

Εμβόλιο ηπατίτιδας Β

**Βασιλική Ρωμανού, Παθολόγος-Εντατικολόγος
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Γ. Γεννηματάς**

Αιτιολογία ηπατίτιδας Β

Προκαλείται από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV), DNA ιός (Hepadnaviridae).

Μετάδοση

Ο ιός της ηπατίτιδας Β μεταδίδεται:

- ο Με σεξουαλική επαφή, χωρίς χρήση προφυλακτικού, με άτομο που έχει μολυνθεί από τον ιό.
- ο Με την κοινή χρήση συριγγών ή άλλων εργαλείων για την προετοιμασία υλικού για τη χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών.
- ο Από μολυσμένη μητέρα στο παιδί κατά τον τοκετό (κάθετη μετάδοση).
- ο Με την κοινή χρήση προσωπικών αντικειμένων (ξυραφάκια, οδοντόβουρτσα, νυχοκόπτες).
- ο Χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών.
- ο Με τρύπημα με μολυσμένη βελόνα ή αιχμηρό αντικείμενο (πχ συνήθης τρόπος μετάδοσης σε προσωπικό νοσοκομείου ή τατουάζ).
- ο Με μεταγγίσεις αίματος ή παραγώγων του (πλέον εξαιρετικά σπάνια λόγω του συστηματικού ελέγχου στις αιμοδοσίες).

Ο ιός της ηπατίτιδας Β δεν μεταδίδεται με:

- ο Νερό, τροφή.
- ο Σκεύη μαγειρικά ή εστίασεως.
- ο Τουαλέτες.
- ο Την κοινωνική επαφή (χειραψία, αγκαλιά, φιλή, βήχας, φτέρνισμα).

Επιδημιολογία

Ανάλογα με τον επιπολασμό των χρόνιων φορέων του ιού της ηπατίτιδας Β σε όλο τον κόσμο, διακρίνουμε περιοχές:

Υψηλής ενδημικότητας ($\geq 8\%$) : χώρες της Αφρικής νοτίως της Σαχάρας, χώρες της Νοτιοανατολικής και της Κεντρικής Ασίας, περιοχές του Ειρηνικού Ωκεανού (εκτός της Ιαπωνίας, της Αυστραλίας και της Νέας Ζηλανδίας), η περιοχή του Αμαζονίου, περιοχές της Μέσης Ανατολής και κάποιες χώρες της Ανατολικής Ευρώπης.

Ενδιάμεσης ενδημικότητας (2-7%) : χώρες της Νότιας, της Κεντρικής και της Νοτιοδυτικής Ασίας, χώρες της Νότιας και της Ανατολικής Ευρώπης, χώρες στη λεκάνη της Μεσογείου, Ρωσία, χώρες της Κεντρικής και της Νότιας Αμερικής.

Χαμηλής ενδημικότητας (<2%) : Βόρεια Αμερική, Δυτική και Βόρεια Ευρώπη, χώρες της Νότιας Αμερικής και Αυστραλία.

Η Ελλάδα ανήκει στις περιοχές με ενδιάμεση ενδημικότητα.

Ποιος είναι ο κίνδυνος για τον ταξιδιώτη;

Ο κίνδυνος για τον επίνοσο ταξιδιώτη που επισκέπτεται περιοχές ενδιάμεσης και υψηλής ενδημικότητας, εξαρτάται από:

- ο τη διάρκεια του ταξιδιού (ο κίνδυνος αυξάνεται αν η διαμονή πρόκειται να είναι μεγαλύτερη των 6 μηνών),
- ο την συμπεριφορά του στο ταξίδι (σεξουαλικές επαφές χωρίς προφυλάξεις με κατοίκους των περιοχών),
- ο τον τρόπο μετακίνησής του (τροχαία ατυχήματα που μπορεί να χρειαστούν μετάγγιση αίματος ή επεμβατικές ιατρικές πράξεις σε περιοχές με χαμηλό επίπεδο παροχής υπηρεσιών υγείας),
- ο τις δραστηριότητές του στο ταξίδι (επικίνδυνα σπορ με κινδύνους τραυματισμών, βελονισμός, piercing με μη απολυμασμένο υλικό),
- ο την ηλικία του (στα μικρά παιδιά οι μικροτραυματισμοί είναι συχνοί).

