

ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ BRIEF REVIEW

Εμβόλια στη δρεπανοκυτταρική νόσο

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2009, 26(4):496-502
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2009, 26(4):496-502

Π. Διαμαντόπουλος,
Ξ. Γιακουμή,
Α. Ανδρεόπουλος

Α΄ Παθολογική Κλινική, Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Ιατρική Σχολή, Νοσοκομείο «Λαϊκό»,
Αθήνα

Vaccines in sickle cell disease

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Εμβόλια
Ενεργητική ανοσοποίηση
Δρεπανοκυτταρική νόσος

Υποβλήθηκε 29.4.2008
Εγκρίθηκε 25.5.2008

Η δρεπανοκυτταρική νόσος αποτελεί χρόνιο κληρονομούμενο νόσημα, με μοριακή βάση την αντικατάσταση ενός μόνο νουκλεοτιδίου στο γονίδιο που κωδικοποιεί τη β-σφαιρίνη του μορίου της αιμοσφαιρίνης και κλινικές εκδηλώσεις που αφορούν σε όλα τα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Πυρηνικό κλινικό χαρακτηριστικό της δρεπανοκυτταρικής νόσου είναι η ευαισθησία των πασχόντων στις λοιμώξεις λόγω ανεπάρκειας των αμυντικών μηχανισμών, με διαταραγμένη κυρίως τη λειτουργία του σπλήνα, είτε λόγω λειτουργικής ασπληνίας είτε λόγω χειρουργικής αφαίρεσης του οργάνου. Για το λόγο αυτόν, αλλά και χάρη στη διατήρηση της κυτταρικής και της χυμικής ανοσίας, είναι επιβεβλημένη, αποτελεσματική και ασφαλής η ενεργητική ανοσοποίηση των πασχόντων. Τα παιδιά και οι ενήλικες με δρεπανοκυτταρική νόσο πρέπει να εμβολιάζονται με όλα τα προβλεπόμενα εμβόλια που εμπεριέχονται στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών¹ –που για το έτος 2008 φαίνεται στον πίνακα 1– ενώ πρέπει απαραίτητα να εμβολιάζονται έναντι των παρακάτω μικροοργανισμών.²

- Έναντι ελυτροφόρων βακτηρίων (πνευμονιόκοκκος, αιμόφιλος της γρίπης, μηνιγγιτιδόκοκκος) λόγω λειτουργικής ή ανατομικής ασπληνίας
- Έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β λόγω των συχνών μεταγγίσεων αίματος
- Έναντι του ιού της γρίπης λόγω του κινδύνου επιπλεγμένων αναπνευστικών λοιμώξεων.

Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι οι πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική νόσο δεν έχουν ειδική αντένδειξη για κανέναν τύπο εμβολίου. Σε ασθενείς όμως που λαμβάνουν υδροξουρία στα πλαίσια της θεραπευτικής τους αντιμε-

τώπισης πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση εμβολίων από ζώντες εξασθενημένους ιούς (π.χ. MMR, OPV, BCG, έναντι rotavirus, έναντι yellow fever virus) για λόγους ασφαλείας για όσο διάστημα λαμβάνουν το φάρμακο και για 6 μήνες μετά από τη διακοπή του. Επιπλέον, για λόγους πιθανής μειωμένης αντισωματικής απόκρισης, πρέπει να αποφεύγεται στο ίδιο διάστημα η χορήγηση κάθε εμβολίου, εκτός εάν ο θεράπων κρίνει αντίθετα.

ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* (ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΟΣ)

Ο εμβολιασμός έναντι του πνευμονιοκόκκου αποτελεί πάγια τακτική σε παιδιά και ενήλικες με δρεπανοκυτταρική νόσο εδώ και πολλά έτη.³ Υπάρχουν δύο διαθέσιμοι τύποι εμβολίων έναντι του πνευμονιοκόκκου.

23-δύναμο πολυσακχαριδικό αντιπνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (PPV, Pneumovax 23®)

Αποτελείται από μείγμα κεκαθαρμένων πολυσακχαριτών του ελύτρου των 23 πλέον συχνών οροτύπων του μικροβίου (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F και 33F) που προκαλούν διεισδυτική νόσο και αποτελούν >90% των στελεχών που απομονώνονται από αίμα πασχόντων. Κάθε δόση του 0,5 mL περιέχει 25 μg πολυσακχαρίτη κάθε οροτύπου σε ισότονο αλατούχο διάλυμα και φαινόλη 0,25% ως συντηρητικό.

Αποτελεσματικότητα. Παρότι οι αρχικές μελέτες ανέφεραν υψηλά ποσοστά ανοσοποίησης (~90%), τα συνολικά

Πίνακας 1. Νέο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών 2008.

