

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ Ι**Εμβόλια: Σύγχρονες θέσεις και προοπτικές****ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ:** Β. ΣΥΡΙΟΠΟΥΛΟΥ, Μ. ΠΑΠΑΓΡΗΓΟΡΙΟΥ-ΘΕΟΔΩΡΙΔΟΥ**Εμβολιασμοί στην εφηβική ηλικία**

Μ. ΠΑΠΑΓΡΗΓΟΡΙΟΥ – ΘΕΟΔΩΡΙΔΟΥ

Εμβόλια για πνευμονιόκοκκο και πυογόνο στρεπτόκοκκο

Α. ΜΙΧΟΣ

Εμβόλια έναντι ιών

Ι. ΠΑΥΛΟΠΟΥΛΟΥ

Εμβόλια σε παιδιά με ανοσοκαταστολή

Β. ΣΠΟΥΛΟΥ

ΕΜΒΟΛΙΑ: ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΘΕΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟ-ΟΠΤΙΚΕΣ

Β. Συριοπούλου: Το θέμα του σημερινού τραπέζιού είναι τα εμβόλια. Αναμφισβήτητα το θέμα συζητείται σε όλες τις εκπαιδευτικές εκδηλώσεις του παιδιατρικού χώρου γιατί είναι πάντα επίκαιρο. Είναι σημαντικό όμως να επιβεβαιώνεται η ορθότητα των παλαιότερων γνώσεων, να συζητούνται νέα δεδομένα και να γίνεται λεπτομερής αναφορά στα νέα εμβόλια, όπως ενδείξεις χορήγησης, ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.

Οι ομιλητές του στρογγυλού τραπεζιού είναι συνάδελφοι Παιδιάτροι-Λοιμωξιολόγοι με ειδικές γνώσεις και εμπειρία για το αντικείμενο.

ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΙ ΣΤΗΝ ΕΦΗΒΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Μ. Παπαγρηγορίου-Θεοδωρίδου: Η εφηβεία σε όλα της τα στάδια χαρακτηρίζεται από μεγάλες αλλαγές στο σώμα, στη σκέψη και στο συναίσθημα. Ο έφηβος βιώνει επαναστάσεις, έντονο “stress” αλλά και περίοδο αυξημένων κινδύνων για την υγεία του. Σε σημαντικό ποσοστό οι έφηβοι δε γνωρίζουν τις μελλοντικές βλαπτικές επιπτώσεις μιας λοίμωξης. Το γεγονός ότι είναι ευάλωτοι σε συνδυασμό με το ότι το δυσμενές επακόλουθο μπορεί να εκδηλωθεί μετά από πολλά χρόνια μειώνει το ενδιαφέρον

τους για την πρόληψη. Είναι γνωστό ότι περίπου 10% των νέων έχουν κάποιο χρόνιο νόσημα π.χ. διαβήτη ή πιθανότητα να εκδηλώσουν νοσήματα κυρίως αυτοάνοσης αιτιολογίας που μπορεί να συνδεθούν με τον εμβολιασμό και να δημιουργήσουν επιφυλάξεις για την ασφάλεια των εμβολίων.

Μελέτες σε Ευρωπαϊκές χώρες δείχνουν ότι οι έφηβοι δεν είναι ενημερωμένοι για τα εμβόλια ειδικά τα νεότερα. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην εφηβεία υπεισέρχονται και άλλα σημαντικά θέματα ηθικά και νομικά, όπως η συγκατάθεση για τον εμβολιασμό. Ο παιδίατρος είναι ο πλέον κατάλληλος με τη μακρόχρονη σχέση που έχει με το παιδί-έφηβο και την οικογένεια να πετύχει με την ενημέρωση την ευρεία αποδοχή των εμβολιασμών. Οι εμβολιασμοί στην εφηβεία περιλαμβάνουν τη χορήγηση αναμνηστικών δόσεων, τη συμπλήρωση εμβολίων που δεν έγιναν στην παιδική ηλικία και τη χορήγηση νέων εμβολίων (πίνακας 1).

Σχετικά πρόσφατα στο Εθνικό Χρονοδιάγραμμα Εμβολιασμών στην ηλικία των 11-12 ετών προστέθηκε το εμβόλιο για τη διφθερίτιδα, Τέτανο και ακυτταρικό κοκκύτου (Tdap) αντί του διφθερίτιδας Τετάνου (dT) τύπου ενήλικου. Επανεμβολιασμός για τον κοκκύτη υπαγορεύτηκε από επιδημιολογικά δεδομένα σύμφωνα με τα οποία το νόσημα εμφανίζεται συχνά σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες και

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΕΜΒΟΛΙΑ ΕΦΗΒΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ

- Αναμνηστικές δόσεις εμβολίων παιδικής ηλικίας, Tdap, Tdap-IPV (Boostrix-Polio (GSK), Repevax (SP MSD))
- Συμπλήρωση εμβολίων που για κάποιο λόγο δεν έγιναν στον προγραμματισμένο χρόνο, MMR
- Εφαρμογή νέων εμβολίων HPV

Tdap: Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis, Διφθερίτιδα-Τέτανος-ακυτταρικό Κοκκύτη, IPV: Inactivated Poliomyelitis virus, αδρανοποιημένος ιός πολιομυελίτιδας, GSK: Glaxo SmithKline, SP MSD: Sanofi Pasteur-Merck Sharpe & Dohme, MMR: Measles-Mumps-Rubella, Ιλαρά-Παρωτίτιδα-Ερυθρά, HPV: Human papilloma virus, ιός ανθρώπινων θηλωμάτων

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ Tdap

- Χορήγηση μιας δόσης σε ηλικία 11-12 ετών
- Χορήγηση μέχρι την ηλικία 18 ετών (Boostrix 10-18 ετών, Adacel 11-64 ετών)
- Συστήνεται η χορήγηση Tdap σε άτομα που έχουν εμβολιασθεί με Td μετά 5 χρόνια. Εάν όμως συντρέχει λόγος μετά ~ 2 χρόνια
- Μπορεί να χορηγηθεί και κατά την κύηση
- Εμβολιασμός υγειονομικού προσωπικού

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΗ ΕΜΒΟΛΙΩΝ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΓΙΝΑΝ ΣΤΟΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΕΝΟ ΧΡΟΝΟ

- Ιλαράς – παρωτίτιδας – ερυθράς
- Ανεμευλογιάς (αρνητικό ιστορικό)
- Ηπατίτιδας Β και Ηπατίτιδας Α
- Μηνιγγιτιδόκοκκου ορομάδας C

μάλιστα διαφεύγει τη διάγνωση. Τα άτομα αυτά αποτελούν και την κύρια πηγή μόλυνσης των μη εμβολιασθέντων βρεφών. Εμφάνιση κρουσμάτων σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας γίνεται λόγω της βαθμιαίας μείωσης των αντισωμάτων, της έλλειψης αναμνηστικής ανοσοδιέγερσης από το περιβάλλον λόγω μείωσης της φυσικής νόσησης ή και την ύπαρξη διαφορετικού στελέχους *Bordetella pertussis*.

Η δημιουργία του ακυτταρικού εμβολίου που έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό και ασφαλές σε σύγκριση με το παλαιό ολοκυτταρικό εμβόλιο συνέβαλε στην υιοθέτηση της νέας πολιτικής εμβολιασμού κατά του κοκκύτη. Τα δύο σκευάσματα εμβολίων που διατίθενται στη χώρα μας Boostrix-Polio της εταιρείας Glaxo SmithKline (GSK) και το Repevax της Sanofi Pasteur-Merck Sharpe & Dohme (SP MSD) έχουν μειωμένη ποσότητα αντιγόνων και θα πρέπει να τονισθεί ότι δεν προορίζονται για βασικό εμβολιασμό αλλά για αναμνηστική δόση. Τα δύο αυτά εμβόλια περιέχουν και το εμβόλιο από αδρανοποιημένο ιό πολιομυελίτιδας (IPV).

Οι ενδείξεις χορήγησης του Tdap περιλαμβάνονται στον πίνακα 2. Ως προς άλλα εμβόλια που για διαφορετικούς λόγους (παραμέληση κ.α.), δεν έγιναν στο συνιστώμενο χρόνο (π.χ. MMR, Ηπατίτιδας Β) δεν υπάρχει κώλυμα να γίνουν αργότερα και μάλιστα στην ίδια επίσκεψη γεγονός που εξασφαλίζει την ευρύτερη ανοσοπροστασία χωρίς αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες (πίνακας 3).

Ιδιαίτερα σημαντικό για τον έφηβο είναι το εμβόλιο της ηπατίτιδας Β. Από στοιχεία στη χώρα μας φαίνεται ότι ένα ποσοστό (15-18%) των εφήβων δεν έχει εμβολιασθεί λόγω φόβου ανεπιθύμητων ενεργειών, πλημμελούς ενημέρωσης ή αμέλειας. Με τις μελέτες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα φαίνεται ότι εφ' όσον έχουν χορηγηθεί τρεις δόσεις εμβολίου ηπατίτιδας Β δεν απαιτείται επανεμβολιασμός.

Η πρόσφατη ενσωμάτωση στο Εθνικό Χρονοδιάγραμμα Εμβολιασμών και του εμβολίου της ηπατίτιδας Α από την ηλικία >12 μηνών δημιουργεί νέες προοπτικές για την επιδημιολογία της νόσου στη χώρα μας. Οι σημερινοί έφηβοι σε υψηλό ποσοστό είναι επίνοσοι και θα πρέπει να εμβολιασθούν δεδομένου ότι η καλοήθης σχετικά νόσος στα παιδιά μπορεί να έχει λιγότερο ευνοϊκή πορεία στους ενήλικους. Αξίζει να σημειωθεί ότι το εμβόλιο μπορεί να χορηγηθεί και μετά έκθεση στον ιό της ηπατίτιδας Α για προφύλαξη, υποκαθιστώντας λόγω της αρίστης αντιγονικότητάς του, εκτός συγκεκριμένων ενδείξεων, τη χορήγηση ανοσοσφαιρίνης.

Μετά την επιδημική έξαρση του 1997-1998 οι περιπτώσεις μηνιγγιτιδα από το μηνιγγιτιδόκοκκο ορομάδας C είναι εξαιρετικά σπάνιες. Ο φόβος όμως για τη μηνιγγίτιδα από το μηνιγγιτιδόκοκκο συνέβαλε σημαντικά στην ευρεία αποδοχή από το 2001 του συζευγμένου μηνιγγιτιδοκοκκικού εμβολίου C (Meningitec, Neisvac) και στη χώρα μας. Υπενθυμίζεται ότι η υψηλή επίπτωση της νόσου

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.

ΕΜΒΟΛΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΟΚΟΚΚΙΚΗ ΝΟΣΟ

- Πολυσακχαριδικό μηνιγγιτιδοκοκκικό εμβόλιο (MPSV) Τετραδύναμο (A, C, Y, W-135) Menomune (Sanofi-Pasteur MSD)
- Συζευγμένο μηνιγγιτιδοκοκκικό εμβόλιο (MCV) με διφθεριτική τοξίνη Τετραδύναμο (A, C, Y, W-135) Menactra (Sanofi-Pasteur MSD)

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ MCV

- Άτομα ηλικίας 11-18 ετών
- Σε όλους τους νεοεισερχόμενους σε φοιτητικές εστίες
- Άτομα αυξημένου κινδύνου (σπληνεκτομή, έλλειψη συμπληρώματος, μικροβιολόγοι, ταξιδιώτες, στρατιώτες) ηλικίας από 2-55 ετών

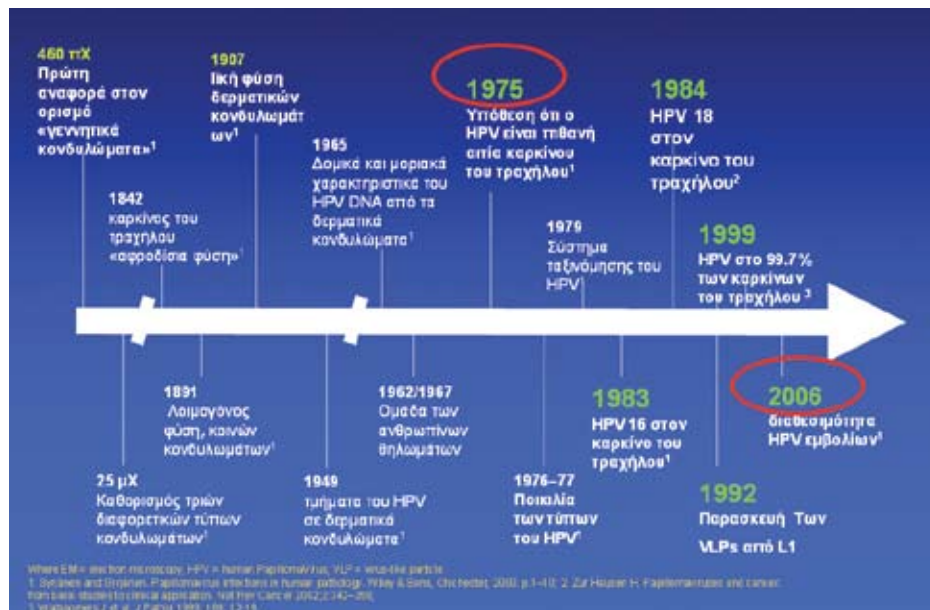
εκτός από τη βρεφική ηλικία παρατηρείται και στην εφηβική ηλικία και τους νεαρούς ενήλικες, χρονική περίοδος που χαρακτηρίζεται από συγχρωτισμό με συνομηλίκους (χώροι διασκέδασης, φοίτησης κ.α.).