Ποια είναι η πρόληψη;

- ο Προστασία από σεξουαλικά και αιματογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα (www.keelpno.gr)
- ο Εμβολιασμός

Σε ποιους ταξιδιώτες συστήνεται το εμβόλιο της ηπατίτιδας Β;

Ο εμβολιασμός συνιστάται σε άτομα που πρόκειται να επισκεφθούν περιοχές υψηλής ή ενδιάμεσης ενδημικότητας.

Αυξημένο κίνδυνο διατρέχουν οι ταξιδιώτες που πρόκειται δυνητικά να εκτεθούν σε αίμα ή βιολογικά υγρά (επαγγελματίες υγείας, μέλη ανθρωπιστικής βοήθειας), ή σε ατυχήματα («περιπετειώδη ταξίδια») ή να υποβληθούν σε οδοντιατρικές εργασίες, ή να κάνουν χρήση ενδοφλεβίων ουσιών ή να υποβληθούν σε πράξεις που γίνονται με βελόνες (τατουάζ, piercing, βελονισμός) ή να έχουν σεξουαλικές επαφές με τον γηγενή πληθυσμό χωρίς προφύλαξη. Αυτοί οι ταξιδιώτες συνιστάται να εμβολιάζονται ανεξαρτήτως της διάρκειας του ταξιδιού.

Εμβολιαστικό σχήμα

Το εμβόλιο χορηγείται σε 3 δόσεις (0, 1 και 6 μήνες).

Ταχεία σχήματα: Είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν ταχεία σχήματα με δόσεις στους μήνες 0, 1, και 4 μήνες ή 0, 2, και 4 μήνες. Σε αυτό το σχήμα, η 2^η δόση πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 1 μήνα μετά την 1^η, και η 3^η τουλάχιστον 2 μήνες μετά τη 2^η και 4 μήνες μετά την 1^η. Για άτομα που πρόκειται να ταξιδέψουν σε λιγότερο από 3 μήνες, μπορεί να χρησιμοποιηθεί το σχήμα 0, 1, 2 και 12 μήνες. Επιπλέον, διαδεδομένο αλλά μη καθολικά αποδεκτό είναι το υπερ-ταχύ σχήμα τριών δόσεων (Twingix) σε μικρό χρονικό διάστημα (0, 7, 21-30 ημέρες) με μία αναμνηστική δόση 12 μήνες μετά.

Στα παιδιά 11-15 ετών μπορεί να εφαρμοστεί σχήμα 2 δόσεων (μόνο το Recombivax® έχει έγκριση), αν χρησιμοποιηθούν δόσεις ενήλικος (1 ml) (αυτό το σχήμα παρέχει προστασία για 2 έτη αλλά, δεν είναι γνωστό αν η προστασία παρατείνεται πέραν αυτού του χρονικού διαστήματος και αν χρειάζονται αναμνηστικές δόσεις). Αν όμως η 1^η δόση έγινε με παιδική δοσολογία (0,5 ml), τότε πρέπει να γίνει κανονικά το σχήμα των 3 δόσεων.

Αν οι δόσεις του εμβολίου καθυστερήσουν, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου δεν φαίνεται να επηρεάζεται, αλλά η αναμενόμενη προστασία αναπτύσσεται μετά την 3^η δόση. Αν η 2^η δόση καθυστερήσει να γίνει, ο εμβολιασμός δεν χρειάζεται να γίνει από την αρχή. Αντ' αυτού γίνεται η 2^η δόση, ενώ η 3^η γίνεται μέσα σε 3-5 μήνες από τη δεύτερη. Αν καθυστερήσει η 3^η δόση, και πάλι ο εμβολιασμός δεν χρειάζεται να γίνει από την αρχή. Η 3^η δόση γίνεται κανονικά, όταν είναι εφικτό.

Ειδικές ομάδες:

- ο Στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, χρησιμοποιούνται 2πλάσιες έως 4πλάσιες δόσεις του εμβολίου, καθώς και μεγαλύτερος αριθμός δόσεων (4 ή περισσότερες).
- ο Στους ασθενείς με ανοσοκαταστολή και στα άτομα με HIV λοίμωξη πιθανόν να χρειάζονται επίσης μεγαλύτερες ή περισσότερες δόσεις.

