

5^ο Συμπόσιο

Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες
Παιδιατρική Ανοσολογία

21 - 22 Απριλίου 2016



Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες και Εμβολιασμοί



Ευαγγελία Φαρμάκη
Παιδιατρικό Ανοσολογικό και Ρευματολογικό Κέντρο Αναφοράς
1^η Παιδιατρική Κλινική, ΑΠΘ

Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες (ΠΑΑ)

(διαταραχές της ανάπτυξης ή/και λειτουργίας του ανοσιακού συστήματος)

Στρατηγικές πρόληψης

αναπόσπαστο κομμάτι της συνολικής φροντίδας τους

- γ-σφαιρίνη
- χημειοπροφύλαξη
- προστασία από εμβολιασμούς ;;;

Aguilar , et al Clin Infect Dis 2014

Rubin, et al. Clin Infect Dis 2014

WT Shearer, et al . J Allergy Clin Immunol. 2014

Εμβόλια...

- δημιουργήθηκαν, κατεξοχήν για άτομα που έχουν τη δυνατότητα επαρκούς ανοσολογικής απάντησης (ανοσοϊκανά)
- επιτυγχάνουν ανοσοποίηση επειδή το ανοσιακό σύστημα διαθέτει ειδικότητα και μνήμη
- προϋπόθεση για τη χορήγηση τους: να μην προκαλούν νόσο ή σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες
- η ανοσοποιητική τους ικανότητα και η ασφάλεια τους εκτιμήθηκε κυρίως σε υγιείς πληθυσμούς

ΠΑΑ και Εμβολιασμοί

- η αποτελεσματικότητα δεν είναι πάντα δεδομένη
- φόβοι για την ασφάλεια τους
 - αυξημένες παρενέργειες/κίνδυνος νόσησης
 - έξαρση/υποτροπή συνοδών αυτοάνοσων εκδηλώσεων , κλπ (;)
- απουσία ισχυρών επιστημονικών δεδομένων ή/και εμπειρία λόγω της ετερογένειας των νοσημάτων (και των νέων εμβολίων)
- συστάσεις που βασίζονται σε περιορισμένες μελέτες και στη «γνώμη ειδικών», και ενίοτε δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε όλους

Ερωτήματα...

- Μπορούν να κάνουν εμβόλια – είναι ασφαλή;
- Μπορούμε να πετύχουμε πρόληψη – είναι αποτελεσματικά;
- Αν ναι, ποια εμβόλια, τότε και σε ποιες κατηγορίες ΠΑΑ
- Εάν λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης;;;

Η χορήγηση οποιουδήποτε εμβολιασμού είναι
αποτέλεσμα συνεκτίμησης κινδύνου-ασφάλειας
για τον συγκεκριμένο ασθενή

Είναι επικίνδυνα τα εμβόλια σε άτομα με ΠΑΑ;

Ο κίνδυνος εξαρτάται από

- το είδος του εμβολίου (νεκρό ή ζων εξασθημένο)
- τον τύπο και σοβαρότητα της ΠΑΑ

Νεκρά

- DTP-IPV, Hib
- HAV, HAB,
- πνευμονιοκόκκου
- Μηνιγγιτιδοκόκκου
- HPV, γρίπης

Ζώντα

- BCG
- MMR, VZV,
- rotavirus
- έρπητα ζωστήρα

ΠΑΑ και ασφάλεια εμβολίων

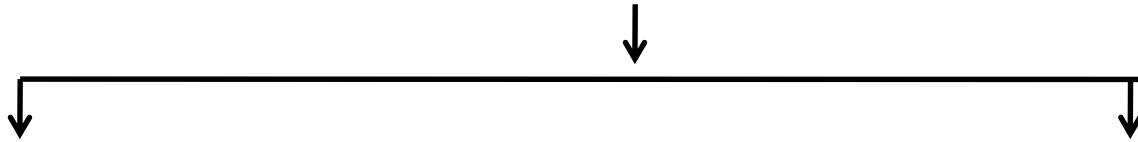
Νεκρά εμβόλια: δεν προκαλούν σημαντικές ΑΕ
μπορούν να χορηγηθούν στις ΠΑΑ

Ζώντα εμβόλια : κίνδυνος παρενεργειών

ΠΑΑ και ασφάλεια εμβολίων

Νεκρά εμβόλια: ασφαλή
μπορούν να χορηγηθούν σε όλες τις ΠΑΑ

Ζώντα εμβόλια : κίνδυνος παρενεργειών



Όχι, σε (υπόνοια) ΠΑΑ

B.C.G: κίνδυνος διάσπαρτης λοίμωξη σε υψηλό ποσοστό!!

