

Αλλαγή σχήματος εμβολιασμού με συζευγμένο εμβόλιο πνευμονιόκοκκου (PCV) στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών–2019

Η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών (ΕΕΕ) αποφάσισε τη μείωση των δόσεων του βασικού εμβολιασμού με συζευγμένο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (PCV) από 3 σε 2 δόσεις και τη μετάβαση σε σχήμα εμβολιασμού 2+1, δηλαδή 2 δόσεις στο πρώτο εξάμηνο της ζωής (πρωτογενής σειρά) συν 1 δόση στους 12 μήνες (αναμνηστική δόση). Έτσι, για τα παιδιά 2-6 μηνών συνιστάται 1^η δόση στο υς 2 μήνες, 2^η δόση στους 4 μήνες και αναμνηστική δόση στους 12 μήνες.

Ο τίτλος των αντισωμάτων που επιτυγχάνεται μετά τις πρώτες 2 δόσεις του βασικού εμβολιασμού κατεξοχήν καλύπτει το πρώτο 12μηνο της ζωής. Στο σχήμα 2+1 (αλλά και στο σχήμα 3+1) η αναμνηστική δόση έχει εξαιρετική βαρύτητα. Θα πρέπει με κάθε επιμέλεια να χορηγείται εγκαίρως, στην ηλικία των 12 μηνών, χωρίς καθυστέρηση, διότι με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων σε επιθυμητά προστατευτικά επίπεδα για το επόμενο διάστημα.

Το σχήμα 2+1 περιλαμβάνεται στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος και των 2 εμβολίων PCV (PCV13, PCV10) και αναφέρεται ως εναλλακτικό του σχήματος 3+1 όταν ο εμβολιασμός πραγματοποιείται στα πλαίσια ενός τακτικού, χωρίς αποκλίσεις ή καθυστερήσεις, εμβολιαστικού προγράμματος.^{1,2} Το σχήμα 2+1 είναι αυτό που εφαρμόζεται πλέον στις ευρωπαϊκές χώρες³ και συνδέεται με σημαντική μείωση της πνευμονιοκοκκικής νόσου διεθνώς.⁴⁻⁷ Είναι χαρακτηριστικό ότι από τις 29 ευρωπαϊκές χώρες που περιλαμβάνουν το εμβόλιο PCV στο εθνικό τους πρόγραμμα εμβολιασμών, όλες πλην μίας εφαρμόζουν το σχήμα 2+1.³

Το σχήμα 2+1 είναι ευκολότερο σε εφαρμογή και μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη αποδοχή της σύστασης για εμβολιασμό και αύξηση του ποσοστού συμμόρφωσης. Η τροποποίηση του εμβολιαστικού σχήματος θα πρέπει να ληφθεί υπόψη από όλους τους διαμορφωτές της κοινής γνώμης ως μια αφορμή για ενημέρωση ότι η βέλτιστη προστασία επιτυγχάνεται όταν εμβολιάζονται ει δυνατόν όλα τα παιδιά με όλες τις συνιστώμενες δόσεις και στη συνιστώμενη ηλικία.

Σημειώνονται τα ακόλουθα:

- Για την έγκαιρη αναγνώριση ενδεχόμενης αύξησης της νοσηρότητας από πνευμονιοκοκκική νόσο (συμπεριλαμβανομένων περιστατικών πνευμονιοκοκκικής νόσου από ορότυπους των PCVs) 8, 9, πρέπει να γίνεται συνεχής οροτυπική επιτήρηση των επιδημιολογικών δεδομένων της χώρας και πιθανών περιπτώσεων λοιμώξεων που θα ανακλύψουν παρά τον εμβολιασμό (breakthrough infections).
- Τόσο σε μελέτες ανοσογονικότητας όσο και σε μελέτες φορίας για τα PCVs, έχει καταγραφεί υπεροχή της αρχικής σειράς των 3 έναντι των 2 δόσεων. Τα ποσοστά των βρεφών που επιτυγχάνουν το όριο των 0,35 μg/ml μετά την αρχική σειρά των 3