Αναμνηστικές δόσεις

Η διάρκεια της προστασίας από ηπατίτιδα Β δεν είναι πλήρως γνωστή. Αν και ο τίτλος των anti-HBs αντισωμάτων μειώνεται προοδευτικά με τον χρόνο, το 85% των εμβολιασθέντων, που αναπτύσσουν ικανοποιητικό τίτλο αντισωμάτων μετά την 3^η δόση του εμβολίου, διατηρούν ανιχνεύσιμο τίτλο 5 έτη μετά τον εμβολιασμό, και πάνω από 50% αυτών, 9 έτη μετά. Όσο υψηλότερος είναι ο τίτλος των αντισωμάτων μετά τον εμβολιασμό τόσο μακρύτερο το χρονικό διάστημα που διατηρείται η ανοσία. Όταν ο τίτλος των αντισωμάτων μειώνεται κάτω από το όριο των 10 MIU/ml, μπορεί να προκληθεί λοίμωξη από ιό της ηπατίτιδας Β, αλλά αυτή είναι πάντα υποκλινική και χωρίς ανιχνεύσιμα επίπεδα αυστραλιανού αντιγόνου. Η προστασία έναντι κλινικής νόσου

φαίνεται να διατηρείται ακόμα και αν δεν ανιχνεύονται anti-HBs αντισώματα. Η ανάγκη ελέγχου του τίτλου των αντισωμάτων και χορήγησης αναμνηστικών δόσεων πέραν του ορίου των 9 ετών δεν έχει εκτιμηθεί και δεν συνιστάται στον γενικό πληθυσμό. Για ορισμένες ομάδες «υψηλού κινδύνου», με φυσιολογικό ανοσοποιητικό σύστημα, ωστόσο, ορισμένοι προτείνουν μία αναμνηστική δόση εμβολίου μετά 5 έτη, αλλά αυτή η άποψη δεν είναι καθολικά αποδεκτή στη βιβλιογραφία. Έτσι, αναλόγως της ηλικίας κατά την οποία έγινε ο εμβολιασμός, συνιστάται:

- ο αν ο εμβολιασμός έγινε με 3 ή 4 δόσεις πριν την ηλικία των 25 ετών, δεν χρειάζεται αναμνηστική δόση,
- ο αν ο εμβολιασμός έγινε μετά την ηλικία των 25 ετών, και ο τίτλος αντισωμάτων είναι χαμηλότερος των 10 mIU/ml, χρειάζεται μια αναμνηστική δόση και επανέλεγχος του τίτλου 1-2 μήνες μετά. Αν τότε ο τίτλος αντισωμάτων είναι >10 mIU/ml, δεν χρειάζονται άλλες αναμνηστικές δόσεις. Αν όχι, μπορούν να γίνουν επιπλέον δόσεις μέχρις επίτευξης ικανοποιητικού τίτλου αντισωμάτων και χωρίς ο συνολικός αριθμός τους (συμπεριλαμβανομένων των αρχικών δόσεων) να υπερβαίνει τις 6.

Στα άτομα που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση, ο έλεγχος του τίτλου των αντισωμάτων γίνεται κάθε έτος και αν διαπιστωθεί πτώση κάτω από το όριο των 10 mIU/ml γίνεται μία αναμνηστική δόση.

Σύσταση

Το πρώτο εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Β παρασκευάστηκε από το πλάσμα ατόμων μολυνθέντων με τον ιό της ηπατίτιδας Β. Το εμβόλιο αυτό αντικαταστήθηκε από το σημερινό εμβόλιο που περιέχει αδρανοποιημένο επιφανειακό αντιγόνο (HBsAg) ιού ηπατίτιδας Β, το οποίο παρασκευάζεται με την τεχνική του ανασυνδυασμένου DNA και είναι προσροφημένο σε υδροξείδιο του αργιλίου.

Στην Ελλάδα κυκλοφορούν δύο τύποι εμβολίου, με παρόμοια αντιγονικότητα. Ο εμβολιασμός μπορεί να αρχίσει με τον ένα τύπο και στη συνέχεια να χρησιμοποιηθεί ο άλλος τύπος, χωρίς αυτό να έχει επίδραση στην αποτελεσματικότητα του εμβολίου.

Οδός χορήγησης

Το εμβόλιο χορηγείται ενδομυϊκά, στον δελτοειδή ή στην έξω-πλάγια επιφάνεια του μηρού σε βρέφη και μικρά παιδιά με μικρή μυϊκή μάζα στο δελτοειδή. Η χορήγηση στην περιοχή του γλουτού συνεπάγεται μειωμένη αποτελεσματικότητα του εμβολίου.

