

لقاحات داء الكلب

مذكرة توضح موقف منظمة الصحة العالمية¹

تتولى منظمة الصحة العالمية، بموجب التفويض المخول إليها، والمتمثل في تقديم إرشادات للدول الأعضاء حول مسائل السياسة الصحية، إصدار سلسلة من المذكرات الإعلامية التي يتم تحديثها بانتظام، حول اللقاحات وتوليفات اللقاحات المضادة للأمراض التي تؤثر في الصحة العمومية على الصعيد الدولي. وتُعدّ هذه المذكرات في المقام الأول باستخدام اللقاحات في برامج التمنيع الواسعة النطاق، وتوجز لمعلومات الأساسية المتعلقة بالأمراض واللقاحات ذات الصلة، وتُخلص إلى موقف المنظمة الراهن من استخدام هذه اللقاحات على النطاق العالمي. وقد عهّدت المنظمة إلى عدد من الخبراء من داخلها وخارجها بمراجعة هذه المذكرات الإعلامية، كما قامت منذ نيسان/ أبريل 2006 المجموعة الاستشارية الاستراتيجية

¹ تحل محل ورقة موقف منظمة الصحة العالمية عن لقاحات داء الكلب السابق نشرها في السجل الوبائي الأسبوعي (انظر رقم 14, 2002، صفحة 109-120).

للخبراء المعنيين بالتمنيع (SAGE) بمراجعتها وإقرارها. وقد أُعدت المذكرات الإعلامية خصيصاً لاستخدام الموظفين الوطنيين المعنيين بالصحة العمومية، ومديري برامج التمنيع. ولكنها قد تكون أيضاً ذات أهمية لهيئات التمويل الدولية، وصناعة اللقاحات، والمجتمع الطبي، والأوساط العلمية، والجمهور.

الملخص والنتائج

داء الكلب هو مرض فيروسي حيواني المصدر، ويمثل عدد من الحيوانات اللاحمة والخفافيش المستودعات الطبيعية له. وفي الإنسان، يكاد داء الكلب أن يكون مميتاً فور ظهور العلامات السريرية. وتتسبب الكلاب الأليمة المصابه بداء الحلب في 99% من الوفيات البشرية في العالم أجمع. ويعيش أكثر من 3.3 مليار نسمة في الأقاليم حيث يتوطن داء الكلب في حيواناتها. ويبلغ عدد الوفيات بسبب داء الكلب 55 000 شخص كل عام، والأغلبية العظمى من هذه الوفيات تحدث في آسيا وأفريقيا. والأطفال على وجه الخصوص هم الأكثر عرضة للخطر. وفي كل عام، يتلقى أكثر من عشرة ملايين شخص، معظمهم في قارة آسيا، التمنيع بلقاح داء الكلب التالي للتعرض للإصابة.

إن وقاية الإنسان من داء الكلب تعتمد على مجموعة من المداخلات، تشمل انقاء الإصابة التالي للتعرض للمحتمل تعرضهم للاختطار، والتمنيع السابق لمن يتعرض

بصورة متكررة لمخاطر الإصابة، ومكافحة العدوى في المستودعات الحيوانية (ومن أهمها، في الكلاب الأليفة)، ورصد الكلاب الضالة وتجمعاتها. وتركز هذه المذكرة الإعلامية على اللقاحات التي تعطى للإنسان والمضادة لداء الكلب، واستخداماتها قبا التعرض وبعده لالتقاء تطور المرض.

وعلى مدى عدد من السنوات، توافرت تجارياً لقاحات شديدة الفعالية ومأمونة لداء الكلب تم إنتاجها بصور عديدة للزرع الخلوي ولاسيما التي استخدم فيها البيض المضغي. وفي بعض البلدان التي تتوطن فيها الحيوانات المصابة بداء الكلب، يصعب توافر اللقاحات المستحضرة بالزرع الخلوي أو تكون باهظة الثمن، على أن إعطاء بعض اللقاحات المنتقاة الخلوية الزرع داخل الأدمة قد أجز لفعاليته واقتصاديته كبديل للنظم المعيارية الثابتة للقاحات التي تعطى عضلياً.

في قلة من البلدان، ولاسيما في قارة آسيا، يعتمد السكان المعرضون بشدة لخطر التعرض للإصابة بداء الكلب، على اللقاحات المشتقة من أمخاخ الحيوانات للالتقاء التالي للتعرض. وهذه اللقاحات التي يطلق عليها اللقاحات المرتكزة على الأنسجة

العصبية عادة ما يتم توافرها مجاناً في المراكز الحكومية المعنية بداء الكلب. وهذه اللقاحات، مقارنة باللقاحات الحديثة الخلوية الزرع، تتفاعل بصورة أكبر مع الجين، وقد تتسبب في التهابات وخيمة في الدماغ والأعصاب يمكن أن تكون مميتة. هذا علاوة على أن اللقاحات المرتكزة على الأنسجة العصبية أقل فعالية وتتطلب عدداً أكبر من الجرعات.

عقب التعرض لحيوان يحتمل أن يكون مصاباً بداء الكلب، فإن الوقاية تتطلب سرعة تنظيف الجرح وإعطاء اللقاح الحديث الخلوي الزرع، وفي حالة التعرض الشديد (الفئة الثالثة) يعطى الهيموغلوبولين المناعي المضاد لداء الكلب. وهناك تشجيع كبير للإجراءات التي تعمل على زيادة الإمدادات وسبل الوصول إلى اللقاح الخلوي الزرع العالي الفعالية وإلى الهيموغلوبولين المناعي المضاد لداء الكلب، وذلك في أشد القطاعات فقراً المعرضة بشدة لمخاطر الإصابة بداء الكلب.

ويوصي بشدة، علاوة على ما تقدم، أن يتوقف إنتاج واستخدام اللقاحات المرتكزة على الأنسجة العصبية بالنسبة للإنسان، ويستبدل باللقاح الحديث الخلوي الزرع

وذلك في أسرع وقت ممكن.

