

Εμβόλιο ηπατίτιδας Α

**Ανδρούλα Παυλή, Γενικός Ιατρός
Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων**

Αιτιολογία ηπατίτιδας Α:

Προκαλείται από τον ιό της ηπατίτιδας Α (HAV), ιός RNA 27-nm (picornavirus)

Μετάδοση:

Ο ιός της ηπατίτιδας Α μεταδίδεται άμεσα και έμμεσα, μέσω των κοπράνων. Η αποβολή του ιού στα κόπρανα είναι μέγιστη 2 εβδομάδες πριν από την εμφάνιση του ίκτερου και μια εβδομάδα μετά, συνεχίζεται δε σε μικρότερη ένταση ως και για μήνες μετά την αποδρομή του ίκτερου. Η άμεση μετάδοση γίνεται μέσω της εντερο-στοματικής οδού και αφορά οικογένειες ή κοινωνικές ομάδες σε συνθήκες συγχρωτισμού ή ομοφυλόφιλους άνδρες. Η έμμεση μετάδοση οφείλεται στη μεγάλη ανθεκτικότητα του ιού στο περιβάλλον, και γίνεται μέσω του νερού και των μολυσμένων τροφίμων (συνήθως θαλασσινά και λαχανικά). Μετάδοση μπορεί να γίνει και κατά την ιατρική φάση με μετάγγιση μολυσμένου αίματος ή παραγώγων του, με μολυσμένες σύριγγες ή από τη μητέρα στο έμβρυο.

Επιδημιολογία:

- ο **Αυξημένος κίνδυνος** υπάρχει στις χώρες της Αφρικής, Μέσης Ανατολής, Κεντρικής και Νοτίου Αμερικής και Ασίας.
- ο **Μέτριος κίνδυνος** υπάρχει σε χώρες της Ανατολικής Ευρώπης, Μεσογείου και μερικές της Μέσης Ανατολής.
- ο **Χαμηλός κίνδυνος** υπάρχει στις χώρες των ΗΠΑ, Δυτικής Ευρώπης και Αυστραλία.
- ο Κίνδυνος στις Ευρωπαϊκές χώρες έχει αυξηθεί εξαιτίας της μετακίνησης των πληθυσμών, οι οποίοι προέρχονται από χώρες υψηλού κινδύνου.
- ο Κίνδυνος αυξάνεται με την αύξηση της διάρκειας της διαμονής.
- ο Δεν υπάρχει χώρα «χωρίς κίνδυνο» για Ηπατίτιδα Α.

Ποιος είναι ο κίνδυνος για τον ταξιδιώτη;

- ο 30-300 περιπτώσεις/100000/μήνα διαμονής σε ξενοδοχείο (ακόμη και σε πολυτελή ξενοδοχεία μπορεί να υπάρχει κίνδυνος) σε αναπτυσσόμενες χώρες. Η επίπτωση της

ηπατίτιδας Α σε ταξιδιώτες έχει μειωθεί τα τελευταία χρόνια κατά 10-50 φορές. Ο κίνδυνος όμως παραμένει σημαντικός για τους ταξιδιώτες.

- ο 2000 περιπτώσεις/100000/μήνα διαμονής σε πρόχειρα καταλύματα.
- ο Οι ταξιδιώτες που επισκέπτονται συγγενείς και φίλους διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να προσληφθούν από ηπατίτιδα Α.

Ταξιδιώτες με πιθανή ανοσία:

- ο Άτομα από χώρες με υψηλή ή μέτρια ενδημικότητα ηπατίτιδας Α.
- ο Κάτοικοι Ελλάδας >45 ετών.
- ο Άτομα με ιστορικό ίκτερου.
- ο Αν υπάρχει αμφιβολία τότε το εμβόλιο χορηγείται. Η χορήγηση του εμβολίου σε άτομα με ανοσία δεν αυξάνει τη πιθανότητα παρενεργειών. Σε ταξιδιώτες > 40 ετών από περιοχές με μέτρια ή υψηλή ενδημικότητα ηπατίτιδας ενδείκνυνται να γίνονται ορολογικές εξετάσεις πριν τον εμβολιασμό λαμβάνοντας υπόψη όμως το κόστος /όφελος.

