

Magdalena M Dąbrowska, Robert Flisiak

## SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO SZCZEPIENIA PRZECIW ŻÓLTEJ GORĄCZCE OSÓB WYJEŹDŻAJĄCYCH NA TERENY ENDEMICZNE

### EFFICACY AND SAFETY OF VACCINATION AGAINST YELLOW FEVER OF PERSONS TRAVELING TO ENDEMIC AREAS

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

#### STRESZCZENIE

**Cel:** Ocena skuteczności szczepienia przeciw żółtej gorączce u osób wyjeżdżających na tereny endemiczne, częstości występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych oraz analiza zmian poziomu ochronnych przeciwciał neutralizujących w zależności od czasu po przebytym szczepieniu.

**Metody:** Badaniami objęto 53 osoby (25 mężczyzn i 28 kobiet; w wieku średnio 43,5 roku) planujące podróż na tereny endemicznego występowania żółtej gorączki. Zalecane szczepienia przeprowadzono w Poradni Chorób Tropikalnych i Punkcie Szczepień Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii w Białymstoku w latach 2004-2008. W 2009 roku oznaczono poziom swoistych przeciwciał ochronnych przeciw żółtej gorączce metodą seroneutralizacji.

**Główne obserwacje i Wyniki:** Żadna z osób nie zgłosiła miejscowych ani ogólnych niepożądanych odczynów poszczepiennych. U czterech badanych osób (7,5%) stwierdzono brak ochronnego miana przeciwciał neutralizujących. Na obecność oraz wysokość odpowiedzi poszczepiennej nie miała wpływu płeć ani obecność jakichkolwiek chorób przewlekłych. Nie stwierdzono również istotnych korelacji pomiędzy poziomem przeciwciał neutralizujących a wiekiem ( $p=0,84$ ) czy też czasem, jaki upłynął od momentu szczepienia do momentu badania ( $p=0,83$ ).

**Wnioski:** Aktualnie zalecana i stosowana szczepionka przeciw żółtej gorączce wykazuje bardzo wysoki poziom bezpieczeństwa i skuteczności. Odpowiedź poszczepienną uzyskuje się u ponad 92% zaszczepionych osób. Wydaje się być ona trwała, niezależna od czasu, jaki upłynął od momentu zaszczepienia oraz od innych analizowanych czynników.

**Słowa kluczowe:** żółta gorączka, szczepienie, skuteczność, przeciwciała neutralizujące

#### ABSTRACT

**Aim:** To assess the yellow fever effectiveness in persons traveling to the endemic regions, and the frequency of adverse events related to vaccine as well as the change of neutralizing antibodies in time.

**Methods:** Fifty three persons (25 males and 28 females, mean 43.5 years) vaccinated against yellow fever in 2004-2008 were involved to the study. In 2009 the level of serum anti-yellow fever antibodies was measured by neutralization test.

**Main observation and Results:** None of studied person demonstrated adverse events related to yellow fever vaccine. Four subjects (7.5%) did not respond appropriately to the vaccine. There was no correlation between the level of neutralizing antibodies and gender, age, co-morbidities presence and duration of time after vaccination.

**Conclusions:** Currently used anti-yellow fever vaccine demonstrates high level of efficacy and safety. Above 92% of studied persons had protective level of neutralizing antibodies. Moreover, the postvaccinal response seems to be long-term and does not depend on time period from vaccination or other factors.