Γέννηση \ Ηλικία	18 24 4-6 11-12 13-18										
	Γέννηση	1 μήνα	2 μηνών	4 μηνών	6 μηνών	12 μηνών	15 μηνών	μηνών	μηνών	ετών	ετών
Ηπατίτιδας Β	Hep B	Hep B (1-2 δόσεις)			Hep B						
			Hep B	Hep B	Hep B			Hep B (όλες οι δόσεις)			
Διφθερίτιδας, τετάνου, κοκκύτη (DTaP)			DTaP	DTaP	DTaP		DTaP		DTaP	TdaP	
Πολιομυελίτιδας (IPV)			IPV	IPV	IPV				IPV		
Αιμόφιλου τύπου b			Hib	Hib	Hib	Hib					
Μηνιγγιτιδοκόκκου C			MCC	MCC	MCC						
Πνευμονιοκόκκου PCV			PCV	PCV	PCV	PCV		PCV (PPV)			
Ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς (MMR)					MMR				MMR		
Ανεμυελογιάς					Var				Var		
Ιού ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV)										HPV (3 δόσεις)	
Ηπατίτιδας Α					Hep A (2 δόσεις)						
Φυματίωσης (BCG)					Mantoux			Mantoux BCG	Mantoux		
Γρίπης (INFL)					INFL (ετησίως)						

Υπόμνημα: Εμβόλια με τα οποία εμβολιάζονται ειδικές ομάδες πληθυσμού (π.χ. δρεπανοκυτταρική νόσος)

ποσοστά αποτελεσματικότητας, συμπεριλαμβανομένων ηλικιωμένων και ανοσοκατασταλμένων ασθενών, είναι της τάξης του 60%.⁴

Ενδείξεις. Παιδιά ≥ 2 ετών και ενήλικες με δρεπανοκυτταρική νόσο, καθώς και άλλα χρόνια νοσήματα (καρδιαγγειακού, αναπνευστικού, σακχαρώδης διαβήτη, χρόνια ηπατοπάθεια, αλκοολισμός, ανοσοκαταστολή). Τα παιδιά ηλικίας < 2 ετών δεν απαντούν καλά στη χορήγηση του εμβολίου, καθώς αυτό περιέχει T-ανεξάρτητα αντιγόνα· συνεπώς, το εμβόλιο δεν χορηγείται σε αυτά. Το εμβόλιο πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την εκλεκτική σπληνεκτομή.

Αντενδείξεις. Υπερευαισθησία σε κάποιο από τα συστατικά του εμβολίου. Το εμβόλιο πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρά καρδιοαναπνευστικά προβλήματα, στους οποίους μια συστηματική αντίδραση θα μπορούσε να αποβεί επικίνδυνη. Η χορήγηση του εμβολίου θα πρέπει να καθυστερεί σε περίπτωση οξείας εμπύρετης λοίμωξης του αναπνευστικού, εκτός αν ο θεράπων κρίνει αντίθετα. Η χορήγηση πενικιλίνης δεν θα πρέπει να διακόπτεται μετά από τον εμβολιασμό.⁵ Η χορήγηση κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας πρέπει να αποφεύγεται.

Ανεπιθύμητες ενέργειες. Τοπικές αντιδράσεις, πυρετός, κακουχία, μυαλγίες, κεφαλαλγία, αύξηση της CRP, σπανιότερα ναυτία, λεμφαδενοπάθεια, αρθραλγίες, εξάνθημα, κνίδωση, αναφυλακτικές αντιδράσεις. Οι αντιδράσεις είναι συχνότερες κατά τον επανεμβολιασμό.⁶

Χορήγηση. Το εμβόλιο χορηγείται ενδομυϊκά ή υποδόρια. Επανεμβολιασμός συνιστάται μόνο σε ασθενείς με διαταραχή της ανοσίας, όπως οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο και ιδιαίτερα τα παιδιά, κάθε 3-5 έτη (ή κάθε 5-7 έτη στους ενήλικες πάσχοντες).⁷

7-δύναμο συζευγμένο εμβόλιο (PCV7, Prevenar®)

Είναι νεότερο από το προηγούμενο⁸ και συμπεριλαμβάνεται στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών. Πρόκειται για στείρο διάλυμα πολυσακχαριδικών αντιγόνων του ελύτρου 6 οροτύπων του *S. pneumoniae* που έχουν χωριστά συζευχθεί με τη διφθεριτική πρωτεΐνη CRM₁₉₇, μια μη τοξική παραλλαγή της διφθεριτικής τοξίνης. Το διάλυμα είναι ελαιώδες και κάθε δόση του 0,5 mL περιέχει 2 μ g πολυσακχαρίτη των οροτύπων 4, 9V, 14, 18C, 19F, 23F και 4 μ g του οροτύπου 6B, 20 μ g της πρωτεΐνης φορέα CRM₁₉₇, καθώς και 0,125 mg αργιλίου με τη μορφή φωσφορικού αργιλίου.

Ενδείξεις. Το εμβόλιο ενδείκνυται για την ενεργητική ανοσοποίηση βρεφών και παιδιών έναντι της διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου.