كما يوصي بالتمنيع السابق للتعرض بالنسبة لكل من يتعرض بشدة لخطر الإصابة بفيروس داء الكلب، سواء بطبيعة مسكنه أو وظيفته، أو عند سفره. وفي الأماكن المتوطنة بالحيوانات المصابة بداء الكلب، يتعرض الأطفال بصورة خاصة إلى خطر الإصابة. وتشجع منظمة الصحة العالمية الدراسات الموضوعية بدقة حول جدوى وأثر إدخال اللقاحات الخلوية الزرع في برامج التمنيع الروتيني للأطفال.

عندما يمثل داء الكلب مشكلة صحية كبيرة ويندر العثور على اللقاحات الحديثة الخلوية الزرع أو يصعب توافرها، فإن استخدام كميات مخفضة من أصداد اللقاحات الخلوية الزرع عن طريق الحقن في الأدمة لتوفير التكلفة يكون بديلاً مقبولاً عوضاً عن الحقن العضلي لها وذلك لكل من الالتقاء السابق والتالي للتعرض. ويحظر استخدام أية لقاحات لداء الكلب لم تثبت مأمونيتها وفعاليتها عندما تعطى في الأدمة تلو التعرض للإصابة². ويجب أن يتم تدريب العاملين تدريباً جيداً لضمان اتباع

² مشاركة خبراء منظمة الصحة العالمية حول داء الكلب ، التقرير الأول، جنيف، منظمة الصحة العالمية 2005 (سلسلة التقارير

الطريقة الصحيحة في التخزين، واستنشاء اللقاح وحقنه توخياً لتحقيق تمنيع ناجع

عن طريق الأدمة.

إن البرامج الوطنية جيدة التصميم لمكافحة داء الكلب في الكلاب، على أساس تمنيع

الكلاب وتدريب مجموعاتهم، تؤدي إلى خفض سريع لعدد من الوفيات البشرية.

ويجب تشجيع البلدان لتطبيق برامج مكافحة لضمان التنسيق بين جميع القطاعات

العامة المشاركة في مكافحة داء الكلب.

معلومات أساسية

أثر داء الكلب على الصحة العمومية

يتوطن داء الكلب في أكثر من مئة بلد، في الحيوانات الموجودة بها. وداء الكلب في

الكلاب هو مصدر 99% من الإصابات التي تصيب الإنسان، وهو يمثل تهديداً لعدد

يزيد على 3.3 مليار نسمة، يعيشون بصورة أساسية في كل من قارتي آسيا

وأفريقيا³. وإضافة إلى الكلاب الأليفة، هنالك أنواع من الحيوانات اللاحمة

والخفافيش التي يمكن أن تنقل داء الكلب إلى الإنسان.

بمجرد ظهور الأعراض السريرية، تصبح الإصابة بداء الكلب مميتة. على أن

الوفيات الناجمة عن هذا الداء لا يتم التبليغ عنها في عدد من البلدان التي يتوطن

فيها المرض ولاسيما في المجموعات العمرية الصغيرة. قد يكون عدد الوفيات

المقدر سنوياً 55 000 أقل كثيراً من الواقع (90% فاصلة ثقة: 24 500-800

90)². وتحدث الغالبية العظمى من الوفيات الناجمة عن داء الكلب في قارتي آسيا

وأفريقيا. ففي الهند وحدها، يقدر أن هنالك 20 000 وفاة تحدث سنوياً، أي حالتي

وفاة لكل مئة ألف نسمة؛ وفي أفريقيا، تقدر الأرقام المناظرة بحوالي 24 000

(أي 4 لكل مئة ألف نسمة). ورغم أن جميع الفئات العمرية معرضة للإصابة، إلا

أن الغالبية العظمى تحدث في الأطفال دون سن 15، ويعطى 30-50% من الأطفال

بين 5-14 عاماً لقاح الانتقاء التالي للتعرض، غالبيتهم من الذكور.

³ Knobel DL et al إعادة تقييم عبء داء الكلب في أفريقيا وآسيا، نشرة منظمة الصحة العالمية، 2005، 83، 360-368.

وتحدث 98% من الإصابات البشرية في الأقاليم ذات الأعداد الكبيرة من الكلاب، والعديد منها كلاب ضالة. ولقد أصبحت إصابة الإنسان بداء الكلب نادرة جداً في البلدان الصناعية ومعظم بلدان أمريكا اللاتينية، حيث قارب داء الكلب في الكلاب على الاستئصال تماماً من خلال الحد من عدد الكلاب الضالة وتطعيم الكلاب الأليفة. وفي بلدان أخرى مثل تايلاند، ساهم التمنيع الجموعي للكلاب مع الوقاية على نطاق واسع للاتقاء التالي للتعرض، في خفض عدد الوفيات البشرية الناجمة عن داء الكلب. وهناك سنوياً عشرة ملايين شخص تقريباً يتلقون لقاح الاتقاء التالي للتعرض، يعيش غالبيتهم في الصين والهند.

يقدر أن الاتقاء التالي للتعرض يعمل على تجنب 304 330 وفاة سنوياً في كل من آسيا وأفريقيا (90% فاصلة ثقة: 141 844-563 515). كما يقدر أن داء الكلب مسؤول سنوياً عن 1.74 مليون فقدان لسنوات العمر المصححة باحتساب مدد العجز (90% فاصلة ثقة: 0.25-4.57)². أما التكلفة العالمية السنوية للوقاية من داء الكلب فتقدر، مع التحفظ الشديد، بأكثر من بليون من الدولارات. وهذه التكلفة، مع تكرار

الالتقاء التالي للتعرض، متوقع لها الزيادة باطراد عندما تستبدل جميع البلدان اللقاحات المرتكزة على الأنسجة العصبية بتلك الأكثر مأمونية وفعالية وهي اللقاحات الحديثة الخلوية الزرع.