Ποια είναι η πρόληψη;

- Προληπτικά μέτρα κατά την κατανάλωση τροφίμων και ποτών (www.keelpno.gr)
- Εμβολιασμός.

Σε ποιους ταξιδιώτες συστήνεται το εμβόλιο της ηπατίτιδας Α;

- Σε όσους ταξιδεύουν προς χώρες μέτριας ή υψηλής ενδημικότητας για ηπατίτιδα Α ανεξαρτήτως σκοπού, συχνότητας και διάρκειας ταξιδιού. Θεωρείται σκόπιμο να συστήνεται σε όλους τους ταξιδιώτες ανεξαρτήτως προορισμού
- Σε αυτούς που επισκέπτονται χώρες με χαμηλή ενδημικότητα, εάν πρόκειται να καταναλώσουν τρόφιμα και νερό σε μη αστικές περιοχές όπου το υγειονομικό επίπεδο είναι χαμηλό και μετά από φυσικές καταστροφές οπότε αυξάνονται οι επιδημίες
- Σε ταξιδιώτες της τελευταίας στιγμής. Ακόμη και ο εμβολιασμός που διεξάγεται λίγο πριν την αναχώρηση μπορεί να προσφέρει σημαντική προστασία

Εμβόλιο ηπατίτιδας Α (Πίνακας 1):

Ο εμβολιασμός συστήνεται να γίνεται 2-4 εβδομάδες ή το αργότερο 7-10 μέρες πριν το ταξίδι. Σε περίπτωση όμως καθυστέρησης μπορεί να γίνει και άμεσα πριν την αναχώρηση. Προστατευτικά αντισώματα αναπτύσσονται σε 2 βδομάδες μετά την πρώτη δόση (69%-98%). Το εμβόλιο περιέχει ιό ηπατίτιδας Α αδρανοποιημένο με φορμαλδεΰδη και προσροφημένο σε υδροξείδιο του αλουμινίου. Το εμβόλιο χορηγείται ενδομυϊκά σε 2 δόσεις, στους ενήλικες και τα παιδιά άνω των 2 ετών στον δελτοειδή, και στα παιδιά κάτω των 2 ετών στην έξω επιφάνεια του μηρού. Φυλάσσεται στο ψυγείο στους 2° – 8° C. Δεν πρέπει να καταψύχεται.

Δοσολογικό σχήμα (Πίνακας 2):

- ο Το εμβόλιο μπορεί να χορηγηθεί είτε με μία δόση οπότε παρέχεται προστασία για ένα έτος, είτε σε 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 6-12 ή 18 μηνών, οπότε παρέχεται προστασία που μπορεί να κυμαίνεται από 10-20 έτη ή και περισσότερο. Σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα μπορεί να χρειαστούν επιπλέον δόσεις.
- ο Ο εμβολιασμός πρέπει να διενεργείται 2 τουλάχιστον εβδομάδες πριν το ταξίδι και κατά προτίμηση 4 εβδομάδες πριν.
- ο Σε περίπτωση που ο χρόνος είναι περιορισμένος, μπορεί να γίνεται οποιαδήποτε ημέρα πριν από το ταξίδι, έστω και την προηγούμενη της αναχώρησης, δεδομένου ότι παρέχει ικανοποιητική προστασία ακόμη και αν χορηγηθεί λίγο πριν ή μετά την έκθεση.

Επιταχυνόμενο σχήμα εμβολιασμού:

- ο Συνδυασμένο εμβόλιο ηπατίτιδας Α και ηπατίτιδας Β (Twingrix) σε 3 δόσεις (0, 7, 21 μέρες) και 1 αναμνηστική δόση σε 12 μήνες.
- ο Μετά την ολοκλήρωση του ενδεικνυόμενου σχήματος εμβολιασμού για ηπατίτιδα Α δεν ενδείκνυται αναμνηστική δόση του εμβολίου.
- ο Στους ταξιδιώτες < 12 μηνών, ή στους αλλεργικούς στα συστατικά του εμβολίου της ηπατίτιδας Α, ή σε αυτούς που επιλέγουν να μην εμβολιαστούν με το εμβόλιο της ηπατίτιδας Α, συστήνεται η χορήγηση ανοσοσφαιρίνης (0.02 mL/kg), η οποία παρέχει προστασία κατά της λοίμωξης από ηπατίτιδα Α μέχρι και 3 μήνες.