έναντι των 2 δόσεων είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερα για τους περισσότερους οροτύπους. Οι διαφορές αυτές όμως αμβλύνονται μετά την έγκαιρη χορήγηση της αναμνηστικής δόσης στο τέλος του πρώτου έτους της ζωής.^{10,11} Σε πρόσφατη μελέτη από την Αυστραλία, όταν μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις αντισωμάτων στην ηλικία των 13 μηνών, δηλαδή 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση του βασικού εμβολιασμού με 3 δόσεις PCV13 και χωρίς να έχει δοθεί αναμνηστική δόση, διαπιστώθηκε ότι τα ποσοστά οροπροστασίας ήταν <90% για τους περισσότερους οροτύπους. Τα παραπάνω ευρήματα υπογραμμίζουν την ανάγκη για έγκαιρη χορήγηση της αναμνηστικής δόσης στην ηλικία των 12 μηνών, ώστε με τη δόση αυτή να επιτευχθούν τίτλοι αντισωμάτων σε επίπεδα που (1) να διασφαλίζουν την επιθυμητή προστασία από την ηλικία των 12 μηνών και μετά και (2) να διατηρούνται σε προστατευτικά επίπεδα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.¹²

- Υπάρχουν ενδείξεις ότι το κατώφλι της ανοσογονικότητας για προστασία από τους 6 πρόσθετους οροτύπους του PCV13 είναι υψηλότερο από το 0,35 μg/ml που απαιτείται για τους οροτύπους του αρχικού PCV7 – χαρακτηριστικό παράδειγμα ο ορότυπος 19A.¹³ Από το Ηνωμένο Βασίλειο έχουμε και στοιχεία βάσει των οποίων η αποτυχία του PCV13 από ορότυπο 19A σε παιδιά ήδη εμβολιασμένα με 2 δόσεις παρατηρείται κυρίως στην ηλικιακή ομάδα των 6-12 μηνών και περισσότερο στο τελευταίο τρίμηνο πριν από την αναμνηστική δόση. Αυτό –παρότι βρέθηκε ότι συμβαίνει σπάνια (<1/100.000 ανθρωπο-έτη) και τα περισσότερα παιδιά που αφορούσε εμφάνισαν λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού με χαρακτηριστικά διεισδυτικής νόσου και είχαν καλή έκβαση– αποτελεί ένδειξη ότι μετά την αρχική σειρά των 2 δόσεων παρατηρείται μερική εξασθένηση της ανοσίας.^{13,14} Το γεγονός ότι ο 19A εξακολουθεί να απασχολεί την επιδημιολογία της πνευμονιοκοκκικής νόσου στις Ευρωπαϊκές χώρες, συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας¹⁵ και πρόσφατα της Γαλλίας¹⁶, είναι ένας ακόμα λόγος να υπογραμμισθεί ότι η εφαρμογή του σχήματος 2+1, συνδέεται με την ανάγκη για έγκαιρη χορήγηση της αναμνηστικής δόσης και αυστηρή συμμόρφωση με το πρόγραμμα εμβολιασμού.

Βιβλιογραφικές παραπομπές

1. Prevenar 13 SmPC, February 2019.
2. Synflorix SmPC, November 2018.
3. ECDC. Vaccine Scheduler. Pneumococcal disease. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=25&SelectedCountryIdByDisease=-1> Accessed March 2019.
4. Ladhani SN, et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:441-451.
5. Rinta-Kokko H, et al. Long-term impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease among children in Finland. *Vaccine.* 2018;36:1934-1940.
6. Ouldali N, et al. Long-term association of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation with rates of community-acquired pneumonia in children. *JAMA Pediatr.* 2019 Feb 4. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.5273.

7. Ben-Shimol S, et al. Near-elimination of otitis media caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) serotypes in southern Israel shortly after sequential introduction of 7-valent/13-valent PCV. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1724-1732.
8. Stoecker C, et al. Cost-effectiveness of using 2 vs 3 primary doses of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2013;132:e324-32.
9. Epidemiologisches Bulletin 7 September 2015/Nr. 36. Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am RKI. Wissenschaftliche Begründung zur Änderung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Säuglinge.
10. Scott P, et al. Comparing pneumococcal conjugate vaccine schedules based on 3 and 2 primary doses: systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2011;29:9711-9721.
11. Spijkerman J, et al. Immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered according to 4 different primary immunization schedules in infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:930-7.
12. Zimmermann P, et al. Persistence of pneumococcal antibodies after primary immunisation with a polysaccharide-protein conjugate vaccine. *Arch Dis Child*. 2019 Feb 22. pii: archdischild-2018-316254.
13. Andrews NJ, et al. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:839-846.
14. Oligbu G, et al. Characteristics and serotype distribution of childhood cases of invasive pneumococcal disease following pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales, 2006-2014. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1191-1198.
15. Koutouzis EI, et al. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A isolates from children in the pre and post conjugate vaccine era. Single center experience 1986-2015. *Vaccine*. 2018;36:5245-5250.
16. Levy et al. Changes in invasive pneumococcal disease spectrum after 13 valent pneumococcal conjugate vaccine implementation. *Clin Infect Dis*. 2019. doi: 10.1093/cid/ciz221