العامل المسبب للمرض والمرض

تنتمي فيروسات داء الكلب إلى جنس *الفيروسة الكلبية* من عائلة *الفيروسة الربدية*. ويحتوي هذا الجنس، في الوقت الحالي، على سبعة أنماط جينية، النمط الأول منها يمثل فيروس داء الكلب الكلاسيكي. ولم تصنف أربعة أنماط جينية جديدة محتملة تصنيفاً قاطعاً. أما رنا (الحامض النووي الريبي) هذا الفيروس فيشمل خمسة بروتينات تشمل البروتين السكري من النمط G الذي يحمل المناطق المستضدية الرئيسية.

داء الكلب هو مرض حيواني المصدر، وتحدث العدوى البشرية عادة بعد التعرض لعضة عن طريق الأدمة أو لخدش من حيوان مصاب بداء الكلب. كما يحدث

الانتقال بالاتصال المباشر بالغشاء المخاطي للضحية أو من خلال إصابة الآفات الجلدية الحديثة بالمادة المعدية، للعب عادة. ونادراً جداً، ينتقل داء الكلب من خلال استنشاق الضباب المحتوية على الفيروس أو عن طريق زرع أعضاء مصابة بالمرض.

تتراوح فترة الحضانة في الحالات البشرية بصفة عامة من عدة أسابيع لعدة أشهر، وقد تكون المدة قصيرة فتصل إلى أقل من أسبوع واحد أو تمتد إلى أكثر من عام واحد. وتعتمد المدة الزمنية للحضانة على عدة عوامل مثل كمية اللقيحة الفيروسيّة، ودرجة التعصيب في المكان الذي نفذ منه الفيروس وقرب العضة من الجهاز العصبي المركزي.

أما الفيروس الملقح فينقل إلى الجهاز العصبي المركزي عن طريق الأعصاب المستطرفة. وعند وصول الفيروس إلى المخ يبدأ في التكاثر والانتشار بصورة سريعة من خلال الجهاز العصبي المركزي أيضاً إلى العديد من الأنسجة المختلفة ومنها الغدد اللعابية. وينتشر فيروس داء الكلب في الجسم بأكمله في بداية ظهور

الطور السريري، إلا أنه عادة ما يتم هذا بدون حدوث أية استجابة مناعية يمكن تحريها.

ولا تتوفر أية فحوصات في الوقت الحالي لتشخيص العدوى بداء الكلب في الإنسان قبل بداية المرض السريري . ولذا فإن التشخيص يرتكز على التاريخ السريري، والأعراض والعلامات المسندة بالمعلومات عن الأوبئة الحيوانية. وتتمثل الأعراض الأولية لداء الكلب غالباً في حمى متوسطة وألم أو مذل في مكان الجرح. ومع انتشار الفيروس في الجهاز العصبي المركزي، يتطور التهاب الدماغ، ويتميز برهاب الماء، أو رهاب الهواء، وفرط النشاط وتموج في درجات الوعي، واختلاجات عامة، وخلال أيام معدودة، يصاب المريض بتوقف قلبي تنفسي⁴ . أما داء الكلب الشللي والذي يتسبب في 30% من إجمالي الحالات البشرية، فيمر بدورة أخف قليلاً ولكنها هي الأخرى قاتلة. وهذا الشكل من أشكال داء الكلب يتم تشخيصه بصورة خاطئة غالباً مما يساهم في تدني معدلات التبليغ.

Jackson AC. Human disease. In: Jackson AC, Wunner AH, eds. *Rabies*, 2nd ed. London, Elsevier Academic Press, ⁴

2007:309-340.

ولمعالجة الحالات البشرية، استخدمت العوامل المضادة للفيروسات، والإنترفيرون، والجرعات الكبيرة من الهيموغلوبولين المناعي المضاد لداء الكلب، إلا أنها جميعاً لم تنجح في توقي الوفاة. على أنه قد تم حديثاً أن عاشت حالة واحدة انتقل إليها داء الكلب عن طريق الخفاش، وذلك بعد أن خضعت الحالة إلى غيبوبة دوائية ومعالجة مضادة للفيروسات. وهذه الطريقة من المعالجة لم تنجح بعد ذلك في إنقاذ حياة العديد من المرضى الذين انتقلت إليهم العدوى عن طريق الخفافيش.

الاستجابة المناعية

أثناء العدوى، تكمن فيروسات داء الكلب داخل العصبون، ولذا تغلت المستضدات من الترصد المناعي. وعادة لا يتم تحري أي استجابة للأضداد في المصابين بالعدوى من البشر قبل مرور الأسبوع الثاني من المرض. أما اللقاحات الحديثة الخلوية الزرع فهي تقوم بسرعة بإحداث استجابة مرتفعة للأضداد المستعدلة للفيروس بالنسبة للبروتين من النمط G. وقد تقوم المناعة المتواسطة بالخلايا أيضاً بدور في الوقاية من العدوى.

مع اللقاحات المضادة لداء الكلب يصعب إجراء أي تجارب عشوائية مراقبة للبشر، أو إجراء أية دراسات للأتراب تشمل مجموعات للمقارنة لم تخضع للمعالجة. ولذا كانت المعلومات الخاصة بنجاعة اللقاحات تركز على التجارب الميدانية للاتقاء التالي للتعرض للبشر ممن تعرضوا بصورة قاطعة ومثبتة بالمختبرات للكلاب المصابة بداء الكلب. ويمكن تقييم غير مباشر لنجاعة اللقاح عن طريق دراسات الاستمناع التي تقوم بمقارنة عيارات الأضداد المستعدلة للفيروس التي يحدثها اللقاح الخاضع للدراسة مع تلك المحدثه في نفس الدراسة من قبل لقاح آخر معروف بنجاعة محصنة. علاوة على استخدام نماذج حيوانية كبداية للبشر لبيان مدى جدوى اللقاحات الخلوية الزرع بعد التعرض للعدوى، لتأكيد النتائج.

على الرغم من صعوبة الحصول على تركيز للأضداد المستعدلة في الإنسان، إلا أن معدل متدن يصل إلى 0.5 وحدة دولية في الميليلتر يمكن أن يشير إلى نسبة من التمنيع . وفي الممنعين الأصحاء، يجب الوصول إلى هذا المعدل بحلول اليوم 14 بعد التمنيع التالي للإصابة، سواء مع الغلوبولين المناعي لداء الكلب أو بدونه،

وبصرف النظر عن عمر المصاب.

