



Εμβόλια σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια



ΝΙΚΟΛΑΣ ΕΥΓΕΝΙΟΣ
ΓΛΥΠΤΟ ΟΥΡΑΝΙΟ ΠΑΙΧΝΙΔΙ, 2015

Χ. Περδικογιάννη
Λέκτορας (εκλ. Επικ. Καθηγήτρια) Παιδιατρικής
Πανεπιστήμιο Κρήτης

**6^ο Συμπόσιο για Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες
Παιδιατρική Ανοσολογία**

27-04-2018

Εμβόλια σε παιδιά με ανοσοανεπάρκειες

ομάδα υψηλού κινδύνου

- Ετερογενής πληθυσμός
- Διαφορετική ευαισθησία σε λοιμώξεις ανάλογα με το υποκείμενο νόσημα και τον τύπο της ανοσοκαταστολής
- Πληθυσμός παιδιών με αυξανόμενα ποσοστά επιβίωσης
- Μειωμένη ανταπόκριση στα εμβόλια και μεγαλύτερη πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών

Εμβόλια στα ανοσοκατασταλμένα παιδιά

- Όλο και περισσότερες κλινικές μελέτες αποτιμούν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των εμβολίων σε ανοσοκατασταλμένα παιδιά
- Εμπειρία από εμβολιασμούς σε άτομα HIV (+)
- AAP, CDC, IDSA, Public Health UK, εθνικά εμβολιαστικά προγράμματα : ειδική αναφορά στους υψηλού κινδύνου πληθυσμούς

Immunizations against the disease: The Green Book, Public Health UK
Rubin LG, et al., Infectious Diseases Society of America (IDSA): Clinical Practice Guideline of the Vaccination of the Immunocompromised Host 2013, CID 58:30918,2014
Immunization of the immunocompromised child: The Blue Book, 4th ed., RCPCH, UK
Immunization in special clinical circumstances, The Red Book, 29th ed., AAP
Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών 2017

φάσμα της ανοσοκαταστολής

- Διαφορετικής έντασης ανοσοκαταστολή - διαφορετικοί περιορισμοί

✓ Εμβολιασμός

Αναστολή εμβολιασμού*
ή μειωμένη απάντηση

Καθόλου ή
ήπια ανοσοκαταστολή

Σοβαρή
ανοσοκαταστολή

Ασπληνία

Χαμηλές δόσεις
στεροειδών

Αυτοάνοσα
νοσήματα

Χαμηλή δόση ΧΜΘ

Ανοσοτροποποιητικά

Υψηλές δόσεις
στεροειδών

Χημειοθεραπεία

Μετά μεταμόσχευση

Πρωτοπαθείς
ανοσοανεπάρκειες

* Ζώντα εμβόλια

ζώντα εξασθενημένα εμβόλια

- Ισχυρή ανοσολογική απάντηση
MMR BCG
- Ανεπιθύμητες ενέργειες ως αποτέλεσμα πολλαπλασιασμού του ιού
Ανεμευλογιά Oral typhoid
- Σε ανοσοκατασταλμένα παιδιά: ιαιμία και οργανικές βλάβες
Έρπητα ζωστήρα (ενήλικες)
Rota
OPV

Αδρανοποιημένα εμβόλια

- Γενικά ασφαλή
- Αναμένεται μειωμένη απάντηση
- Συνήθως γίνονται σύμφωνα με το πρόγραμμα
- Σε συγκεκριμένες ομάδες ένδειξη για επιπλέον δόσεις

Εμβόλια σε ανοσοκατασταλμένα παιδιά

Ποιά εμβόλια
μπορούν να κάνουν

Ποιά εμβόλια
χρειάζεται επιπλέον να κάνουν

- Εμβολιασμός των ίδιων των παιδιών
 - Εμβόλια κατά τη διάρκεια ανοσοκατασταλτικής αγωγής (επίκτητη ανοσοανεπάρκεια)
 - ? Εμβόλια στα παιδιά με πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες
 - Προστασία πριν την έναρξη ανοσοκατασταλτικής αγωγής
 - Μετά το πέρας της ανοσοκαταστολής, συγκεκριμένο χρονικό διάστημα
 - Ανάλογα με την ευαισθησία σε παθογόνα
- Εμβολιασμός του περιβάλλοντός τους

