



HELLENIC REPUBLIC

National and Kapodistrian University of Athens

EST. 1837

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΝΟΣΙΑΚΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ ΚΙΡΡΩΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΤΟΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΑΝΕΜΕΥΛΟΓΙΑΣ-ΕΡΠΗΤΑ ΖΩΣΤΗΡΑ ΜΕ ΕΜΒΟΛΙΟ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΤΗΝ ΑΝΑΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΓΛΥΚΟΠΡΩΤΕΪΝΗ ΤΟΥ ΙΟΥ

Κακλαμάνος Αιμίλιος¹, Πάλλα Παναγιώτα¹, Πουλιάκης Αβραάμ², Χελιώτη Σοφία¹, Χριστοδούλου Γιώργος¹, Μπεμπλιδάκης Θρασύβουλος³, Θεοχαρίδου Χριστίνα¹, Κουτσομπίνα Μαρία-Λουκία¹, Ανδρουτσάκος Θεόδωρος¹

1.Κλινική και Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ. 2. Β' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν». 3. Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό».

ABSTRACT

Οι ασθενείς με κίρρωση χαρακτηρίζονται από σημαντική δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος που οδηγεί σε διαταραχή της απάντησης στον εμβολιασμό έναντι των περισσότερων ιών.

26 ασθενείς με ηπατική κίρρωση και 26 ασθενείς μάρτυρες με ηπατική νόσο πρώιμου σταδίου εμβολιάστηκαν έναντι του έρπητα ζωστήρα με το Shingrix (GlaxoSmithKline Biologicals) το οποίο περιέχει την ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη E του ιού. Οι ασθενείς έλαβαν 2 δόσεις σύμφωνα με το προτεινόμενο σχήμα και ελήφθησαν επίπεδα αντισωμάτων προ του εμβολιασμού, αλλά και ένα μήνα μετά την κάθε δόση.

Όλοι οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν επαρκώς στον εμβολιασμό με το Shingrix, αυξάνοντας σημαντικά τα επίπεδα των αντισωμάτων έναντι του VZV μεταξύ 1ης και 3ης αιμοληψίας.

Οι ασθενείς με κίρρωση παρουσίασαν μικρότερο ποσοστό αύξησης των αντισωμάτων (122% έναντι 275%, p=0.0441) μεταξύ 1ης και 3ης αιμοληψίας. Παράλληλα η λήψη ανοσοκατασταλτικών (β=-1502, p=0.0001) και η ηλικία (β=-18.6, p=0.0184), επηρέασαν αρνητικά την αντισωματική απόκριση των ασθενών. Δεν υπήρξε διαφορά στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των 2 ομάδων σύγκρισης.

Ο εμβολιασμός κίρρωτικών ασθενών με το εμβόλιο Shingrix έναντι του VZV φαίνεται πως οδηγεί σε ικανή αντισωματική απόκριση, η οποία επηρεάζεται αρνητικά από την ηλικία και τη λήψη ανοσοκατασταλτικών. Επιπρόσθετα, δε φαίνεται να σχετίζεται με την εμφάνιση περισσότερων ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Παρόλ'αυτά το ποσοστό αύξησης του τίτλου των αντισωμάτων μοιάζει να υπολείπεται στους ασθενείς με κίρρωση, θέτοντας ερωτήματα για τη μακροχρόνια ανταπόκριση τους.

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

ΑΙΜΙΛΙΟΣ ΚΑΚΚΛΑΜΑΝΟΣ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ
Email: emilioskaklamanos@hotmail.com
Phone: 2107462513

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Οι ασθενείς με κίρρωση χαρακτηρίζονται από σημαντική δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος που οδηγεί σε διαταραχή της απάντησης στον εμβολιασμό έναντι των περισσότερων ιών.