Στην Αμερική εφαρμόζεται ήδη το συζευγμένο τετραδύναμο εμβόλιο μηνιγγιτιδοκοκκού (MCV) που περιέχει τις ορομάδες A, C, Y και W135 (πίνακας 4). Οι συστάσεις χορήγησης του τετραδύναμου μηνιγγιτιδοκοκκικού εμβολίου φαίνονται στον πίνακα 5. Πρόσφατα, στο διεθνή τύπο η χορήγηση του τετραδύναμου συζευγμένου εμβολίου συνδέθηκε με σύνδρομο Guillain Barre. Όμως τα δεδομένα μέχρι σήμερα δεν επιβεβαιώνουν αυξημένο κίνδυνο μετά τον εμβολιασμό και δεν έχουν μεταβληθεί οι συστάσεις χορήγησης του εμβολίου. Ευοίωνες είναι και οι προοπτικές για την παρασκευή εμβολίου της ορομάδας B που αποτελεί και τη συχνότερη στη χώρα μας. Η ύπαρξη των νέων εμβολίων δημιου-

ργεί τις προϋποθέσεις για την πρόληψη στο άμεσο μέλλον της μικροβιακής μηνιγγίτιδας.

Ως προς το εμβόλιο της ανεμευλογιάς για το οποίο συνιστώνται δύο δόσεις θα πρέπει να ελέγχεται το ιστορικό και σε περίπτωση που δεν έχει νοσήσει ο έφηβος να εμβολιάζεται. Επειδή το ποσοστό των επινόσων ατόμων είναι μικρό 5% συστήνεται αντισωματικός έλεγχος πριν τον εμβολιασμό, στις περιπτώσεις που δεν υπάρχει ιστορικό ενδοοικογενειακής έκθεσης. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι από τον ορολογικό έλεγχο των ασκουμένων φοιτητών της ιατρικής φάνηκε ότι από τους 10 που δεν ανέφεραν ιστορικό νόσησης μόνο 2 ήταν πράγματι επίνοσοι.

Επιστημονικό επίτευγμα αποτελεί η παρασκευή του εμβολίου κατά των ιών των ανθρωπίνων θηλωμάτων Human papilloma virus (HPV). Σταθμό για την ανάπτυξη του εμβολίου αποτέλεσε το 1999 η ανίχνευση του DNA του ιού με τη μέθοδο PCR, στο



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1. Ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων: Ιστορική αναδρομή.



ΕΙΚΟΝΑ 1.



ΕΙΚΟΝΑ 2.



ΕΙΚΟΝΑ 3.

99,7% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η υπόθεση ότι ο ιός HPV αποτελεί το αίτιο του καρκίνου του τραχήλου είχε διατυπωθεί ήδη από το 1975 όπως φαίνεται στην ιστορική αναδρομή της εξέλιξης των γνώσεων σχετικά με τις HPV λοιμώξεις (διάγραμμα 1).

Όπως είναι γνωστό ο ιός HPV προσβάλλει το δέρμα και τους βλεννογόνους. Σημειώνεται ότι > 200 τύποι του ιού έχουν ταυτοποιηθεί από τους οποίους περισσότεροι από 40 προσβάλλουν το γεννητικό βλεννογόνο. Οι τύποι του HPV που προσβάλλουν το γεννητικό βλεννογόνο διακρίνονται σε δύο ομάδες α) αυξημένου και β) χαμηλού κινδύνου, ανάλογα με τη δυνατότητα που έχουν να προκαλούν κακοήγη εξαλλαγή.

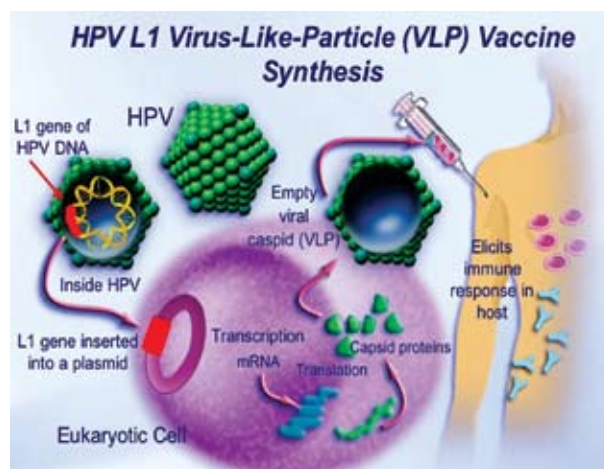
Οι χαμηλού κινδύνου τύποι του ιού (6, 11) προκαλούν καλοήθεις βλάβες (κονδυλώματα), ενώ οι αυξημένου κινδύνου τύποι του ιού (16, 18) είναι υπεύθυνοι για τις προκαρκινικές βλάβες και το σύνολο σχεδόν των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας (εικόνα 1). Ο ιός προσβάλλει το βασικό επιθήλιο του βλεννογόνου στις μεταβατικές ζώνες του τραχήλου και του πρωκτού και προκαλεί μη παραγωγική ή λανθάνουσα λοίμωξη. Τα σγκογόνα στελέχη του ιού μπορούν να ενσωματωθούν στο χρωμόσωμα του κυττάρου και με την οικειοποίηση της μηχανής του κυττάρου να πολλαπλασιασθούν (εικόνα 2). Περισσότερο από το 80% των λοιμώξεων είναι παροδικές ασυμπτωματικές και αυτοϊώνται. Η ανάπτυξη καρκίνου προϋποθέτει χρόνια και επιμένουσα λοίμωξη (εικόνα 3).

Τα εμβόλια έχουν παρασκευασθεί με την τεχνική του γενετικού ανασυνδυασμού. Η πρωτεΐνη L1 η οποία βρίσκεται στην κάψα του ιού όταν εκφράζεται από ένα ετερόλογο σύστημα όπως είναι τα κύτταρα ζυμομυκήτων, αυτοαθροίζεται σε ιόμορφα σωματίδια (virus like particles, VLPs) τα οποία μιμούνται τη δομή των φυσικών ιικών σωματιδίων. Τα VLPs περιέχουν μόνο ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη, δεν είναι μολυσματικά τοξικά και δεν έχουν ογκοκτοικό δράση. Τα νέα εμβόλια περιέχουν αυτά τα ιόμορφα σωματίδια, τα οποία προκαλούν την παραγωγή αντισωμάτων και την παρεμπόδιση της εισόδου του ιού στα κύτταρα (εικόνα 4).

Εις τη χώρα μας διατίθενται δύο εμβόλια (τετραδύναμο και διδύναμο τα χαρακτηριστικά των οποίων γράφονται στον πίνακα 6. Τα νέα εμβόλια

έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στην πρόληψη της λοίμωξης και των ιστολογικών αλλοιώσεων που προκαλούνται από τους HPV τύπους που περιέχουν. Σύμφωνα με μελέτες (FUTURE II), μεγάλος αριθμός γυναικών που εμβολιάστηκαν με το τετραδύναμο εμβόλιο παρακολούθηθηκαν για 3 χρόνια και η αποτελεσματικότητα στην πρόληψη υψηλού βαθμού αλλοιώσεων (CIN 2 και 3 αδενοκαρκινώματος in situ και καρκίνου του τραχήλου) βρέθηκε ότι ήταν 98% για τις γυναίκες που είχαν πλήρη συμμόρφωση στο πρωτόκολλο. Σε άλλη μελέτη (FUTURE I) με το τετραδύναμο εμβόλιο η αποτελεσματικότητα για την πρόληψη των γεννητικών κονδυλωμάτων και του καρκίνου του κόλπου και της ενδοεπιθηλιακής δυσπλασίας (CIN) ήταν 100%. Ανάλογα είναι τα αποτελέσματα και με το διδύναμο εμβόλιο. Αναμφίβολα και τα δύο εμβόλια είναι ασφαλή και ισχυρά ανοσογόνα αφού οι τίτλοι των αντισωμάτων που αναπτύσσονται είναι σημαντικά υψηλότεροι από εκείνους της φυσικής λοίμωξης. Γενικά όμως παραμένουν πολλά θέματα τα οποία πρέπει να διευκρινιστούν για τη σχέση των λοιμώξεων με HPV και του ανοσιακού συστήματος (πίνακας 7).

Το γεγονός ότι δεν είναι γνωστό το προστατευτικό επίπεδο των αντισωμάτων και ότι έχει χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα διαφορετική μεθοδολογία στις μελέτες μειώνει τη δυνατότητα της σύγκρισης των εμβολίων. Ήδη όμως βρίσκεται σε εξέλιξη μελέτη αξιολόγησης των δύο εμβολίων με την ίδια μεθοδολογία που αναμένεται να δώσει νέες πληροφορίες.



ΕΙΚΟΝΑ 4. Τρόπος παρασκευής HPV εμβολίου.

Πρόσφατα στοιχεία υποστηρίζουν ότι τα εμβόλια εγκαθιστούν και ανοσιακή μνήμη αυξάνοντας την προοπτική μακρόχρονης προστασίας. Ενθαρρυντικά είναι και τα ευρήματα για ύπαρξη διασταυρούμενης προστασίας. Φαίνεται ότι υπάρχει κάποιου βαθμού προστασία σε οροτύπους που δομικά ομοιάζουν με τον HPV 16 (31, 33, 52, 58) και με τον HPV 18 (39, 45, 59). Εφόσον οι αρχικές αυτές παρατηρήσεις επιβεβαιωθούν θα διευρυνθεί το φάσμα της πρόληψης για τον καρκίνο του τραχήλου.

Ορισμένοι από τους στόχους των ερευνητικών προγραμμάτων σε εξέλιξη περιλαμβάνουν α) την εκτίμηση του μεγέθους του προβλήματος των λοιμώξεων από HPV,

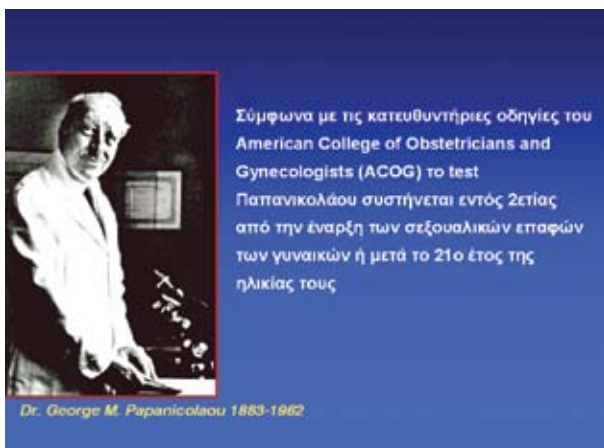
ΠΙΝΑΚΑΣ 6.

ΕΜΒΟΛΙΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΘΗΛΩΜΑΤΩΝ (HPV)

	Τετραδύναμο (Merck)	Διδύναμο (GSK)
Ορότυποι εμβολίου	HPV 6/11/16/18	HPV 16/18
Τρόπος παρασκευής	Yeast - <i>S. cerevisiae</i>	Baculovirus
Σύνθεση	20 µg HPV 6 40 µg HPV 11 40 µg HPV 16 20 µg HPV 18	20 µg HPV 16 20 µg HPV 18
Δοσολογικό σχήμα	0, 2, 6 μήνες	0, 1, 6 μήνες
Ανοσοενισχυτικό	Alum: 225 µg Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate	AS04: 500 µg Aluminum Hydroxide 50 µg 3-deacylated Monophosphoryl Lipid A

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. HPV & ΑΝΟΣΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

- Η λοίμωξη με HPV δεν προκαλεί ιαιμία
- Προκαλεί ορομετατροπή σε ποσοστό ~ 56% μετά εβδομάδες
- Δεν καταστρέφει τα κύτταρα του ξενιστή, δεν προκαλεί φλεγμονή (κυτοκίνες)
- Η φυσική λοίμωξη δεν οδηγεί πάντα σε επαρκή ανοσία. Δυνατή η επαναλοίμωξη
- Το εμβόλιο θα πρέπει να παράγει εξουδετερωτικά αντισώματα που να διαχέονται στο βλεννογόνο του τραχήλου
- Ο προστατευτικός τίτλος αντισωμάτων δεν είναι γνωστός
- Ο ρόλος της ανοσιακής μνήμης είναι υπό μελέτη



ΕΙΚΟΝΑ 5. Δευτερογενής πρόληψη καρκίνου τραχήλου μήτρας.

β) την ολοκλήρωση μελετών εμβολιασμού στην παιδική ηλικία προκειμένου να ενσωματωθεί το εμβόλιο στο υπάρχον πρόγραμμα και
 γ) τη μελέτη της διασταυρούμενης προστασίας και την προοπτική παρασκευής πολυδυνάμων εμβολίων.

Η λοίμωξη με τον ιό HPV αποτελεί την πιο συχνή σεξουαλικά μεταδιδόμενη νόσο. Υπολογίζεται ότι το 70% των σεξουαλικά ενεργών ατόμων θα μολυνθεί με τον ιό σε κάποια χρονική στιγμή της ζωής του. Περισσότερες από τις μισές λοιμώξεις διαγιγνώσκονται στις ηλικίες από 15-44 ετών γεγονός που υπογραμμίζει τη σημαντικότητα της λοίμωξης για τους εφήβους και τους νεαρούς ενήλικες.

