

EPIDEMIOLOGICKÁ RIZIKA VAKCINACE PROTI VARIOLE V SOUČASNOSTI: KONTAKTNÍ PŘENOS VIRU VACCINIE

Miroslav ŠPLIŇO, Roman PRYMULA, Roman CHLÍBEK

Univerzita obrany, katedra epidemiologie Fakulty vojenského zdravotnictví, Hradec Králové

Souhrn

Autoři popisují současný stav vakcinace proti variole v mimoepidemickém období. Jsou uvedeny indikační kritéria, doporučená vakcinace pro osoby pracující s virem vaccinie. Je uvedena kazuistika závažné komplikace eczema vaccinatum po kontaktním přenosu viru vaccinie z otce na syna (vakcinovaný příslušník armády).

Klíčová slova: Variola; Virus vaccinie; Eczema vaccinatum; Bioterrorismus.

Epidemiological Risks of Vaccination against Variola at the Present Time: Contact Transmission of Vaccinia virus

Summary

The authors describe the present state of vaccination against variola in the non-epidemic period. They put forward the indication criteria, the recommended vaccination for persons working with vaccinia virus, and the case description of a severe complication of eczema vaccinatum after contact transmission of vaccinia virus from father to son (vaccinated army member).

Key words: Variola; Vaccinia virus; Eczema vaccinatum; Bioterrorism.

Úvod

Etiologickým agens pravých neštovic je virus varioly. Před eradikací varioly byli jediným rezervoárem viru lidé. K přenosu varioly docházelo při přímém kontaktu „face to face“ s infekční osobou: vdechnutím kapének obsahujících virus a jejich depozicí v dutině nosní, ústní nebo na mukózních membránách nasofaryngu a alveolech plic. Při sporadickém a epidemickém výskytu varioly dosahovala smrtnost v minulosti až 30 %, u těžkých hemoragických forem s toxémií až 90 %.

Variolu se podařilo eradikovat na konci dvacátého století. Poslední případy varioly byly zlikvidovány v Somálsku v roce 1977. V roce 1980 Světová zdravotnická organizace vyhlásila celosvětovou eradikaci varioly. Od roku 1982 není při cestách do zahraničí vyžadováno očkování proti variole ani mezinárodní certifikát. V mezinárodním kontextu v souvislosti s bioterrorismem a možným zneužitím varioly jako B-agens se diskutovalo v letech 2001 až 2003. Po teroristickém zneužití antraxových spor v New Yorku bylo rozhodnuto v USA zahájit vakcinační kampaň proti variole. V roce 2002 zdravotnická služba americké armády proočkovala $1,5 \times 10^6$

příslušníků armády v souvislosti s rozmístěním vojsk v jihovýchodní Asii.

V této době (2002) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) upozornila a diskutovala možná rizika v nastávající vakcinační kampani. Na základě odborných analýz byl u nově vakcinovaných neimunních osob ve věku od 1 roku do 29 let předpokládán výskyt cca 1600 vážných nežádoucích reakcí a 190 úmrtí; u osob od 1 roku do 65 let by to mohlo být cca 4600 vážných nežádoucích reakcí a 285 úmrtí.

Rutinní použití vakcíny proti variole v mimoepidemickém období

Od roku 1980 ACIP doporučuje vakcinaci jen u laboratorních pracovníků, kteří pracují s „non-variola Orthopoxviry“ (např. virus vaccinie, monkeypox virus, camelpox virus aj.). Doporučení se také vztahuje na ošetřovatele zvířat experimentálních laboratoří, ve kterých se pracuje s orthopoxviry. Vakcinace je doporučována i pro zdravotnické pracovníky (lékaře a sestry), kteří provádějí klinické studie s rekombinantními kmeny vaccinie.

Z důvodů zřetele hodných a specifických indikací se očkují příslušníci armády (USA, Izrael). Při očkování dospělých osob, tak jako při očkování dětí, je nejčastější komplikací přenos vaccinie na rodinné příslušníky, včetně malých dětí, u kterých má onemocnění často závažný průběh. V České republice se vakcinace proti variole neprovádí od roku 1980.

