rekonstituována k vakcíně přiloženým roztokem. Jiný postup hrozí znehodnocením vakcíny.

Upozornění:

Při překladu jsou vynechány odkazy na literaturu. Ty čtenář v případě potřeby najde v originálu: Supplementary information on vaccine safety. Part 2: Background rates of adverse events following immunization. WHO, Department of vaccines and biologicals, Ženeva, 2000. Celý dokument je také dostupný na internetové adrese:

www.who.int/vaccines-documents/

Postupně budou do SMD zařazeny překlady i některých dalších kapitol.