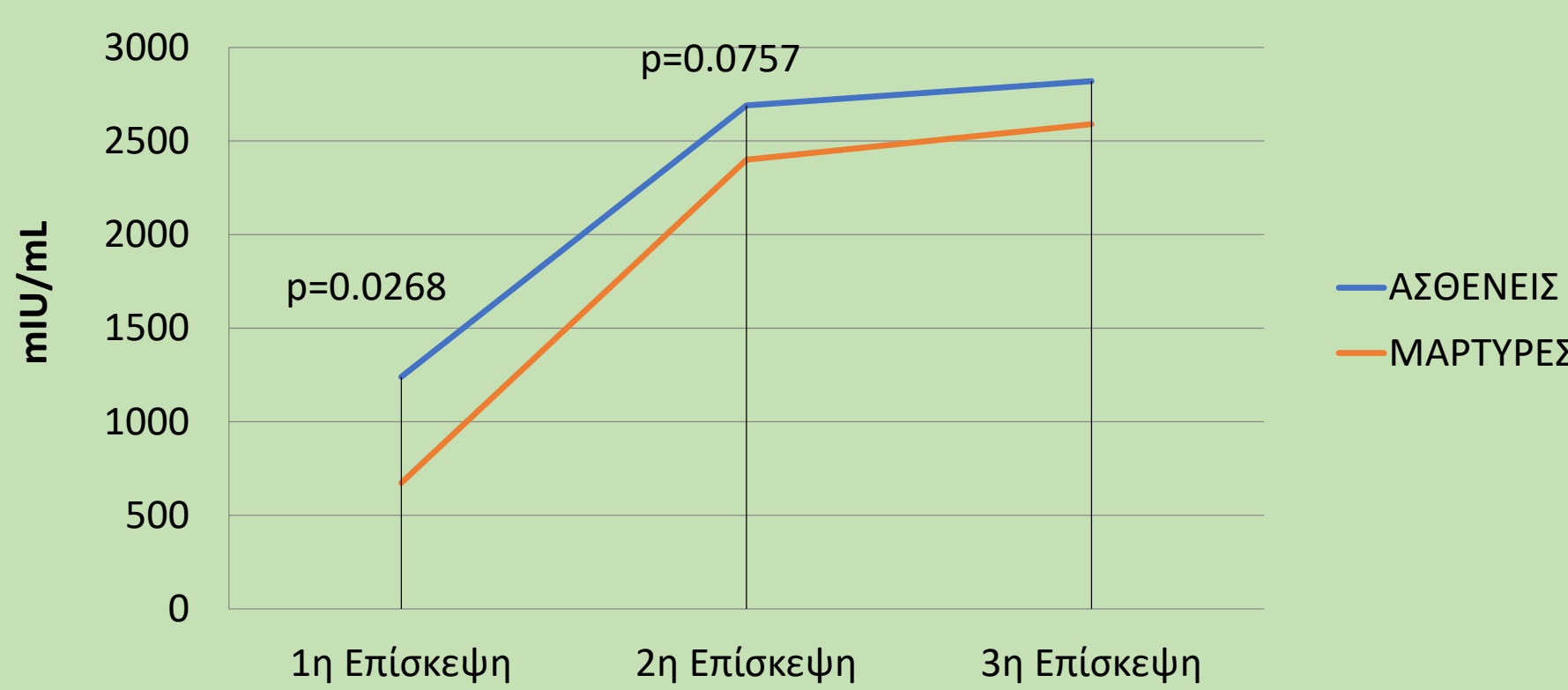
- Για την πρόληψη της εμφάνισης έρπητα ζωστήρα σε άτομα με παρελθούσα λοίμωξη από VZV, κυκλοφορούν 2 εμβόλια: Το Zostavax (Merck), το οποίο περιέχει ζώντα εξασθενημένο ιό, και αντενδείκνυται σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή και το Shingrix (GlaxoSmithKline Biologicals) το οποίο περιέχει την ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη E του ιού, και θεωρείται ασφαλές για ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.

- Πληροφορίες για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Shingrix σε ασθενείς με κίρρωση δεν υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία.

ΣΚΟΠΟΙ

- Αξιολόγηση των αποτελεσμάτων του εμβολιασμού κίρρωτικών ασθενών με το Shingrix
- Εντοπισμός παραγόντων που επηρεάζουν την απόκριση αυτή.
- Καταγραφή ανεπιθύμητων συμβαμάτων.

Τίτλος αντισωμάτων έναντι του VZV (mIU/mL)



Γράφημα 1. Σύγκριση των επιπέδων αντισωμάτων IgG έναντι του VZV μεταξύ ασθενών και μαρτύρων.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Κατά την παρούσα μελέτη παρατήρησης έγινε προοπτική συλλογή στοιχείων 26 ασθενών με ηπατική κίρρωση και 26 ασθενών-μαρτύρων με ηπατική νόσο πρώιμου σταδίου από 13/2/2024 έως 16/12/2024.