Το εμβόλιο χορηγείται σε 3 δόσεις και φαίνεται ότι προφυλάσσει τουλάχιστον για 5 χρόνια. Πρόσφατα ενσωματώθηκε στο Εθνικό Χρονοδιάγραμμα Εμβολιασμών για κορίτσια ηλικίας 11-12 ετών και κορίτσια και γυναίκες ηλικίας 13-26 ετών. Σε εξέλιξη βρίσκονται μελέτες που αφορούν τη διάρκεια της ανοσίας και την ανάγκη ή μη χορήγησης αναμνηστικής δόσης, όπως και τη διασταυρούμενη προστασία ως προς άλλους ογκογόνους τύπους. Η επέκταση του εμβολιασμού στα αγόρια με στόχο τη μείωση της συχνότητας μετάδοσης αποτελεί ένα ακόμα θέμα έρευνας. Η εφαρμογή εμβολίου κατά του HPV είναι ασφαλής και αποτελεί την πιο αισιόδοξη προοπτική πρωτογενούς πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Ο ενθουσιασμός με τα πρωτοποριακά αυτά εμβόλια δε θα πρέπει όμως να κλονίσει αλλά αντίθετα να προάγει τη δευτερογενή πρόληψη με τον προσυμπτωματικό έλεγχο (Δοκιμασία Παπανικολάου) που στη χώρα μας υστερεί σε απaráδεκτο βαθμό, αφού ο έλεγχος δεν υπερβαίνει ατυχώς το 20%. Ο παιδίατρος που εμβολιάζει μία έφηβο θα πρέπει να ενημερώνει ότι η καταπολέμηση του καρκίνου τραχήλου της μήτρας δεν μπορεί να επιτευχθεί μόνο με τον εμβολιασμό αλλά απαιτείται και συστηματικός κυτταρολογικός έλεγχος (εικόνα 5).

ΕΜΒΟΛΙΑ ΓΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΟ ΚΑΙ ΠΥΟΓΟΝΟ ΣΤΡΕΠΤΟΚΟΚΚΟ. ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

A. Μίχος: Η πρόοδος της επιστήμης των εμβολίων τις τελευταίες δεκαετίες δημιούργησε νέες δυνατότητες για την παρασκευή ασφαλέστερων και αποτελεσματικότερων εμβολίων, για την πρόληψη λοιμώξεων από μικροοργανισμούς που προκαλούν σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα.

Ιδανικά αντιγόνα για παρασκευή εμβολίων αποτελούν οι πρωτεΐνες λόγω των ανοσολογικών ιδιοτήτων τους (πίνακας 1). Η απομόνωση πρωτεΐνης από κάποιο μικροοργανισμό που να επάγει προστατευτικά αντισώματα δεν είναι πάντα εφικτή. Στις περιπτώσεις αυτές χρησιμοποιείται άλλο συστατικό του μικροβίου, όπως συμβαίνει με μικρόβια που περιβάλλονται από πολυσακχαριδική κάψα (αιμόφιλο ινφλουέντζας τύπου β, μηνιγγιτιδόκοκκο, πνευμονιόκοκκο) και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο πολυσακχαρίτης του μικροοργανισμού. Τα πολυσακχαριδικά εμβόλια προκαλούν ανοσολογική απάντηση που δεν εξαρτάται από τα Τ-λεμφοκύτταρα και δεν επάγουν προστατευτικά αντισώματα σε άτομα <2 ετών. Σημαντική εξέλιξη

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΟΛΥΣΑΚΧΑΡΙΔΙΚΩΝ ΚΑΙ ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΩΝ Ή ΣΥΖΕΥΓΜΕΝΩΝ
(ΠΟΛΥΣΑΚΧΑΡΙΤΗΣ ΜΕ ΠΡΩΤΕΪΝΗ) ΕΜΒΟΛΙΩΝ

Είδος ανοσίας	Τύπος εμβολίου	
	Πολυσακχαριδικό	Πρωτεϊνικό ή Συζευγμένο (πολυσακχαρίτης με πρωτεΐνη)
Ανοσογόνα σε παιδιά <2 ετών	Όχι	Ναι
Ανοσία εξαρτώμενη από T-κύτταρα	Όχι	Ναι
Επάγουν την ανοσολογική μνήμη	Όχι	Ναι

για τη δημιουργία αποτελεσματικότερων εμβολίων αποτέλεσε η ανεύρεση μεθόδων σύζευξης μικροβιακών πολυσακχαριτών με πρωτεΐνη, κατά τρόπο ώστε ο πολυσακχαρίτης να αποκτά ανοσολογικές ιδιότητες πρωτεΐνης (πίνακας 1). Συζευγμένα εμβόλια είναι τα εμβόλια του αιμόφιλου της ινφλουέντζας τύπου β, του μηνιγγιτιδοκόκκου τύπου C και το 7-δύναμο του πνευμονιοκόκκου.

Εμβόλια πνευμονιοκόκκου

Ο πνευμονιοκόκκος είναι Gram θετικός κόκκος που περιλαμβάνει 46 ορομάδες και 94 ορότυπους. Παρά τη συνεχή έρευνα δεν έχουν βρεθεί έως σήμερα κοινά αντιγόνα για όλα τα στελέχη πνευμονιοκόκκου που να είναι ικανά να επάγουν προστατευτική ανοσολογική απάντηση. Η δημιουργία εμβολίων που περιλαμβάνουν αντιγόνα για ορισμένους ορότυπους του μικροοργανισμού δηλώνουν την αδυναμία μας να ανακαλύψουμε κοινά αντιγόνα. Η επιλογή των οροτύπων που θα περιληφθούν στο εμβόλιο γίνεται κυρίως με κριτήρια επιδημιολογικά που αφορούν τη συχνότητά που τα στελέχη ευθύνονται για σοβαρές λοιμώξεις σε συγκεκριμένη γεωγραφική περιοχή.

23-δύναμο πολυσακχαριδικό εμβόλιο πνευμονιοκόκκου

Το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκόκκο εμβόλιο κυκλοφόρησε το 1983 και χορηγείται για την προστασία ευπαθών ομάδων παιδιών >2 ετών και ενηλίκων (πίνακας 3). Σε περίπτωση που θα χορηγηθεί σε συνδυασμό με το 7δύναμο συζευγμένο εμβόλιο, θα πρέπει να χρησιμοποιείται μετά από αυτό.

7-δύναμο συζευγμένο εμβόλιο πνευμονιοκόκκου

Το 7-δύναμο εμβόλιο πνευμονιοκόκκου (Prevenar®)

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ 7-ΔΥΝΑΜΟΥ
ΣΥΖΕΥΓΜΕΝΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΙΚΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ

ΘΕΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- Μείωση επίπτωσης διεισδυτικής νόσου (μηνιγγίτιδας, μικροβιαμίας)
- Μείωση επίπτωσης μη διεισδυτικής νόσου (πνευμονίας, ωτίτιδας)
- Μείωση στελεχών πνευμονιοκόκκου με αντοχή στην πενικιλίνη
- Δημιουργία ανοσίας αγέλης (προστασία άλλων ηλικιακών ομάδων που δεν εμβολιάστηκαν)

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

- Αύξηση επίπτωσης ορότυπων πνευμονιοκόκκου που δεν περιλαμβάνονται στο 7-δύναμο συζευγμένο εμβόλιο

αποτελέσει σταθμό στην πρόληψη της διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου, αφού μείωσε σημαντικά τη νόσηση από τους ορότυπους που περιλαμβάνει (πίνακας 2). Επιπλέον, σημαντική είναι και η δράση του στη δημιουργία ανοσίας αγέλης, αφού μειώθηκε η διεισδυτική νόσος και σε άλλες ηλικιακές ομάδες που δεν είχαν εμβολιαστεί. Η παρασκευή του 7-δύναμου εμβολίου είναι επίπονη, καθώς προϋποθέτει ξεχωριστή καλλιέργεια των 7 ορότυπων, απομόνωση του πολυσακχαρίτη κάθε στελέχους, σύζευξη με τροποποιημένη διφθεριτική τοξίνη CRM197, ανάμειξη τους και προσθήκη ανοσοενισχυτικού. Σε κάθε στάδιο της παρασκευής του εμβολίου απαιτείται ποιοτικός έλεγχος του προϊόντος. Η επιλογή των οροτύπων για τη σύνθεση του 7-δύναμου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου έγινε με σκοπό τη μείωση της διεισδυτικής νόσου, για

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.

ΕΜΒΟΛΙΑ ΕΝΑΝΤΙ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΟΥ ΠΟΥ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝ ΣΤΗΝ ΑΓΟΡΑ Ή ΑΝΑΜΕΝΟΝΤΑΙ

Εμπορική ονομασία (εταιρεία)	Σύσταση εμβολίου	Ορότυποι που περιλαμβάνονται	Δοσολογικό σχήμα
Pneumo23® (Merck)	23-δύναμο πολυσακχαριδικό	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F	Σε παιδιά >2 ετών με σπληνεκτομή ή λειτουργική ασπληνία, ανοσοανεπάρκεια και χρόνια νοσήματα, 1 δόση Ενήλικες >65 ετών: 1 δόση άπαξ και αναμνηστικές ανά 5ετία Βρέφη 2-6 μηνών: 3 δόσεις με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 1 μηνός, αναμνηστική >12μηνών Βρέφη 6-12 μηνών: 2 δόσεις με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 1 μηνός, αναμνηστική >12μηνών Παιδιά 12-24 μηνών: 2 δόσεις με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 2 μηνών Παιδιά 24 μηνών-5 ετών: 1 δόση Αναμένεται
Prevenar® (Wyeth)	7-δύναμο συζευγμένο με διφθεριτική πρωτεΐνη CRM197	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	
Αναμένεται (GSK)	10-δύναμο συζευγμένο με πρωτεΐνη D NTHi	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F*	Αναμένεται
Αναμένεται (Wyeth)	13-δύναμο συζευγμένο με διφθεριτική πρωτεΐνη CRM197	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F*	Αναμένεται

*με έντονους χαρακτήρες οι ορότυποι που δεν περιλαμβάνονται στο 7-δύναμο εμβόλιο

το λόγο αυτό η αποτελεσματικότητά του σε άλλες μορφές πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης όπως ωτίτιδα υπολείπεται. Μετά την εφαρμογή του εμβολίου ενώ μειώθηκε σημαντικά η νόσηση από τους ορότυπους που περιλαμβάνει, αυξήθηκε η επίπτωση άλλων στελεχών πνευμονιοκόκκου. Έτσι δημιουργήθηκε η ανάγκη για παρασκευή εμβολίων που να περιλαμβάνουν περισσότερους ορότυπους.

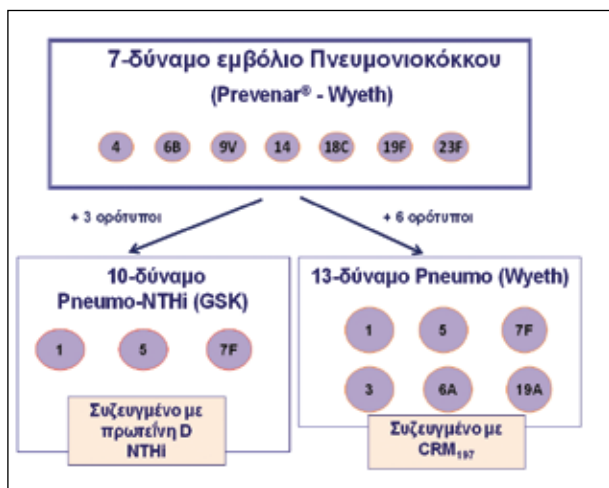
10-δύναμο συζευγμένο εμβόλιο πνευμονιοκόκκου και μη τυποποιήσιμου αιμόφιλου της ινφλουέντζας (NTHi)

Λόγω της ανάγκης να συμπεριληφθούν και άλλοι ορότυποι που παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση ή εμπλέκονται στην πρόκληση οξείας μέσης ωτίτιδας η φαρμακευτική εταιρεία GlaxoSmithKline (GSK) παρασκεύασε εμβόλιο έναντι του πνευμονιοκόκκου που περιλαμβάνει συζευγμένους πολυσακχαρίτες από 10 ορότυπους. Οι επιπλέον ορότυποι που

συμπεριλήφθηκαν σε σχέση με το 7-δύναμο εμβόλιο είναι οι 1, 5, 7F. Η επίπτωση των λοιμώξεων από τους ορότυπους αυτούς έχει αυξηθεί μετά την εφαρμογή του 7-δύναμου συζευγμένου εμβολίου.

Η ιδιαιτερότητα του 10-δύναμου εμβολίου είναι ότι η σύζευξη των πολυσακχαριτών δε γίνεται με πρωτεΐνη που είναι από μόνη της ανοσολογικά ουδέτερη (δεν προστατεύει από κάποιο μικρο-οργανισμό), όπως η τροποποιημένη διφθεριτική τοξίνη CRM197 αλλά με την πρωτεΐνη D του μη τυποποιήσιμου αιμόφιλου της ινφλουέντζας (NTHi), με σκοπό η πρωτεΐνη να είναι ενεργό αντιγόνο του εμβολίου και να προφυλάσσει και από λοίμωξη με NTHi. Η πρωτεΐνη D έχει πολλά χαρακτηριστικά που είναι επιθυμητά για αντιγόνο εμβολίου (πίνακας 4).