Rota: χρόνια σοβαρή διάρροια, ανεπαρκή στοιχεία

OPV: κίνδυνος μετάδοσης νόσου και αποβολής του ιού για μεγάλο χρονικό διάστημα

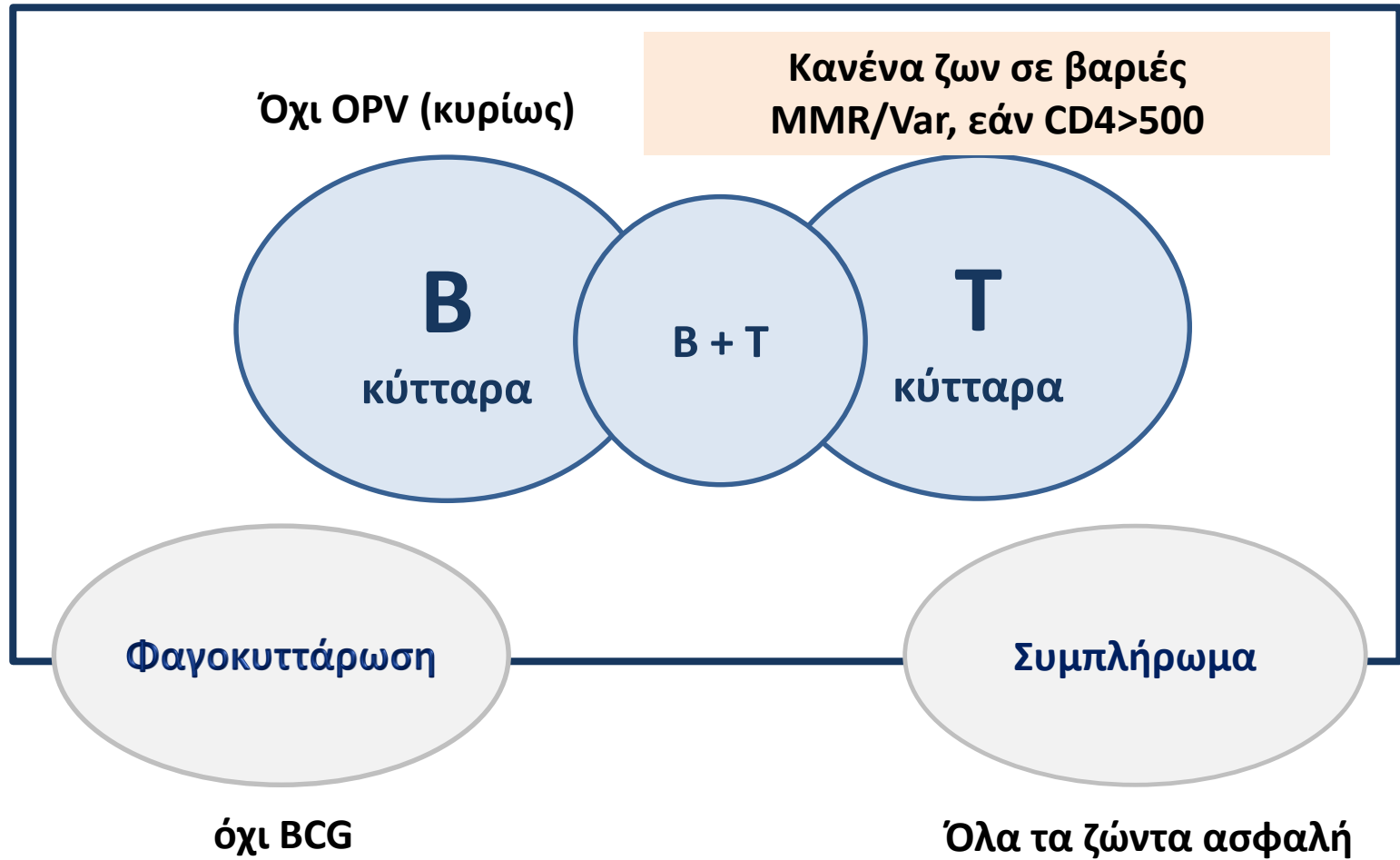
Υπό προϋποθέσεις

MMR-VAR: Τύπος/σοβαρότητα ΠΑΑ (αριθμός CD4)