Αντενδείξεις. Υπερευαίσθησία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του εμβολίου. Το εμβόλιο δεν θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά με διαταραχές της πήξης ή θρομβοπενία. Ο εμβολιασμός θα πρέπει να καθυστερεί σε περίπτωση σοβαρού οξέος εμπύρετου νοσήματος.

Ανεπιθύμητες ενέργειες. Ήπιες τοπικές αντιδράσεις στη θέση έγχυσης, πυρετός και σπανιότερα πυρετικοί σπασμοί.⁹

Αλληλεπιδράσεις. Παιδιά υπό ανοσοκατασταλτική αγωγή δεν αναπτύσσουν το ίδιο ισχυρή ανοσιακή απάντηση στο εμβόλιο. Η χορήγηση του εμβολίου κατά το ίδιο διάστημα με άλλα εμβόλια είναι ασφαλής και ανοσογόνος.

Χορήγηση. Το εμβόλιο χορηγείται μόνο ενδομυϊκά και σε 3 δόσεις.

Αποτελεσματικότητα. Το εμβόλιο παρέχει σημαντική προστασία σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο έναντι της διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου,¹⁰ φαίνεται δε ότι είναι περισσότερο αποτελεσματικό σε παιδιά <2 ετών παρά σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα.^{2,11} Τα αποτελέσματα του εμβολίου στη μη διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσο δεν είναι τόσο καλά. Οι επιτυγχανόμενοι τίτλοι προστατευτικών αντισωμάτων είναι το ίδιο υψηλοί σε παιδιά με δρεπανοκυτταρική νόσο και σε υγιή παιδιά,¹² αυξάνονται δε ακόμη περισσότερο όταν ακολουθήσει εμβολιασμός με το πολυσακχαριδικό εμβόλιο^{13,14} (πίν. 2). Το εμβόλιο δεν υποκαθιστά το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό εμβόλιο σε παιδιά ≥24 μηνών με δρεπανοκυτταρική νόσο, αν και πρόσφατες μελέτες σε παιδιά έως 10 ετών έχουν δείξει σημαντική –67% μετά από μία δόση και 84% μετά από δύο δόσεις– αποτελεσματικότητα.¹⁵

ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* (ACTHIB®)

Πρόκειται για εμβόλιο που αποτελείται από το πολυσακχαριδικό αντιγόνο του ελύτρου του *H. influenzae* ομάδας b, συζευγμένο με τοξοειδές τετάνου. Μετά από την ανασύσταση του εμβολίου, που διατίθεται ως σκόνη, κάθε δόση του 0,5 mL περιέχει 10 μg κεκαθαμένου πολυσακχαριτή συζευγμένου με 24 μg αδρανοποιημένου τοξοειδούς τετάνου. Το εμβόλιο διατίθεται και σε συνδυασμό με το DTaP, με παρόμοιες ενδείξεις και αποτελεσματικότητα.¹⁶

Ενδείξεις. Ενεργητική ανοσοποίηση βρεφών και παιδιών 2–18 μηνών για προφύλαξη από τη διεισδυτική νόσο από *Haemophilus influenzae* τύπου b.

Αντενδείξεις. Υπερευαίσθησία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του εμβολίου. Η χρήση του δεν συνιστάται σε εγκύους καθώς και σε παιδιά ηλικίας >10 ετών, εκτός εάν υπάρχει ειδική ένδειξη. Το εμβόλιο πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε άτομα με διαταραχές της πήξης του αίματος ή θρομβοπενία. Σε ανοσοκαταστολή, η χορήγηση του εμβολίου μπορεί να μην αποδώσει την αναμενόμενη αντισωματική απάντηση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες. Τοπικό άλγος, ερυθρότητα και οίδημα στη θέση χορήγησης, πυρετός, ευερεθιστότητα και σπάνια λήθαργος. Ο συνδυασμός του εμβολίου με το DTaP δεν προκαλεί περισσότερες αντιδράσεις απ' ό,τι η χορήγηση του εμβολίου μόνου του.

Χορήγηση. Ενδομυϊκά στο δελτοειδή.

Αποτελεσματικότητα. Παιδιά ηλικίας <10 ετών με ανατομική ή λειτουργική ασπληνία πρέπει να ολοκληρώνουν το σύνολο των συνιστώμενων δόσεων του βασικού εμβολιασμού. Παιδιά ηλικίας >10 ετών και ενήλικες με ανατομική ή

Πίνακας 2. Εμβολιασμός έναντι του πνευμονιοκόκκου σε άτομα με ανατομική ή λειτουργική ασπληνία.