Φύλαξη

Το εμβόλιο πρέπει να φυλάσσεται στους 2-8° C. Δεν πρέπει να καταψύχεται.

Αντενδείξεις

Το εμβόλιο αντενδείκνυται στα άτομα με γνωστή υπερευαισθησία σε κάποιο από τα συστατικά του (βλέπε οδηγίες κατασκευαστή), καθώς και στα άτομα που εκδήλωσαν σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας σε προηγούμενη δόση.

Προσοχή στη χορήγηση:

- ο Δεδομένης της έλλειψης μελετών για την ασφάλεια του εμβολίου κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού, ο εμβολιασμός στις εγκύους και θηλάζουσες μητέρες θα πρέπει να αποφεύγεται.
- ο Τα σκευάσματα που περιέχουν άλατα υδραργύρου (thimerosal) ως συντηρητικό (Engerix B®) θα πρέπει να αποφεύγονται στις εγκύους και τα βρέφη έως 6 μηνών.
- ο Ο εμβολιασμός θα πρέπει να αναβάλλεται κατά τη διάρκεια οξέων επιπλοκών νοσημάτων.
- ο Επειδή, όπως και κάθε διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος, ο εμβολιασμός μπορεί να προκαλέσει έξαρση των συμπτωμάτων της κατά πλάκας σκλήρυνσης, η απόφαση για τη χορήγηση του εμβολίου θα πρέπει να γίνει με συνεκτίμηση των κινδύνων για τη νόσο και τα πιθανά οφέλη του εμβολιασμού.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες του εμβολίου είναι ο τοπικός ερεθισμός στο σημείο της ένεσης (3-29%) με τοπική ερυθρότητα, σκληρία, πόνο και διόγκωση των επιχωρίων λεμφαδένων που μπορεί να επιμείνει για μερικές εβδομάδες, και ο πυρετός $>37.7^{\circ}\text{C}$ (1%-6%). Πιο σπάνια αναφέρονται: αδυναμία, κακουχία, ζάλη, κεφαλαλγία, δια/χές της αισθητικότητας, αρθραλγίες, μυαλγίες, παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων, εξάνθημα, κνησμός, ορονοσία.

Αποτελεσματικότητα

Τα σημερινά εμβόλια κατά της ηπατίτιδας Β έχουν υψηλή αντιγονικότητα. Προστατευτικά αντισώματα (τίτλος $>10\text{ mUI/ml}$), έναντι του αντιγόνου επιφανείας του ιού, αναπτύσσονται ένα μήνα μετά την τρίτη δόση του εμβολίου σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% των ενηλίκων και 95% των παιδιών. Μετά τη δεύτερη δόση, το 50-90% των εμβολιασθέντων έχει προστατευτικά αντισώματα. Ωστόσο, η πτώση του τίτλου κάτω του ορίου των 10 mUI/ml , δεν θα πρέπει να εκλαμβάνεται ως απώλεια της ανοσίας. Σύμφωνα με μία μελέτη, η ανοσολογική απάντηση μετά τον εμβολιασμό επηρεάζεται από παράγοντες όπως: η ηλικία (μικρότερη σε ηλικία > 25 ετών), το φύλο (άρρενες), η παχυσαρκία, το κάπνισμα και η ομάδα HLA.

Η κλινική αποτελεσματικότητα του εμβολίου, επιβεβαιώθηκε από πολλές μελέτες πληθυσμών, στους οποίους εφαρμόστηκαν προγράμματα μαζικού εμβολιασμού. Το

εμβόλιο φάνηκε ότι προστατεύει κατά 80-95% από προσβολή από τον ιό της ηπατίτιδας Β και κλινική νόσο, ενώ στα άτομα, που αναπτύσσουν προστατευτικό τίτλο αντισωμάτων, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου είναι της τάξης του 100%.

Έλεγχος ύπαρξης προστατευτικού τίτλου αντισωμάτων (HBsAb) μετά τον εμβολιασμό γίνεται μόνο:

- ο στα άτομα που αναμένεται να έχουν μειωμένη ανοσολογική απάντηση (ανοσοκατεσταλμένοι, ασθενείς σε αιμοκάθαρση, αν το εμβόλιο έγινε στο γλουτό),
- ο στους επαγγελματίες υγείας με έκθεση σε αίμα ή βιολογικά υγρά,
- ο στα βρέφη μητέρων με θετικό αυστραλιανό αντιγόνο,
- ο στους σεξουαλικούς συντρόφους φορέων ηπατίτιδας Β.