Ο αιμόφιλος της ινφλουέντζας (Hi) είναι αερόβιος Gram αρνητικός κοκκοβάκιλος και ταξινομείται σε στελέχη με κάψα, που διαιρούνται σε 6 ομάδες



ΕΙΚΟΝΑ 1. Εμβόλια έναντι πνευμονιοκόκκου (pneumo) και μη τυποποιήσιμου αιμόφιλου της ινφλουέντζας (NTHi) που αναμένεται να κυκλοφορήσουν.

από a-f, και σε στελέχη χωρίς κάψα που χαρακτηρίζονται ως μη τυποποιήσιμα. Από τα στελέχη με κάψα το πιο σημαντικό είναι ο Hib που μπορεί να προκαλέσει σοβαρή διεισδυτική νόσο όπως μηνιγγίτιδα, επιγλωττίτιδα και λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού. Η συχνότητα του Hib περιορίστηκε σημαντικά μετά την εφαρμογή του εμβολιασμού με το συζευγμένο εμβόλιο. Τα μη τυποποιήσιμα στελέχη του αιμόφιλου της ινφλουέντζας, προκαλούν λοιμώξεις που δεν προλαμβάνονται με το εμβόλιο που ήδη κυκλοφορεί. Εμπλέκονται σε λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και κυρίως σε οξεία μέση ωτίτιδα (εικόνα 2), παραρρινοκολπίτιδα, επιπεφυκίτιδα, σπανιότερα πνευμονία, ενώ σε ενήλικες προκαλούν και εξάρσεις χρόνιας αναπνευστικής πνευμονοπάθειας.

Η αξιολόγηση του 10-δύναμου εμβολίου στην πρόληψη οξείας μέσης ωτίτιδας έγινε στη μελέτη με την ονομασία P.O.E.T. (Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial) (εικόνα 2) και αναμένεται να κυκλοφορήσει το 2009.

13-δύναμο συζευγμένο εμβόλιο πνευμονιοκόκκου

Η φαρμακευτική εταιρεία Wyeth με την ίδια μέθοδο που παρασκευάζει το 7-δύναμο εμβόλιο (Prevenar®) δημιούργησε 13δύναμο εμβόλιο προσθέτοντας τους ορότυπους 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A (εικόνα 1) το οποίο βρίσκεται σε στάδιο κλινικών

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.

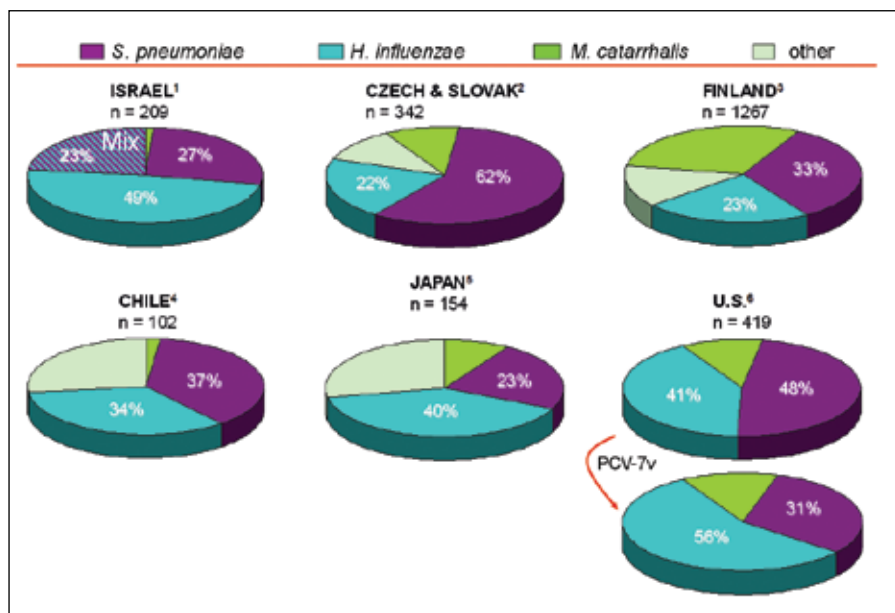
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ D
ΜΗ ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΥ ΑΙΜΟΦΙΛΟΥ
ΤΗΣ ΙΝΦΛΟΥΕΝΤΖΑΣ (NTHi) ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΑΙ
ΓΙΑ ΣΥΖΕΥΞΗ ΣΤΟ ΝΕΟ 10-ΔΥΝΑΜΟ ΕΜΒΟΛΙΟ
ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΟΥ

- Λιποπρωτεΐνη της εξωτερικής μεμβράνης του NTHi με μοριακό βάρος 42 kDa
- Υπάρχει σε όλα τα στελέχη NTHi και είναι γενετικά σταθερή
- Παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόκληση νόσου από NTHi
- Παρουσιάζει ενζυματική δράση φωσφοδιεστεράσης
- Εξασφαλίζει λιπο-ολιγοσακχαρίτες από τα επιθηλιακά κύτταρα που περιβάλλουν τον NTHi
- Μειώνει τη φλεγμονώδη αντίδραση και την κινητοποίηση αμυντικών μηχανισμών
- Συμβάλλει στην προσκόλληση και τη διείσδυση του NTHi σε επιθηλιακούς ιστούς
- Επάγει την παραγωγή αντισωμάτων μετά από φυσική λοίμωξη και σε πειραματικά μοντέλα
- Η βιομηχανική παραγωγή και απομόνωσή της είναι σχετικά εύκολη

δοκιμών. Η επίπτωση των λοιμώξεων από τον ορότυπο 19A είχε ξεκινήσει να αυξάνεται σε διάφορες χώρες πριν κυκλοφορήσει το 7-δύναμο εμβόλιο. Ο ορότυπος 19A προβληματίζει ιδιαίτερα καθώς έχει την ικανότητα να προκαλεί διεισδυτική νόσο και σημαντικό ποσοστό των στελεχών του είναι ανθεκτικά στην πενικιλίνη. Το 7-δύναμο εμβόλιο προκαλούσε διασταυρούμενη αύξηση αντισωμάτων έναντι του ορότυπου 19A που αρχικά θεωρήθηκαν προστατευτικά, τελικά όμως αποδείχθηκε ότι τα αντισώματα που παράγονταν δεν ήταν βακτηριοκτόνα.

Καθώς αυξάνουν οι ορότυποι που προστίθενται στο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο, τίθεται προβληματισμός σχετικά με το αν μειώνεται το επίπεδο της αντισωματικής απάντησης στους ήδη υπάρχοντες ορότυπους και η επακόλουθη προστασία που προσφέρει το εμβόλιο. Τα έως τώρα δεδομένα δείχνουν ότι παρά την αύξηση των οροτύπων η αντισωματική απάντηση είναι προστατευτική για τα στελέχη που περιλαμβάνονται στο 13-δύναμο εμβόλιο (εικόνα 4). Το 13-δύναμο εμβόλιο αναμένεται να κυκλοφορήσει στο τέλος του 2009.

Σύμφωνα με τα στοιχεία του εργαστηρίου λοιμώξε-



ΕΙΚΟΝΑ 2. Συχνότητα μικροβιακών αιτίων οξείας μέσης ωτίτιδας σε διάφορες χώρες.

¹Liebovitz PIDJ 2003; ²Prymula Lancet 2006; ³Eskola NEJM 2001; ⁴Rosenblut PIDJ 2001; ⁵Nishimura J infect Chemother 2003; ⁶Block PIDJ 2004.

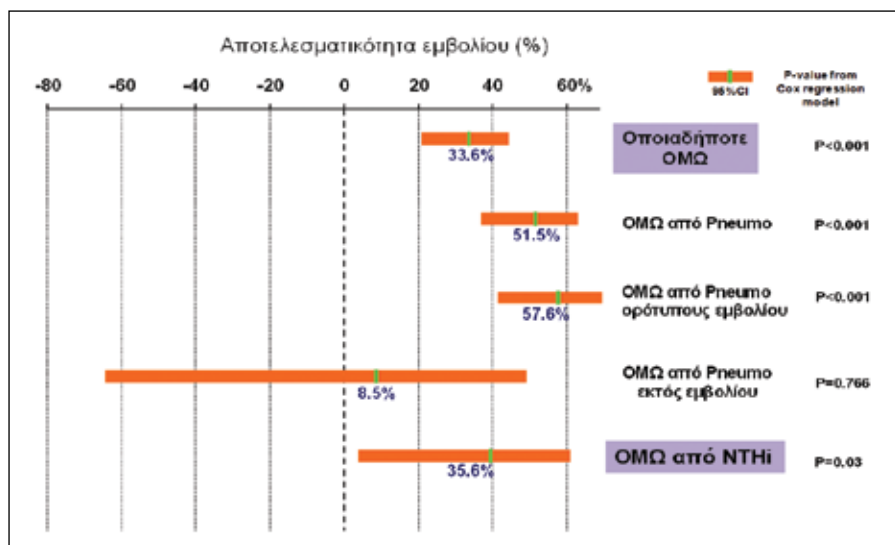
ων της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών μετά την εφαρμογή του 7-δύναμου εμβολίου και για την περίοδο 2005-2007 το 7-δύναμο εμβόλιο καλύπτει 52.8% των στελεχών πνευμονιοκόκκου που προκαλούν διεισδυτική νόσο, ενώ το 10-δύναμο και το 13-δύναμο αναμένεται να καλύπτουν 69.9% και 89.7% αντίστοιχα.

Εμβόλια για πυογόνο στρεπτόκοκκο

Ο πυογόνος στρεπτόκοκκος ή βιολογικός στρεπτόκοκκος της ομάδας Α (Streptococcus pyogenes, Group A streptococcus- GAS) προκαλεί μεγάλη ποικιλία κλινικών συνδρόμων από απλή φαρυγγίτιδα

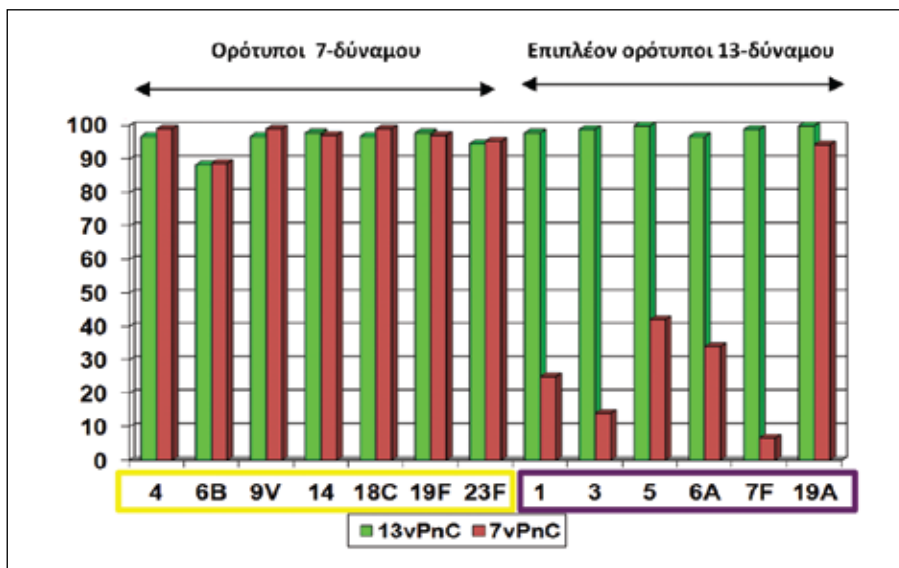
και δερματικές λοιμώξεις έως σοβαρή διεισδυτική νόσο με σημαντική θνητότητα. Επιπλέον, προκαλεί αυτοάνοσα σύνδρομα όπως ο ρευματικός πυρετός και η σπειραματονεφρίτιδα. Η στρεπτοκοκκική φαρυγγαμυγαλίτιδα αποτελεί παγκοσμίως μία από τις πιο συχνές νόσους της παιδικής ηλικίας. Παρότι η συχνότητα του ρευματικού πυρετού έχει μειωθεί στις ανεπτυγμένες χώρες, εξακολουθεί να είναι πολύ υψηλή στις αναπτυσσόμενες χώρες και αποτελεί το πρώτο αίτιο επίκτητης καρδιοπάθειας σε νέους ενήλικες.

Η ανάπτυξη ανοσίας εξαρτάται από τη δημιουργία αντισωμάτων έναντι της Μ-πρωτεΐνης του



ΕΙΚΟΝΑ 3. Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας 10-δύναμου εμβολίου πνευμονιοκόκκου (Pneumo) και μη τυποποιήσιμου αιμόφιλου της ινφλουέντζας (NTHi) για την πρόληψη οξείας μέσης ωτίτιδας (ΟΜΩ), αποτελέσματα μελέτης P.O.E.T.

Prymula et al, Lancet 2006; 367:740-748.



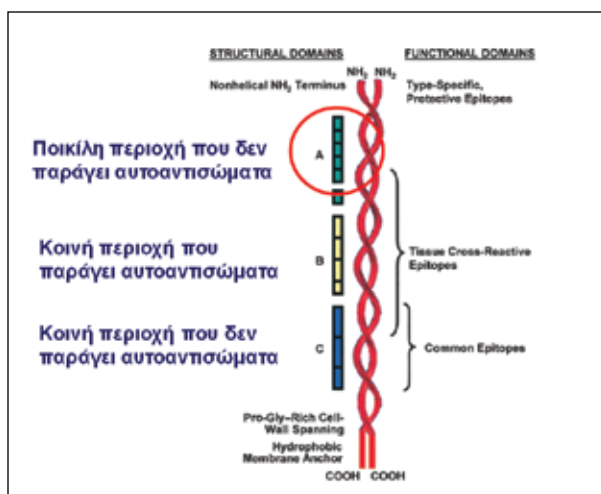
ΕΙΚΟΝΑ 4. Ποσοστό βρεφών που εμφάνισαν επίπεδο προστατευτικών IgG αντισωμάτων $\geq 0.35\text{mcg/ml}$ μετά από εμβολιασμό με 13-δύναμο ή 7-δύναμο εμβόλιο.