Ηλικία	Προηγούμενες δόσεις	Συνιστώμενες δόσεις
<24 μηνών	<6 μηνών	Καμιά
	7–11 μηνών	PCV7: 3 δόσεις με μεσοδιάστημα 6–8 εβδομάδων και 4η σε ηλικία 12–15 μηνών
	12–24 μηνών	PCV7: 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 6–8 εβδομάδων
2–5 ετών	4 δόσεις PCV7	23PS: 1η δόση 24 μηνών, 2η δόση 3–5 έτη μετά από την πρώτη
	1–3 δόσεις PCV7	PCV7: 1 δόση και μετά από 6–8 εβδομάδες, 23PS: 1η δόση 24 μηνών, 2η δόση 3–5 έτη μετά από την πρώτη
	1 δόση 23PS	23PS: 1 δόση 3–5 έτη μετά από την ήδη χορηγηθείσα
	Καμιά	PCV7: 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 6–8 εβδομάδων
Παιδιά >5 ετών και ενήλικες	–	23PS: 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 3–5 ετών
	–	PCV7: 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 6–8 εβδομάδων

λειτουργική ασπληνία πρέπει να λαμβάνουν μία μόνο δόση του εμβολίου, που είναι ανοσογόνος σε αυτά τα άτομα.¹⁷⁻¹⁹ Άτομα που έχουν ολοκληρώσει το βασικό πρόγραμμα εμβολιασμού και καθίστανται ασπληνικά ή υποσπληνικά μετά από την ηλικία του ενός έτους πρέπει να λαμβάνουν μία ενισχυτική δόση του εμβολίου, καθώς η ανοσοποίηση μετά από την ηλικία του ενός έτους έχει μεγαλύτερη διάρκεια απ' ό,τι η ανοσοποίηση κατά τη βρεφική ηλικία. Η παραγωγή προστατευτικών επιπέδων αντισωμάτων απαιτεί τουλάχιστον 2 εβδομάδες από την τελευταία συνιστώμενη δόση, γι' αυτό επί εκλεκτικής σπληνεκτομής το εμβόλιο θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την επέμβαση.

ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ *NEISSERIA MENINGITIDIS* (ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΟΚΟΚΚΟΣ)

Διατίθενται δύο τύποι εμβολίων έναντι του μηνιγγιτιδοκόκκου.

Πολυσακχαριδικό αντιμηνιγγιτιδοκοκκικό εμβόλιο έναντι των ομάδων A, C, Y και W-135

Το εμβόλιο περιέχει πολυσακχαριδικά αντιγόνα της *Neisseria meningitidis*, ειδικά για τις ομάδες A, C, Y και W-135. Σε κάθε δόση του 0,5 mL περιέχονται 50 µg πολυσακχαρίτη από κάθε ομάδα σε ισότονο χλωριονατριούχο διάλυμα, καθώς και 2,5–5 mg λακτόζη ως σταθεροποιητής.

Αποτελεσματικότητα. Η ανοσογονικότητα έναντι των οροομάδων A και C έχει τεκμηριωθεί σε παιδιά και ενήλικες (προστασία 85–100%), ενώ η προστασία έναντι των ομάδων Y και W-135 δεν έχει τεκμηριωθεί κλινικά.²⁰ Προστατευτικά επίπεδα αντισωμάτων επιτυγχάνονται εντός 7–10 ημερών από τον εμβολιασμό, η διάρκεια όμως της παρουσίας τους μειώνεται σημαντικά κατά τα 3 πρώτα έτη μετά από τον εμβολιασμό με μία δόση του εμβολίου, ενώ η μείωση είναι ταχύτερη σε βρέφη και μικρά παιδιά. Το εμβόλιο δεν παρέχει προστασία έναντι του μηνιγγιτιδοκόκκου οροομάδας B.

Ενδείξεις. Η ενεργητική ανοσοποίηση έναντι της διεισδυτικής μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου που προκαλείται από τις παραπάνω οροομάδες. Εμβολιασμός ρουτίνας απαιτείται για άτομα ομάδων υψηλού κινδύνου, μεταξύ αυτών και οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο.

Αντενδείξεις. Υπερευαισθησία σε κάποιο από τα συστατικά του εμβολίου και οξεία εμπύρετη νόσος. Η χορήγηση σε εγκύους συνιστάται μόνον όταν υπάρχει σαφής ένδειξη. Η ασφάλεια και η ανοσογονικότητα του εμβολίου δεν είναι επιβεβαιωμένη για παιδιά <2 ετών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες. Είναι συνήθως ήπιες (άλγος

και ερυθρότητα στη θέση έγχυσης), χαμηλός πυρετός σε <2%.

Αλληλεπιδράσεις. Όταν χορηγείται σε άτομα με ανοσοκαταστολή μπορεί να μην επιτευχθεί επαρκής ανοσιακή απόκριση. Το εμβόλιο δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με το ολοκυτταρικό εμβόλιο για τον κοκκύτη ή τον τυφοειδή πυρετό.