Εμβόλια σε ανοσοκατασταλμένα παιδιά

γενικές οδηγίες

- Σε σοβαρή ανοσοκαταστολή ή αν είναι αβέβαιη η ανοσιακή επάρκεια **αντενδείκνυνται όλα τα ζώντα εμβόλια**
- ✓ Τα **αδρανοποιημένα** έχουν μικρότερη αποτελεσματικότητα, αλλά μπορούν - υπό συνθήκες - να χορηγηθούν
- Η ανοσιακή απάντηση θα εξαρτηθεί από το βαθμό της ανοσοκαταστολής τις 3 εβδομάδες που ακολουθούν τον εμβολιασμό
 - Καλύτερη απάντηση **3 μήνες - 1 χρόνο** μετά τη διακοπή οποιασδήποτε ανοσοκατασταλτικής αγωγής

Εμβόλια σε ανοσοκατασταλμένα παιδιά

γενικές οδηγίες

- **Αδρανοποιημένα**, προτιμότερο να εμβολιαστεί ένα παιδί με εμβόλιο με μικρότερη αποτελεσματικότητα παρά να μην εμβολιαστεί
 - πχ ετήσιος εμβολιασμός με το αδρανοποιημένο της γρίπης εμβολιασμός έναντι πνευμονιοκόκκου
- **Ζώντα**, εξαιρέσεις χορήγησης σε ανοσοκαταστολή, σχέση όφελους προς κίνδυνο
 - **Rota**, ασφαλές σε HIV ασθενείς σε ART
 - **MMR, Ανεμευλογιάς**, σε HIV ασθενείς με CD4>15% πιθανώς και σε σύνδρομο Di George, ανεπάρκεια συμπληρώματος, CGD

Εμβόλια σε παιδιά με πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες

- Διαταραχές T- λεμφοκυττάρων
 - SCID, complete DiGeorge
 - Partial DiGeorge, AT, WAS, Hyper IgM
 - **όχι ζώντα, ούτε αδρανοποιημένα**
 - Έχουν παρατηρηθεί
 - θανατηφόρος πολιομυελίτιδα
 - διάσπαρτη BCG νόσος
 - σοβαρή νόσηση από rota

Τα εμβόλια αυτά χορηγούνται στη ή κοντά στη γέννηση, ηλικία που πιθανώς δεν έχει διαγνωστεί ακόμη η πρωτοπαθής ανοσοανεπάρκεια

Συχνά διαγιγνώσκεται με την ευκαιρία μιας τέτοιας αντίδρασης στα εμβόλια αυτά

- **Εξαίρεση:** μη πλήρες DiGeorge $CD3 \geq 500$, $CD8 \geq 200$, φυσιολογική αντίδραση στα μιτογόνα
- ✓ **ναι στα MMR, Var, πνευμονιοκόκκου, μηνιγγιτιδοκόκκου, HiB**
- ✓ **AT: ** σύσταση για πνευμονιοκοκκικό**

Εμβόλια σε παιδιά με πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες

Διαταραχές Β-λεμφοκυττάρων

- **Μείζονες αντισωματικές ανεπάρκειες: XLA, CVID**
 - όχι ζώντα
 - όχι επαρκή δεδομένα για ανεμειλογία
 - ? ιλαράς: μπορεί να συζητηθεί
 - Η περιοδική έγχυση IVIG παρεμβαίνει στην αντισωματική απάντηση (ιλαρά, ανεμειλογία)
 - ✓ **Ναι: αδρανοποιημένο γρίπης, πνευμονιοκόκκου**
 - όχι στα υπόλοιπα αδρανοποιημένα
- **Ελάσσονες: εκλεκτική ανεπάρκεια IgA, υποτάξεων IgG**
 - ✓ γίνονται όλα, **εκτός OPV, BCG**
 - αναμένεται μειωμένη απάντηση