**Key words:** yellow fever, vaccination, effectiveness, neutralizing antibodies

## WSTĘP

Wirus żółtej gorączki należy do rodziny *Flaviviridae*, a jego głównym wektorem jest komar *Aedes aegypti*. Wirus, po dostaniu się do organizmu człowieka wraz ze śliną komara, wykazuje tropizm zarówno w kierunku dojrzałych, jak i niedojrzałych komórek dendrytycznych. Początkowo namnaża się w skórze w miejscu wkłucia, a następnie (w ciągu kolejnych 24 godzin) w okolicznych węzłach chłonnych, śledzionie, wątrobie, nerkach i szpiku kostnym. Okres wylęgania choroby trwa od 3 do 6 dni. Około 10% zakażeń przebiega bezobjawowo. Zakażenia objawowe mają jedno- lub dwufazowy przebieg. W pierwszej fazie choroby obserwuje się gorączkę, bóle głowy i mięśni, ogólne osłabienie, jadłowstręt, biegunkę i wymioty. Zwykle po 3-4 dniach stan chorego ulega poprawie, a objawy choroby ustępują. Jednakże u 15% chorych, pomimo aktywacji układu immunologicznego, rozwija się druga, toksyczna faza choroby. U osób tych, po około 24-godzinnym okresie remisji i spadku gorączki, dochodzi do szybko narastającej żółtaczki z towarzyszącymi bólami brzucha. Postępująca skaza krwotoczna doprowadza do krwawienia z oczu, dziąseł, dróg oddechowych, dróg moczowych i przewodu pokarmowego. Uszkodzeniu wątroby towarzyszy narastająca niewydolność nerek oraz objawy uszkodzenia OUN, aż do śpiączki włącznie (1). Brak jest leczenia przyczynowego, stosuje się głównie postępowanie objawowe. Śmiertelność wynosi 20-70%.

Ryzyko zachorowania na żółtą gorączkę istnieje w 33 krajach afrykańskich, 9 krajach Ameryki Południowej i na wielu wyspach karaibskich. Ogólnie przyjmuje się, że rejony endemiczne usytuowane są pomiędzy 20<sup>o</sup> szerokości południowej a 10<sup>o</sup> szerokości północnej. Do krajów o największym ryzyku wystąpienia zachorowania należą: w Afryce - Benin, Burkina Faso, Wybrzeże Kości Słoniowej, Gambia, Ghana, Gwinea, Gwinea-Bissau, Liberia, Mali, Mauretania, Nigeria, Senegal, Sierra Leone i Togo, a w Ameryce Południowej – Boliwia, Brazylia, Ekwador i Peru (2). Dotychczas nie odnotowano zachorowań w Azji, pomimo obecności odpowiedniego wektora i rezerwuaru. W Europie i w Stanach Zjednoczonych, według danych Centers for Disease Control and Prevention (3, 4), w ostatnim stuleciu odnotowano jedynie pojedyncze, importowane z terenów endemicznych przypadki zachorowań na żółtą gorączkę. Dane WHO wskazują jednak na stopniowy światowy wzrost zagrożenia żółtą gorączką, głównie ze względu na ocieplenie klimatu i nasilenie turystyki międzynarodowej – aktualnie tereny endemicznie odwiedza około 3 mln turystów rocznie (5).

Ze względu na brak leczenia przyczynowego, jedynym sposobem zmniejszenia zachorowalności

i śmiertelności na żółtą gorączkę jest nadal czynne uodpornienie. Aktualnie stosowana szczepionka 17D (Stamaril®, YF-Vax®, Arilvax®), znana jest od ponad 70 lat, a szeroko stosowana i zalecana przez WHO w profilaktyce od ponad 50 lat. Szczepionka ta zawiera żywe, atenuowane szczepy wirusa żółtej gorączki: 17D204, 17DD i 17D-213, a podawana jest podskórnie lub domięśniowo, jednorazowo, w dawce 0,5 ml, dzieciom powyżej 9 miesiąca życia i dorosłym. Można ją podawać jednocześnie z innymi szczepionkami zabitymi i żywymi, a jedynym wyjątkiem jest szczepionka przeciwko cholercie, z którą należy się wstrzymać przez 3 kolejne tygodnie po szczepieniu przeciw żółtej gorączce. Po dożylnym podaniu immunoglobulin, szczepionkę 17D należy zastosować po 7 dniach. U osób szczepionych pierwszorazowo niska wykrywalna wiremia we krwi pojawia się w 3-7 dniu po szczepieniu i stopniowo zanika wraz z rozpoczęciem produkcji swoistych przeciwciał neutralizujących (6-26 dzień po szczepieniu). Natomiast u osób szczepionych powtórnie dochodzi do wzrostu miana już istniejących przeciwciał ochronnych (6, 7).

Celem pracy była ocena skuteczności szczepienia przeciw żółtej gorączce osób wyjeżdżających na tereny endemiczne, częstości występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) oraz ocena poziomu ochronnych przeciwciał neutralizujących w zależności od czasu po przebytych szczepieniu.

## MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 53 osoby (25 mężczyzn i 28 kobiet; w wieku od 17 do 69 lat, średnio 43,5 roku), które w chwili szczepienia planowały podróż na tereny endemicznego występowania żółtej gorączki (Afryka Centralna i Ameryka Południowa). Zalecane szczepienia, w tym szczepienie przeciw żółtej gorączce (Stamaril Pasteur®, Aventis Pasteur), przeprowadzono w Poradni Chorób Tropikalnych i Punkcie Szczepień Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii w Białymstoku w latach 2004-2008. Badane osoby były zdrowe, z wyjątkiem 8 z nich (4 kobiety i 4 mężczyzn), u których w wywiadzie stwierdzano choroby towarzyszące. U 2 osób były to choroby tarczycy w fazie eutyreozy (wole guzowate i nadczynność tarczycy w dzieciństwie), u 2 osób – nadeśnienie tętnicze, a ponadto obserwowano pojedyncze przypadki bielactwa, astmy, depresji i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

W 2009 r., po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, zaproszono listownie do Kliniki 200 osób, proponując im oznaczenie poziomu swoistych przeciwciał ochronnych przeciw żółtej gorączce metodą seroneutralizacji. Zaproszenie przyjęły 53 osoby, które wyraziły pisemną

zgodę na udział w badaniu. Miano neutralizujących przeciwciał określano jako odwrotność najwyższego hamującego rozcieńczenia surowicy w porównaniu z rozcieńczeniami kontrolnymi. Za ochronny poziom przeciwciał uznano wartość miana nie mniejszą niż 10 (8). Do badania od każdej osoby pobrano od 8 do 16 ml krwi żyłnej. Badania poziomu przeciwciał wykonano w Laboratorium Pasteur Cerba w Saint Ouen we Francji (kierownik: *Laurence Maury* i *Catherine Courboillet*).

Analizowane wartości zostały przedstawione jako średnie ( $\bar{x}$ ) i odchylenia standardowe (SD) oraz mediana. Istotność statystyczna różnic była obliczana za pomocą testów nieparametrycznych: U Manna-Whitneya i korelacji Spearmana. Uzyskane w analizach statystycznych wartości prawdopodobieństwa  $<0,05$  były uznawane za istotne statystycznie.

## WYNIKI

Badania przeprowadzono u 53 osób spośród których 17 (32%) zostało zaszczepionych jedynie szczepionką przeciw żółtej gorączce, pozostałe osoby (68%) równocześnie otrzymały inne zalecane przez WHO i CDC szczepienia, w tym szczepionkę przeciw durowi brzuszemu, tężcowi i błonicy, poliomyelitis oraz wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i typu B. Żadna z osób nie zgłosiła miejscowych ani ogólnych niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP).

Średni czas, jaki upłynął od szczepienia do oceny odpowiedzi poszczepiennej w badanej grupie wynosił  $26,7 \pm 18,0$  miesięcy (1,6-56 miesięcy).

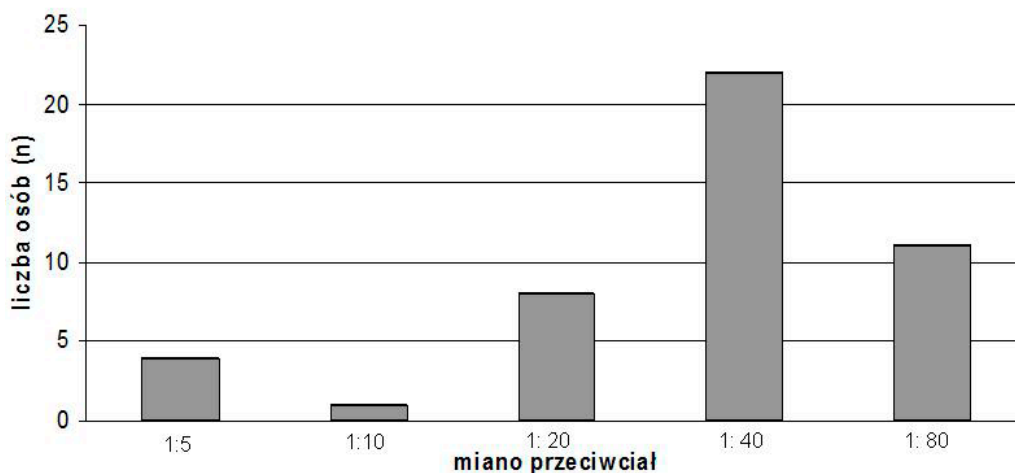
Średni poziom przeciwciał neutralizujących przeciw żółtej gorączce wyniósł  $42,4 \pm 24,2$  (mediana: 40; minimum: 5, maximum: 80). Najczęściej stwierdzanym poziomem był 1:40, który zaobserwowano u 22 osób (41,5%) (ryc. 1). U czterech badanych osób (7,5%;