Εμβόλιο ηπατίτιδας Α (Πίνακας 1)

Εμπορική ονομασία	Havrix® 1440*	Vaqta®*	Avaxim®#	Epaxal®#
Φαρμακευτική εταιρία	Allen	Vianex	Vianex	Instituto Sieroterapico Berna SRL, Italy
Στέλεχος ιού	στέλεχος HM 175 καλλιεργημένο σε MRC-5	στέλεχος HM 175 καλλιεργημένο σε MRC-5	στέλεχος GBM καλλιεργημένο σε MRC-5	
Δόση σε αντιγόνο	1440 μονάδες Elisa	50 αντιγονικές μονάδες	160 αντιγονικές μονάδες	
Ποσότητα που ενίεται	1 ml	1 ml	0,5 ml	0,5 ml
Μορφή	ενέσιμο εναιώρημα, προγεμισμένη σύριγγα μίας δόσης	ενέσιμο εναιώρημα, προγεμισμένη σύριγγα μίας δόσης	ενέσιμο εναιώρημα, προγεμισμένη σύριγγα μίας δόσης	ενέσιμο γαλάκτωμα
Δόσεις	(2) Σε 0, 6-12 μήνες ⁽¹⁾	(2) Σε 0,6-18 μήνες ⁽¹⁾	(2) Σε 0,6-18 μήνες ⁽¹⁾	(2) Σε 0, 6-12 μήνες

*κυκλοφορεί στην αγορά, # έχουν έγκριση από τον ΕΟΦ, αλλά δεν κυκλοφορούν στην Ελλάδα. (1) αν η επαναληπτική δόση καθυστερήσει να γίνει από ένα έως 3 έτη μετά την πρώτη δόση, οι κατασκευαστές δεν θεωρούν απαραίτητο ο εμβολιασμός να γίνει από την αρχή.

Δοσολογία εμβολίων Ηπατίτιδας Α (Πίνακας 2)

Ηλικία (έτη)	Δόση (EL.U.)	Ποσότητα	Αριθμός δόσεων	Σχήμα (μήνας)	χορήγησης
HAVRIX					
1-18	720	0,5 ml	2	0,6-12	
≥19	1,440	1,0 ml	2	0,6-12	
VAQTA					
1-18	25	0,5 ml	2	0,6-18	
≥19	50	1,0 ml	2	0,6-18	

Αντενδείξεις:

- ο Οξέα εμπύρετα νοσήματα.
- ο Άτομα με γνωστή υπερευαισθησία σε κάποιο από τα συστατικά του, και ιδιαίτερα στο αλουμίνιο (βλέπε οδηγίες κατασκευαστή).
- ο Λόγω της παρουσίας μητρικών αντισωμάτων που μπορεί να επηρεάσουν την αντιγονικότητά του, το εμβόλιο δεν χορηγείται σε βρέφη μικρότερα του έτους, ενώ σε παιδιά < 1 έτους μπορεί να έχει μειωμένη αποτελεσματικότητα (έγκριση για χορήγηση σε παιδιά < 2 ετών έχει μόνο το HAVRIX®).
- ο Να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της κύησης (δεν είναι γνωστό αν το εμβόλιο έχει τερατογόνο δράση στο έμβρυο).

Ανεπιθύμητες ενέργειες:

Γενικά το εμβόλιο είναι πολύ καλά ανεκτό και ασφαλές. Ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται πολύ σπάνια και είναι:

- ο τοπικός ερεθισμός στο σημείο της ένεσης, που συνήθως υποχωρεί μέσα σε 2 ημέρες
- ο σπανίως πυρετός, κεφαλαλγία, κακουχία, ίλιγγος, ναυτία, διάρροια, και απώλεια της όρεξης.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα εμβόλια ή φάρμακα - Συγχορήγηση:

Το εμβόλιο μπορεί να χορηγηθεί μαζί με άλλα εμβόλια, αρκεί η ένεση να γίνει σε άλλο σημείο και με διαφορετική σύριγγα. Το ίδιο ισχύει και για την συγχορήγηση του εμβολίου μαζί με την ειδική ανοσοσφαιρίνη (IG), αλλά ο αναμενόμενος τίτλος των αντισωμάτων μπορεί να είναι χαμηλότερος, σε σχέση με αυτόν που δημιουργείται αν το εμβόλιο χορηγηθεί μόνο του.

