

ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ III

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΡΙΕΣ: Μ. ΘΕΟΔΩΡΙΔΟΥ, Γ. ΜΟΣΤΡΟΥ

Ανοσοενισχυτικά και εμβόλια

Α. Γ. ΜΙΧΟΣ

Η θεωρία της υγιεινής και το παιδί

Α. ΣΑΛΛΑΒΟΥΡΑ

Παλαιά και νέα αντιπνευμονιοκοκκικά εμβόλια

Β. ΣΠΟΥΛΟΥ

Νέα Γρίπη (H1N1): απολογισμός

Μ. ΠΑΠΑΓΡΗΓΟΡΙΟΥ-ΘΕΟΔΩΡΙΔΟΥ

ΑΝΟΣΟΕΝΙΣΧΥΤΙΚΑ ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΑ

Α. Γ. Μίχος: Ο σκοπός του εμβολιασμού είναι να προφυλάξει από λοιμώδη νοσήματα επάγοντας ανοσολογική απάντηση, χωρίς όμως την πρόκληση νόσου. Τα παλαιότερα εμβόλια περιείχαν εξασθενημένους ή αδρανοποιημένους μικροοργανισμούς, ενώ τα νεότερα εμβόλια παρασκευάζονται από κεκαθαρμένα συστατικά τους, κυρίως από την κάψα ή το περίβλημα, με σκοπό τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε αντίθεση με τα εμβόλια από ζώντες ή νεκρούς μικροοργανισμούς που προκαλούν ικανοποιητική ανοσολογική απάντηση, τα εμβόλια από συστατικά μικροβίων χρειάζονται την προσθήκη ανοσοενισχυτικού για να είναι αποτελεσματικά.

Ανοσοενισχυτικά (adjuvants) είναι ουσίες που αυξάνουν την ανοσολογική απάντηση έναντι αντιγόνων που συγχρησιμοποιούνται. Η προσθήκη ανοσοενισχυτικών στα εμβόλια γίνεται για να επιτευχθεί καλύτερη ανοσολογική απάντηση, με υψηλότερα επίπεδα αντισωμάτων που παράγονται ταχύτερα, ενώ ταυτόχρονα διεγείρουν και την κυτταρική μνήμη για μακροχρόνια προστασία (πίνακας 1). Επιπλέον, μπορεί να μειώνεται η ποσότητα του αντιγόνου ή οι δόσεις που απαιτούνται για τον εμβολιασμό, ενώ παρουσιάζουν καλύτερα αποτελέσματα σε ειδικές ομάδες πληθυσμού με ανοσολογικές ιδιαιτερότητες, όπως τα νεογνά, οι ηλικιωμένοι ή οι ανοσοκατασταλμένοι. Η

χρήση ανοσοενισχυτικών μπορεί να διευκολύνει την παρασκευή εμβολίων για οργανισμούς με γενετική ποικιλομορφία, διεγείροντας την παραγωγή ετερόλογων αντισωμάτων, ή να μειώσει τον αντιγονικό ανταγωνισμό σε πολυδύναμα εμβόλια. Επιπλέον, ορισμένα ανοσοενισχυτικά μπορεί να μην αυξάνουν από μόνα τους την ανοσολογική απάντηση, αλλά να χρησιμεύουν ως οχήματα για καλύτερη αντιγονοπαρουσίαση ειδικά σε βλεννογόρους.

Η ιδέα της χρήσης ανοσοενισχυτικών ξεκίνησε από την παρατήρηση ότι ο σχηματισμός αποστήματος στο σημείο του εμβολιασμού προκαλούσε δημιουργία υψηλότερων τίτλων αντισωμάτων. Ακόμη και απόστημα που σχηματιζόταν από την ένεση άσχετων με το μικροοργανισμό αντιγόνων, αύξανε την ειδική ανοσιακή απάντηση στο συγκεκριμένο αντιγόνο.

Η ανοσοενισχυτική ικανότητα των αλάτων του αλουμινίου ανακαλύφθηκε το 1926 με την προσρόφηση τοξοειδούς διφθερίτιδας σε αλουμίνιο. Για περισσότερα από 80 χρόνια τα άλατα αλουμινίου αποτελούν τα κυρίως χρησιμοποιούμενα ανοσοενισχυτικά. Παρά την ανακάλυψη και άλλων ισχυρών ανοσοενισχυτικών σε πειραματόζωα, παρέμειναν εκτός χρήσης σε ανθρώπινα εμβόλια λόγω τοξικότητας.