- Καταγράφηκαν: δημογραφικά χαρακτηριστικά, αιτιολογία της κίρρωσης, συννοσηρότητες, φαρμακευτική αγωγή και η εμφάνιση έρπητα-ζωστήρα στο παρελθόν.
- Πραγματοποιήθηκε μέτρηση των επιπέδων IgG Abs έναντι του VZV με τη χρήση του kit LIAISON VZV IgG HT

Μετά την πρώτη επίσκεψη του ασθενούς πραγματοποιήθηκε η 1η δόση του Shingrix, ενώ δύο μήνες αργότερα πραγματοποιήθηκε η 2η δόση. Οι ασθενείς εκτιμήθηκαν και υπεβλήθησαν σε αιμοληψία τόσο κατά την αρχική επίσκεψη, όσο και 1 μήνα μετά από κάθε δόση του Shingrix.

- Σε κάθε επίσκεψη αξιολογήθηκε η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από τον εμβολιασμό.
- Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε στη γλώσσα προγραμματισμού R, εξήχθησαν μέτρα θέσης, διασποράς, συχνότητα εμφάνισης και το αντίστοιχο ποσοστό.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- Όλοι οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν επαρκώς στον εμβολιασμό με το Shingrix, αυξάνοντας σημαντικά τα επίπεδα των αντισωμάτων έναντι του VZV μεταξύ 1ης και 3ης αιμοληψίας (Median: από 905 σε 2687mIU/mL, p<0.0001).
- Οι κίρρωτικοί παρουσίασαν υψηλότερους τίτλους αντισωμάτων (1240 vs. 673, p=0.0268) στην πρώτη επίσκεψη, και οριακά αυξημένους στη δεύτερη (2690 vs. 2400, p=0.0757).
- Οι μάρτυρες παρουσίασαν μεγαλύτερο ποσοστό αύξησης των αντισωμάτων (275% έναντι 122%, p=0.0441) μεταξύ 1ης και 3ης αιμοληψίας.
- Η λήψη ανοσοκατασταλτικών (β=-1502, p=0.0001) και η ηλικία (β=-18.6, p=0.0184), επηρέασαν αρνητικά την αντισωματική απόκριση των ασθενών.
- Δεν υπήρξε διαφορά στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των 2 ομάδων σύγκρισης είτε στην 1η δόση (4 και 3 περιστατικά, p>0.999) είτε στη 2η (5 και 3 περιστατικά p=0.702). Όπως αναμενόταν, πληθώρα βιοχημικών χαρακτηριστικών (κυρίως σχετιζόμενα με την ηπατική λειτουργία) διέφεραν ανάμεσα στις δύο ομάδες.

	Ασθενείς (N=26)	Μάρτυρες (N=26)	P-value
ΦΥΛΟ			
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	8 (30.8%)	12 (46.2%)	0.392 x2
ΑΝΔΡΕΣ	18 (69.2%)	14 (53.8%)	
ΗΛΙΚΙΑ			
Μέσος Όρος (Σταθερά Απόκλιση)	63.7 (12.7)	62.6 (10.0)	0.727 tt
Διάμεσος [Ελάχιστη, Μέγιστη]	62.5 [38.0, 89.0]	63.5 [38.0, 79.0]	
ΑΛΚΟΟΛ			
ΠΡΩΗΝ	2 (7.7%)	1 (3.8%)	0.121 fx
ΟΧΙ	17 (65.4%)	23 (88.5%)	
ΝΑΙ	7 (26.9%)	2 (7.7%)	
ΚΑΠΝΙΣΜΑ			
ΟΧΙ	15 (57.7%)	23 (88.5%)	0.0286 x2
ΝΑΙ	11 (42.3%)	3 (11.5%)	
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ			
ΟΧΙ	18 (69.2%)	24 (92.3%)	0.0785 x2
ΝΑΙ	8 (30.8%)	2 (7.7%)	
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ			
ΟΧΙ	25 (96.2%)	24 (92.3%)	1 fx
ΝΑΙ	1 (3.8%)	2 (7.7%)	
ΣΤΕΡΕΙΔΗ			
ΟΧΙ	25 (96.2%)	24 (92.3%)	1 fx
ΝΑΙ	1 (3.8%)	2 (7.7%)	
ΜΟΦΕΤΙΛΙΚΗ ΜΥΚΟΦΑΙΝΟΛΑΤΗ			
ΟΧΙ	26 (100%)	25 (96.2%)	1 fx
ΝΑΙ	0 (0%)	1 (3.8%)	
ΕΡΠΗΤΑΣ ΖΩΣΤΗΡΑΣ ΣΤΟ ΠΑΡΕΛΘΟΝ			
ΟΧΙ	26 (100%)	23 (88.5%)	0.235 fx
ΝΑΙ	0 (0%)	3 (11.5%)	
ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ 1^{ης} ΔΟΣΗΣ (Ναι/ Όχι)			
ΟΧΙ	20 (76.9%)	19 (73.1%)	1 fx
ΝΑΙ	4 (15.4%)	3 (11.5%)	
ΑΓΝΟΣΤΟ	2 (7.7%)	4 (15.4%)	
ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ 2^{ης} ΔΟΣΗΣ (Ναι/ Όχι)			
ΟΧΙ	19 (73.1%)	19 (73.1%)	0.702 fx
ΝΑΙ	5 (19.2%)	3 (11.5%)	
ΑΓΝΟΣΤΟ	2 (7.7%)	4 (15.4%)	