لقاحات داء الكلب

اللقاحات المرتكزة على الأنسجة العصبية

منذ أكثر من مئة عام، قام لويز باستور وزملاؤه بإعداد أول لقاح خام لداء الكلب للوقاية التالية للتعرض يرتكز على الفيروسات الموهنة في الأنسجة العصبية الجافة. وعلى الرغم مما أدخل على هذا اللقاح من تحسينات على مدى السنوات التالية، إلا أن اللقاحات المعطلة المرتكزة على الأنسجة العصبية في أمخاخ كل من الماشية والماعز من النوع (سيمبل) أو الفئران الرضيعة (فونزاليدا)، ترافقت بتفاعلات عصبية ضائرة. ولذا في حوالي 0.3-0.8 فردا من كل ألف شخص تم تمنيعهم، تتسبب البروتينات العصبية الملوثة التي يحتوي عليها اللقاح في إحداث التهاب وخيم في الدماغ والنخاع. ولما كانت اللقاحات المرتكزة على الأنسجة العصبية أقل فعالية من اللقاحات الخلوية الزرع، فهي تتطلب دورة تمنيعية تصل إلى 23 حقنة يومية. وفي السنوات القليلة الماضية، استطاعت كل من الهند ونيبال التخلص من

اللقاحات المرتكزة على الأنسجة العصبية بصورة وفيرة. ولكن نظراً للتكلفة الزهيدة لهذه اللقاحات وتوافرها محلياً، فهي لا تزال تستخدم في عدد قليل من البلدان، ولاسيما في جنوب شرق آسيا.

اللقاحات الخلوية الزرع المتوافرة عالمياً

تتكون اللقاحات الخلوية الزرع من فيروسات معطلة تلو انتقالها في المزارع الخلوية أو في البيض الحامل، على سبيل المثال في الأرومة الليفية البشرية الضعفانية، وفي خلايا الجنين الريسوسي، والخلايا الأولية لكلية القداد السوري، وخلايا فيرو (خلايا كُلى القرد الأخضر الأفريقي)، وخلايا جنين الدجاج، والبيض الحامل لجنين البط⁵. وهذه اللقاحات تستخدم للتمنيع السابق للتعرض وللوقاية التالية للتعرض. أما بالنسبة لللقاحات الخلوية الزرع والتي تصنع داخل بعض البلدان بذاتها من أجل الاستخدام الوطني فلا تدخل في الاعتبار هنا.

أدخل اللقاح المستحضر على أساس الخلايا الضعفانية البشرية عام 1967. أما

⁵ *Laboratory techniques in rabies*, 4th ed. Geneva, World Health Organization, 1996.

اللقاحات الأكثر حداثة والأقل تكلفة فتستحضر من خلايا أجنة الدجاج المنقاة ومن خلايا فيرو Vero المنقاة، وهي لقاحات لها مميزات يمكن مقارنتها بلقاحات الخلايا الضعفانية البشرية. وترتكز اللقاحات الخلوية الزرع على فيروسات محددة من النمط الجيني 1. وقد أعطيت اللقاحات الخلوية الزرع والمتوافرة على الصعيد العالمي إلى الملايين من البشر في كل بقاع العالم.

بعد تكاثر المحصول الفيروسي في الخلايا المعينة الخاضعة للزرع، يتم تركيزه بالتنبيذ المناطقي والتنبيذ الفائق، ويعطل باستخدام بيتا البروبيولاكتون ويجفد. أما المدة الزمنية للاحتفاظ بهذا اللقاح فتبلغ ثلاث سنوات على الأقل، شريطة أن يتم التخزين في درجات حرارة ما بين 2° و 8° مئوية، وأن يكون محمياً من الشمس. وعند توافر هذه الشروط، فإن اللقاحات تحتفظ بكفاءة تصل إلى 2.5 وحدة دولية على أقل تقدير بالنسبة للجرعة التي تعطى عضلياً (0.5 ميليلتر أو 1 ميليلتر). عقب استنشاق اللقاح بالمخفف المعقم المرفق يجب استخدامه على الفور أو خلال ست ساعات على الأكثر إذا ما احتفظ به في درجة حرارة ما بين 2° و 8° مئوية.

ويجب مراجعة النشرة الداخلية المصاحبة للقاح للتعرف على المعلومات المحددة والمتعلقة بكل لقاح. ويتعين أن تخضع هذه اللقاحات للشروط التي حددتها منظمة الصحة العالمية بالنسبة للقاحات داء الكلب الموهنة والمخصصة للاستخدام في الحالات البشرية والمنتجة في ركائز خلوية وبيض حامل⁶.

ثبت استمناع ونجاعة اللقاحات الخلوية في الدراسات المخبرية التي أجريت على الحيوانات، وفي تقييمات الحالات السريرية البشرية. وفي كلتا الحالتين سواء الوقاية السابقة أو التالية للتعرض، أحدثت هذه اللقاحات استجابة للأضداد في أكثر من 99% من إجمالي من تلقى اللقاح. إن الاستخدام الفوري للقاح الحديده مع سرعه رعاية الجرح بصورة صحيحة واستخدام الغلوبولين المناعي ضد داء الكلب، كلها إجراءات فعالة للوقاية من الإصابة بنسبة 100% حتى في حالات التعرض شديدة الخطورة. غير أن أي تأخير في البدء بالالتزام بطرق الوقاية الصحيحة أو الإخفاق فيها، ولاسيما في حالات الجروح الشديدة في الرأس، أو الرقبة، أو اليدين، أو

⁶ Recommendations for inactivated rabies vaccine for human use produced in cell substrates and embryonated eggs. Annex 2, 56th meeting of the Expert Committee on Biological Standardization, October 2005. Geneva, World Health Organization, 2005 (available at <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/rabies/en/index.html>).