Διαθέσιμα στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση τους

Κίνδυνος νόσησης μεγαλύτερος από κινδύνους εμβολιασμού

Ασφάλεια ζώντων και είδος ΠΑΑ

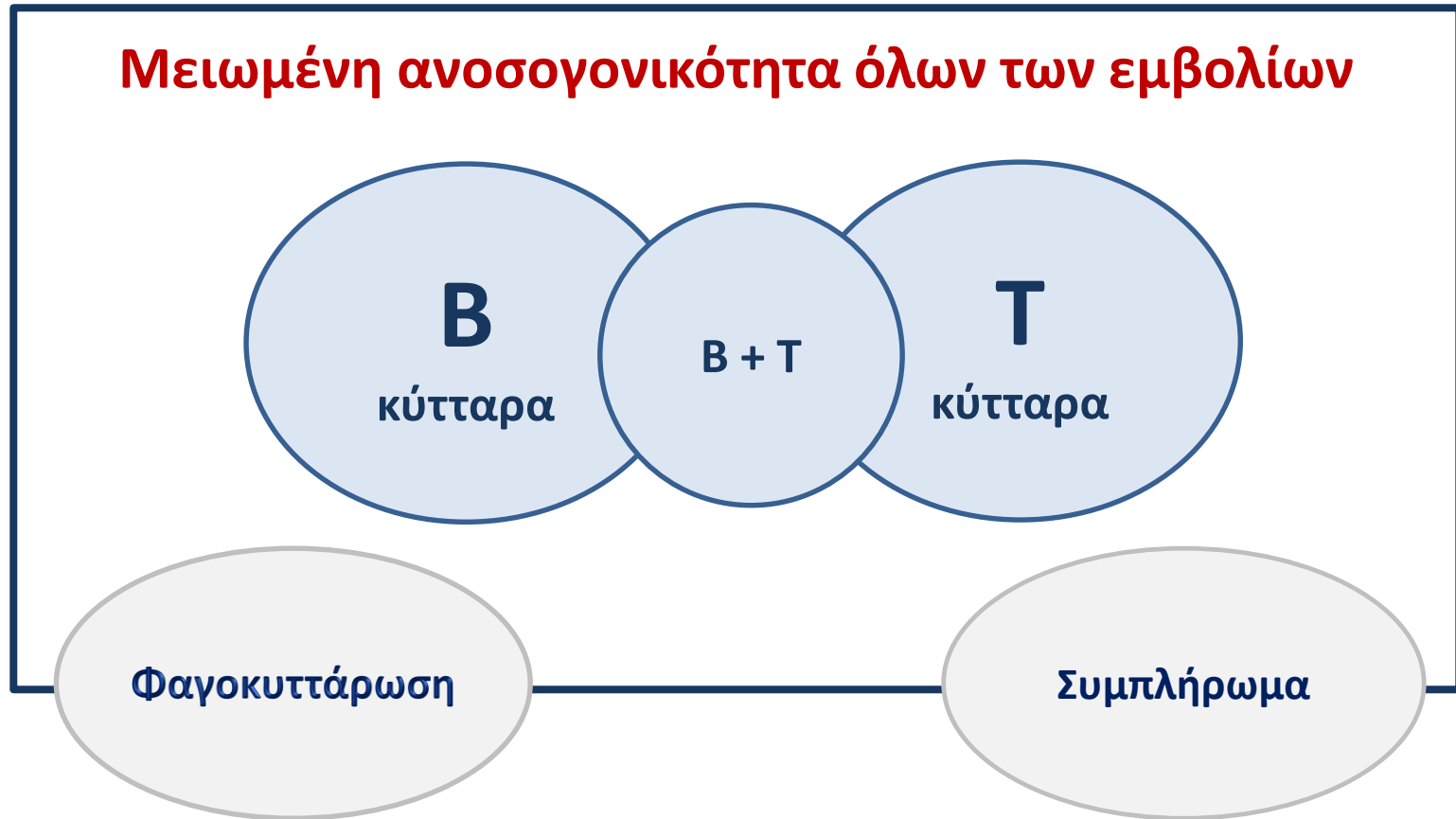


Είναι αποτελεσματικά τα εμβόλια; Έχει νόημα να εμβολιάζουμε άτομα με ΠΑΑ;