Bryant KA et al, 2008, 6th International symposium on pneumococci, Iceland June 2008.

τοιχώματος του στρεπτοκόκκου. Η δημιουργία εμβολίου παρουσιάζει σημαντικά προβλήματα καθώς έχουν απομονωθεί περισσότεροι από 120 διαφορετικοί M-τύποι στρεπτοκόκκου, η ανοσία είναι ειδική για τον κάθε τύπο και η γεωγραφική κατανομή τους διαφέρει σημαντικά σε διαφορετικές ηπείρους. Η M-πρωτεΐνη έχει επιτόπους που αντιδρούν ανοσολογικά με ανθρώπινους ιστούς και πιθανώς ευθύνονται για αυτοάνοσες εκδηλώσεις. Επιπλέον, ο μόνος φυσικός ξενιστής για τον πυογόνο στρεπτόκοκκο είναι ο άνθρωπος και δεν υπάρχουν αξιόπιστα πειραματικά μοντέλα.

Οι πρώτες προσπάθειες για δημιουργία εμβολίου έγιναν χρησιμοποιώντας νεκρούς μικροοργανισμούς ή M-πρωτεΐνη. Το εμβόλιο αυτό είχε ως αποτέλεσμα να εμφανισθούν περιστατικά ρευματικού πυρετού σε ορισμένα άτομα που εμβολιάσθηκαν, με αποτέλεσμα να ανασταλούν οι μελέτες για αρκετά χρόνια. Σημαντική ώθηση στην ανάπτυξη εμβολίων για τον πυογόνο στρεπτόκοκκο έδωσε η ανάπτυξη της επιστήμης της συγκριτικής γενομικής (comparative genomics) και η αποκρυπτογράφηση των γονιδιωμάτων του ανθρώπου και μικροοργανισμών, καθώς έγινε εφικτή η σύγκριση της ακολουθίας των νουκλεοτιδίων του DNA τους και η ανεύρεση τμημάτων του γενετικού υλικού που μπορεί να παρουσιάζει ομοιότητες και να ευθύνεται για την ανάπτυξη αυτοάνοσων εκδηλώσεων.

Αποτέλεσμα της χαρτογράφησης των γονιδιωμάτων ήταν η αποκάλυψη της δομής της M-πρωτεΐνης, ο εντοπισμός των τμημάτων της που είναι ύποπτα για επαγωγή αυτοαντισωμάτων



ΕΙΚΟΝΑ 5. Δομή της M-πρωτεΐνης του πυογόνου στρεπτοκόκκου (με τροποποίηση από Bisno et al, CID 2005:41). Το 26-δύναμο εμβόλιο σε φάση κλινικών δοκιμών έχει παρασκευασθεί από την ποικίλη περιοχή της M-πρωτεΐνης που δεν επάγει παραγωγή αυτοαντισωμάτων 26 διαφορετικών M-τύπων.

(εικόνα 5) και η παρασκευή 26-δύναμου εμβολίου για τον πυογόνο στρεπτόκοκκο. Το εμβόλιο αυτό αποτελείται από τμήματα 26 διαφορετικών M-πρωτεϊνών και την επιφανειακή πρωτεΐνη Spa, που έχουν ενωθεί μεταξύ τους με γενετική μηχανική ώστε να σχηματίσουν 4 πολυπεπτιδικές αλυσίδες. Το εμβόλιο δοκιμάστηκε σε υγιείς ενήλικες, βρέθηκε ανοσογόνο για τους M-τύπους που περιλαμβάνει, δεν προκάλεσε δημιουργία αντισωμάτων που αντι-

δρουν με ανθρώπινους ιστούς, ούτε και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ ακόμη και μετά από παρακολούθηση ενός έτους δεν παρουσιάστηκαν περιστατικά ρευματικού πυρετού. Το 26-δύναμο εμβόλιο βρίσκεται σε φάση 3 κλινικών δοκιμών για την αξιολόγηση της κλινικής αποτελεσματικότητάς του. Οι Μ-τύποι που περιλαμβάνει καλύπτουν περίπου το 80% των στελεχών πυογόνου στρεπτοκόκκου που προκαλούν φαρυγγοαμυγδαλίτιδα στην Ελλάδα.

Συμπερασματικά, αναμένονται σύντομα δύο νέα συζευγμένα εμβόλια πνευμονιοκόκκου (10-δύναμο και 13-δύναμο) που θα προλαμβάνουν τις συστηματικές πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις από περισσότερους ορότυπους. Το 10-δύναμο εμβόλιο αναμένεται να προφυλάσσει και από λοιμώξεις που προκαλεί ο μη τυποποιησμός αιμόφιλος της ινφλουέντζας. Το 26-δύναμο εμβόλιο έναντι του πυογόνου στρεπτόκοκκου, παρόλο που έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στις πρώτες κλινικές μελέτες, απαιτεί περαιτέρω έρευνα προτού εφαρμοσθεί στην κλινική πράξη.

Η ανάπτυξη και εφαρμογή νεότερων τεχνικών της μοριακής βιολογίας και της γενετικής αναμένεται ότι τα προσεχή χρόνια θα οδηγήσουν στην παρασκευή πιο αποτελεσματικών εμβολίων για την αντιμετώπιση των μικροβιακών λοιμώξεων.

ΕΜΒΟΛΙΑ ΕΝΑΝΤΙ ΙΩΝ

Ι. Παυλοπούλου:

Τετραδύναμο εμβόλιο ιλαράς-παρωτίτιδας-ερυθράς-ανεμευλογιάς (MMRV)

Η συμβολή των πολυδυνάμων εμβολίων στην αύξηση του ποσοστού εμβολιασμού του παιδικού πληθυσμού για περισσότερα λοιμώδη νοσήματα ταυτόχρονα, με μείωση της ταλαιπωρίας και του κόστους για τον ασθενή είναι γνωστή. Για τούτο η χρήση τους σε οικονομικά εύρωστα κράτη ολοένα και αυξάνει. Η πλειοψηφία των ανεπτυγμένων χωρών έχει καθιερώσει τη χορήγηση δύο δόσεων εμβολίου ιλαράς-παρωτίτιδας-ερυθράς (MMR), την πρώτη το δεύτερο χρόνο ζωής και την επαναληπτική στο 4ο-6ο έτος ηλικίας. Δυστυχώς όμως ούτε η στρατηγική αυτή έχει οδηγήσει στα επιθυμητά επίπεδα εμβολιαστικής κάλυψης που απαιτούνται για την εκρίζωση των αντίστοιχων νόσων, ιδίως μάλιστα σε ότι αφορά τη δεύτερη δόση. Έτσι, ορισμένες Ευρωπαϊκές χώρες με σκοπό να περιορίσουν τις επιδημικές εξάρσεις ιλαράς κυρίως, μετέτρεψαν πρόσφατα τα εμβολιαστικά τους προγράμματα χορηγώντας

και τις δύο δόσεις MMR κατά το 2ο χρόνο ζωής με μεσοδιάστημα μερικών μηνών, πάντως όχι μικρότερο των τεσσάρων εβδομάδων. Παρόμοια ήταν και η εμπειρία μετά την καθιέρωση του εμβολίου της ανεμευλογιάς, πρώτα στις Η.Π.Α και κατόπιν και σε άλλες χώρες: η ολοένα και συχνότερη καταγραφή περιπτώσεων νόσου παρά τον εμβολιασμό (breakthrough cases) ανάμεσα σε εμβολιασμένα με μία μόνο δόση, προκάλεσε εκτενείς προβληματισμούς που είχαν ως αποτέλεσμα την καθιέρωση δεύτερης επαναληπτικής δόσης και στα μικρότερα των 12 ετών παιδιά.

Η παρεμφερής ηλικία ενεργητικής ανοσοποίησης και για τα τέσσερα λοιμώδη νοσήματα και η επιθυμία για εξάλειψή τους οδήγησαν όπως ήταν αναμενόμενο στην παρασκευή και ακόλουθη αξιολόγηση δύο τετραδυνάμων εμβολίων ιλαράς-παρωτίτιδας-ερυθράς-ανεμευλογιάς, του εμβολίου ProQuad (Merck & Co) και του Priorix-Tetra (GSK). Το ProQuad, έχει πάρει άδεια κυκλοφορίας και έγκριση από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ από το 2005 και από τον αντίστοιχο της Ευρώπης (EMA) το 2006, ενώ το Priorix-Tetra εγκρίθηκε το έτος 2006 στην Ευρώπη. Σύμφωνα με τις κλινικές μελέτες και τα δύο εμβόλια προκαλούν ικανοποιητική παραγωγή αντισωμάτων και για τα τέσσερα νοσήματα, ιδίως μετά τη δεύτερη δόση. Οι διαφορές μεταξύ τους συνοψίζονται στον πίνακα 1. Η διπλάσια σχεδόν πιθανότητα εμφάνισης πυρετικών σπασμών στα παιδιά που εμβολιάστηκαν με την 1η δόση ProQuad συγκριτικά με εκείνα που έλαβαν MMR και εμβόλιο ανεμευλογιάς ξεχωριστά μετρίασε τον αρχικό ενθουσιασμό των αρμόδιων υπηρεσιών υγείας των Η.Π.Α οι οποίες τροποποίησαν τις πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες που είχαν εκδόσει το 2006, αποσύροντας τη «σαφή» προτίμησή τους απέναντι στο τετραδύναμο εμβόλιο. Ειδικότερα, η συχνότητα εμφάνισης πυρετικών σπασμών 7-10 ημέρες μετά τον εμβολιασμό με ProQuad υπολογίστηκε σε 9 περιπτώσεις ανά 10.000, ενώ στην ομάδα που έλαβε MMR + ανεμευλογιά ξεχωριστά παρατηρήθηκαν 4 περιπτώσεις/10.000. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι από τα παιδιά που παρουσίασαν πυρετικούς σπασμούς, ποσοστό 16% χρειάστηκε νοσηλεία, χωρίς όμως περαιτέρω επιπλοκές. Το θέμα εξακολουθεί να βρίσκεται υπό αξιολόγηση από το CDC, το FDA και την ACIP, με στόχο τη διαμόρφωση των μελλοντικών κατευθυντήριων οδηγιών για τον εμβολιασμό με MMRV. Σε ότι αφορά το Priorix-Tetra δεν υπάρχουν αντίστοιχες παρατηρήσεις από τις κλινικές μελέτες που είναι

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΕΜΒΟΛΙΑ MMRV

ProQuad (MSD)

- Άδεια από FDA: 9/2005 & EMEA: 2006
- ↑ δόση αντιγόνου ανεμευλογιάς (7-πλάσια)
- Ηλικίες χορήγησης: 12 μην-12 ετών
 - 1η δόση 12-15 μηνών
 - 2η δόση 4-6 ετών (επιτρεπτό μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων, 1-3 μήνες)
- Δεν υπάρχει εμπειρία συγχορήγησης με άλλα εμβόλια
- 91% ορομετατροπή για ανεμευλογία μετά την 1η δόση, 99% μετά τη 2η δόση
- ↑ ποσοστά εξανθήματος και τοπικών αντιδράσεων
- ↑ πιθανότητα υψηλού πυρετού μετά την 1η δόση
- Οι γνωστές αντενδείξεις που αφορούν εμβόλια ζώντων εξασθενημένων ιών

Priorix-Tetra (GSK)

- Άδεια από EMEA: 2006
- ↑ δόση αντιγόνου παρωτίτιδας
- Ηλικίες χορήγησης: 9 μην-12 ετών
 - 2 δόσεις στις προτεινόμενες ηλικίες σύμφωνα με το Εθνικό χρονοδιάγραμμα (επιτρεπτό μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων, 6 εβδομάδες-3 μήνες)
- Μπορεί να συγχορηγηθεί με άλλα εμβόλια
- Ικανοποιητικοί τίτλοι και για τα 4 αντιγόνα και μετά την 1η δόση (εφόσον > 12 μηνών)
- 98-99% μετά τη 2η δόση
- ↑ πιθανότητα χαμηλού πυρετού μετά την 1η δόση
- ↑ πιθανότητα τοπικών αντιδράσεων μετά τη 2η δόση
- Οι γνωστές αντενδείξεις που αφορούν εμβόλια ζώντων εξασθενημένων ιών

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΟΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ACIP ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΟΧΙΑΚΗΣ ΓΡΙΠΗΣ 2008-2009

- Όλα τα παιδιά ηλικίας 6 μηνών-18 ετών
- Όλα τα παιδιά 6 μηνών-18 ετών σε μακροχρόνια λήψη ασπιρίνης
- Όλα τα άτομα > 50 ετών
- Όλα τα άτομα που δε θέλουν να νοσήσουν από γρίπη
- Παιδιά & ενήλικες με χρόνια νοσήματα (και άσθμα ή διαβήτη) ή ανοσοκαταστολή
- Άτομα σε ιδρύματα, επαγγέλματα υγείας, άτομα σε επαφή με μικρά βρέφη ή ηλικιωμένους
- Γυναίκες των οποίων η κύηση συμπίπτει με την περίοδο γρίπης

CDC, February 27th, 2008

διαθέσιμες πριν την κυκλοφορία του, μολοντί η πιθανότητα εμφάνισης πυρετού γενικότερα - χαμηλού όμως - βρέθηκε και εδώ αυξημένη στην ομάδα που έλαβε το τετραδύναμο εμβόλιο.

