

Zelená pro žlutou zimnici?

Problematika vakcinace imunosuprimovaných cestovatelů.

L. Žoncová¹, E. Jílková², D. Jílek³

¹Ústav imunologie a mikrobiologie, Ambulance alergologie a klinické imunologie, VFN Praha

²**Oddělení** očkování a cestovní medicíny, Zdravotní Ústav se sídlem v Ústí nad Labem

³Oddělení klinické imunologie a alergologie, Zdravotní Ústav se sídlem v Ústí nad Labem

Vakcína proti žluté zimnici

- Živá atenuovaná vakcína
- Kmen 17-DD – používaný v Jižní Americe
- Kmen 17D-204 – Stamaril, Sanofi Pasteur, zbytek světa včetně ČR

Nežádoucí účinky

- Incidence NÚ 43/100 000 distribuovaných dávek vakcíny, z toho 38/100 000 nezávažných (bolest v místě vpichu, bolesti hlavy, myalgie, horečka, erytém)
- Mezi lety 2000-2006 incidence závažných NÚ 4,7/100 000 distribuovaných vakcín
- Anafylaktická reakce
- **Neurotropní nemoc asociovaná s vakcínou proti žluté zimnici (YEL-AND)**
- **Viscerotropní nemoc asociovaná s vakcínou proti žluté zimnici (YEL-AVD)**

YEL-AND

- **Yellow fever vaccine Associated Neurotropic Disease**
- Meningoencefalitida (invaze vakcinálního viru do CNS)
- GBS, paréza hlavových nervů (zkřížená reaktivita vakcinálních protilátek s neuronálními epitopy)
- závažná ale fatální jenom vzácně
- V 1990-2006 celkem 29 případů, 1 úmrtí u HIV+ muže, CD4 $<200/\text{mm}^3$
- Vyšší riziko: děti <6 měsíců, osoby >60 let

YEL-AVD

- **YEL**ow fever vaccine **A**ssociated **V**iscerotropic **D**isease
- Mimikuje průběh onemocnění žlutou zimnicí
- 2001-2010 celkem 57 případů, 67% smrtnost
 - pokaždé po 1. dávce, nikdy po revakcinaci
 - nebyl pozorován vztah ke konkrétnímu vakcinálnímu kmenu nebo šarži
 - příznaky do 1 týdne od podání vakcíny
 - bolesti hlavy, myalgie, nausea
 - trombocytopenie, elevace transamináz a kreatininu
 - renální a respirační selhání, DIC → multiorgánové selhání

YEL-AVD

- Incidence 0,3-0,4/100 000 distribuovaných vakcín
- Vyšší riziko osoby > 60 let
- 4 z prvních 23 popsaných případů v anamnéze thymektomie
- 9 z 57 popsaných případů v anamnéze onemocnění na autoimunitním podkladě
 - 3x lupus erythemetodes
 - 2 x Addisonova nemoc
 - M. Crohn
 - polymyalgia rheumatica + hypothyreoidismus
 - ulcerózní kolitida
 - myasthenia gravis
 - 4 pacienti zároveň >60let, 2 pacienti zároveň po thymektomii
 - většinou chybí údaje o imunosupresivní léčbě

Kontraindikace vakcinace

- Alergie na složky vakcíny
- Děti < 6 měsíců
- HIV + osob s $CD4 < 200/mm^3$, nebo $CD4 < 15\%$ u dětí do 6 let
- Primární imunodeficience (výjimka deficit IgA!)
- Probíhající maligní onemocnění na CHTH
- Osoby <2 let od transplantace kostní dřeně nebo solidních orgánů, nebo >2 roky od transplantace na chronické immunosupresivní terapii nebo CHGVHD
- Osoby s autoimunitním onemocněním s immunosupresivní léčbou (prednison $\geq 2mg/kg$ váhy nebo $\geq 20mg$ denně po dobu >2 týdnů, alkylační látky, antimetabolity, monoklonální protilátky – omalizumab?)

Ochrana rizikových pacientů x riziko vážných NÚ u imosuprimovaného pacienta

- snížená funkce IS u pacientů s autoimunitním onemocněním nebo imunosupresivní léčbou
- požadavky mezinárodních předpisů na vakcinaci versus realné riziko akvírace YF
- v certifikátu pro YF v MOP – potvrzení kontraindikace



Staples JE, Gershman M, Fischer M, Yellow Fever Vaccine: Recommendations of th Advisory Comittee on Immunization Practices. MMWR 2010; 59(RR07); 1-27

Laboratorní testy ke zhodnocení míry imunoprese

- vyšetření humorální imunity (třídy event. podtřídy imunoglobulínů)
- vyšetření specifických protilátek preventabilních infekcí (tetanus, diftérie, pneumokok) – (hodnotíme schopnost odpovědět na definovaný stimul..)
- kvantitativní vyšetření složek buněčné imunity (KO+diff, CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, NK buňky – procentuální zastoupení, absolutní počty)
- funkční testy lymfocytů (např. test krátkodobé stimulace lymfocytů, test blastické transformace)

CDC. General Recommendation on Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR, 2011; 60(RR02):1-60.