- **Αντισωματική απάντηση ποικίλλει:** ικανοποιητική έως απύσχα
 - καθορίζεται από το είδος/σοβαρότητα της ΠΑΑ, είδος του εμβολίου, λήψη γ-σφαιρίνης, κλπ
- **Διάρκεια προστασίας:** μπορεί να είναι μικρότερη
 - απώλεια μνήμης και αντισωμάτων, ποιότητα αντισωμάτων, προστατευτικά επίπεδα (;)

Μειωμένη κλινική αποτελεσματικότητα

Αποτελεσματικότητα εμβολίων και είδος ΠΑΑ



Όλα τα εμβόλια που ενδείκνυνται
είναι μάλλον αποτελεσματικά

Όλα τα εμβόλια είναι
αποτελεσματικά

Ανοσιακή απάντηση σε εμβόλια

Είδος αντιγόνου	B κύτταρα	T CD4	T CD8
Ζώντες εξασθενημένοι ιοί/βακτήρια - MMR/ VZV, ROTA, (OPV), BCG	+	+	+
Αδρανοποιημένοι οργανισμοί/τοξίνες -DTaP, IPV, γρίπη	+	+	
Συζευγμένα πολυσακχαριδικά -Hib, MenC, MCV4, Pneumo	+	+	
Πολυσακχαριδικά - 23δύναμο πνευμονιοκοκκικό	+		

Αμφίβολη αποτελεσματικότητα σε διαταραχές των B κυττάρων'

Αποτελεσματικότητα εμβολίων και γ-σφαιρίνη

Εξαίρεση: εμβόλιο γρίπης

- Πιθανή απουσία αντισωμάτων έναντι των κυκλοφορούντων στελεχών της γρίπης στα σκευάσματα της γ-σφαιρίνης (λόγω των συχνών μεταλλάξεων)
- Πιθανή συνεισφορά της T-κυτταρικής απάντησης στη προστασία από σοβαρή λοίμωξη

Εμβολιασμοί και γ-σφαιρίνη

- Εάν έχει προγραμματιστεί να διακοπεί η **IVIg/ SCIG** , οι εμβολιασμοί με ζώντα και νεκρά πρέπει να αναβληθούν για τουλάχιστον 3μ από την διακοπή της θεραπείας
- σε μακροχρόνια λήψη **IVIg/ SCIG**, μπορούν να δοθούν κατά τη διάρκεια θεραπείας

Συνιστώμενα μεσοδιαστήματα χορήγησης γ-σφαιρίνης και **MMR/ Var** εμβολίου

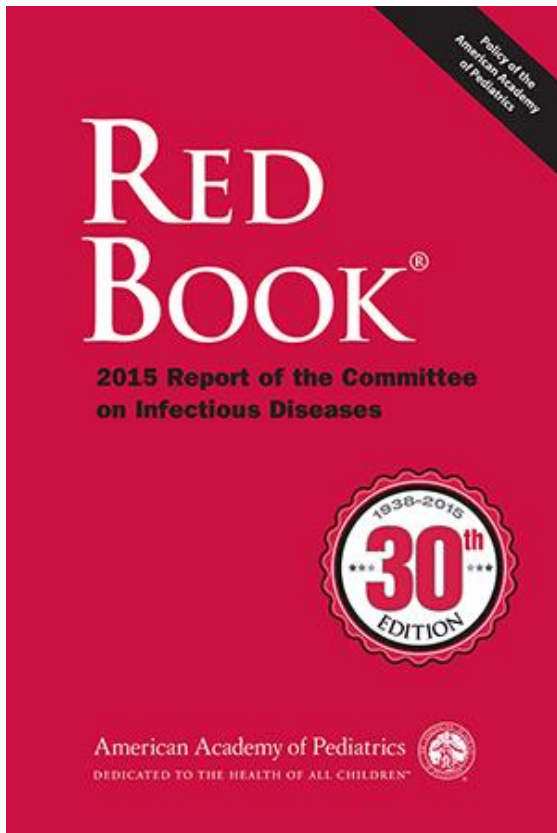
	Δόση	Μεσοδιάστημα (μήνες)
Κοινές IVIG		
• Θ/Π υποκατάστασης	300-400 mg/kg	8
• ΙΘΠ	1 gr/kg	10
• v. Kawasaki	2 gr/kg	11