Τα στοιχεία που έχουν προκύψει μέχρι στιγμής από την εφαρμογή του τετραδύναμου εμβολίου MMRV στις Η.Π.Α θα πρέπει να ενισχύουν την εμπιστοσύνη μας απέναντι σε εμβόλια που παίρ-

νουν άδεια κυκλοφορίας από χώρες με αυστηρά οργανωμένες υπηρεσίες υγείας. Τούτο διότι ο λεπτομερής έλεγχος των δεδομένων που αφορούν την ασφάλεια κάθε νέου εμβολίου περιλαμβάνει εκτός από αξιόπιστες κλινικές μελέτες σε μεγάλο αριθμό ατόμων και την ενεργό επιτήρηση για οποιοδήποτε ανεπιθύμητο σύμβαμα μετά την κυκλοφορία του.

Εμβόλιο γρίπης

Το εμβόλιο της γρίπης διατηρεί κάθε χρόνο αμείωτο το ενδιαφέρον του κοινού και του ιατρικού κόσμου. Είναι γνωστό ότι η εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη είναι συχνότερα αίτιο ιατρικών επισκέψεων σε βρέφη και μικρά παιδιά από οποιαδήποτε άλλη ηλικιακή ομάδα, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά νοσηλείας είναι παρόμοια σε μικρά παιδιά και ηλικιωμένους. Για το λόγο αυτό στις Η.Π.Α προτάθηκε πριν μερικά χρόνια εκτός από τις ομάδες υψηλού κινδύνου, να εμβολιάζονται όλα τα βρέφη 6-24 μηνών. Σύμφωνα με επιστημονικά δεδομένα φαίνεται ότι τα υψηλά επίπεδα εμβολιαστικής κάλυψης του γενικού πληθυσμού και ιδιαίτερα των παιδιών, είναι δυνατό να διακόψουν την αλυσίδα μετάδοσης του ιού και να προστατέψουν δευτερογενώς τα ανεμβολίαστα άτομα. Σταδιακά οι προτεινόμενες ηλικιακές ομάδες αντιγριπικού εμβολιασμού διερύνθηκαν και

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.

ΣΧΗΜΑ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΜΕ ΑΔΡΑΝΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΕΜΒΟΛΙΟ ΓΡΙΠΗΣ (TIV) ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Ηλικία	Δόση	Νο δόσεων	Οδός χορήγησης [†]
6-35 μηνών	0.25 ml	1 ή 2*	im
3-8 ετών	0.5 ml	1 ή 2*	im
≥ 9 ετών	0.5 ml	1	im

AAP, Red Book 2000

[†]δελτοειδής σε ενήλικες & μεγάλα παιδιά, πρόσθια επιφάνεια μηρού σε βρέφη & μικρά παιδιά^{*}2 δόσεις με μεσοδιάστημα ≥ 1 μηνός σε παιδιά < 9 ετών που εμβολιάζονται για 1η φορά. Εφόσον έχει χορηγηθεί μόνο 1 δόση τον πρώτο χρόνο εμβολιασμού, τον επόμενο γίνονται 2 δόσεις**ΠΙΝΑΚΑΣ 4.**

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ FLUMIST, ΗΠΑ 2007

- **9/2007:** Έγκριση από το FDA της χρήσης του ενδορινικού εμβολίου από ζώντες εξασθενημένους ιούς, LAIV (FluMist) σε υγιή παιδιά* 24-59 μηνών με αρνητικό ιστορικό άσθματος και
- σε υγιή άτομα 5-49 ετών που δε βρίσκονται σε περίοδο κύησης
- Μεταφορά σε συνθήκες ψυγείου, μείωση όγκου χορήγησης σε 0.1 ml/ρουθούνι

*Υγιής: χωρίς υποκείμενο νόσημα/κατάσταση που να προδιαθέτει σε επιπλοκές από γρίπη

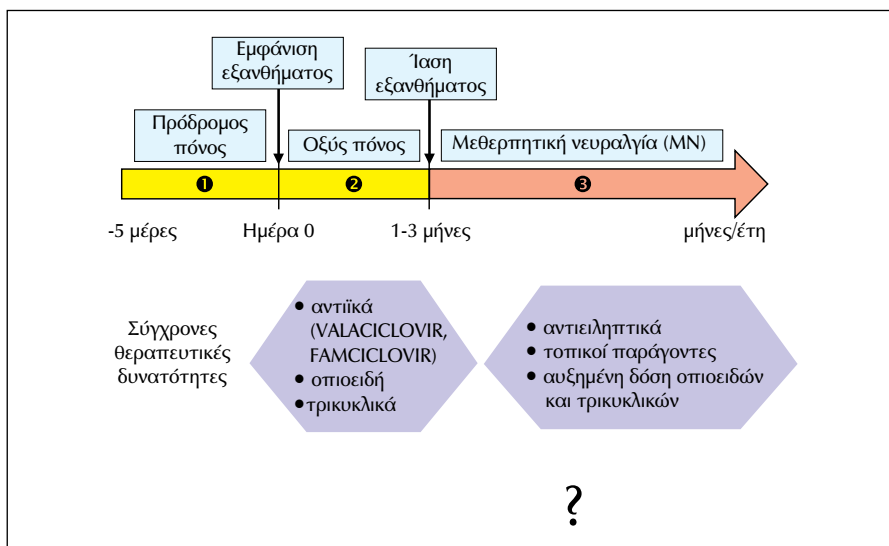
MMWR 2007 Jul 13; 56 (RR06):1-54

σήμερα οι κατευθυντήριες οδηγίες όπως εκδόθηκαν από το CDC περιλαμβάνουν όλα τα παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 μηνών έως 18 ετών (πίνακας 2). Επιπλέον, συστήνεται ο εμβολιασμός όλων των ατόμων του οικογενειακού περιβάλλοντος βρεφών ηλικίας κάτω των 6 μηνών και δίνεται έμφαση στην ανάγκη χορήγησης δύο δόσεων εμβολίου σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 9 ετών που εμβολιάζονται για πρώτη φορά (πίνακας 3). Σύμφωνα με τα στοιχεία των χρονικών περιόδων 2005-06 και 2006-07, ο αντιγριπικός εμβολιασμός με 2 δόσεις σε βρέφη 6-24 μηνών μείωσε τη νοσηλεία λόγω γρίπης κατά 75%. Αντίθετα, μία δόση εμβολίου στην ίδια ομάδα ασθενών δε βρέθηκε να προστατεύει σημαντικά. Σε ότι αφορά το ενδορινικό

εμβόλιο γρίπης από ζώντες εξασθενημένους ιούς (Flumist) είναι αποτελεσματικότερο από το ενέσιμο αδρανοποιημένο σε υγιή παιδιά 6-59 μηνών χωρίς ιστορικό άσθματος. Οι ενδείξεις χορήγησής του φαίνονται στον πίνακα 4. Σε μία πρόσφατη μελέτη των Vesikari και συν το εμβόλιο αυτό βρέθηκε ασφαλές και καλά ανεκτό σε μία μικρή ομάδα βρεφών ηλικίας 6 έως 24 εβδομάδων, χωρίς όμως να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητά του.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι όλες οι μετατροπές της στρατηγικής αντιγριπικού εμβολιασμού εφαρμόζονται στις Η.Π.Α ταυτόχρονα με τη συλλογή των αντίστοιχων επιδημιολογικών δεδομένων ώστε στο τέλος να προκύψει ο αποτελεσματικότερος τρόπος πρόληψης της νόσου και των επιπλοκών της, λαμβάνοντας υπόψη και τις περιορισμένες προμήθειες σε εμβόλιο αλλά και τις «ιδιαιτερότητες» του ιού. Η Ευρώπη προς το παρόν δεν έχει τροποποιήσει τις οδηγίες της αναμένοντας περισσότερα στοιχεία και στις συστάσεις της για αντιγριπικό εμβολιασμό περιλαμβάνονται προς το παρόν μόνο οι ομάδες αυξημένου κινδύνου.

Η δυσκολία στην παρασκευή αποτελεσματικού εμβολίου γρίπης βρίσκεται στην αντιγονική αστάθεια του ιού και στα περισσότερα του ενός στελέχη που προκαλούν νόσο. Εξάλλου, είναι γνωστό ότι η νοσηρότητα από γρίπη παρουσιάζει διαφορές από χρόνο σε χρόνο αλλά και ανάλογα με το γεωγραφικό διαμέρισμα. Η φετινή περίοδος γρίπης παρουσίασε το εξής αξιοσημείωτο: κυκλοφορία στην κοινότητα και των τριών στελεχών του ιού, που όμως είχαν αναντιστοιχία με τα στελέχη που περιλαμβάνονταν στο εμβόλιο. Έτσι, η αποτελεσματικότητα του δεν ξεπέρασε το 40%, χωρίς όμως να έχουμε



ΣΧΗΜΑ 1. Έρπητας Ζωστήρας - Μεθερπητική Νευραλγία (MN).

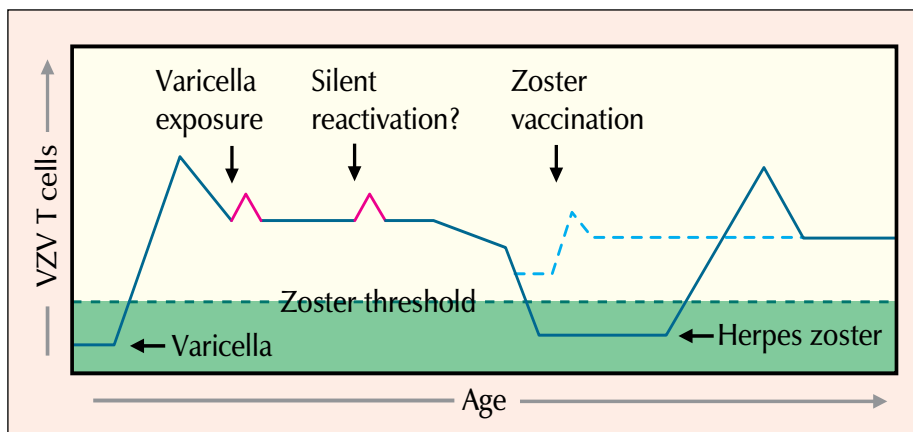
ανησυχητική αύξηση του αριθμού των κρουσμάτων. Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας θα αλλάξει για πρώτη φορά και τα τρία στελέχη του ιού στο εμβόλιο που πρόκειται να κυκλοφορήσει την επόμενη χρονιά.

Οι μελλοντικές προοπτικές εστιάζουν στην αύξηση της εμβολιαστικής κάλυψης του πληθυσμού με παρασκευή εμβολίων γρίπης που χρειάζονται μικρότερη ποσότητα αντιγόνου ώστε να υπάρχει επάρκεια δόσεων, αλλά και στην παρασκευή εμβολίου με μεγαλύτερη διάρκεια προστασίας.

Εμβόλιο έρπητα-ζωστήρα

Ο έρπητας ζωστήρας αποτελεί αναζωπύρωση του ιού της ανεμευλογιάς που βρίσκεται σε λανθάνουσα κατάσταση στα αισθητήρια γάγγλια, εξαιτίας της εξασθένησης της κυτταρικής ανοσίας με την πάροδο της ηλικίας ή λόγω ανοσοκαταστολής. Υπολογίζεται

ότι η πιθανότητα να εμφανίσει κανείς ζωστήρα στη ζωή του ξεπερνά το 20%. Ως βασανιστικότερη επιπλοκή θεωρείται η μεθερπητική νευραλγία που ακολουθεί σημαντικό ποσοστό επεισοδίων έρπητα ζωστήρα, είναι παρατεταμένης διάρκειας και δεν ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στα αντι-ιικά φάρμακα (σχήμα 1). Μεγάλο ενδιαφέρον έχει προκαλέσει η κυκλοφορία στις ΗΠΑ και σταδιακή εφαρμογή του εμβολίου έναντι του έρπητα-ζωστήρα, Zostavax. Το εμβόλιο αυτό είναι το πρώτο το οποίο προστατεύει από την επαναδραστηριοποίηση ενός ιού και όχι από την πρωτολοίμωξη. Ο τρόπος δράσης του αφορά στην ενίσχυση της κυτταρικής ανοσίας και απεικονίζεται στο σχήμα 2. Απευθύνεται σε υγιή άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών, μειώνει τα επεισόδια έρπητα ζωστήρα τουλάχιστον κατά 50% και της μεθερπητικής νευραλγίας κατά 67%. Τα χαρακτηριστικά του απεικονίζονται στον πίνακα 5.



ΣΧΗΜΑ 2. Παράγοντες του ξενιστή που σχετίζονται με την αναζωπύρωση του έρπητα-ζωστήρα και τρόπος δράσης του Zostavax. Arvin A. NEJM 2005; 352:2266-7.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.
EMBOΛIO ZOSTAVAX

- 5/2006, άδεια από το FDA
- **Ενδείξεις:** πρόληψη έρπητα ζωστήρα & μεθερπητικής νευραλγίας σε άτομα ≥ 60 ετών
- Μπορεί να συγχωρηγηθεί με εμβόλιο γρίπης
- **Αντενδείξεις:** αλλεργία στα συστατικά του εμβολίου, ανοσοκαταστολή, κύηση, ενεργός φυματίωση
- **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** τοπικές 1:3, κεφαλαλγία 1:70
- Τιμή: 150 \$

Kimberlin D, et al. NEJM 2007; 356:1338.