Υπάρχει συνδυασμένο εμβόλιο ηπατίτιδας Α και Β (Twinvix για ενήλικες και παιδιά), το οποίο όμως φαίνεται να έχει μειωμένη αποτελεσματικότητα στα ηλικιωμένα άτομα, καθώς και συνδυασμένα εμβόλια ηπατίτιδας Α και τυφοειδούς, τα οποία δεν κυκλοφορούν στην Ελλάδα Viatim® (Avaxim + Typhim Vi)#Vianex και Hepatyrrix®(Havrix + Typherix)#.

Αποτελεσματικότητα:

Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου της ηπατίτιδας Α είναι υψηλή. Τέσσερις εβδομάδες μετά την πρώτη δόση αναπτύσσονται προστατευτικά αντισώματα σε ποσοστό >96%. Το μεγαλύτερο ποσοστό των εμβολιασθέντων (69-98%) αναπτύσσουν προστατευτικά αντισώματα μετά από 15 ημέρες. Μετά την επαναληπτική δόση στους 6 μήνες, 100% των

εμβολιασθέντων έχουν προστατευτικά αντισώματα. Η κλινική αποτελεσματικότητα του εμβολίου παρουσιάζεται να είναι ανώτερη του 94%.

Σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα η ανοσολογική απάντηση είναι μειωμένη, αλλά οι αναμνηστικές δόσεις αυξάνουν τα ποσοστά ορομετατροπής. Γενικά:

- ο **Άτομα με HIV λοίμωξη:** η ορομετατροπή είναι δυνατή αν το επίπεδο των CD4 λεμφοκυττάρων είναι > 200 κύτταρα/ml.
- ο **Άτομα με χρόνια ηπατοπάθεια:** σε σχέση με τους υγιείς ενήλικες, παρατηρείται σε χαμηλότερο ποσοστό ορομετατροπή μετά την πρώτη δόση, αλλά μετά την επαναληπτική δόση το ποσοστό ορομετατροπής είναι ίσο.

Σκευάσματα που κυκλοφορούν στην Ελλάδα:

- ο Havrix®1440
- ο Vagta®
- ο Avaxim®

Ειδική ανοσοσφαιρίνη (HAIG)

Η ειδική ανοσοσφαιρίνη χρησιμοποιείται για παθητική ανοσοποίηση έναντι της ηπατίτιδας Α, και προέρχεται από ορό απόμων που έχουν νοσήσει από ηπατίτιδα Α. Ορισμένα σκευάσματα περιέχουν thimerosal ως συντηρητικό.

Ενδείξεις:

- ο Σε άτομα που δεν δύνανται (υπερευαισθησία σε κάποιο συστατικό του εμβολίου ή άλλη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια) ή
- ο Σε άτομα που αρνούνται να εμβολιασθούν ή άτομα στα οποία η αποτελεσματικότητα του εμβολίου αναμένεται να είναι χαμηλή (π.χ. ανοσοκατεσταλμένοι).
- ο Επίσης μπορεί να χορηγηθεί στις εγκύους που δεν επιθυμούν να εκτεθούν στους θεωρητικούς κινδύνους ενός εμβολίου με αδραντοποιημένους ιούς (παρότι δεν υπάρχουν δεδομένα που να επιβεβαιώνουν την πιθανότητα εμβρυϊκής βλάβης).