V současné době ACIP doporučuje vakcinaci u osob pracujících s atenuovanými nebo rekombinantními kmeny virů vaccinie. Vakcinace je doporučována pro laboratorní pracovníky, kteří přímo pracují:

- s kulturami viru vaccinie
- s infikovanými zvířaty
- s nízko atenuovanými kmeny viru vaccinie
- s rekombinantními kmeny viru vaccinie
- nebo s jinými orthopoxviry, které mohou nakazit člověka

Rekombinantní virus vaccinie, s kterým se pracuje v laboratořích, je prototypem rodu orthopoxvirus, obsahuje dvouvláknovou DNA. Virus vaccinie stále cirkuluje v přirozených podmínkách a vykazuje různou úroveň virulence pro lidi i zvířata. Experimenty na zvířatech potvrdily, že rekombinantní virus je méně patogenní než rodičovský kmen. Zdravotničtí pracovníci provádějící klinické studie přicházejí do kontaktu s vakcinovanými subjekty a mohou být vystaveny expozici virem vaccinie nebo rekombinantními viry. Prozatím nebyl publikován žádný přenos rekombinantního viru vaccinie na ošetřující personál. Praktické zkušenosti ukazují, že zdravotničtí pracovníci v klinických studiích jsou vystaveni menšímu riziku ve srovnání s osobami, jež pracují v laboratořích s vysokými kvanty viru.

Očkováním jedinců virem vaccinie je dosahována vysoká sérokonverze a jen ojediněle dochází k nežádoucím reakcím. V současné době je nejčastěji užívána vakcínou Dryvax v dávce přibližně $2,5 \times 10^5$ PFU (plak tvořících jednotek) relativně nízko patogenním virem vaccinie. Rutinní neemerгентní revakcinace laboratorních pracovníků se provádí každých deset let.

Po vakcinaci neimunních osob dochází 2. až 5. den po perkutánní aplikaci vakcíny k tvorbě papul v místě vakcinace. V dalším vývoji se papulky mění ve vezikuly, které v průběhu 8 až 10 dnů zasy-

chají a vytváří se krusta. Maximální šíření viru z místa aplikace bylo zaznamenáno 4. až 14. den po vakcinaci, dokud se neodloučí krusta.

Vakcinace u dětí je cca v 70 % doprovázena zvýšenou teplotou. Asi v polovině případů dřívějších primovakcinací a revakcinací proti variole (před rokem 1980) byl u malých dětí zaznamenán přenos chráničky z místa vakcinace na jiné části těla: nejčastěji na obličej, oční víčka, do nosu, úst, na genitálie a do konečníku.

Z epidemiologického hlediska stále platí, že při teroristickém útoku virem varioly by bylo nutno přistoupit k masivní vakcinaci v ohnisku napadení. V současné době se v laboratorních podmínkách připravuje konstrukce nová generace kandidátních vakcín proti variole.

Kazuistika

V tomto roce v USA byl zaznamenán na dětské klinice v Chicagu první kontaktní přenos viru vaccinie u dvouletého chlapce se život ohrožujícím průběhem. Zdrojem byl jeho otec, příslušník armády, který byl vakcinován proti variole.

Otec chlapce byl vakcinován koncem ledna 2007 před plánovanou misí do Iráku. Z důvodu zpožděného nasazení do mise mu byla umožněna návštěva rodiny v polovině února 2007. O dva týdny později došlo u dvouletého syna k masivnímu výsevu exantému. Ambulantní vyšetření bylo provedeno 3. března 2007. Při příjmu byl zaznamenán rozsáhlý ekzém na většině povrchu těla, v tomto stavu byl převezen na Univerzitní kliniku v Chicagu. Příznaky onemocnění u matky se manifestovaly při přijetí na dětskou kliniku. V této fázi lékaři předpokládali přenos infekce z chlapce na matku při manipulaci s jeho prádlem.