Public Health Agency of Canada



Συστάσεις εμβολιασμών ανάλογα με τον τύπο ΠΑΑ



7

Immunisation of individuals with underlying medical conditions

Immunisation against infectious disease

Immunisation of the Immunocompromised Child

Best Practice Statement

February 2002

Royal College of Paediatrics and Child Health

Advisory Committee on
Immunization Practices (ACIP)



Summary Report
June 24-25, 2015
Atlanta, Georgia

ACIP

**RED
BOOK®**

2015 Report of the Committee
on Infectious Diseases



American Academy of Pediatrics
DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™



Clinical Infectious Diseases Advance Access published December 4, 2013

IDSA GUIDELINES

2013 IDSA Clinical Practice Guideline for
Vaccination of the Immunocompromised Host

**Recommendations for live viral and bacterial vaccines
in immunodeficient patients and their close contacts**

Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation

J ALLERGY CLIN IMMUNOL
APRIL 2014

Prevention of Infections During Primary
Immunodeficiency **Clinical Infectious Diseases® 2014;**

French National Reference Center for Primary Immune Deficiencies (CEREDIH)

Αντισωματικές ανεπάρκειες

συστάσεις για

1. άτομα με σοβαρές διαταραχές που λαμβάνουν γ-σφαιρίνη
2. άτομα με ήπιες/μέτριες διαταραχές

Σοβαρές αντισωματικές ανεπάρκειες υπό θεραπεία με γ-σφαιρίνη (αγαμμασφαιριναιμία, CVID)

- **Όχι ζώντα και νεκρά εμβόλια ρουτίνας**
 - φτωχή/καμία ανοσοαπάντηση λόγω νόσου και IVIG/SCIG, προστασία από IVIG/SCIG
- **αντιγριπικό, σε υπολειπόμενη ικανότητα ανοσοαπάντησης (ασθενής σύσταση, χαμηλής ποιότητας τεκμηρίωση)**

Σε υπόνοια αντισωματικής ανεπάρκειας

- **Νεκρά εμβόλια:** μπορούν να χορηγηθούν ως διαγνωστικό εργαλείο εκτίμησης της ικανότητας ανοσιακής απάντησης πριν την έναρξη IVIG (strong, low).
- **OPV:** απόλυτη αντένδειξη (ισχυρή σύσταση),
- **Υπόλοιπα ζώντα:** Να μην χορηγούνται (ασθενής σύσταση).
- Δεν υπάρχουν δεδομένα για το εμβόλιο του ραταϊού

CDC 2015

IDF 2015

JACI 2014

Red Book 2015

Κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια

- ετερογενής ομάδα, ως προς τη κλινική εικόνα/ανοσολογικά ευρήματα
- φτωχή απάντηση στους εμβολιασμούς: διαγνωστικό κριτήριο
- Ορισμένοι: ανεπάρκεια Β μνημονικών κυττάρων, διαταραχές των Τ κυττάρων
- Ωστόσο, ορισμένοι μπορεί να έχουν ικανοποιητική απάντηση σε ορισμένα αντιγόνα
- Κυρίως λοιμώξεις αναπνευστικού από βακτήρια με κάψα

Συστάσεις CEREDIH για CVID		
DTaP, HAV, HAB	Σύμφωνα, με το ΕΠΕ, έλεγχος ανοσοαπαντήσεων	AIII
Βακτήρια με κάψα	PCV13 + PSV23 Hib (+ ενήλικες 1δ) MCV4 έλεγχος ανοσοαπαντήσεων	AIII
γρίπης	<ul style="list-style-type: none"> • ετησίως • εμβολιασμός οικογένειας 	AIII