Χορήγηση. Η χορήγηση είναι αυστηρά υποδόρια. Επανεμβολιασμός: Απαιτείται σε άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο λοίμωξης –ιδίως παιδιά που είχαν εμβολιαστεί πριν από την ηλικία των 4 ετών καθώς και σε ενήλικες με υποκείμενο νόσημα– οπότε συνιστάται επανεμβολιασμός μετά από 2–3 έτη.²

Συζευγμένο εμβόλιο έναντι της οροομάδας C (*Meningitec*, *Neisvac C*) και τετραδύναμο συζευγμένο αντιμηνιγγιτιδοκοκκικό εμβόλιο (*Menactra*)

Το πρώτο κυκλοφορεί από το 1999, ενώ το δεύτερο κυκλοφόρησε στις ΗΠΑ το 2005 και αναμένεται στην Ελλάδα εντός της περιόδου 2008–2009. Περιέχουν ολιγοσακχαριδικά αντιγόνα του ελύτρου της *N. meningitidis* της οροομάδας C και των οροομάδων A, C, Y και W-135, αντίστοιχα, συζευγμένα με τοξοειδές της διφθερίτιδας, χωρίς ενισχυτικά ή συντηρητικά.^{2,21}

Αποτελεσματικότητα. Η χρήση του εμβολίου έναντι της οροομάδας C στη Μ. Βρετανία συσχετίστηκε με θεαματική πτώση της επίπτωσης νόσου από μηνιγγιτιδοκόκκο της ομάδας αυτής.² Το τετραδύναμο εμβόλιο προκαλεί την παραγωγή βακτηριοκτόνων αντισωμάτων και έχει διαπιστωθεί ανοσολογική ισοδυναμία με το πολυσακχαριδικό αντιμηνιγγιτιδοκοκκικό εμβόλιο.

Ενδείξεις. Το τετραδύναμο ενδείκνυται για την ενεργητική ανοσοποίηση εφήβων και ενηλίκων (11–55 ετών) και το απλό για την ανοσοποίηση βρεφών και παιδιών για την πρόληψη της διηθητικής μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου.²²

Αντενδείξεις. Γνωστή υπερευαισθησία στα συστατικά τους, γνωστό ιστορικό συνδρόμου Guillain Barré (αφορά στο τετραδύναμο). Σχετική αντένδειξη αποτελούν οι διαταραχές της πήξης.

Προφυλάξεις. Η ανοσιακή απόκριση στο τετραδύναμο εμβόλιο σε ανοσοκατασταλμένα άτομα δεν έχει μελετηθεί, ενώ στο απλό είναι ελαττωμένη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες. Ήπιες τοπικές αντιδράσεις, κεφαλαλγία και αίσθημα κόπωσης. Μετά από την κυκλοφορία του τετραδύναμου εμβολίου αναφέρθηκαν περιστατικά συνδρόμου Guillain-Barré και εγκάρσιας μυελίτιδας,²³ σε ποσοστά που δεν είναι εύκολα προσδιορίσιμα.

Χορήγηση. Μόνο ενδομυϊκή. Δεν έχει ακόμη καθοριστεί η ανάγκη επανεμβολιασμού.

ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β (Engerix®, Hbvax-Pro®)

Σήμερα στην Ελλάδα, αλλά και διεθνώς, κυκλοφορεί ένας τύπος εμβολίου που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA και έχει συμπεριληφθεί στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών από το 1997. Το εμβόλιο περιέχει κεκαθαρισμένο αντιγόνο επιφανείας του ιού, που λαμβάνεται με καλλιέργεια γενετικά ανασυνδυασμένου μύκητα που φέρει το γονίδιο για το αντιγόνο επιφανείας του HBV. Κατά την παρασκευή του δεν χρησιμοποιούνται ουσίες ανθρώπινης προέλευσης. Κάθε παιδιατρική δόση του 0,5 mL περιέχει 10 µg αντιγόνου προσροφημένα σε 0,25 mg υδροξειδίου του αργιλίου σε χλωριονατριούχο διάλυμα. Η δόση 1 mL των ενηλίκων περιέχει τη διπλάσια ποσότητα αντιγόνου.

Αποτελεσματικότητα. Σε υγιή νεογνά, βρέφη, παιδιά, εφήβους και ενήλικες <40 ετών, η χορήγηση του εμβολίου στους μήνες 0, 1 και 6 προκαλεί ορομετατροπή στον 7ο μήνα, σε ποσοστό 100% των ληπτών, η οποία συνοδεύεται από ποσοστό προστασίας 96–99%, ενώ σε ηλικιωμένους το αντίστοιχο ποσοστό είναι 88%, σε αιμοκαθαιρόμενους 50% και σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο 88%. Χορήγηση 4ης δόσης ενδείκνυται μόνο σε αιμοκαθαιρόμενους, σε βρέφη κατά το 12ο μήνα και σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο επί αποτυχίας ορομετατροπής.²⁴

Ενδείξεις. Ανοσοποίηση έναντι της λοίμωξης που προκαλείται από όλους τους γνωστούς υποτύπους του ιού της ηπατίτιδας Β (αναμένεται σαφώς ότι παρέχει προστασία και έναντι της ηπατίτιδας D). Συνιστάται η χορήγησή του σε άτομα κάθε ηλικίας, ιδίως αυτά που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο έκθεσης στον HBV, μεταξύ αυτών και οι πολυμεταγγιζόμενοι ασθενείς.