Dermatolog kliniky přijal chlapce s masivním výsevem puchýřků. Z puchýřků byly odebrány vzorky na laboratorní analýzu – zaslány do specializované laboratoře v Chicagu a do CDC v Atlantě –, která potvrdila průkaz viru vaccinie. Po odebrání anamnézy a stanovení diagnózy byl informován federální úřad Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a Food and Drug Administration (FDA).

Nemocnice přijala přísná protiepidemická opatření. Ošetřující personál prováděl ošetření v ochranném oděvu, chlapec byl umístěn do izolačního boxu

s negativním tlakem. Při příchodu na kliniku exantém pokrýval 80 % kožního povrchu těla. Při zhoršení celkového stavu byl ošetřován na JIP, při dalším rozvoji eczema vaccinatum byla prováděna asistovaná ventilace a podávány léky na tlášení bolesti. Terapeuticky byl aplikován specifický imunoglobulin (VIG), který byl vyčleněn ze zásob CDC, a cidofovir.

Celkový stav chlapce se zhoršoval, při rozvoji septického stavu docházelo k selhávání plic a ledvin. V tomto stadiu bylo FDA požádáno o emergentní dodávku a povolení podání experimentálního preparátu ST 246, který byl dříve vyvinut pro boj s variolou a experimentálně testován na myších a opicích infikovaných virem varioly, prozatím nikdy nebyl použit preventivně ani terapeuticky u lidí. První dávka preparátu byla podána chlapci 11. března 2007. Tato kombinovaná léčba spolu s VIG a cidofovirem byla efektivní, pozvolně došlo ke zlepšení klinického stavu. V průběhu nemoci došlo u chlapce přibližně ke ztrátě 20 % zevní vrstvy kožního krytu. Další průběh ukázal, že nebude nutná transplantace kožního krytu. Klinický průběh eczema vaccinatum u chlapce připomínal klasický průběh varioly.

U matky chlapce se rozvinula lehčí forma onemocnění, byla hospitalizována na izolované jednotce. V případě matky byl vysloven názor, že se mohlo jednat o predispoziční faktor snížení imunity. Epidemiologické šetření bylo zaměřeno i na nález potenciálních dalších kontaktů. Chlapec má dva starší sourozence, u kterých nedošlo ke kontaktní nákaze.

Diskuse

Tento případ je velmi poučný pro všechny zdravotníky, kteří provádějí očkování proti variole. Není zcela jasné, proč byl umožněn krátce po vakcinaci kontakt otce s jeho synem, který měl v anamnéze alergický ekzém. Kožní léze představují významný faktor pro možný rozvoj eczema vaccinatum. K objasnění možnosti přenosu viru bylo provedeno pečlivé epidemiologické šetření. Při posledním šetření CDC se zjistilo, že od roku 1990 při vakcinaci vojáků proti variole se nevyskytl žádný případ eczema vaccinatum. Je třeba zdůraznit, že mitigovalý virus vaccinie zůstává stále oslabeným infekčním agens, které má značný potenciál v projevu závažných nežádoucích reakcí. Z tohoto případu vyplý-

vá, že ne všechny vakcinované osoby byly poučeny o odpovídajícím způsobu chování po aplikaci vakcíny.

V těchto souvislostech je potřeba zdůraznit, že vakcinované osoby v rodinách představují vždy riziko možného přenosu viru vaccinie. Vakcinovaný jedinec by měl být předem poučen o odpovídajícím chování po aplikaci vakcíny. Místo očkování by mělo být bezpečně kryto ochranným obvazem až do vyloupání chráničky.

Prevence kontaktního přenosu viru vaccinie

Virus vaccinie lze izolovat z místa léze primární vakcinace s počínající tvorbou papul, tj. 2. až 5. den, až do odloučení krusty 14. až 21. den. V průběhu této doby místo aplikace vakcíny musí být chráněno před možností přenosu viru na jinou část těla či na jinou osobu. Očkování dodržují pečlivě osobní hygienu – časté mytí rukou s použitím mýdla a dezinfekčních prostředků. Místo aplikace vakcíny chrání okluzní obvaz, který má vyloučit mokvání v místě aplikace. Výměna obvazu má být častá (deně nebo za dva dny). Obvaz nemá vyvolávat žádné alergické reakce. I v průběhu osobní hygieny ochranný obvaz musí zůstat suchý. Použité obvazy se pečlivě ukládají do hermetických plastických vaků a poté jsou zničeny spálením. V USA se používá ke krytí místa aplikace polopropustný polyuretanový obvaz (Opsite®).