Ο έλεγχος γίνεται 1-2 μήνες μετά την ολοκλήρωση του εμβολιασμού. Αν ο τίτλος αντισωμάτων είναι κάτω των 10 mIU/ml, χορηγούνται έως και 3 επιπλέον δόσεις (αναλόγως του τίτλου των αντισωμάτων που ελέγχεται 1-2 μήνες μετά από κάθε επιπλέον δόση). Το ποσοστό των ατόμων, που επιτυγχάνουν ορομετατροπή μετά από μία επιπλέον δόση, είναι 15-25%, και μετά από 2 επιπλέον δόσεις 30-50%.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα εμβόλια ή φάρμακα - Συγχορήγηση

Το εμβόλιο της ηπατίτιδας Β μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με άλλα εμβόλια, όπως και με την ειδική ανοσοσφαιρίνη (HBIG), αρκεί η ένεση να γίνει σε διαφορετικό σημείο και με διαφορετική σύριγγα.

Υπάρχουν, εξάλλου, και έτοιμοι συνδυασμοί εμβολίων για παιδιά και ενήλικες, όπως το εξαδύναμο εμβόλιο για παιδιά. Υπάρχει συνδυασμένο εμβόλιο ηπατίτιδας Α και Β (Twinvix για ενήλικες και παιδιά), το οποίο όμως φαίνεται να έχει μειωμένη αποτελεσματικότητα στα ηλικιωμένα άτομα.

Εμβόλια που κυκλοφορούν στην Ελλάδα

Μονοδύναμα εμβόλια

1. HBvaxPro (Aventis Pasteur)
 - I. 5 µg/0.5 ml (0-19 ετών)
 - II. 10 µg/1 ml (ενήλικες ≥ 20 ετών)
 - III. 40 µg/ 1 ml (αιμοκαθαιρόμενοι)
2. Engerix (GlaxoSmithKline)
 - I. 10 µg/0.5 ml (0-19 ετών)
 - II. 20 µg/1 ml (ενήλικες ≥ 20 ετών)
3. Fendrix (GlaxoSmithKline)
 - I. 20 µg/0.5 ml με ανοσοενισχυτικό παράγοντα (ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια > 15 ετών)

Συνδυασμένα εμβόλια

- ο Διφθερίτιδας – τετάνου - ακυτταρικό κοκκύτη – πολιομυελίτιδας - H.influenza b-ηπατίτιδας Β
- ο Διφθερίτιδας-τετάνου-ακυτταρικό κοκκύτη-πολιομυελίτιδας-ηπατίτιδας Β
- ο H. influenza b -ηπατίτιδας Β
- ο Ηπατίτιδας Α - ηπατίτιδας Β

Παθητική ανοσοποίηση

Επιτυγχάνεται με τη χορήγηση υπεράνοσης γ σφαιρίνης (HBIG). Χρησιμοποιείται για προφύλαξη μετά από έκθεση στον ιό (νεογνά μητέρων φορέων ηπατίτιδας Β, έκθεση σε αίμα ή βιολογικά υγρά μολυσμένου ατόμου κλπ).

Η προφυλακτική χορήγηση (πριν την έκθεση στον ιό) έχει πολύ περιορισμένες ενδείξεις: προφύλαξη μικρής διάρκειας, όταν δεν υπάρχει αρκετός χρόνος για ανοσοποίηση, σε άτομα με πολύ υψηλό κίνδυνο έκθεσης σε περιοχές όπου δεν υπάρχει άμεσα διαθέσιμη ειδική ανοσοσφαιρίνη. Για παράδειγμα, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την προφύλαξη χειρουργών που πρόκειται να ταξιδέψουν σε < 1 μήνα και να διενεργήσουν επεμβάσεις σε περιοχές υψηλής ενδημικότητας.

Βιβλιογραφία

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Chapter 3: Infectious Diseases Related To Travel, Yellow Book 2012. Στο : <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-b.htm>
- World Health Organisation (WHO), Chapter 6: Vaccine preventable diseases and vaccines, International Travel and Health 2011.
- Abinash Virk, Elaine C. Jong. Chapter 10: Adult Immunization, Keystone JS, Kozarsky PE, Freedman DO et al. *Travel Medicine*. Mosby: Spain, 2004: 87-122
- ΚΕΕΛΠΝΟ. Συστάσεις εμβολιασμού για την ηπατίτιδα Β.