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των υπό μελέτη ομάδων και σύγκριση ανεπιθύμητων ενεργειών του Shingrix.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΤΙΜΕΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗΣ	p-value και αριθμός περιστατικών
ΟΜΑΔΑ	Ασθενείς: 122% (-26-654), Μάρτυρες: 275% (-9.9-1517)	p=0.0441 , N=52
ΦΥΛΟ	Γυναίκες: 2687 (668-3814), Άνδρες: 2731 (1255-4000)	p=0.749, N= 52
ΗΛΙΚΙΑ	rs = -0.28	p=0.0472 , N= 52
ΑΛΚΟΟΛ	Πρώην: 2542 (2483-2985), Όχι: 2687 (668-4000), Ναι: 2934 (2008-3814)	p=0.934, N= 52
ΚΑΠΝΙΣΜΑ	Όχι: 2576 (668-4000), Ναι: 2954 (2008-3814)	p=0.509, N= 52
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	Όχι: 2601 (668-4000), Ναι: 2848 (2247-3815)	p=0.676, N= 52
MELD-Na	rs = 0.0028	p=0.989, N= 26
ΑΣΚΗΤΗΣ	Όχι: 2817 (1127-3815), Ναι: 2762 (1593-3814),	p=0.959, N= 26
ΗΠΑΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ	Όχι: 2761 (1127-3815), Ναι: 3216 (1593-3814),	p=0.495, N= 26
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ	Όχι: 2813 (1255-4000), Ναι: 1127 (668-2420)	p=0.0127 , N= 52
ΣΤΕΡΕΙΔΗ	Όχι: 2813 (1255-4000), Ναι: 1127 (668-2420)	p=0.0127 , N= 52
ΜΟΦΕΤΙΛΙΚΗ ΜΥΚΟΦΑΙΝΟΛΑΤΗ	Όχι: 2761 (668-4000), Ναι: 2420 (2420-2420)	p=0.368, N= 52
ΕΡΠΗΤΑΣ ΖΩΣΤΗΡΑΣ ΣΤΟ ΠΑΡΕΛΘΟΝ	Όχι: 2813 (1127-4000), Ναι: 2247 (668-2613)	p=0.103, N= 52

Πίνακας 2. Πολυμεταβλητή ανάλυση των παραγόντων που επηρεάζουν την αντισωματική απόκριση

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Ο εμβολιασμός κίρρωτικών ασθενών με το εμβόλιο Shingrix έναντι του VZV οδηγεί σε ικανή αντισωματική απόκριση, η οποία επηρεάζεται αρνητικά από την ηλικία και τη λήψη ανοσοκατασταλτικών.
- Δε φαίνεται να σχετίζεται με την εμφάνιση περισσότερων ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.
- Το ποσοστό αύξησης του τίτλου των αντισωμάτων μοιάζει να υπολείπεται στους ασθενείς με κίρρωση, θέτοντας ερωτήματα για τη μακροχρόνια ανταπόκριση τους.