Ηπιότερες αντισωματικές ανεπάρκειες

- **Ανεπάρκεια IgA και των υποτάξεων της IgG, SPAD, παροδική υπογαμμασφαιριναιμία, χωρίς άλλη διαταραχή του ΑΣ**
- Όλα τα νεκρά και ζώντα εμβόλια ρουτίνας + γρίπης ετησίως
- Έλεγχος ανοσοαπαντήσεων: πιθανόν χρήσιμος στην εκτίμηση του βαθμού ανοσοανεπάρκειας και του επιπέδου προστασίας
- Σε SPAD: **PCV13**
- Χρόνος εμβολιασμού: **ανάλογα με το εάν λαμβάνει IVIG !!**

Διαταραχές Τ κυττάρων (διαταραχή κυτταρικής και χυμικής ανοσίας)

όλα τα νεκρά μπορούν να χορηγηθούν
για την εκτίμηση ανοσιακών απαντήσεων
πριν την έναρξη της γ-σφαιρίνη

Σοβαρές διαταραχές T κυττάρων

SCID, πλήρες Di George, CID με T κύτταρα < 500,

- **Νεκρά:** φτωχή έως καμία αντισωματική απάντηση
- **Ζώντα: ΑΠΟΛΥΤΗ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΗ**
 - BCGitis, χρόνια λοίμωξη μετά από εμβόλιο ροταϊού
- **Γρίπης:** στην οικογένεια, ετησίως

Hyper IgM σύνδρομο		
Νεκρά	γρίπης	Ζώντα (όλα)
πιθανόν μη αποτελεσματικά, CIII	Ετησίως, + οικογένεια AIII	απόλυτη αντένδειξη σε CD40/ CD40L-D DIII

Λιγότερο σοβαρές διαταραχές T κυττάρων

(ατελής DiGeorge, WAS, αταξία-τελαγγειεκτασία, Υπερ-IgE)

- Αποτελεσματικότητα: εξαρτάται από βαθμό ανοσοκαταστολής
- Σύσταση για εμβόλιο πνευμονιοκόκκου, μηνιγγιτιδοκόκκου, Hib
- Γρίπης: ετησίως
- **Όχι BCG και ροταϊού**
- **MMR/Var (ξεχωριστά)**, προσεκτική χορήγηση, υπό προϋποθέσεις
 - **CD4 >500** (≥ 1000 για παιδιά 1-6χρ) [CD8 ≥ 200 , φυσιολογική μιτογόνο απάντηση]

Συνδυασμένες ανοσοανεπάρκειες

Σε υπόνοια συνδυασμένης ανοσοανεπάρκειας

- όλα τα νεκρά μπορούν να χορηγηθούν για την εκτίμηση ανοσιακών απαντήσεων πριν την έναρξη της Θ/Π με γ-σφαιρίνη (strong, low).
- άτομα που λαμβάνουν IVIG: όχι νεκρά (strong, low).
- Σε υπολειπόμενη παραγωγή αντισωμάτων: ίσως αντιγριπικό (weak, very low).

Όχι ζώντα (BCG, rota)

- MMR και Var, προσεκτική χορήγηση και υπό προϋποθέσεις?
- εκτίμηση αριθμού και λειτουργικότητα λεμφοκυττάρων
- Ναι, αν $CD3 \geq 500$, (weak, low).

Εμβολιασμοί και διαταραχές συμπληρώματος

	Αντενδείξεις εμβολιασμού	Ειδικές συστάσεις
C2, C3, C4, C5-9 προπερδίνης παράγοντα B/D MBL,	Καμία Χορηγούνται όλα τα νεκρά και ζώντα εμβόλια ρουτίνας	<ul style="list-style-type: none">• PCV-13 + PPSV-23• Hib (> 5χρ, ενήλικες)• MCV4 (επανάληψη /5ετία)• MenB • Γρίπης ετησίως

- εμβόλια ρουτίνας πιθανόν αποτελεσματικά
- έλεγχος αντισωματικών απαντήσεων μετά τους εμβολιασμούς έναντι των βακτηρίων με κάψα