Přehled literatury (1)

Zdroj	Sledované dg.	Použitá léčba
<ul style="list-style-type: none">• Da Mota et al., 2009<ul style="list-style-type: none">- 70 pacientů- není údaj o počtu dávek	<ul style="list-style-type: none">• revmatoidní artritida (54)• SLE (11)• sklerodermie (2)• spondylartropatie (5)	MTX (42), KS (22), sulfasalazin (26), leflunomide (18), cyklofosfamid (3), biologiká (9)
<ul style="list-style-type: none">• Scheinberg M et al., 2010<ul style="list-style-type: none">- 17 pacientů- revakcinace	<ul style="list-style-type: none">• revmatoidní artritida (17)	<ul style="list-style-type: none">• infliximab + MTX
<ul style="list-style-type: none">• Azavedo LS et al., 2012<ul style="list-style-type: none">- 19 pacientů- primovakcinace u 17- revakcinace u 2- 3-340 měsíců od transplantace	<ul style="list-style-type: none">• transplantace ledvin (14)• transplantace srdce (3)• transplantace jater (2)	<ul style="list-style-type: none">• AZTH, cyclosporin, KS, mykofenolát mofetyl, sirolimus, takrolimus

Přehled literatury (2)

Zdroj	Sledované dg.	Použitá léčba
•Gowda R. et al., 2004	• 57 letý pacient 2 roky po trasnplantaci KD pro mnohočetný myelom - dobrovolnícká práce v Keni	• bez imunosuprese, bez GVHD - normální imunoprofil
• Yax JA et al., 2009	• 26 letý pacient 10 let pro alogenní transplantaci KD pro CLL - 14 denní cesta do Ekvádoru	• bez imunosuprese, bez GVHD - pozitivní antiHAV po vakcinaci
• Kerneis S et al., 2013 - 23 pacientů - část pacientů revakcinace	• revmatoidní artritida (9), „chronic inflammatory diseases“ (14)	• dlouhodobé KS v dávce ekvivalentní < 20mg/prednisonu denně

Přehled literatury (3)

Demographic & Medical details of 23 17-D YFV Vaccinees

Age	
Median	44
Range	14-62
Sex (male, %)	7/23 (30.4%)
Medical conditions (%)	
Arthritis psoriatica	4/23 (17.4%)
Mamma carcinoma	1/23 (4.3%)
Colitis ulcerosa	2/23 (8.7%)
Multiple sclerosis	2/23 (8.7%)
Osteosarcoma	1/23 (4.3%)
Pyoderma gangrenosum	1/23 (4.3%)
Rheumatoid arthritis	8/23 (34.8%)
Sarcoidosis	1/23 (4.3%)
Scleroderma	2/23 (8.7%)
SLE	1/23 (4.3%)
Medication (%), dose	
6-mercaptopurine	1 (4), 50 mg/d
Azathioprine	2 (9), 200 mg/d
Chemotherapy*	2 (9), <3 mnths ago
Copaxone	1 (4), 1 inj/d
Leflunomide	1 (4), 20 mg/d
Methotrexate	13 (56.5), 10-30 mg/w
Prednisolone	2 (8.7), 10-70 mg/d
Natalizumab	1 (4)
YF Titer Checked	14/23 (60.9%)

* 1 patient was on methotrexate, doxorubicin and cisplatin, 1 patient was in chemotherapy for mamma carcinoma

- *Wieten RW, Thiel van PPAM, Grobusch MP. **17-D yellow fever vaccination in 23 travelers using immunosuppressive medication. Poster.***

Přehled literatury (4)

Table 1

Demographic and medical details and titer results of 15 patients vaccinated for the first time.