الجروح المتعددة، فقد تؤدي إلى الوفاة.

لا تزال أعداد الفيروس المستعذلة موجودة في أكثر من 96% من الممنعين اللذين تلقوا اللقاحات الخلوية الزرع السابقة للتعرض منذ عشر سنوات مضت، إضافة إلى جرعة معززة بعد عام واحد من الجرعة الأولى.

لقاحات داء الكلب للإعطاء في الأدمة

إن التكلفة العالية للقاحات الخلوية الزرع مقابل الكمية المطلوب استخدامها معيارياً في الحقن العضلي هي تكلفة باهظة يصعب تحملها في العديد من المناطق الموطونة بداء الكلب. وبالنسبة لبعض اللقاحات الخلوية الزرع يمكن تحقيق نفس درجة الاستمناع بالحقن في الأدمة، واستخدام 60% أقل من الكمية المستخدمة في الحقن العضلي على الأقل. إن التمنيع عن طريق الأدمة هو وسيلة أكثر مأمونية وأكثر فعالية وبديلة عن الوسيلة الأخرى التي تستخدم فيها اللقاحات المرتكزة على الأنسجة العصبية، كما أنها اقتصادية مقارنة بالحقن العضلي للقاحات الخلوية الزرع. ومنذ عام 1991، أوصت منظمة الصحة العالمية بالحقن في الأدمة للاتقاء من داء الكلب

السابق والتالي للتعرض للإصابة⁷. ولقد نجح إدخال نظم الحقن في الأدمة للاتقاء

التالي للتعرض للإصابة في بلدان مثل الهند، والفيليبين، وسري لانكا وتايلاند.

ويجب أن تكون اللقاحات الخلوية الزرع، عند استخدامها عن طريق الأدمة، مطابقة

لمتطلبات منظمة الصحة العالمية التي تشترطها في الإنتاج والمراقبة تطابقاً يماثل

المتطلبات الخاصة باللقاحات المضادة لداء الكلب والتي تعطي عضلياً. وهذه

الشروط تشمل فيما تشمله فحص للفعولية يصل إلى 2.5 وحدة دولية على الأقل لكل

جرعة تعطي عضلياً⁵. وعلاوة على ذلك، يجب أن تظهر درجة الاستمناع

والمأمونية للقاح المعني في التجارب السريرية السليمة التي يتم فيها استخدام نظم

منظمة الصحة العالمية للاتقاء التالي للتعرض. وفي البلدان التي توافق على استخدام

طريقة الحقن في الأدمة، يجب أن تشير النشرات الداخلية لتلك اللقاحات بوضوح أن

طريقة استخدام اللقاح هي عن طريق الحقن في الأدمة.

⁷ GPV policy statement on vaccine quality. Geneva, World Health Organization, 1996 (WHO/VSQ/GEN/96.02; available

from the IVB documentation centre, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland

⁵ انظر المرجع صفحة 9

الحوادث الضائرة

تعتبر اللقاحات الحديثة الخلوية الزرع مأمونة ومحتملة، على الرغم من معدلات التفاعلات التي تم التبليغ عنها بالنسبة للتمنيع الأولي والتي تباينت مع نظم الرصد. فعقب التمنيع عن طريق العضل باللقاحات المرتكزة على الخلايا الضعفانية البشرية، تحدث تفاعلات في نسبة تتراوح ما بين 21-74%، وتتمثل في تفاعلات متوسطة ومحدودة بمكان الحقنة تتراوح بين الألم والاحمرار والتورم. وتحدث تفاعلات مجموعية متوسطة في نسبة تتراوح بين 5-40% تتمثل في الحمى والصداع، ودوخة وأعراض معوية معدية، كما يحدث فرط تحسس مجموعي لنسبة تصل إلى 6% من الممنعين بعد تلقيهم الجرعة المعززة من اللقاح، ولكنه أقل شيوعاً بعد التمنيع الأولي. وبعد إضافة المزيد من عمليات التنقية، أصبح فرط التحسس المجموعي نادر الحدوث. أما بالنسبة لللقاحات المرتكزة على جنين الدجاج وخلايا Vero، فلم تختلف معدلات التفاعلات المحلية والتفاعلات المجموعية البسيطة عن تلك الناجمة عن اللقاحات المرتكزة على الخلايا الضعفانية البشرية، ولكن لم يتم

التبليغ عن فرط التحسس المجموعي. ومقارنة باللقاحات التي تعطى عضلياً، فإن اللقاحات في الأدمة لها نفس المأمونية ويمكن تحملها على الرغم من بعض التهيج المحلي الذي قد يتكرر بصورة أكبر.

موانع الاستخدام والاحتياطات

لما كان داء الكلب مرضاً مميتاً، فلا توجد موانع على الالتقاء التالي للتعرض للإصابة ووجود خطر التعرض. وينطبق هذا أيضاً على الالتقاء التالي للتعرض بالنسبة للأطفال والحوامل. على أنه في الأماكن التي لاتزال تستخدم فيها اللقاحات المرتكزة على الأنسجة العصبية، يجب أن تستبدل هذه اللقاحات ويبدأ في استخدام اللقاحات الخلوية الزرع بأسرع ما يمكن. وبالنسبة للتمنيع السابق على التعرض فإن أية تفاعلات شديدة سابقة لأي من مكونات اللقاح كافية لمنع استخدام ذات اللقاح لاحقاً.

وفي الأفراد المنقوصي المناعة ومنهم المصابين بعدوى فيروس العوز المناعي البشري أو الإيدز، من الأهمية بمكان التدبير العلاجي الشامل للجرح مع التسريب

المحلي للهيموغلوبولين المضاد لداء الكلب، إضافة إلى إعطاء سلسلة كاملة من اللقاحات الخلوية الزرع عن طريق الحقن العضلي، وكلها إجراءات ضرورية لتوقي الإصابة بداء الكلب. وفي هذه الحالات يجب تحديد استجابة الأضداد المستعدلة للفيروس بعد مرور 2-4 أسابيع من تلقي اللقاح من أجل تقييم ما إذا كانت هناك حاجة إلى جرعة إضافية من اللقاح.