Έλεγχος απάντησης στα εμβόλια

Διαγνωστικό εργαλείο ανίχνευσης διαταραχών χυμικής ανοσίας

Πρωτεϊνικά αντιγόνα

- Αντι-διφθεριτικά και αντι-τετανικά αντισώματα προσδιορίζονται μετά τις τρεις πρώτες δόσεις
- Χαμηλοί ή οριακοί τίτλοι πρέπει να ερμηνεύονται με βάση το ιστορικό του εμβολιασμού
- Μια επιπλέον δόση (booster) αν βρεθεί χαμηλός τίτλος
- Προστατευτικοί τίτλοι
 - Διφθερίτιδα: 0.01-0.1 IU/ml
 - Τέτανος: >0.1 IU/ml

Έλεγχος απάντησης στα εμβόλια

Συζευγμένα εμβόλια

- Δε είναι τα πλέον κατάλληλα για την ανίχνευση απάντησης ούτε σε πολυσακχαριδικά ούτε σε πρωτεϊνικά αντιγόνα

Πολυσακχαριδικά αντιγόνα (πνευμονιοκοκκικό)

στα άνω των 2 ετών και σε ενήλικες

- Τίτλοι διαφοροποιούνται ανά ορότυπο
- Δε γνωρίζουμε το απόλυτα φυσιολογικό και το παθολογικό
- Υπάρχουν οδηγίες αξιολόγησης (2-5 ετ >50%, >6 ετών >70%)
- Έλεγχος για 14 ή 23 ορότυπους
- Ίδιο εργαστήριο, ίδια μέθοδος

Προστατευτικοί τίτλοι: IgG \geq 1.3 μ g/ml (consensus)

Διαγνωστική χρήση εμβολίων Έλεγχος απάντησης στα εμβόλια

- ❖ Χορήγηση πνευμονιοκοκκικών εμβολίων ως δοκιμασία πρόκλησης για έλεγχο απάντησης στα εμβόλια
 - Πρώτα PCV13, 8 εβδομάδες μετά PPV23
 - Μέτρηση αντισωμάτων πριν τα εμβόλια και μετά τουλάχιστον 4 εβδομάδες
- ❖ Αξιολόγηση αναλογίας τίτλων πριν και μετά τα εμβόλια
 - Όσο υψηλότερος ο τίτλος πριν, τόσο πιο απίθανο να αυξηθεί σημαντικά μετά
 - Αύξηση x2, x4 θεωρούνται φυσιολογικοί
- ❖ Σε ασθενείς IVIG(+), πολυσακχαριδικό εμβόλιο *Salmonella typhi*

Έλεγχος απάντησης στα εμβόλια

- ❖ Ανεπαρκής απάντηση σε πρωτεϊνικά και πολυσακχαριδικά αντιγόνα
 - ❖ SCID, CVID
- ❖ Ανεπαρκής απάντηση μόνο σε πολυσακχαριδικά αντιγόνα
 - ❖ Ειδικές αντισωματικές ανεπάρκειες
- ❖ Ικανοποιητική απάντηση στα εμβόλια αλλά χαμηλές ανοσοσφαιρίνες
 - ❖ Παροδική υπογαμμασφαιριναιμία των βρεφών

Εμβόλια σε παιδιά με πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες

Διαταραχές φαγοκυττάρων

- Χρόνια κοκκιωματώδης νοσος
 - Leukocyte adhesion defects
 - Ανεπάρκεια μυελοπεροξειδάσης
 - Chediak-Higashi σύνδρομο
- ✓ Όλα τα αδρανοποιημένα εμβόλια
 - **Αντενδείκνυται το BCG**
 - ✓ Τα υπόλοιπα ζώντα σε CDG
-
- σοβαρή συγγενής ουδετεροπενία
 - κυκλική ουδετεροπενία
- ✓ Όλα τα εμβόλια
-
- Διαταραχές της φυσικής ανοσίας (INF- γ /IL-12)
- ✓ Όλα τα αδρανοποιημένα
 - **Αντενδείκνυνται τα ζώντα**

Εμβόλια σε παιδιά με πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες

Ανεπάρκεια συμπληρώματος (κλασσική οδός, MBL deficiency)