Závěr

Zkušenosti z vakcinační praxe dokumentují, že každý vakcinovaný jedinec by měl být správně poučen o možnosti přenosu viru vaccinie na jiná místa na sobě a na další kontakty. Osoba má obdržet jasné instrukce, jak pečovat o místo vakcinace. Důležitým faktorem je i bezpečné překrytí místa vakcinace prodyšným a vodotěsným obvazem, který poskytne dokonalou ochranu místa vakcinace po celou dobu. Před vakcinací je nutné provést správný screening osob a vyžádat si informovaný souhlas. Ne každý jedinec při očkování správně pochopí všechna pravidla dalšího chování po vakcinaci. Komplexní validní informace o prevenci lze najít na The Military Smallpox Vaccination Information Website: <http://www.smallpox.army.mil/education/toolkit.asp>

Literatura

1. Vaccinia (Smallpox) Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2001.
2. FENNER, F. – HENDERSON, DA. – ARITA, I., et al. *Smallpox and its eradication*. Switzerland, Geneva, World Health Organization, 1988.
3. HENDERSON, DA. – INGLESBY, TV. – BARTLETT, JG., et al. Smallpox as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA*, 1999, vol. 281, p. 2127–2137.
4. CDC. Vaccinia (smallpox) vaccine: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR*, 1991, vol. 40 (RR-14), p. 1–10. Erratum: *MMWR*, 1992, vol. 41, p. 31.
5. COONEY, EL. – COLLIER AC. – GREENBERG PD., et al. Safety and immunological response to a recombinant vaccinia virus vaccine expressing HIV envelope glycoprotein. *Lancet*, 1991, vol. 337, p. 567–572.
6. GARNER, JS. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for isolation precautions in hospitals. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 1996, vol. 17, p. 5–80.
7. Advisory Committee on Dangerous Pathogens, Advisory Committee on Genetic Modification. *Vaccination of laboratory workers handling vaccinia and related poxviruses infectious for humans*. United Kingdom, 1990.
8. KOPLAN, JP. – MARTON, KI. Smallpox vaccination revisited. Some observations on the biology of vaccinia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1975, vol. 24, no. 4, p. 656–663.
9. CDC. Contact spread of vaccinia from a recently vaccinated Marine – Louisiana. *MMWR*, 1984, vol. 33, p. 3–8.
10. CDC. Epidemiologic notes and reports: contact spread of vaccinia from a National Guard vaccinee – Wisconsin. *MMWR*, 1985, vol. 34, p. 182–183.

Korespondence: Prof. MUDr. Miroslav Šplíno, DrSc.
Univerzita obrany
Fakulta vojenského zdravotnictví
Katedra epidemiologie
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
splino@pmfhk.cz

Do redakce došlo 16. 4. 2007

III. hradecké vakcinologické dny

pořádají ve dnech **2. a 3. listopadu 2007**

Česká vakcinologická společnost ČLS JEP ve spolupráci
s Fakultou vojenského zdravotnictví Univerzity obrany a
Vakcinačním centrem – sdružením pro klinické hodnocení očkovacích látek

pod záštitou
primátora města Hradce Králové a hlavního hygienika ČR

Amber Hotel Černigov, Hradec Králové

Tematické okruhy konference:

1. Klíšťová meningoencefalitida (zvýšená incidence v Evropě, klinika, vakcinace, přeočkování).
 2. Vzteklin (současný postoj k vakcinaci, světová incidence, cestovatelské riziko)
 3. Chřipka (stav s H5N1 vakcínou, zásobování pandemickou vakcínou, strategie při pandemii).
 4. Meningokoková a hemofilová onemocnění – vakcinace.
 5. Monoklonální antiinfekční protilátky. Novinky v očkování v roce 2007.
-