Εμβολιασμοί και διαταραχές φαγοκυττάρων

Όλα τα νεκρά εμβόλια ρουτίνας, σύμφωνα με το ΕΠΕ

	Αντενδείξεις εμβολιασμού	Ειδικές συστάσεις	σχόλια
Χρόνια κοκκιωματώδη νόσο	BCG Ροταϊού?	<ul style="list-style-type: none">• γρίπης	MMR/VAR: πιθανόν ασφαλή και αποτελεσματικά Ανεπαρκή δεδομένα, για συστάσεις εμβολιασμού σε ασθενείς με ΧΚΝ και ΦΝΕ
Χρόνιες συγγενείς ουδετεροπενίες	BCG	<ul style="list-style-type: none">• Γρίπης• PCV13 + PSV23	
LAD, ανεπάρκεια μυελουπεροξειδάσης σ. Chediak–Higashi	BCG, MMR, Var	<ul style="list-style-type: none">• Γρίπης	Διαταραχή της κυτταροτοξικότητας των T και NK κυττάρων
Ανεπάρκεια του άξονα IFN-γ/IL12	BCG	<ul style="list-style-type: none">• Γρίπης	Υψηλή ευαισθησία σε λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και σαλμονέλλα

Εμβολιασμοί σε άτομα του περιβάλλοντος

- Δημιουργία προστατευτικού περιβάλλον ευάλωτων ατόμων (cocooning)

Συστάσεις εμβολιασμού σε άτομα του περιβάλλοντος

- Όλα τα συνιστώμενα εμβόλια, σύμφωνα με το ΕΠΕ
 - Γρίπης (ετησίως), κοκκύτης
-
- **MMR:** δεν υπάρχουν αναφορές μετάδοσης μετά από MMR
 - **Ανεμευλογιάς/ έρπητα ζωστήρα**
 - Σπάνια η μετάδοση και μόνο εάν εμφανιστεί εξάνθημα
 - Αποφυγή στενής επαφής, εάν εμφανιστεί εξάνθημα μέχρι να εξαφανιστούν οι βλάβες
 - **Ροταϊού**
 - **άτομα με σοβαρή ΠΑΑ:** Αποφυγή επαφής με πάνες βρεφών που έλαβαν το εμβόλια για 4εβδ

Εμβολιασμοί σε άτομα του περιβάλλοντος

Γιατί είναι σημαντικό;

- **Ανεμβολίαστα άτομα περιβάλλοντος:** πιθανή πηγή μόλυνσης
- Μείωση κινδύνου ενδοοικογενειακής έκθεσης και μετάδοσης νοσημάτων

Τι μας απασχολεί

- Η χορήγηση των ζώντων εμβολίων
- πιθανότητα αποβολής και μετάδοσης του εξασθενημένου στελέχους του εμβολίου από πρόσφατα εμβολιασμένα άτομα: πιθανή πηγή μόλυνσης ατόμων με ΠΑΑ

Ταξιδιωτικά εμβόλια σε «ειδικούς» ταξιδιώτες

- Λοιμώξεις σχετιζόμενες με ταξίδια σε ενδημικές χώρες που προλαμβάνονται από εμβόλια αποτελούν:

Ζώντα:

- **Κίτρινου πυρετού** (αντένδειξη σε διαταραχές των Τ κυττάρων με $CD4 < 200$ (WHO) κατά περίπτωση στις άλλες)

Νεκρά

- **Τυφοειδούς πυρετού, χολέρας, Ιαπωνικής εγκεφαλίτιδας (υπάρχουν και ζώντα, τα οποία δεν κυκλοφορούν στην Ελλάδα)**
- εγκεφαλίτιδας από κρότωνα
- ηπατίτιδα Α και Β
- Λύσσα

Συμπεράσματα

- Οι συστάσεις εμβολιασμού καθορίζονται **από τον τύπο και τη σοβαρότητα της ΠΑΑ**
- Ανάλογα με τον τύπο της ΠΑΑ, η διαταραχή της ανοσοαπάντησης μπορεί να οδηγήσει σε **αποτυχία του εμβολιασμού** ή με τα **ζώντα εμβόλια σε νόσο**
- Ωστόσο, οι εμβολιασμοί μπορεί να είναι ασφαλείς και αποτελεσματικοί σε πολλές καταστάσεις
- Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης με γ-σφαιρίνη είναι λιγότερο πιθανό να ωφεληθούν