3 mężczyzn i 1 kobieta; średni wiek 48,5 roku) stwierdzono brak ochronnego poziomu przeciwciał neutralizujących. Średni czas, który upłynął od szczepienia do momentu oceny odpowiedzi poszczepiennej u powyższych osób wynosił  $30,2 \pm 22,9$  miesięcy (4-54 miesięcy).

Na obecność oraz wysokość odpowiedzi poszczepiennej nie miała wpływu płeć (poziom u kobiet:  $46,0 \pm 24,3$ ; u mężczyzn:  $38,4 \pm 24,0$ ) ani obecność jakichkolwiek chorób przewlekłych. Nie stwierdzono również istotnych korelacji pomiędzy poziomem przeciwciał neutralizujących a wiekiem ( $p=0,84$ ) oraz poziomem przeciwciał a czasem jaki upłynął od szczepienia do momentu badania ( $p=0,83$ ).

## DYSKUSJA

Ocena odpowiedzi poszczepiennej opiera się na oznaczaniu poziomu swoistych przeciwciał neutralizujących, skierowanych głównie przeciw glikoproteinie E otoczki wirusa żółtej gorączki. Najwcześniej dostępną metodą oceny powyższych przeciwciał był test neutralizacji, opisany po raz pierwszy przez *De Madrid* i *Porfield* w 1969 roku (9), a następnie zmodyfikowany przez *Reinhardt* w 1998 roku (10). W kolejnych latach wprowadzono również inne metody diagnostyczne: test zahamowania hemaglutynacji, test immunofluorescencji i test immunoenzymatyczny (11). Zasadniczym problemem wszystkich powyższych metod jest fakt, iż jak dotąd nie opracowano jednolitych standardów ich produkcji i głównie z tego względu nie są one produkowane fabrycznie, a jedynie w laboratoriach i wyłącznie na potrzeby badań naukowych. W efekcie są one drogie, pracochłonne i trudno dostępne. Mimo powyższych kontrowersji aktualnie stosowanym „złotym standardem” diagnostyki poszczepiennej jest test neutralizacji, a test immunofluorescencji pełni rolę



Ryc. 1 Miana przeciwciał neutralizujących u badanych osób szczepionych  
Fig. 1 Neutralizing antibodies titers in studied subjects

uzupełniająca (12). Jednak ocena skuteczności odpowiedzi poszczepiennej nie należy do postępowania rutynowego, a w Polsce tego typu badania nie były nigdy prowadzone.

Szczepionka przeciw żółtej gorączce ma udowodnioną, bardzo wysoką skuteczność. Według danych rejestracyjnych ochronne miano przeciwciał neutralizujących ( $\geq 1:10$ ) stwierdza się u 91-100% szczepionych. W prezentowanych badaniach u 49 osób (92,4%) stwierdzono odpowiedź poszczepienną na poziomie ochronnym, co jest zgodne z danymi z piśmiennictwa. Miano przeciwciał neutralizujących najczęściej było na poziomie 1:40; stwierdzono je u 22 osób (41,5%). Uważa się, że ochronne miano przeciwciał występuje już w 10-tym dniu po szczepieniu. Do tego czasu nie zaleca się wyjazdu na tereny endemiczne. Według danych z piśmiennictwa, ochronne miano wykrywane jest u 99% osób po miesiącu, a u 94% po roku od szczepienia i stopniowo zmniejsza się z czasem (13). W naszym badaniu nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy poziomem przeciwciał neutralizujących a wiekiem osób szczepionych ( $p=0,84$ ) oraz między poziomem przeciwciał a czasem, jaki upłynął od szczepienia do momentu badania ( $p=0,83$ ). Na obecność oraz wysokość odpowiedzi poszczepiennej nie miała również wpływu płeć szczepionych ani choroby współtowarzyszące. Wydaje się, że oporność poszczepienna utrzymuje się przez całe życie. Powyższą hipotezę może potwierdzić dalsza obserwacja badanej grupy osób. Międzynarodowe wytyczne zalecają powtórny dawkę szczepionki po 10 latach od przebytego szczepienia, ponieważ nadal niejasna jest rola poszczepiennej odporności komórkowej, która może odpowiadać za utrzymywanie się odporności organizmu na zakażenie nawet pomimo spadku miana przeciwciał neutralizujących poniżej obecnie przyjmowanego poziomu ochronnego (8).