Στην Ευρωπαϊκή ένωση, εκτός από τα άλατα αλουμινίου, έχουν άδεια χρήσης 3 ακόμη α-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.**ΛΟΓΟΙ ΠΡΟΣΘΗΚΗΣ ΑΝΟΣΟΕΝΙΣΧΥΤΙΚΩΝ
ΣΤΑ ΕΜΒΟΛΙΑ**

1. Αύξηση της αντισωματικής απάντησης κεκαθαρμένων ή ανασυνδυασμένων αντιγόνων
2. Μείωση της ποσότητας του αντιγόνου ή του αριθμού των δόσεων που απαιτείται για ανοσοποίηση
3. Ταχύτερη προστατευτική αντισωματική απάντηση
4. Αύξηση της διέγερσης της κυτταρικής ανοσίας και παραγωγή μνημονικών Β και Τ λεμφοκυττάρων για παρατεταμένη προστασία
5. Βελτίωση της αποτελεσματικότητας των εμβολίων σε ειδικές ομάδες με μειονεκτική λειτουργία του ανοσοποιητικού τους συστήματος όπως νεογνά, ηλικιωμένους ή ανοσοκατασταλμένους
6. Χρήση τους ως μεταφορείς αντιγόνων για καλύτερη αντιγονοπαρουσίαση σε βλεννογόνους
7. Επέκταση της αντισωματικής απάντησης σε ετερόλογα αντιγόνα
8. Μείωση του ανταγωνισμού μεταξύ αντιγόνων σε πολυδύναμα εμβόλια
9. Δυνατότητα παραγωγής μεγάλου αριθμού δόσεων σε μικρό χρονικό διάστημα για περίπτωση επιδημιών

νοσοενισχυτικά: το MF59 (1997), το AS04 (2005) και το AS03 (2008) (πίνακας 2). Ο Αμερικανικός οργανισμός τροφίμων και φαρμάκων (US Food and Drug Administration-FDA) έχει εγκρίνει, εκτός του αλουμινίου, μόνο το AS04 (2009). Μία άλλη κατηγορία πρόσθετων ουσιών που χρησιμοποιούνται σε εμβόλια στην Ευρώπη είναι τα ιωσώματα-λιποσώματα (1997), παρότι για ορισμένους ερευνητές δεν πληρούν κριτήρια για να ονομάζονται ανοσοενισχυτικά, αφού δεν αυξάνουν την ανοσολογική απάντηση, αλλά βοηθούν στην καλύτερη αντιγονοπαρουσίαση.

Χαρακτηριστικά ιδανικού ανοσοενισχυτικού

Το ιδανικό ανοσοενισχυτικό πρέπει να είναι:

- ασφαλές, να μην προκαλεί έντονες τοπικές, συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες ή αυτοανοσία
- να επάγει ανοσολογική απάντηση που να περιλαμβάνει παραγωγή αντισωμάτων, αλλά και πρόκληση ανοσολογικής μνήμης με ενεργοποίηση του κυτταρικού σκέλους της ανοσίας
- νεότερες μελέτες επισημαίνουν τη σημασία ενεργοποίησης και της συγγενούς ανοσίας μέσω των Toll-like υποδοχέων (TLR)

- να είναι χημικά σταθερό, με μεγάλο χρόνο ζωής
 - η παραγωγή του να είναι εύκολη και φθηνή.
- Τα ανοσοενισχυτικά μπορεί να διεγείρουν τη συγγενή ανοσία μέσω:

1. Πρόσληψης του αντιγόνου από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (ΑΠΚ) (δενδριτικά κύτταρα)
2. Διέγερσης των ΑΠΚ για παραγωγή κυτταροκινών και ΜHC τάξης II διεγερτικών μορίων ή
3. Μετακίνησης των ΑΠΚ σε λεμφαδένες που υπάρχουν Τ-λεμφοκύτταρα.

Είδη ανοσοενισχυτικών**1. Άλατα μεταλλικών στοιχείων (αλουμινίου, ασβεστίου, σιδήρου)**

Παρότι τα άλατα του αλουμινίου (κυρίως το υδροξείδιο ή το φωσφορικό άλας) αποτελούν τα συχνότερα χορηγούμενα ανοσοενισχυτικά, ο μηχανισμός δράσης τους δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος.

Μηχανισμοί που έχουν προταθεί είναι:

- α. Η δημιουργία αποθήκης αντιγόνου (antigen depot) στο σημείο του εμβολιασμού, με αποτέλεσμα την αργή απελευθέρωση του αντιγόνου και τη μεγαλύτερη χρονική διάρκεια έκθεσής του στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα.
- β. Δημιουργία τοπικής φλεγμονής ή μικρών περιοχικών κοκκιωμάτων που ενεργοποιούν αποτελεσματικότερα το ανοσοποιητικό σύστημα.
- γ. Ενεργοποίηση των μακροφάγων και του συμπληρώματος.