Αντενδείξεις. Υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του εμβολίου. Συνιστάται καθυστέρηση του εμβολιασμού σε οξύ εμπύρετο νόσημα. Η χορήγηση σε εγκύους πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε απόλυτη ένδειξη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες. Γενικά ήπιες, κυρίως άλγος στη θέση χορήγησης και αίσθημα κόπωσης, λιγότερο συχνά πυρετός, κεφαλαλγία, ζάλη και σπάνια κακουχία, υπόταση, ναυτία, ανορεξία, έμετοι, λεμφαδενοπάθεια, αρθραλγίες, μυαλγίες, εξάνθημα, υπνηλία, ευερεθιστότητα. Μετά από τη χορήγηση του εμβολίου έχουν αναφερθεί σπάνια εξάρσεις πολλαπλής σκλήρυνσης, οπότε στους ασθενείς αυτούς πρέπει να σταθμίζεται το όφελος από τη χορήγηση του εμβολίου.

Αλληλεπιδράσεις. Δεν έχουν αναφερθεί κατά τη συγχορήγηση με άλλα εμβόλια. Η ανοσιακή απάντηση ασθενών με ανοσοκαταστολή μπορεί να είναι ελλειμματική.

Χορήγηση. Ενδομυϊκή στο δελτοειδή ή το μηρό, ή υποδόρια σε άτομα με κίνδυνο αιμορραγίας (με λιγότερο καλή ανοσιακή απόκριση).

ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ

Υπάρχουν δύο τύποι εμβολίου.

Τριδύναμο αδραντοποιημένο εμβόλιο (TIV) έναντι του ιού της γρίπης τύπου Α και Β (Agrrippul®, Fluarix®, Influvac®, Vaxigrip®)

Το εμβόλιο περιέχει αντιγόνα τριών στελεχών του ιού (δύο στελέχη τύπου Α και ένα τύπου Β), που διαφοροποιούνται ετησίως ανάλογα με τα επικρατούντα στελέχη, και δεν είναι δραστικό έναντι όλων των πιθανών στελεχών του ιού. Για την περίοδο 2008–2009 τα στελέχη αυτά είναι:²⁵

- A/Brisbane/59/2007 (H1N1)-like virus
- A/Brisbane/10/2007 (H3N2)-like virus
- B/Florida/4/2006-like virus.

Κάθε δόση του 0,5 mL περιέχει 15 µg αιμοσυγκολλητίνης (HA) από κάθε στέλεχος. Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου κυμαίνεται από 70–90%, είναι όμως χαμηλότερη στους ηλικιωμένους. Το εμβόλιο συνήθως παρέχει προστασία 2–3 εβδομάδες μετά από τη χορήγηση. Το επίπεδο της επαγόμενης ανοσίας ελαττώνεται 6–12 μήνες περίπου μετά από τον εμβολιασμό.

Ενδείξεις. Ενεργητική ανοσοποίηση έναντι του ιού της γρίπης, σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας >6 μηνών. Στόχος του εμβολιασμού στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική και μικροδρεπανοκυτταρική νόσο είναι η πρόληψη της σοβαρής νόσου που προκαλείται από τις επιπλοκές της γρίπης.

Αντενδείξεις. Γνωστή υπερευαισθησία στο αυγό ή οποιοδήποτε συστατικό του εμβολίου, οξύ εμπύρετο νόσημα, ενεργό νευρολογικό νόσημα (μέχρι σταθεροποίησης). Να χορηγείται με προσοχή σε άτομα με διαταραχές της πήξης ή θρομβοπενία. Το εμβόλιο θα πρέπει να χορηγείται σε εγκύους όταν υπάρχει σαφής ένδειξη. Δεν συνιστάται η χρήση σε βρέφη ηλικίας <6 μηνών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες. Το εμβόλιο περιέχει μη λοιμώδεις ιούς και δεν μπορεί να προκαλέσει γρίπη. Οι συνηθέστερες αντιδράσεις είναι άλγος στη θέση χορήγησης, ερυθρότητα, σκληρία και σπανιότερα πυρετός, κακουχία, μυαλγίες, αρθραλγίες, λεμφαδενοπάθεια, κεφαλαλγία, εφιδρώσεις (ιδίως σε άτομα που δεν έχουν έρθει σε επαφή με αντι-

γόνα του ιού στο παρελθόν, συνήθως μικρά παιδιά). Το 1976 αναφέρθηκαν επεισόδια έξαρσης του συνδρόμου Guillain-Barré μετά από τον εμβολιασμό.

Αλληλεπιδράσεις. Μπορεί να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα εμβόλια. Σε ανοσοκαταστολή δεν επιτυγχάνεται η αναμενόμενη ανοσιακή απόκριση.

Χορήγηση. Είναι ενδομυϊκή και γίνεται σε 1–2 δόσεις για παιδιά ηλικίας <9 ετών και σε μία δόση για παιδιά ηλικίας >9 ετών και ενήλικες.