- Εμβολιάζονται κανονικά με όλα τα εμβόλια
- Ειδικά για τον πνευμονιόκοκκο
- ✓ Επιπλέον δόσεις PCV13

2-5 ετών ▪ 1-2 δόσεις ανάλογα με τις δόσεις που έχουν λάβει πριν τα 2 έτη

6 και άνω ▪ 1 δόση PCV13, αν δεν έχουν έως τότε εμβολιαστεί

- Σε όλα τα παιδιά > 2 ετών, επιπλέον του PCV13 μια δόση PPSV-23

2 μήνες μετά το PCV13, και ?2^η δόση 5 χρόνια μετά

*Rubin LG, et al. 2013 IDSA Clinical Practice guidelines, CID 58:30918, 2014
Fletcher MA, et al. Expert Rev Vaccines, 14: 975-1030, 2015*

Εμβόλια σε παιδιά με πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες

Ανεπάρκεια συμπληρώματος (κλασσική οδός, MBL deficiency, προπερδίνης, D,H)

- **Ειδικά για τον μηνιγγιτιδόκοκκο: επιπλέον δόσεις, άλλο εμβόλιο**
 - x 5000-10000 αύξηση κινδύνου, ανεπάρκεια C5-C9
 - 40-50% υποτροπιάζουσες μηνιγγιτιδοκοκκικές λοιμώξεις
- Εμβολιασμός με **MCV4**, Εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών από την ηλικία των 2 μηνών (2-4-12 μην)
- Αν έχει γίνει ήδη 1 δόση MCC 12 μην επιπλέον 2 δόσεις **MCV4**, μεσοδιάστημα 2 μηνών

- Τα ίδια και σε επίκτητη ανεπάρκεια συμπληρώματος από Eculizumab

*Rubin LG, et al. 2013 IDSA Clinical Practice guidelines
Pinto MV, et al. J Infect 2016
Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών 2017*

Εμβόλια σε παιδιά με πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες

Ανεπάρκεια συμπληρώματος (κλασσική οδός, MBL deficiency προπερδίνης, D,H)

Επιπλέον

Εμβολιασμός με MenB - 4C

< 6 μην: 2,4,6 μην, αναμν 12-23 μην

6-11 μην: 2 δόσεις (2 μην), αναμν 2^α γενέθλια

12-23 μην: 2 δόσεις (2 μην), αναμν 12-23 μην μετά τη 2^η

Πίνακας 1. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Παιδιών και Εφήβων, 2017*

Εμβόλιο ▼	Ηλικία ►	Γέννηση	1 μηνός	2 μηνών	4 μηνών	6 μηνών	12 μηνών	15 μηνών	18 μηνών	19-23 μηνών	2-3 ετών	4-6 ετών	7-10 ετών	11-12 ετών	13-15 ετών	16-18 ετών
Μηγγιτιδόκοκκου οροσμάδων A,C,W135,Y συζευγμένο (Men ACWY) ⁷				Men ACWY	Men ACWY					MenACWY 1 δόση			MenACWY 1 δόση		MenACWY 1 δόση	
Μηγγιτιδόκοκκου οροσμάδας B πρωτεϊνικό (MenB-4C) ⁸				Σε ομάδες αυξημένου κινδύνου												

Εμβόλια σε παιδιά με ασπληνία

Επιπλέον δόσεις

- Όπως και στα παιδιά με ανεπάρκεια συμπληρώματος

+

HiB

- ✓ **1 δόση** σε όλα τα ανεμβολίαστα παιδιά > 5 ετών

Εμβόλια σε παιδιά με ασπληνία

- Σε προγραμματισμένη σπληνεκτομή, τα εμβόλια έως και 2 εβδομάδες πριν
- Όλες οι συνιστώμενες δόσεις PCV13 πρέπει να χορηγούνται πριν το PPV23
 - PCV13+PPV23 ευρύτερη κάλυψη οροτύπων πνευμονιοκόκκου
 - ?? όφελος από το PPV23
 - Απουσία τυχαιοποιημένων μελετών...αλλά εξακολουθεί να θεωρείται επιβεβλημένο
 - Μειωμένη αντισωματική απάντηση σε κάποιους οροτύπους αν δίδεται σε επαναλαμβανόμενες δόσεις
 - Η χορήγηση PPV23 επηρεάζει αρνητικά την ανοσολογική μνήμη
 - Η σειρά PCV13-PPV23 επάγει καλύτερη αντισωματική απάντηση και ανοσολογική μνήμη για τους 13 οροτύπους του PCV
 - Μεσοδιάστημα: 2 μήνες