أما بالنسبة لمن يعالجون من الملاريا بدواء الكلوروكوين أو للوقاية منها فيمكن أن تكون استجابتهم للقاح داء الكلب المعطى عن طريق الأدمة استجابة أقل، ولذا يتعين بالنسبة لهؤلاء أن يعطى اللقاح عن طريق العضل.

التوصيات الحالية بالنسبة للتمنيع ضد داء الكلب

التمنيع السابق للتعرض

يوصي بإعطاء اللقاحات الخلوية الزرع السابقة للتعرض لكل شخص يقع تحت خطر التعرض لفيروس داء الكلب. وتشمل هذه التوصية العاملين بالمختبرات، والبيطريين، والمتعاملين مع الحيوانات، والمسؤولين عن الحيوانات البرية، والعاملين

في البراري الذين يتعرضون بصورة متكررة لحيوانات قد تكون مصابة بداء الكلب. على أنه وفقاً للدراسات التي طبقت على المجموعات العمرية، فإن الأطفال الذين يعيشون في أماكن موطونة بالحيوانات المصابة بداء الكلب في العالم النامي هم أكثر المعرضين لمخاطر الإصابة.

إعطاء اللقاحات عضلياً

اللقاحات المضادة لداء الكلب والتي تعطى في الوقت السابق للتعرض عن طريق العضل تصل الجرعة منها إلى 1 ميليلتر أو 0.50 ميليلتر، وذلك حسب نوع اللقاح، وتعطى في يوم الإصابة، واليوم السابع واليوم 28 (ويفضل اليوم 28، إلا إنه يمكن تقديم الجرعة لتعطى في اليوم 21 إذا كان الوقت محدوداً). وبالنسبة للبالغين، فيجب أن تعطى اللقاحات دائماً في منطقة العضلة الدالية من الذراع، وفي الأطفال الأقل من عامين، يوصى بإعطاء اللقاح في المنطقة الأمامية الجانبية من الفخذ. ولا تعطى لقاحات داء الكلب في المنطقة الألوية حيث لا يعول فيها على التحريض على الاستجابة المناعية المناسبة.

إعطاء اللقاحات في الأدمة

إعطاء اللقاح في الأدمة بجرعة تبلغ 10. ميليلتر في اليوم الأول للإصابة، ويعد اليوم السابع واليوم 28 (ويفضل اليوم 28، إلا إنه يمكن تقديم الجرعة لتعطى في اليوم 21 إذا كان الوقت محدوداً)، هو طريقة مقبولة وبديلة عن الطريقة المعتادة لإعطاء اللقاح عن طريق العضل. على أن إعطاء اللقاح في الأدمة يتطلب حرصاً خاصاً وتدريباً مناسباً للقائمين به علاوة على الإشراف الجيد.

الجرعات المعززة

لا يوصي بإعطاء الجرعات المعززة إلا إلى العاملين في مجال يعرضهم بصورة متكررة ومتواصلة لخطر التعرض للإصابة بداء الكلب. وفي هذه الحالات، يجب إعطاء جرعة معززة على فترات زمنية تكون مثالية لو استُرشد في قياسها بالفحوصات الدورية لأضداد داء الكلب. إن التعرض المختبري المحتمل للتركيزات العالية من فيروسات داء الكلب تبرز إجراء الفحوصات كل ستة أشهر، ويدل المعيار الذي لا يقل عن 0.5 وحدة دولية في الميليلتر على وجود نوع من الوقاية.

وعندما لا تتوفر إمكانية إجراء الفحص السيرولوجي، فإن التمنيع المعزز كل خمسة

أعوام يكون بديلاً مقبولاً.

الالتقاء التالي للتعرض للإصابة

تعتمد مؤشرات الالتقاء التالي للتعرض سواء أكانت مصحوبة بالهيموغلوبولين

المناعي ضد داء الكلب أو غير مصحوبة به، على نوع الاتصال بالحيوان المشتبه

في إصابته بداء الكلب:

• الفئة الأولى - لمس أو إطعام الحيوانات، لعق على الجلد (أي بدون

تعرض)؛

• الفئة الثانية - قضم الجلد المكشوف، خدوش طفيفة أو سحجات غير

مترافقة بنزف؛

• الفئة الثالثة - عضة واحدة أو أكثر تخترق الأدمة أو خدوش، لعق الجلد

المجروح، تلوث الأغشية المخاطية باللعاب من جراء اللعق، والتعرض

للخفافيش.

بالنسبة للفئة الأولى فلا داعي لأية اتقاء، أما بالنسبة للفئة الثانية، فيجب التمتع
الفوري، وبالنسبة للفئة الثالثة فيوصي بالتمتع الفوري مع إعطاء الهيموغلوبولين
المناعي المضاد لداء الكلب. وبالنسبة للفئتين الثانية والثالثة، فخلال (~ 15 دقيقة)
يجب الغسل والشطف بالصابون أو المطهرات وكمية كبيرة من المياه لكل جرح أو
خدش نجم عن العضة، ويجب أن يتم هذا بصورة فورية أو في أسرع وقت ممكن.
ويمكن توقف الاتقاء التالي للتعرض إذا ما ثبت بالفحص المختبري الصحيح خلو
الحيوان المشتبه في إصابته من داء الكلب، أو في حالة الكلاب أو القطط الأليفة،
وظل الحيوان متمتعاً بصحة جيدة لمدة عشرة أيام متواصلة يخضع فيها للمراقبة.
وهناك عوامل يجب مراعاتها عند اتخاذ أو عدم اتخاذ قرار إعطاء الاستهلال
بالاتقاء التالي للتعرض للإصابة، وهذه العوامل تشمل احتمالية إصابة الحيوان بداء
الكلب، وفئة الإصابة (الأولى - الثانية - الثالثة)، والسماط السريرية للحيوان، ومدى
توافر إمكانية الملاحظة، وإجراء الفحوصات المختبرية عليه. وفي معظم الحالات
في البلدان النامية، فإن حالة التمتع بالنسبة للحيوان يجب أن لا تحول دون البدء

بالاتقاء.