Μελέτες αναφέρουν ότι τα παιδιά με δρεπανοκυτταρική νόσο αποκρίνονται το ίδιο καλά με τα υγιή τόσο κατά τη σχολική όσο και κατά την προσχολική ηλικία, αν και υπάρχουν μελέτες με αντίθετα αποτελέσματα.²⁶ Οι συστάσεις για επανεμβολιασμό είναι ίδιες όπως και στις υπόλοιπες ομάδες του πληθυσμού στις οποίες συνιστάται η χορήγηση του εμβολίου.²⁷

Εμβόλιο έναντι του ιού της γρίπης από ζώντες εξασθενημένους ιούς (LAIV) (FluMist®)

Το εμβόλιο εγκρίθηκε το 2003, είναι τριδύναμο και περιέχει εξασθενημένα, θερμοευαίσθητα στελέχη, που αναμένεται να επικρατήσουν εντός του τρέχοντος έτους. Χορηγείται ενδορρινικά και μελέτες αναφέρουν αποτελεσματικότητα της τάξης του 85–87% σε παιδιά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κυρίως ρινική συμφόρηση, ρινική καταρροή, κεφαλαλγία και άλγος στο φάρυγγα. Το εμβόλιο συνιστάται σε άτομα ηλικίας 5–49 ετών που δεν πάσχουν από νοσήματα τα οποία τα θέτουν σε κίνδυνο επιπλοκών από γρίπη, αλλά έρχονται σε επαφή με δυνητικά πάσχοντες. Συνεπώς, το

εμβόλιο δεν συνιστάται σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική και μικροδρεπανοκυτταρική νόσο,² οι οποίοι θα πρέπει να λαμβάνουν το τριδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική νόσο αποτελούν ειδική ομάδα πληθυσμού σε ό,τι αφορά στην ευαισθησία στις λοιμώξεις, αλλά και στην αντίδρασή τους στη χορήγηση εμβολίων. Η αποτελεσματικότητα της ενεργητικής ανοσοποίησης στους ασθενείς αυτούς δεν είναι πάντα δεδομένη, ενώ η ασφάλεια της χορήγησης των εμβολίων δεν είναι επαρκώς πιστοποιημένη βιβλιογραφικά, ιδίως σε ό,τι αφορά στην πυροδότηση δρεπάνωσης μέσω της ενεργοποίησης των ανοσολογικών μηχανισμών του ξενιστή. Επιπλέον, η ακόμη πιο περιορισμένη τοπογραφικά αλλά και αριθμητικά ομάδα των ασθενών με μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία δεν είναι καλά μελετημένη διεθνώς, σε ό,τι αφορά στις παραπάνω παραμέτρους, συνεπώς τα όσα γράφονται στην παρούσα ανασκόπηση αλλά και στη διεθνή βιβλιογραφία μόνο επαγωγικά ισχύουν για τους πάσχοντες από μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία. Για το λόγο αυτόν υπάρχει ιδιαίτερη ανάγκη μελετών που θα επιβεβαιώνουν ή θα απορρίπτουν τα συμπεράσματα των ήδη υπάρχουσών μεικτών (δρεπανοκυτταρική και μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία) μελετών και για τους ασθενείς με μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία. Έως τότε, η χορήγηση εμβολίων αλλά και προφυλακτικής αντιμικροβιακής αγωγής κρίνεται επιβεβλημένη στους ασπληνικούς ή υποσπληνικούς ασθενείς, με στόχο τη μέγιστη δυνατή προφύλαξή τους από απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις.

ABSTRACT

Vaccines in sickle cell disease

P. DIAMANTOPOULOS, X. GIAKOUMI, A. ANDREOPOULOS

First Department of Internal Medicine, National and Capodistrian University of Athens, School of Medicine, "Laiko" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2009, 26(4):496–502

Patients suffering from sickle cell disease are prone to bacterial infections, due to anatomic or functional asplenia. Active immunization against several pathogens is essential in the management of such patients. Children, adolescents and adults with sickle cell disease should be vaccinated with all the vaccines included in the National Immunization Program. Moreover, they should also be vaccinated against polysaccharide encapsulated bacteria (*N. meningitidis*, *H. influenza* type b, and *Streptococcus pneumoniae*) because of their impaired immunity against those organisms. These patients are considered a high risk group for acquiring viral blood borne infections via blood transfusion, and should be vaccinated against hepatitis B virus, and they should be vaccinated each year against the influenza virus due to the risk of developing severe pulmonary bacterial infections during the course of an influenza virus infection. This article comprises updated information about active immunization in patients with sickle cell disease, in-

cluding indications, contraindications, adverse reactions, effectiveness and a vaccination timetable for this particular group of patients.