Pinto et al. J Infect 2016

Papadatou et al. Clin Vacc Immunology 2016

Fletcher M, et al. Exper Rev Vaccines 2015

Εμβόλια σε ανοσοκατασταλμένα παιδιά

σοβαρή επίκτητη ανοσοκαταστολή

- Λευχαιμία, λέμφωμα, συμπαγείς όγκοι
- Ειδικά αυτά που λαμβάνουν ΧΜΘ με
 - Αλκυλιούντες παράγοντες
 - Αντιμεταβολίτες
- Ακτινοθεραπεία
- Υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών
- Μετά από μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

Εμβόλια σε παιδιά με αιματολογικά νοσήματα- συμπαγείς όγκους

- Λευχαιμία, λέμφωμα, συμπαγείς όγκοι
- ΧΜΘ
- Ακτινοθεραπεία

Αναστολή εμβολιασμού μέχρι τουλάχιστον 6 (12) μήνες από τη διακοπή της θεραπείας

- Κατά τη διάρκεια της λιγότερο επιθετικής ΧΜΘ:
- ✓ Αδρανοποιημένα εμβόλια πνευμονιόκοκκου, ηπατίτιδας Β - ?αποτελεσματικότητα
 - υπό τον όρο να έχουν λεμφοκύτταρα > 1000/μl
 - και με ανάγκη επανεμβολιασμού 3 μήνες μετά το τέλος θεραπείας
- Εμβόλιο γρίπης κάθε χρόνο

Υπάρχει ανάγκη επανεμβολιασμού;

Η ανοσία που έχει αποκτηθεί από νόσο
ή προηγούμενο εμβολιασμό
δε χάνεται μετά από ανοσοκατασταλτική θεραπεία

Εξαίρεση: μετά από μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων

Εμβόλια μετά από μεταμόσχευση

- Μετά από μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΚ)
 - Τα περισσότερα παιδιά αποκτούν την ανοσία του δότη
 - Ο δότης πρέπει να είναι εμβολιασμένος > 4μην πριν τη ΜΑΚ (ζώντα)
 - Οι τίτλοι αντισωμάτων για αίτια που περιλαμβάνονται στα εμβόλια πέφτουν 1-4 χρόνια μετά από ΜΑΚ
 - Ευαισθησία σε λοιμώξεις, πχ πνευμονιόκοκκο

Επανεμβολιασμός 6-12 μήνες μετά ΜΜΟ, μετά τη διακοπή της ανοσοκατασταλτικής αγωγής και με προϋπόθεση να μην εμφανίζουν GVHD*

Αδρανοποιημένο γρίπης 6 μήνες μετά και κάθε χρόνο

Άλλα αδρανοποιημένα (DTaP, IPV, ηπατ Β, HiB, PCV, PPSV, MenC)

6- 12 μήνες μετά

Ζώντα

24 μήνες μετά

Εμβόλια σε παιδιά με HIV

- Κίνδυνος σοβαρότατων επιπλοκών από ιλαρά και ανεμευλογία
- ✓ **Ενδείκνυνται MMR και ανεμευλογιάς**
- Άλλα ζώντα αντενδείκνυνται

Εμβόλια μπορεί να χορηγηθούν όταν ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός με ικανοποιητικό αριθμό CD4 T cells $\geq 15\%$ (1-14 ετ) ή $>200/\mu\text{l}$ (>14 ετ)

- Αντιστρόφως ανάλογη σχέση της απάντησης σε εμβόλιο και του ιικού φορτίου
- **2 δόσεις MMR**, 4 εβδ, **2 δόσεις Var**, 3 μήνες
- Όχι το τετραδύναμο MMR-V
- ✓ Αδρανοποιημένα, **ναι** : DTaP, IPV, HepB, HepA, PCV13, Hib, MCC, MCV4, HPV