Case	Age	Sex	Medication	Dose (mg)	Medical history	Days vaccination to serology	IFA titer	Interpretation	Second IFA (outcome, time (d))	PRNT IU/mL	PRNT interpretation	Second PRNT
1	62	M	MTX	10	AP	35	1:1000	Pos		4.31	Pos	
2	50	M	MTX	10	AP	28	1:10	Neg	Pos (173)	0.07	Pos	Pos
3	51	F	MTX	15	RA	21	<1:10	Neg	Neg (65)	2.12	Pos	Pos
4	39	F	MTX	15	AP	27	1:10	Neg		4.97	Pos	
5	44	F	MTX	15 ^{**}	RA	33	1:100	Pos		1.55	Pos	
6	29	F	MTX	22.5	RA	49	1:1000	Pos		0.64	Pos	
7 [#]	51	M	MTX	25	RA	96	1:10	Neg		0.09	Pos	
8	56	F	MTX	25	Psoriasis	28	<1:10	Neg		0.39	Pos	
9	47	F	MTX	30	RA	61	1:100	Pos		2.55	Pos	
10 [#]	35	F	MTX	-	Scleroderma	35	1:10	Neg		0.10	Pos	
11	43	F	MTX	10	Scleroderma	28	1:100	Pos		0.26	Pos	
12	23	F	Prednisolone	60	PG	1407	1:100	Pos		0.09	Pos	
13	38	F	Leflunomide	20	RA	27	<1:10	Neg	Pos (213)	0.50	Pos	Pos
14	22	F	Etanercept	50 [*]	Psoriasis	34	1:1000	Pos		0.86	Pos	
15	28	F	Etanercept	- ^{***}	RA	29	1:10	Neg		1.19	Pos	

RA = rheumatoid arthritis, PG = pyoderma gangrenosum, AP = arthritis psoriatica, MTX = methotrexate; Doses: MTX dose is weekly, prednisolone dose = daily, leflunomide dose = daily, etanercept dose = weekly, AEs = adverse events.

[#] Second vaccination administered.

^{*} Stopped 2 weeks before vaccination.

^{**} Stopped 5 weeks before vaccination.

^{***} Stopped 6 weeks before vaccination.

Wieten RW, Jonker EFF, Pieren DKJ, Hodiament CJ, Thiel van PPAM, Gorp van ECM, Visser de AW, Grobusch MP, Visser LG, Goorhuis A. Comparison of the PRNT and an immune fluorescence assay in yellow fever vaccines receiving immunosuppressive medication. Vaccine 2016; 34; 1247-1251.

Kazuistika 1

- Muž 39 let
- geolog, horolezec
- OA: M. Crohn od 4 let věku
- FA: Salofalk 1000mg 1-1-1, Budenofalk 3mg 1-1-1
- NO: t.č. zcela v remisi, bez závažných komorbidit v minulosti
- Plánuje cestu na 1 měsíc do Venezuely, 14 dní v horách, 14 dní v povodí Orinoka

1. Vakcinace je kontraindikována
2. Možné očkovat po předchozím vysazení protizánětlivé léčby
3. Vakcinace kontraindikována není, je možné očkovat na stávající léčbě

9mg/den lokálně působícího budesonidu <20mg prednisonu/den

Pacient očkován Stamarilem bez jakýchkoli nežádoucích účinků.

Kazuistika 2.

- Muž 24 let
- Student přírodovědecké fakulty UJEP
- OA: Od 2014 léčen pro M. Crohn s extraintestinálními projevy ve formě kožních petechií (vaskulitida?)
- FA: Asacol 800 3-0-3, K. listová 1-0-0, **Imuran** 50mg 2-0-0
- NO: t.č. onemocnění v remisi, klinicky bez jakýchkoli obtíží
- Plánuje cestu do Ghany na 14 dní – pobyt u bratra v hlavním městě (pracuje na konzulátu) s výlety do okolní přírody

1. Vakcinace je kontraindikována
2. Možné očkovat po předchozím vysazení imunosupresivní léčby
3. Vakcinace kontraindikována není, je možné očkovat na stávající léčbě

Vakcína proti žluté zimnici byla kontraindikována – zapsáno do mezinárodního očkovacího průkazu.

- Celá rodina plánuje mnohem delší cestu po rovníkové Africe od Keni směrem do Ghany

Další postup???

1. Vakcinace je nadále kontraindikována
2. Možné očkovat po předchozím vysazení imunosupresivní léčby
3. Riziko infekce je významnější než riziko NÚ vakcinace, je možné očkovat na stávající léčbě

Sekundární imunodeficit je klinický pojem daný:

- základním onemocněním
- imunosupresivní terapií

Výsledkem je klinický stav a (možná) imunologický lab. nález

Na základě laboratorního imunologického nálezu jednoznačně možno aplikovat živé atenuované vakcíny:

- u HIV+ osob s $CD4 >200/mm^3$, nebo $CD4 >15\%$ u dětí do 6 let
- u osob po transplantaci KD >2 roky bez imunosupresivní terapie s pozitivním testem blastické transformace
- v ostatních případech se musíme opírat o literární údaje

- v literatuře popsány desítky případů vakcinace živou atenuovanou vakcínou proti žluté zimnici u osob s autoimunitním onemocněním s imunosupresivní terapií, kdy očkování proběhlo bez závažných nežádoucích účinků
- v krajním případě je možné zvážit i tento postup

Děkuji za pozornost!