إعطاء اللقاحات عن طريق العضل

يرتكز جدول التمنيع التالي للتعرض على الجرعات التي تعطى عضليا وتتكون من

1 ميليلتر أو 0.5 ميليلتر، حسب الجهة الصانعة للقاح. أما النظام الموصى به فهو

يتكون من جدول من خمس جرعات أو من أربع جرعات.

(i) نظام الخمس جرعات يصف جرعة واحدة تعطى في العضلة الدالية (أو في

المنطقة الأمامية الجانبية من الفخذ في الأطفال الأقل من عامين) في كل من

الأيام التالية: اليوم الأول للإصابة، واليوم الثالث، واليوم السابع، واليوم 14،

واليوم 28.

(ii) أما نظام الأربع جرعات فيصف جرعتين في اليوم الأول من الإصابة (جرعة

في كل من العضلة الدالية/ الفخذ)، تعقبها جرعة واحدة في اليومين السابع

والواحد والعشرين.

إعطاء اللقاحات في الأدمة

وفق ما توصي به الشركة الصانعة للقاحات، يمكن اتباع النظام الخاص بالثمانية مواقع أو الخاص بالموقعين.

(i) في نظام اللقاح الذي يعطى في الثمانية مواقع، تعطى في اليوم الأول جرعة تبلغ 0.1 ميليلتر في المواقع الثمانية (جرعة في أعلى كل ذراع، وجرعة في جانب كل فخذ، وجرعة فوق كل كتف، وجرعة في كل جانب من جوانب الربع السفلي من منطقة البطن)، وفي اليوم السابع، تعطى حقنة في كل من الذراع العلوي وفي جانب كل فخذ، وفي كل يوم من اليوم الثلاثين والتسعين حقنة في أعلى أي من الذراعين⁸. أما الجرعة الخاصة باليوم التسعين فيمكن إعطاء جرعتين في الأدمة في اليوم الثلاثين عوضاً عنها.

(ii) النظام الخاص بالحقن داخل الأدمة في موقعين اثنين⁹ وتعطى فيه حقنة واحدة 0.1 ميليلتر في موقعين في اليوم الأول للإصابة، وفي اليوم الثالث، واليوم

⁸ Warrell MJ et al. Economical multiple-site intradermal immunisation with human diploid-cell-strain vaccine is effective for post-exposure rabies prophylaxis, *Lancet*, 1985 i, 1059-1062.

⁹ Quiambao BP et al. Reducing the cost of post-exposure prophylaxis: efficacy of 0.1 ml PCEC rabies vaccine administered intradermally using the Thai Red Cross post-exposure regimen in patients severely exposed to laboratory-confirmed rabid animals. *Vaccine*, 2005, 23:1709-1714

السابع، واليوم 28.

أما بالنسبة للمرضى المعرضين للإصابة بداء الكلب والذين سبق لهم التمتع بسلسلة كاملة من الاتقاء السابق أو التالي للتعرض وذلك باللقاحات الخلوية الزرع، فيكفي لهم جرعتين عضلياً أو جرعة واحدة في الأدمة في يوم الإصابة واليوم الثالث التالي لها. ولا داعي في هذه الحالات لاستعمال الهيموغلوبولين المناعي ضد داء الكلب. وتطبق نفس القواعد بالنسبة لمن تلقوا اللقاح ضد داء الكلب، وظهرت لديهم المعايير الدالة على وجود الأضداد المستعدلة للفيروس بما لا يقل عن 0.5 وحدة دولية في الميليلتر. وتعد بطاقات التمتع التي يتم التسجيل فيها بصورة دقيقة قيمة جداً بالنسبة لاتخاذ القرارات الصحيحة.

الهيموغلوبولين المناعي المضاد لداء الكلب للتمنيع السلبي

يجب إعطاء الهيموغلوبولين المناعي المضاد لداء الكلب في حالات التعرض للفئات الثلاث، وفي التعرض من الفئة الثانية الذي يشمل من يعانون من العوز المناعي. ونظراً للتصفية البطيئة نسبياً للهيموغلوبولين المناعي البشري المضاد لداء الكلب،

فهو يعتبر المنتج المفضل، ولاسيما في الحالات التي يكون فيها التعرض متعددًا وشديداً. على أن هذا الهيموغلوبولين لا يتوافر كثيراً إلا في عدد من البلدان الصناعية بصورة أساسية. وعند عدم توافر الهيموغلوبولين المناعي البشري المضاد لداء الكلب أو عندما يصعب تحمل تكلفته، يجب استخدام الهيموغلوبولين المناعي الخيلي المضاد لداء الكلب والمنقح أو من النمط $F(ab')$ على أن يستخدم نمطين منه. وأغلب المستحضرات الجديدة من الهيموغلوبولين الخيلي المناعي الجديد المضاد لداء الكلب على درجة كبيرة من الفعولية، والنقاء، وهي مأمونة وأقل تكلفة من الهيموغلوبولين المناعي البشري المضاد لداء الكلب. وهذا لا ينفي كونها من أصل غريب، وتشمل قدراً ضئيلاً من خطر التعرض لتفاعلات فرط التحسس¹⁰. ولا توجد هنالك أية أسس علمية لإجراء فحص على الجلد قبل إعطاء الهيموغلوبولين الخيلي المناعي لداء الكلب حيث أن الفحص لا ينبئ بأيّة تفاعلات، كما أنه يجب استخدامه مهما تكن نتيجة الفحص.

¹⁰ Suwansrinon K et al. Sex- and age-related differences in rabies immunoglobulin hypersensitivity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2007, 101:206-208.