Συμπεράσματα

Σε άτομα με **σοβαρές ανεπάρκειες των T και B κυττάρων που λαμβάνουν θεραπεία με γ-σφαιρίνη,**

- **χορηγείται μόνο το αντιγριπικό εμβόλιο**
- **τα νεκρά εμβόλια** μπορούν να χορηγηθούν με ασφάλεια σε αυτές τις κατηγορίες ασθενών,
 - **στα πλαίσια ανοσολογικής εκτίμησης (πριν την έναρξη της γ-σφαιρίνης)**
 - **σύμφωνα με το ΕΠΕ εάν δεν λαμβάνουν γ-σφαιρίνη**
- **Τα ζώντα εμβόλια ρουτίνας,** θα πρέπει να αποφεύγονται σε σοβαρές ΠΑΑ, ειδικά των T κυττάρων
 - **Υπό προϋποθέσεις, μπορεί να χορηγηθεί MMR και εμβόλιο ανεμευλογιάς**

Συμπεράσματα

- Σε εκλεκτική ανεπάρκεια της IgA ή υποτάξεων της IgG και άλλες ήπιες αμιγείς αντισωματικές ανεπάρκειες χορηγούνται όλα τα εμβόλια σύμφωνα με το ΕΠΕ
 - Ένα παίρνουν γ-σφαιρίνη και έχει προγραμματιστεί η διακοπή της, ο εμβολιασμός πρέπει να αναβάλλεται για μετά τη διακοπή της θεραπείας
- Άτομα σε ΧΚΝ ή συγγενή ουδετεροπενία, λαμβάνουν όλα τα εμβόλια ρουτίνας, εκτός από το BCG
- Σε διαταραχές του συμπληρώματος, καμία αντένδειξη και λαμβάνεται ιδιαίτερη μέριμνα για τα εμβόλια έναντι των βακτηρίων με κάψα

Συμπεράσματα

- ο έλεγχος ανοσοαπαντήσεων μετά από εμβολιασμό συστήνεται για την εκτίμηση του βαθμού της ανοσοανεπάρκειας, του επιπέδου προστασίας και ρύθμισης των επανεμβολιασμών
- Σε όλα τα άτομα με ΠΑΑ και τα μέλη της οικογενείας, συστήνεται ο αντιγριπικός εμβολιασμός ετησίως
- Δεν χορηγείται OPV σε αδέρφια ή σε μέλη οικογένειας
- Αυτό δεν ισχύει για MMR, εμβόλιο ανεμευλογιάς και ροταϊού.
- **ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΣΥΛΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ!!!**

5^ο Συμπόσιο

Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες

Παιδιατρική Ανοσολογία

21 - 22 Απριλίου 2016



World PI Week

Test. Diagnose. Treat.

Ευχαριστώ...

Καλό Πάσχα!

	SCID	CID	Ανεπάρκεια χυμικής ανοσίας (υπό IVIG/SCIG)	Ήπιες διαταραχές B κυττάρων	Ανεπάρκεια Φαγοκυττάρων (XKN/)	Ανεπάρκεια συμπληρώματος
DTP, IPV, Hib, HBV, HAV,	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι
PCV13	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι (+PPV-23)
MCV	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι (MCV4, MenB)
γρίπης	Οικογένεια	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
BCG	Όχι	Όχι	Όχι	?	Όχι	Ναι
MMR	Όχι	Όχι	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι
ανεμευλογιά	Όχι	Όχι	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι
ροταϊού	Όχι	Όχι	Όχι	Ναι (?)	Ναι (?)	Ναι (?)

Ερωτήματα-αβεβαιότητες

- **Κλινικά οφέλη εμβολιασμών στη νοσηρότητα και θνητότητα των ΠΑΑ?**
- Η χρησιμότητα ελέγχου των αντισωματικών απαντήσεων στα εμβόλια?
- δεδομένα για τους απώτερους κινδύνους των εμβολιασμών
- **Σύνθετες περιπτώσεις** Πχ σπληνεκτομή σε ΠΑΑ, αυτοάνοσα και ΠΑΑ
- κορτιζόνη και ΠΑΑ, εξατομίκευση συστάσεων