Μελλοντικά, το ερευνητικό ενδιαφέρον θα στραφεί στη χρήση του εμβολίου αυτού σε άτομα με ανοσοκαταστολή, τα οποία παρουσιάζουν συχνότερα έρπητα ζωστήρα, αλλά και στα άτομα ηλικίας 50-59 ετών, αφού και αυτά αναμένεται να παρουσιάσουν αύξηση του προβλήματος μετά την εφαρμογή του εμβολίου ανεμυλογιάς στην παιδική ηλικία που θα έχει ως συνέπεια τη μειωμένη ενίσχυση της κυτταρικής τους ανοσίας εξαιτίας της μειωμένης κυκλοφορίας φυσικού ιού στην κοινότητα.

Άλλα εμβόλια

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των εμβολίων έναντι του ρότα-ιού δεν έχει ειδικά μελετηθεί σε πρόωρα βρέφη τα οποία διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο νοσηλείας από γαστρεντερίτιδα συγκριτικά με τα τελειόμηνα. Πάντως στα πλαίσια της μελέτης REST, η χορήγηση του πενταδύναμου εμβολίου ρότα-ιού ανθρωπίου-βοείου τύπου (WC3) σε μία ομάδα πρόωρων βρεφών ηλικίας κύησης 25 έως 36 εβδομάδων αποδείχθηκε ασφαλής και αποτελεσματική συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Η συγγενής λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας του οποίου οι πραγματικές διαστάσεις ακόμα υποεκτιμώνται. Υπολογίζεται ότι στις Η.Π.Α γεννιούνται κάθε χρόνο 5-8.000 νεογνά με σημαντικές βλάβες από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), ενώ η συγγενής CMV λοίμωξη είναι το συχνότερο αίτιο μη κληρονομικής απώλειας ακοής. Η παρασκευή κατάλληλου εμβολίου αποτελεί θέμα υψηλής προτεραιότητας δεδομένου ότι εκτός από την τήρηση ορισμένων κανόνων υγιεινής, δεν υπάρχουν τρόποι πρόληψης της μόλυνσης από τον ιό κατά τη διάρκεια της κύησης αλλά ούτε και

αποδεδειγμένα αποτελεσματική θεραπεία για τα προσβληθέντα νεογνά μετά τη γέννηση, παρόλο που η χορήγηση ganciclovir φάνηκε να έχει κάποια επίδραση στην απώλεια ακοής. Εξάλλου, η προσβολή του ΚΝΣ συντελείται ενδομήτρια και η χορήγηση προληπτικής θεραπείας στην έγκυο δεν αποτελεί προς το παρόν τεκμηριωμένη και αποδεκτή πρακτική.

Το εμπόδιο για την παρασκευή CMV εμβολίου δεν είναι βιολογικό αλλά κυρίως οφείλεται στη δυσκολία του σχεδιασμού και της διεξαγωγής μελετών αποτελεσματικότητας. Μερικά από τα προβλήματα είναι η δυσκολία ανεύρεσης ασθενών για τις μελέτες λόγω της ελλιπούς ενημέρωσης του κοινού αλλά και της ιατρικής κοινότητας για τη συχνότητα του προβλήματος εξαιτίας του ότι η λοίμωξη στην έγκυο είναι κατά κανόνα ασυμπτωματική. Επιπλέον προβληματισμό δημιουργεί η επιλογή της ομάδας στόχου για εμβολιασμό (οροαρνητικές γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας ή νεογνά;), η ανάγκη μακροχρόνιας παρακολούθησης των νεογνών εφόσον το σημείο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας ενός εμβολίου θεωρηθεί η ενδομήτρια λοίμωξη, η ανάγκη συναξιολόγησης των διαφορών στις πρακτικές υγιεινής και στον διαφορετικό κίνδυνο μόλυνσης από έγκυο σε έγκυο, η πιθανή ετερογένεια γονοτύπων του ιού, η οδός χορήγησης του εμβολίου και άλλα. Τα διαθέσιμα αυτή τη στιγμή εμβόλια έναντι του CMV είναι δύο και έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες φάσεως II. Το πρώτο βασίζεται σε σύμπλοκο γλυκοπρωτεΐνης (gB), περιέχει adjuvant MF59 και τουλάχιστον επτά αδρανοποιητικούς επιτόπους (subunit εμβόλιο CMV gB/MF59) του οποίου 3 δόσεις έχουν βρεθεί ανοσογόνες σε βρέφη και ενήλικες. Το δεύτερο είναι ζων εξασθενημένο από στέλεχος Town του οποίου 1 υποδόρια δόση προκαλεί ορομετατροπή διάρκειας τουλάχιστον 84 μηνών και επάγει ταυτόχρονα και την κυτταρική ανοσία. Σε κλινικές μελέτες αποδείχθηκε προστατευτικό για σοβαρή CMV λοίμωξη σε ασθενείς μετά νεφρική μεταμόσχευση.

Παρά τις παραπάνω δυσκολίες, η αξιολόγηση των εμβολίων έναντι του κυτταρομεγαλοϊού είναι εφικτή λαμβάνοντας υπόψη παρόμοια προβλήματα που είχαν ανακύψει για εμβόλια που πήραν πρόσφατα άδεια κυκλοφορίας, όπως του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων.

ΕΜΒΟΛΙΑ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ

Β. Σπούλου: Τα παιδιά με ανοσοκαταστολή αποτελούν έναν πληθυσμό που αυξάνεται σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες λόγω της χρήσης νέων ανοσοτροποποιητικών παραγόντων που

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΠΑΙΔΙΩΝ ΜΕ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ Ή ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Είδος ανοσοανεπάρκειας	Αντενδείξεις Εμβολιασμού	Σχόλια
<p>Πρωτοπαθής Διαταραχή Β-λεμφοκυττάρων (χυμική ανοσία)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Σοβαρή ανοσοκαταστολή (π.χ. κοινή ποικίλουσα ανοσοανεπάρκεια, φυλοσύνδετη αγαμμασφαιριναιμία) • Μέτρια ανοσοκαταστολή (π.χ. εκλεκτική IgA και/ή IgG ανεπάρκεια) 	<ul style="list-style-type: none"> • OPV, BCG, ROTA-ιός, ανεπαρκή στοιχεία για το εμβόλιο της ανεμευλογιάς • OPV, προσεκτική χρήση των άλλων εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς 	<ul style="list-style-type: none"> • Η χορήγηση ανοσοσφαιρίνης (IGIV) επηρεάζει την ανοσολογική απόκριση μετά από χορήγηση MMR και πιθανώς εμβολίου ανεμευλογιάς. • Όλα τα εμβόλια πιθανώς αποτελεσματικά.
<p>Διαταραχή Τ-λεμφοκυττάρων (κυτταρική και χυμική ανοσία) π.χ. σύνδρομο Di George, Σοβαρή Συνδυασμένη Ανοσοανεπάρκεια, σύνδρομο Wiskott-Aldrich</p>	Όλα τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς	Η αποτελεσματικότητα εξαρτάται από το βαθμό ανοσοκαταστολής.
<p>Διαταραχή του συμπληρώματος (π.χ. ανεπάρκεια C1, C2, C3, παράγοντα Β)</p>	Καμία	Τα εμβόλια ρουτίνας πιθανώς αποτελεσματικά.
<p>Φαγοκυτταρική δυσλειτουργία (π.χ. χρόνια κοκκιοματώδης νόσος, ανεπάρκεια μυελοπεροξειδάσης)</p>	Όλα τα εμβόλια με ζώντα βακτήρια	Τα αδρανή εμβόλια ασφαλή και πιθανώς αποτελεσματικά.
<p>Δευτεροπαθής HIV/AIDS</p> <p><i>Κακοήθη νεοπλασμάτα, μεταμόχευση, αυτοάνοσα νοσήματα, ανοσοκατασταλτική θεραπεία, ακτινοβολία</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • OPV, BCG. Τα εμβόλια ανεμευλογιάς, Rota-ιού και MMR αντενδείκνυνται σε σοβαρή ανοσοκαταστολή <p>Τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς σε σοβαρή ανοσοκαταστολή</p>	Η αποτελεσματικότητα εξαρτάται από το βαθμό ανοσοκαταστολής.

επηρεάζουν σε άλλοτε άλλο βαθμό τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος.

Στα παιδιά με ανοσοκαταστολή περιλαμβάνονται

- ασθενείς με νοσήματα του ανοσοποιητικού συστήματος (πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες, κακοήθειες, HIV λοίμωξη, μεταμόσχευση μυελού

οστών / συμπαγών οργάνων)

- ασθενείς με χρόνια νοσήματα για τα οποία λαμβάνουν ανοσοτροποποιητική θεραπεία (αυτοάνοσα νοσήματα, φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, χρόνια νεφρική νόσο, μεταβολικά νοσήματα κ.λπ.)
- Παιδιά με ασπληνία

Ανοσιακή απάντηση σε εμβόλια			
Είδος αντιγόνου	B κύτταρα	T CD4	T CD8
Ζώντες εξασθενημένοι ιο/βακτήρια MMR/ VZV, rota, OPV, BCG	+	+	+
Αδρανοποιημένοι οργανισμοί/τοξίνες DTaP, IPV, γρίπη	+	+	
Συζευγμένα πολυσακχαρικά Hib, Men C, Πνευμονοκόκκους	+	+	
Πολυσακχαρικά 236έναμο πνευμονοκοκκικό	+		

ΔΙΑΦΑΝΕΙΑ 1.

Τα παιδιά με ανοσοκαταστολή παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα βαρείας νόσησης από ιούς και μικρόβια για πολλά από τα οποία υπάρχουν αποτελεσματικά εμβόλια. Παρόλα αυτά η χορήγηση των εμβολίων στις ομάδες αυτές είναι περιορισμένη. Οι προβληματισμοί σχετίζονται

α) με την ασφάλεια των εμβολίων (πιθανότητα εμφάνισης σοβαρών παρενεργειών) ή την πρόκληση υποτροπής της υποκείμενης νόσου

β) με την αποτελεσματικότητα που αναμένεται να είναι μειωμένη λόγω της μειωμένης ανοσιακής απάντησης στον εμβολιασμό.

Ασφάλεια των εμβολίων

Προοπτικές μελέτες που σχεδιάστηκαν προκειμένου να ερευνηθούν μεμονωμένα περιστατικά εμφάνισης υποτροπών μετά από εμβολιασμούς σε παιδιά με κακοήθειες, νεφρική νόσο, νοσήματα του κολλαγόνου κ.λπ. δεν τεκμηρίωσαν τέτοια συσχέτιση.

Η χορήγηση των εμβολίων δε σχετίζεται με υποτροπή της υποκείμενης νόσου.

Αντίθετα ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε άτομα με ανοσοκαταστολή είναι υπαρκτός για ορισμένα εμβόλια και σχετίζεται με το είδος και το βαθμό της υποκείμενης διαταραχής του ανοσοποιητικού συστήματος.

Η ανοσιακή απάντηση στα διάφορα εμβόλια εξαρτάται από το είδος του αντιγόνου (διαφάνεια 1). Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στη χορήγηση εμβολίων που περιέχουν ζώντα αντιγόνα (ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας (MMR), ανεμευλογιάς (VZV), BCG, Rota, OPV). Τα εμβόλια αυτά

Κλινική συμπτωματολογία σε βρέφη με πιθανή ανοσοανεπάρκεια

- Διάρροια που επιμένει
- Σοβαρές λοιμώξεις αναπνευστικού από συνήθεις και ασυνήθεις μικροοργανισμούς
- Επιμένουσες και υποτροπιάζουσες μυκητιάσεις
- Εξάνθημα
- Μειωμένη πρόσληψη βάρους

ΔΙΑΦΑΝΕΙΑ 2.

αντενδείκνυνται στις περισσότερες ομάδες ασθενών με πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες που αφορούν διαταραχή της χυμικής ή/και κυτταρικής ανοσίας και της φαγοκυττάρωσης (πίνακας 1).

Σε παιδιά με δευτεροπαθείς ανοσοανεπάρκειες (HIV, κακοήθειες, θεραπεία με ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες κ.λπ.) σημαντικό κριτήριο για την απόφαση χορήγησης εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς αποτελεί ο βαθμός της ανοσοανεπάρκειας που εκφράζεται με την ποσοστιαία αναλογία και τον απόλυτο αριθμό B και T λεμφοκυττάρων. Σε ασθενείς με μέτρια ανοσοκαταστολή και αριθμό λεμφοκυττάρων $> 1000 \text{ mm}^3$ και CD4 $300\text{-}500/\text{mm}^3$ η χορήγηση των εμβολίων MMR και VZV είναι ασφαλής. Μελέτες σε παιδιά με HIV λοίμωξη και CD4 $> 15\%$ το MMR ήταν ανεκτό χωρίς παρενέργειες ενώ το VZV είναι ασφαλές σε οροθετικούς ασθενείς με CD4 $> 25\%$. Αντίθετα σε ασθενείς με σοβαρή ανοσοκαταστολή και αριθμό CD4 $< 300/\text{mm}^3$ απαγορεύεται η χορήγηση όλων των εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς.