Εμβόλια σε παιδιά υπό θεραπεία με κορτικοστεροειδή

- Υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών
 - Δόση 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου
20 mg συνολική ημερήσια δόση
 - Διάρκεια 2 εβδομάδες ή περισσότερο

Αναβολή εμβολιασμού με ζώντα για 1-3 μήνες από τη διακοπή της θεραπείας
3 μήνες μετά η αποκατάσταση της ανοσολογικής απάντησης

- **Δεν ισχύει** για τοπικά, εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, μικρής διάρκειας θεραπεία, παρήμερα σχήματα, σχήματα συντήρησης, δόσεις υποκατάστασης

παιδιά με αυτοάνοσα νοσήματα ανοσοκατασταλτικά & βιολογικοί παράγοντες

Μεθοτρεξάτη >15 mg/m²/εβδ
Κυκλοσπορίνη >2.5 mg/kg/ημ
Αζαθειοπρίνη > 1-3 mg/kg/ημ
Κυκλοφωσφαμίδη > 0.5-2 mg/kg/ημ
6-μερκαπτοπουρίνη > 1.5 mg/kg/ημ

Infliximab (anti-TNF)
Rituximab (anti-CD20)
Abatacept (anti-T cell activation)
Tocilizumab (anti IL 6)

σοβαρή ανοσοκαταστολή

οποιαδήποτε δόση

- ✓ Αδρανοποιημένα
- ✓ πνευμονιόκοκκος και γρίπη
- ✓ Ειδικά για το rituximab
- ✓ Εμβολιασμός με 2 δόσεις PCV \geq 1 μήνα πριν

Ζώντα

3 - 6 μήνες μετά τη διακοπή

Εμβόλια πριν την έναρξη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας

- Έλεγχος κατάστασης εμβολιασμού και συμπλήρωση απαραίτητων εμβολίων, αν το επιτρέπει ο χρόνος
- Πότε να εμβολιαστεί το παιδί που πρόκειται να ξεκινήσει ανοσοκατασταλτική θεραπεία;
 - Ζώντα εμβόλια ≥ 4 εβδ πριν
 - Αδρανοποιημένα ≥ 2 εβδ πριν

Εμβολιασμός στο περιβάλλον ανοσοκατασταλμένων παιδιών

Ζώντα

- MMR, ανεμευλογιάς και Rota **πρέπει να γίνονται**
 - Κίνδυνος μετάδοσης ιού σπάνιος, για MMR δεν έχει αναφερθεί
 - Προσοχή σε εξάνθημα ανεμευλογιάς μετά από εμβολιασμό Var, Zos
 - Ακόμα και σε κατά λάθος επαφή ο κίνδυνος νόσου είναι μικρός
 - Με Rota αποφυγή επαφής με κόπρανα, καλή υγιεινή για 4 εβδ μετά
- OPV, BCG **πρέπει να αποφεύγονται**
 - Κίνδυνος μετάδοσης στο περιβάλλον
 - Επιλογή IPV (το μόνο διαθέσιμο στην Ελλάδα)

Αδρανοποιημένα

- **Όλα**, αντιγριπικό κάθε χρόνο σε όλα τα μέλη του περιβάλλοντος > 6 μηνών

Συμπεράσματα

- Καλά καθορισμένες ενδείξεις στα εμβολιαστικά προγράμματα
- Αντένδειξη τα ζώντα για χρονικό διάστημα ανάλογο με τον τύπο και το βαθμό της ανοσοκαταστολής
- Τα αδρανοποιημένα μπορούν να χορηγηθούν αναμένοντας μειωμένη απάντηση
- Συστήνεται η χορήγηση εμβολίου γρίπης και πνευμονιοκόκκου
- Επιπλέον δόσεις, άλλα εμβόλια και αύξηση των ηλικιακών ορίων για τα εμβόλια μηνιγγιτιδοκόκκου, πνευμονιοκόκκου και αιμόφιλου, όπου υπάρχει ευπάθεια
- Εμβολιασμός του περιβάλλοντος

32



Σας ευχαριστώ!