Δοσολογία-Χορήγηση (Πίνακας 1)

Η ειδική ανοσοσφαιρίνη IG χορηγείται σε μία δόση (0.02 mL/kg) και παρέχει προστασία για 3-5 μήνες περίπου. Αν το ταξίδι πρόκειται να διαρκέσει πάνω από 3 μήνες χορηγούνται υψηλότερες δόσεις (0.06 mL/kg). Η χορήγηση της ανοσοσφαιρίνης γίνεται ενδομυϊκά στον δελτοειδή ή στο γλουτό ως εξής:

Πίνακας 2. Ειδική Ανοσοσφαιρίνη για προφύλαξη από την ηπατίτιδα Α			
Διάρκεια ταξιδιού	Βάρος σώματος (Kg)	δόση σε mL*	Σχόλια
<3 μήνες	<23	0.5	Η δόση που χορηγείται εξαρτάται από την διάρκεια του ταξιδιού και το βάρος σώματος.
	23-45	1.0	
	>45	2.0	
3-5 μήνες	<10	0.5	
	10-22	1.0	
	23-45	2.5	
	>45	5.0	

*η χορήγηση γίνεται ενδομυϊκά

Το δοσολογικό σχήμα είναι το ίδιο και στους ανοσοκατεσταλμένους. Στις εγκύους και τα παιδιά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τα σκευάσματα που δεν περιέχουν thimerosal.

Αντενδείξεις:

- Σε άτομα που εκδήλωσαν αναφυλακτική αντίδραση σε προηγούμενη δόση της
- Σε άτομα με μεμονωμένη ανεπάρκεια IgA.
- Η κύηση και η γαλουχία δεν αποτελούν αντένδειξη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Τοπικός ερεθισμός (στο σημείο της ένεσης)
- Σπάνια μπορεί να προκαλέσει αναφυλακτική αντίδραση ή ορονοσία
- Όπως και κάθε παράγωγο αίματος μπορεί να ευθύνεται για μετάδοση νοσημάτων που μεταδίδονται με το αίμα (ηπατίτιδα Β, C ή HIV).
- Μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια στις εγκύους και στα παιδιά < 2 ετών.

Αλληλεπιδράσεις-Συγχορήγηση με εμβόλια:

Η ειδική ανοσοσφαιρίνη μπορεί να χορηγηθεί μαζί με το εμβόλιο της ηπατίτιδας Α. Σε αυτή την περίπτωση η αποτελεσματικότητα του εμβολίου ενδέχεται να είναι μειωμένη.

Μπορεί επίσης να συγχορηγηθεί με άλλα εμβόλια, εκτός ορισμένων από αυτά που περιέχουν ζώντες εξασθενημένους ιούς, όπως: το εμβόλιο της ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας (MMR) και της ανεμευλογιάς, γιατί επηρεάζει την αποτελεσματικότητά τους. Πιο συγκεκριμένα το MMR θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 3 μήνες μετά, και το εμβόλιο της ανεμευλογιάς τουλάχιστον 5 μήνες μετά την χορήγηση της ειδικής ανοσοσφαιρίνης. Αντίστροφα, η ειδική ανοσοσφαιρίνη θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό με MMR και 3 εβδομάδες τουλάχιστον μετά τον εμβολιασμό με το εμβόλιο της ανεμευλογιάς, εκτός και αν ο κίνδυνος από την έκθεση σε ηπατίτιδα Α εκτιμάται ότι είναι μεγαλύτερος από το όφελος του εμβολιασμού. Αν η ανοσοσφαιρίνη χορηγηθεί ως αναφέρθηκε, τότε θα πρέπει να γίνει επαναληπτική δόση εμβολίου MMR τρεις μήνες μετά την χορήγηση ανοσοσφαιρίνης και επαναληπτική δόση εμβολίου ανεμευλογιάς 5 μήνες μετά την χορήγηση ανοσοσφαιρίνης.

Βιβλιογραφία

1. Centers for Disease Control and Prevention. Στο: wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/hepatitis-a.aspx
2. Department of Health. Immunisation against Infectious Disease (The Green Book). The Stationary Office. 2006 (<http://www.dh.gov.uk/greenbook>)
3. TRAVAX <http://www.travax.nhs.uk/registered/index-wn.asp>
4. World Health Organisation. International Travel and Health. World Health Organisation. Geneva. 2005 (<http://www.who.int/ith/countries/en/index.html>)
5. Abinash Virk and Elaine C. Jong. Adult Immunization In: Keystone J S, Kozarsky P E, Freedman D O et al. *Travel Medicine*. Mosby: Spain, 2004: 87-122