Σε βρέφη που στους πρώτους μήνες της ζωής παρουσιάζουν συμπτωματολογία που θέτει την υποψία ανοσοανεπάρκειας (διαφάνεια 2) η χορήγηση εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς (BCG, OPV, Rota) θα πρέπει να αναβάλλεται μέχρι να αποκλειστεί υποκείμενη διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος.

Κορτικοειδή και ανοσοκαταστολή

Η ευρεία χρήση των κορτικοειδών σε πολλά νοσήματα συνετέλεσε στο να υπάρχει επαρκής εμπειρία για το βαθμό ανοσοκαταστολής που

προκαλούν. Οι οδηγίες για τη χορήγηση εμβολίων σε παιδιά που παίρνουν κορτικοειδή εξαρτάται από τη δόση των κορτικοειδών και τη διάρκεια της θεραπείας (πίνακας 2). Η χορήγηση κορτικοειδών ως τοπική θεραπεία ή ως εισπνοές καθώς και οι χαμηλές δόσεις κορτιζόνης (<2mg/kg ή <20 mg για παιδιά που ζυγίζουν <10 kg) δεν προκαλούν ανοσοκαταστολή και επομένως δεν αποτελούν αιτία αναβολής των εμβολιασμών. Αντίθετα υψηλή δόση κορτιζόνης ικανή να επηρεάσει την ανοσοαπάντηση στους εμβολιασμούς θεωρείται η δόση 2mg/kg (ή 20 mg για παιδιά που ζυγίζουν >10 kg) εφόσον δίδεται καθημερινά ή σε παρήμερο σχήμα για 14 ή περισσότερες ημέρες.

Αποτελεσματικότητα των εμβολίων σε παιδιά με ανοσοκαταστολή

Η αποτελεσματικότητα πολλών εμβολίων είναι συχνά μειωμένη σε παιδιά με ανοσοκαταστολή. Συγκεκριμένα η αποτελεσματικότητα του συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου για πρόληψη από διεισδυτική νόσο σε παιδιά με HIV λοίμωξη είναι μόλις 45%, ενώ είναι γνωστό ότι σε υγιή παιδιά ανέρχεται στο 90%. Οι διαφορές αυτές οφείλονται

- στη μειωμένη αντιγονικότητα των εμβολίων λόγω της υποκείμενης ανοσολογικής διαταραχής
- στην ελλιπή ανοσολογική μνήμη που εγκαθιστούν και στην οποία αποδίδεται η μειωμένη διάρκεια προστασίας του εμβολίου και η ανάγκη για συ-

Χορήγηση εμβολίων με ζώντα αντιγόνα μετά χορήγηση γ-σφαιρίνων και μεταγγίσεων	
Υπεράνοσες γ-σφαιρίνες	3-5 μήνες
Ενδοφλέβια χορήγηση γ-σφαιρίνης (ανάλογα με χορηγούμενη δόση)	8-11 μήνες
Μεταγγίσεις Ολικό αίμα, πλάσμα, συμπυκνωμένα ερυθρά	5-7 μήνες
ΤΑ ΥΠΟΛΟΙΠΑ ΕΜΒΟΛΙΑ ΧΟΡΗΓΟΥΝΤΑΙ ΚΑΝΟΝΙΚΑ	

ΔΙΑΦΑΝΕΙΑ 3.

χνούς επανεμβολιασμούς.

Για τη βελτίωση της αντιγονικότητας των εμβολίων σημαντική είναι η επιλογή του χρόνου εμβολιασμού σε σχέση με το βαθμό ανοσοκαταστολής. Έτσι σε νοσήματα που αναμένεται προοδευτική επιδείνωση του ανοσοποιητικού (π.χ. κακοήθειες, AIDS) ο ασθενής θα πρέπει να εμβολιάζεται αμέσως μετά τη διάγνωση, ενώ όταν λαμβάνει θεραπεία που προκαλεί ανοσοκαταστολή μετά τη διακοπή της θεραπείας, σε χρόνο που καθορίζεται από το είδος και τη διάρκεια της θεραπείας.

Ειδικά στα παιδιά που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού οστών θα πρέπει να επαναλαμβάνονται όλα τα εμβόλια της βρεφικής ηλικίας, 12

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΖΩΝΤΩΝ ΕΜΒΟΛΙΩΝ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Τρόπος θεραπείας και διάρκεια	Δόση πρεδνιζόνης ή ισοδύναμης ουσίας	Χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή των κορτικοειδών για τη χορήγηση ζώντων εμβολίων
Τοπική θεραπεία		άμεσα
Εισπνεόμενα		άμεσα
Τοπικές εγχύσεις		άμεσα
Δόση συντήρησης	Δόση υποκατάστασης	άμεσα
Χαμηλές ή μέτριες τιμές	<2mg/kg/ημέρα ή <20mg/ημέρα εάν ΒΣ ≥ 10kgr	άμεσα
Υψηλή δόση <14 ημέρες	≥ 2mg/kg/ημέρα ή ≥ 20mg/ημέρα εάν ΒΣ ≥ 10kgr	διακοπή θεραπείας 0-2 εβδομάδες
Υψηλή δόση ≥ 14 ημέρες	≥ 2mg/kg/ημέρα ή ≥ 20mg/ημέρα εάν ΒΣ ≥ 10kgr σε ημερήσιο ή παραήμερο σχήμα	διακοπή θεραπείας ≥ 1 μήνα

μήνες μετά τη μεταμόσχευση και εφόσον δεν έχουν αναπτύξει τη νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστού [Graft versus host disease (GVHD)]. Πρόσφατα επανεμβολιασμοί συστήνονται και σε παιδιά με οξεία λευχαιμία μετά από την ολοκλήρωση του χημειοθεραπευτικού σχήματος.

Η βελτίωση της αντιγονικότητας των εμβολίων μπορεί να επιτευχθεί με την αύξηση της ποσότητας του αντιγόνου ή με την προσθήκη επιπλέον δόσεων (π.χ. σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο και HIV συστήνεται η χορήγηση διπλάσιας δόσης εμβολίου ηπατίτιδας Β). Επίσης με την τροποποίηση του εμβολιαστικού σχήματος σε ορισμένες ομάδες ασθενών αυξημένου κινδύνου μπορεί να επιτευχθεί ευρύτερη κάλυψη έναντι περισσοτέρων παθογόνων (π.χ. σε άτομα με ασπληνία προτείνεται συνδυασμός του 7δύναμου συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου με το 23δύναμο πολυσακχαριδικό σκεύασμα).

Σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή η ανοσία θα πρέπει να ελέγχεται κατά διαστήματα και να γίνονται επανεμβολιασμοί όταν οι τίτλοι αντισωμάτων είναι χαμηλότεροι από τις κατώτερες προστατευτικές συγκεντρώσεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Μ. ΠΑΠΑΓΡΗΓΟΡΙΟΥ-ΘΕΟΔΩΡΙΔΟΥ

- Bosch FX, Castellsaguι X, de Sanjosi S.* HPV and cervical cancer: screening or vaccination? *Br J Cancer* 2008; 98:15-21.
- Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, Kretsinger K, Slade BA, et al.* Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006; 55:1-34.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC).* Advisory Committee on Immunization Practices. Revised recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices to Vaccinate all Persons Aged 11-18 Years with Meningococcal Conjugate Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56:794-5.
- Fishbein DB, Broder KR, Markowitz L, Messonnier N.* New, and some not-so-new, vaccines for adolescents and diseases they prevent. *Pediatrics* 2008; 121 Suppl 1:S5-14.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, Jenkins D, Schuind A, Costa Clemens SA, Dubin G.* HPV Vaccine Study group.

Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367:1247.

- Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al.* Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369:1693-702.
- Paavonen J.* Future II Study Group. Baseline demographic characteristics of subjects enrolled in international quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:1623-34.
- Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, et al.* Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369:2161-70.

A. ΜΙΧΟΣ

- Pelton SI.* Replacement pneumococcal disease in perspective. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1353-5.
- Hanage WP, Huang SS, Lipsitch M, et al.* Diversity and antibiotic resistance among nonvaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* carriage isolates in the post-heptavalent conjugate vaccine era. *J Infect Dis* 2007; 195:347-52.
- Pelton SI, Huot H, Finkelstein JA, et al.* Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant *Pneumococcus* in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:468-72.
- Pelton SI.* Prospects for prevention of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:S20-2.
- Moore MR, Whitney CG.* Emergence of nonvaccine serotypes following introduction of pneumococcal conjugate vaccine: cause and effect? *Clin Infect Dis* 2008; 46:183-5.
- Whitney CG.* Impact of conjugate pneumococcal vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:729-30.
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al.* Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344:403-9.
- Prymula R, Peeters P, Chrobok V, et al.* Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable

- Haemophilus influenzae: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006; 367:740-8.
- Forsgren A, Riesbeck K, Janson H.* Protein D of Haemophilus influenzae: a protective nontypeable H. influenzae antigen and a carrier for pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* 2008; 46:726-31.
- Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, et al.* Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis* 2007; 196:1346-54.
- Bisno AL, Brito MO, Collins CM.* Molecular basis of group A streptococcal virulence. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:191-200.
- Bisno AL, Rubin FA, Cleary PP, Dale JB.* Prospects for a group A streptococcal vaccine: rationale, feasibility, and obstacles-report of a National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1150-6.
- Carapetis JR.* Rheumatic heart disease in developing countries. *N Engl J Med* 2007; 357:439-41.
- Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M.* The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:685-94.
- Steer AC, Danchin MH, Carapetis JR.* Group A streptococcal infections in children. *J Paediatr Child Health* 2007; 43:203-13.
- McNeil SA, Halperin SA, Langley JM, et al.* Safety and immunogenicity of 26-valent group a streptococcus vaccine in healthy adult volunteers. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1114-22.
- Ι. ΠΑΥΛΟΠΟΥΛΟΥ**
MMRV
- CDC.* Update: Recommendations from the Advisory Committee on Immunization practices (ACIP) regarding administration of combination MMRV vaccine. *MMWR* 2008; 57(10):258-60.
- Goh P, Lim FS, Han HH, Willems P.* Safety and immunogenicity of early vaccination with two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine in healthy children from 9 months of age. *Infection* 2007; 35 (7):326-33.
- Knuf M, Habermehl P, Zepp F, Mannhardt W, et al.* Immunogenicity and safety of two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children. *Ped Infect Dis J* 2006; 25 (1):12-8.
- Nolan T, McIntyre P, Robertson D, Descamps D.* Reactogenicity and immunogenicity of a live attenuated tetravalent measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine. *Vaccine* 2002; 21:281-89.
- Εμβόλιο γρίπης*
<http://www.cdc.gov/flu>
http://www.ecdc.eu.int/pdf/ECDC_influenza_briefing.pdf (2007a,b)
- Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, Black SV, et al.* Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med* 2007; 356:685-96.
- Fukuda K, Kieny MP.* Different approaches to influenza vaccination. *N Engl J Med* 2006; 355:2586-7.
- Treanor JD.* Influenza- The goal of control. *N Engl J Med* 2007; 357(14):1439-41.
- Vesikari T, Kaarvonen A, Smith HM, Dunning A, et al.* Safety and tolerability of cold-adapted influenza vaccine, trivalent, in infants younger than 6 months of age. *Pediatrics* 2008; 121:e568-e573.
- Εμβόλιο έρπητα ζωστήρα*
http://www.cdc.gov/nip/recs/provisional_rec/s/zoster-11-20-06.pdf
- Kimberlin DW, Whitley RJ.* Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. *N Engl J Med* 2007; 356:1338-43.
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, et al.* A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352:2271-84.
- Άλλα εμβόλια**
- Goveia MG, Rodriguez ZM, Dallas MJ, Itzler RF, et al.* Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant Rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Ped Infect Dis J* 2007; 26:1099-104.
- Adler SP.* Human CMV vaccine trials: What if CMV caused a rash? *J Clin Virol* 2008; 41:231-36.
- Hassan J, Connell J.* Translational mini-review series on infectious disease: Congenital cytomegalovirus infection: 50 years on. *Clin Exp Immunol* 2007; 149:205-10.
- Plotkin SA.* Is there a formula for an effective CMV vaccine? *J Clin Virol* 2002; 25:S13-S21.
- Β. ΣΠΟΥΛΟΥ**
- Patel S, Ortin M, Cohen B, Borrow R, Irving D, Sheldon J, Health P.* Revaccination of Children after Completion of Standard Chemotherapy for Acute Leukemia. *Clin Infect Dis* 2007; 44:635-42.
- Zimmerman RK, Middleton DB.* Vaccines for persons at high risk. *J Fam Pract* 2007; 56:S38-46, C4-5.
- Casswall TH, Fischler B.* Vaccination of the immunocompromised child. *Expert Rev Vaccines* 2005; 4(5):725-38.

Levin MJ. Varicella vaccination of immunocompromised children. *J Infect Dis* 2008; 197:S200-6.

Verma A, Wade JJ. Immunization issues before and after solid organ transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2006; 2006:536-48.

Spoulou V, Tsoumas D, Papaevangelou V, Mostrou G, Theodoridou M. Vaccine-induced immunologic

memory to *Haemophilus influenzae* type b, is impaired among symptomatic HIV-1 infected children. *AIDS* 2003; 17:1396-8.

Spoulou V, Giannaki M, Vounatsou M, Bakoula C, Grafakos S. Long-term immunity to measles, mumps and rubella after MMR vaccination among children with bone marrow transplants. *BMT* 2004; 1-4.