يجب عدم إعطاء الهيموغلوبولين المناعي المضاد لداء الكلب للتمنيع السلبي بعد مرور سبعة أيام على بدء التمنيع التالي للتعرض. وجرعة الهيموغلوبولين المناعي البشري المضاد لداء الكلب هي 20 وحدة دولية لكل كيلو غرام من وزن الجسم، أما بالنسبة لمنتجات الهيموغلوبولين الخيلي المناعي المضاد لداء الكلب، والنمط F (ab') فتكون الجرعة 40 وحدة دولية لكل كيلو غرام من وزن الجسم. وجميع هذه الأنماط من الهيموغلوبولين مع التشريح اللازم لمنطقة الإصابة (بحثاً عن متلازمة حيز الكهوف)، يجب أن تعطى داخل أو حوالي الجرح (أو الجروح). وأية كمية إضافية تبقى من الهيموغلوبولين المناعي المضاد لداء الكلب يجب أن تعطى حقناً عضلياً على بعد من مكان إعطاء اللقاح.

موقف منظمة الصحة العالمية العام من اللقاحات الجديدة

ينبغي أن تستوفي اللقاحات المزمع استخدامها في مداخلات الصحة العمومية الواسعة النطاق متطلبات الجودة الراهنة لمنظمة الصحة العالمية⁷؛ أن تكون مأمونة وذات أثر ملموس في مكافحة المرض الفعلي في جميع الفئات السكانية المستهدفة؛ وأن

يسهل تكيفها مع جداول وتوقيت البرامج الوطنية لتمنيع الأطفال وذلك في حال تخصيصها للرضع أو صغار الأطفال؛ وألا تتداخل بشكل ملموس مع الاستجابة المناعية لسائر اللقاحات التي تُعطى بالتزامن معها؛ وأن تتلافى أوجه القصور التقنية الشائعة في تركيبها، مثل التبريد والقدرة على التخزين؛ وأخيراً تسعيرها بما يناسب مختلف الأسواق.

موقف منظمة الصحة العالمية من اللقاحات المضادة لداء الكلب

يوصى بالانتقاء التالي للتعرض لداء الكلب في جميع حالات الاتصال من الفئتين الثانية والثالثة بالحيوانات المشتبه بإصابتها. والجمع بين التمتع النشاط والسالب هو استراتيجية مثلى ولكنها لسوء الحظ لا تتوفر في جميع المناطق الموطونة بداء الكلب في العالم بسبب قلة الموارد. وهناك توصية شديدة باتخاذ الإجراءات الخاصة بزيادة الإمدادات وسبل الوصول إلى اللقاحات الحديثة العالية الجودة وإلى الغلوبولين المناعي في القطاعات الفقيرة من السكان المعرضين لخطر الإصابة.

وعلى الرغم من التطورات نحو اللقاحات الخلوية الزرع الأقل تكلفة والبرامج

الأقل استهلاكاً للقاح، فإن بعض البلدان لا تزال تنتج وتستخدم اللقاحات المرتكزة على الأنسجة العصبية. وهذه اللقاحات تحدث تفاعلات ضائرة أكثر وخامة من اللقاحات الخلوية الزرع كما أنها أقل منها استمناً. ولذا كان من الضروري التوقف عن إنتاجها وعدم استخدامها في أسرع وقت ممكن واللجوء عوضاً عنها إلى اللقاحات الخلوية الزرع.

من أجل زيادة سبل الوصول إلى الالتقاء التالي للتعرض للمجتمعات الأكثر عرضة للحيوانات التي يتوطن فيها داء الكلب في البلدان النامية، تم تطوير نظام متعدد الأماكن للحقن في الأدمة يستخدم جزءاً من كمية اللقاح المستخدمة في نظام الحقن العضلي. وفي العديد من البلدان، أدى إدخال هذه الطريقة من الالتقاء التالي للتعرض إلى توقف الإنتاج المحلي للقاحات المرتكزة على الأنسجة العصبية. أما المصاعب المحتملة لضمان تقديم اللقاح في الأدمة بصورة صحيحة فتركز على الحاجة إلى عاملين مدربين جيداً لتأمين التخزين الصحيح للقاح واستنشائه وحقنه.

ويوصي بالتمنيع السابق للتعرض لجميع الأفراد الذين يعيشون مع الحيوانات

الموطنية بداء الكلب، أو من يسافرون إليها، أو المعرضين بطبيعة عملهم إلى الإصابة بداء الكلب. وتشجع منظمة الصحة العالمية إجراء المزيد من الدراسات حول مدى جدوى ومردودية والتأثير البعيد الأمد لإدخال التمنيع باللقاحات الخلوية الزرع في برامج التمنيع الخاصة بالأطفال والولدان في المجتمعات التي تثبت الترصدات أن داء الكلب يعد مشكلة كبيرة من مشكلات الصحة العمومية فيها. ولقد أثبتت الدراسات التي أجريت في كل من تايلاند وعدد من بلدان جنوب شرق آسيا جدوى، وفعالية، واستمناع اللقاحات الخلوية الزرع المعطاة سواء عن طريق الحقن العضلي أو عن طريق الحقن في الأدمة، حتى في الأطفال.

يمكن التعامل مع المورد الأساسي والعالمي لتعرض الإنسان لداء الكلب من خلال التمنيع المنهجي للمجموعات المحلية من الكلاب. فكما ظهر من تجربة البلدان الصناعية ومعظم دول أمريكا اللاتينية، فإن استئصال داء الكلب في مجموعات الكلاب ساهمت بصورة كبيرة في خفض تعرض الإنسان للإصابة بهذا المرض. وإلى أن يتم تحقيق التخلص من انتقال داء الكلب من كلب إلى آخر، يتعين توفير

انتقاء فعال ومحتمل التكلفة للمجموعات المعرضة للخطر.

وإضافة إلى الجهود المبذولة في مجال اللقاحات، فإن مكافحة داء الكلب في البلدان الموطونة به تعتمد على إجراءات أخرى مثل خفض أعداد الكلاب الضالة، والتبليغ الإجمالي لحالات داء الكلب في كل من الإنسان والحيوان، وتوافر الإجراءات التشخيصية التي يعول عليها، والتأكيد على الوفاة بداء الكلب، وتنسيق أفضل بين جميع القطاعات العامة المعنية بمكافحة داء الكلب.