Według danych z piśmiennictwa, działania niepożądane po szczepieniu przeciw żółtej gorączce pojawiają się po 2 do 5 dni po szczepieniu i trwają maksymalnie przez 5 do 10 dni. Mogą to być: gorączka, ból głowy, bóle mięśni i stawów oraz inne objawy rzekomogrypowe. Bardzo rzadko dochodzi do rozwoju poważnych powikłań poszczepiennych pod postacią choroby neurotropowej lub wiscerotropowej oraz reakcji anafilaktycznej. W prezentowanym badaniu żadna osoba nie zgłosiła NOP, co potwierdza wysokie bezpieczeństwo aktualnie stosowanej w Polsce szczepionki 17D.

## PODSUMOWANIE

Aktualnie zalecana i stosowana szczepionka przeciw żółtej gorączce wykazuje bardzo wysoki poziom bezpieczeństwa i skuteczności. Odpowiedź poszczepienną uzyskuje się u ponad 92% zaszczepionych osób

i wydaje się być ona trwała oraz niezależna od innych czynników, w tym wieku, płci czy towarzyszących chorób przewlekłych.

## PIŚMIENNICTWO

- Gould EA, Solomon T. Pathogenic flaviviruses. *Lancet* 2008;371:500-9.
- [http://www.who.int/csr/don/archive/disease/yellow\\_fever/en](http://www.who.int/csr/don/archive/disease/yellow_fever/en)
- <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/yellowfever/index.htm>
- [http://ecdc.europa.eu/en/Health\\_Topics/Yellow\\_Fever/aer\\_07.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/Health_Topics/Yellow_Fever/aer_07.aspx)
- Staples JE, Monath TP. Yellow fever: 100 years of discovery. *JAMA* 2008;300:960-2.
- Barrett AD, Monath TP, Barban V, i in. 17D yellow fever vaccines: new insights. A report of a workshop held during the World Congress on medicine and health in the tropics, Marseille, France, Monday 12 September 2005. *Vaccine* 2007;25:2758-65.
- Barnett ED. Yellow fever: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis* 2007;44:850-6.
- Niedrig M, Lademann M, Emmerich P, i in. Assessment of IgG antibodies against yellow fever virus after vaccination with 17D by different assays: neutralization test, haemagglutination inhibition test, immunofluorescence assay and ELISA. *Trop Med Int Health*. 1999;4:867-71.
- De Madrid AT, Porterfield JS. A simple micro-culture method for the study of group B arboviruses. *Bull WHO* 1969;40:113-21.
- Reinhardt B, Jaspert R, Niedrig M, i in. Development of viremia and humoral and cellular parameters of immune activation after vaccination with yellow fever virus strain 17D: a model of human flavivirus infection. *J Med Virol* 1998;56:159-67.
- Shope RE, Sather GE. Arboviruses. In *Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial, and Chlamydial Infections* (eds EH Lenette & NJ Schmidt) 5<sup>th</sup> ed. Washington D.C.: American Public Health Association, 1979:767-814.
- Niedrig M, Kürsteiner O, Herzog C, i in. Evaluation of an indirect immunofluorescence assay for detection of immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies against yellow fever virus. *Clin Vaccine Immunol* 2008;15:177-81.
- Camacho LA, de Aguiar SG, Freire Mda S, i in. Reactogenicity of yellow fever vaccines in a randomized, placebo-controlled trial. *Rev Saude Publica* 2005;39:413-20.

Otrzymano: 12.01.2010 r.

Zaakceptowano do druku: 23.02.2010 r.

### Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Robert Flisiak

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii,

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok

Tel/fax: 85 7416921

e-mail: flisiakr@poczta.onet.pl