Key words: Active immunization, Sickle cell disease, Vaccines

Βιβλιογραφία

1. Πίνακας χρονοδιαγράμματος Εθνικού Προγράμματος Εμβολιασμών 2008. <http://www.mohaw.gr/gr/thefuture/anakoinoiseis> (accessed on 25.10.2008)
2. MANDELL GL, BENNETT JE, DOLIN R (eds). *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Elsevier, Churchill, Livingstone, New York, 2005:3562–3575
3. AMMANN AJ, ADDIEGO J, WARAWA DW, LUBIN B, SMITH WB, MENTZER WC. Polyvalent pneumococcal-polysaccharide immunization of patients with sickle cell anemia and patients with splenectomy. *N Engl J Med* 1977, 297:897–900
4. GARDNER P, SCHAFFNER W. Immunization of adults. *N Engl J Med* 1993, 328:1252–1258
5. BUCHANAN GR, SMITH SJ. Pneumococcal septicemia despite pneumococcal vaccine and prescription of penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. *Am J Dis Child* 1986, 140:428–432
6. RIGAU-PEREZ JG, OVERTURF GD, CHAN LS, WEISS J, POWARS D. Reactions to booster pneumococcal vaccination in patients with sickle cell disease. *Pediatr Infect Dis J* 1983, 2:199–202
7. KAPLAN J, SARNAIK S, SCHIFFMAN G. Revaccination with polyvalent pneumococcal vaccine in children with sickle cell anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986, 8:80–82
8. WHO. Position paper: Pneumococcal vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 1999, 74:177–183
9. GHAFAR F. The safety of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Expert Opin Drug Saf* 2005, 4:631–636
10. HALASA NB, SHANKAR SM, TALBOT TR, ARBOGAST PG, MITCHEL EF, WANG WC ET AL. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2007, 44:1428–1433
11. STEINBERG MH. Management of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1999, 340:1021–1030
12. DAVIES EG, RIDDINGTON C, LOTTENBERG R, DOWER N. Pneumococcal vaccines for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003885
13. O'BRIEN KL, SWIFT AJ, WINKELSTEIN JA, SANTOSHAM M, STOVER B, LUDDY R ET AL. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM₁₉₇ among infants with sickle cell disease. *Pediatrics* 2000, 106:965–972
14. ADAMKIEWICZ TV, SARNAIK S, BUCHANAN GR, IYER RV, MILLER ST, PEGELOW CH ET AL. Invasive pneumococcal infections in children with sickle cell disease in the era of penicillin prophylaxis, antibiotic resistance, and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination. *J Pediatr* 2003, 143:438–444
15. ADAMKIEWICZ TV, SILK BJ, HOWGATE J, BAUGHMAN W, STRAYHORN G, SULLIVAN K ET AL. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with sickle cell disease in the first decade of life. *Pediatrics* 2008, 121:562–569
16. KAPLAN SL, DUCKETT T, MAHONEY DH Jr, KENNEDY LL, DUKES CM, SCHAFFER DM ET AL. Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine in children with sickle hemoglobinopathy or malignancies, and after systemic *Haemophilus influenzae* type b infection. *J Pediatr* 1992, 120:367–370
17. GOLDBLATT D, JOHNSON M, EVANS J. Antibody responses to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1996, 75:159–161
18. DE MONTALEMBERT M, BÉGUÉ P, FRITZELL B, HOUMEAU P. Immunogenicity and tolerability of *Haemophilus b*-tetanus protein conjugate (PRP-T) in children with sickle cell anemia. *Arch Fr Pediatr* 1993, 50:863–866
19. RUBIN LG, VOULALAS D, CARMODY L. Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in children with sickle cell disease. *Am J Dis Child* 1992, 146:340–342
20. LEPOW ML, BEELER J, RANDOLPH M, SAMUELSON JS, HANKINS WA. Reactogenicity and immunogenicity of a quadrivalent combined meningococcal polysaccharide vaccine in children. *J Infect Dis* 1986, 154:1033–1036
21. RAMSEY ME, ANDREWS N, KACZMARSKI E, MILLER E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet* 2001, 357:195–196
22. RICHMOND P, BORROW R, MILLER E, CLARK S, SADLER F, FOX A ET AL. Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory. *J Infect Dis* 1999, 179:1569–1572
23. ANONYMOUS. FDA and CDC issue alert on Menactra meningococcal vaccine and Guillain Barre syndrome. FDA News 2005 Sept
24. HORD J, WINDSOR B, KOEHLER M, BLATT J, JANOSKY J, MIRRO J. Diminished antibody response to hepatitis B immunization in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002, 7:548–549
25. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2008–2009 northern hemisphere influenza season. http://www.who.int/csr/disease/influenza/recommendations2008_9north/en/index.html
26. BALLESTER OF, ABDALLAH JM, PRASAD AS. Impaired IgM antibody responses to an influenza virus vaccine in adults with sickle cell anemia. *Am J Hematol* 1985, 20:409–412
27. GLEZEN WP, GLEZEN LS, ALCORN R. Trivalent, inactivated influenza virus vaccine in children with sickle cell disease. *J Pediatr* 1978, 92:823–835

Corresponding author:

P. Diamantopoulos, First Department of Internal Medicine, National and Capodistrian University of Athens, School of Medicine, "Laiko" General Hospital, Athens, Greece
e-mail: pandiamantopoulos@gmail.com