Δυστυχώς τα άλατα του αλουμινίου είναι ανεπαρκή ανοσοενισχυτικά για ενδοκυττάρους μικροοργανισμούς και ιούς, επειδή για αποτελεσματική ανοσολογική απάντηση απαιτείται επαγωγή κυτταρικής ανοσίας τύπου Th1.

Παρότι η ενδοδερμική ή η υποδόρια χορήγηση είναι πιο αποτελεσματική στη διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος από ότι η ενδομυϊκή χορήγηση, εξαιτίας τοπικής τοξικότητας, εμβόλια που περιέχουν αλουμίνιο χορηγούνται ενδομυϊκά.

Τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν πόνο, τοπική φλεγμονή, οίδημα, νέκρωση στην περιοχή της ένεσης, λεμφαδενοπάθεια, ενώ σπάνια έχουν αναφερθεί κοκκιώματα, έλκη και δημιουργία άσηπτου αποστήματος.

Συστηματικές παρενέργειες περιλαμβάνουν ανησυχία, ναυτία, πυρετό, αρθρίτιδα και σπάνια έχουν καταγραφεί ραγοειδίτιδα, ηωσινοφιλία, αλλεργία, αναφυλαξία, τοξικότητα ειδική για συγκεκριμένα όργανα και ανοσοτοξικότητα, ανοσοκαταστολή ή αυτοανοσία.

Ακόμη, ως δυνητικές παρενέργειες αναφέρονται η

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

ΑΝΟΣΟΕΝΙΣΧΥΤΙΚΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΝΤΑΙ ΣΤΑ ΕΜΒΟΛΙΑ ΠΟΥ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ
ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΑ ΠΟΥ ΔΕΝ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΑΝΟΣΟΕΝΙΣΧΥΤΙΚΑ

Ανοσοενισχυτικό	Εμβόλιο
Άλατα αλουμινίου (υδροξειδίο αργιλίου ή φωσφορικό αργίλιο ή θειικό υδροφωσφορικό αργίλιο)	<ul style="list-style-type: none"> • Τετάνου-Διφθερίτιδας τύπου ενηλίκου (Td), DTvax adult™ (SPMSD) • Διφθερίτιδας-Τετάνου-Κοκκύτη ακκυταρικό (DTaP) και οι συνδυασμοί τους με: <ul style="list-style-type: none"> - πολιομυελίτιδα (DTaP-IPV), Infanrix-Tetra™ (GSK), Tetravac™ (SPMSD) ή τύπου ενηλίκου (Tdap-IPV), Boostrix Polio™ (GSK), Repevax™ (SPMSD) - αιμόφιλο ινφλουέντζας τύπου β (DTaP-IPV-Hib), Infanrix IPV Hib™ (GSK), Pentavac™ (SPMSD) - ηπατίτιδα Β (DTaP-IPV-Hib-HepB), Infanrix Hexa™ (GSK) • Ηπατίτιδας Α (Hep A), Havrix™ (GSK), Vaqta™ (SPMSD) • Ηπατίτιδας Β (Hep B), Engerix™ (GSK), HBvax PRO™ (SPMSD) • Μηνιγγιτιδοκόκκου C (MenC), Meningitec™ (Wyeth), Menjugate™ (Novartis), NeisVac-C™ (Baxter) • Πνευμονιοκόκκου συζευγμένο, Prevenar-13™ (Wyeth), Synflorix™ (GSK) • Ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), Gardasil™ (Merck)
ASO3	• Νέας γρίπης (H1N1), Pandemrix™ (GSK)
ASO4	<ul style="list-style-type: none"> • Ηπατίτιδας Β, Fendrix™ (GSK) • Ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), Cervarix™ (GSK)
MF59	<ul style="list-style-type: none"> • Κοινής γρίπης, Flud™ (Novartis) • Νέας γρίπης (H1N1), Focetria™ (GSK)
Λιποσώματα	• Ηπατίτιδας Α, Epaxal™ (Baxter)
Χωρίς ανοσοενισχυτικό	<ul style="list-style-type: none"> • Ανεμευλογιάς (Varicella), Varilrix™ (GSK), Varivax™ (SPMSD) • Ιλαράς-Παρωτίτιδας-Ερυθράς (MMR), MMRvaxpro™ (SPMSD), Priorix™ (GSK) • Ιλαράς-Παρωτίτιδας-Ερυθράς-Ανεμευλογιάς, Priorix Tetra™ (GSK), ProQuad™ (SPMSD) • Ροταϊού, Rotarix™ (GSK), Rotateq™ (SPMSD) • Κοινής γρίπης, Fluarix™ (GSK), Vaxigrip™ (SPMSD), Agrippal™ (Alapis) • Πνευμονιοκόκκου πολυσακχαριτιδικό, Pneumo-23™ (SPMSD) • Φυματίωσης, BCG

αυξημένη παραγωγή IgE, η πρόκληση αλλεργίας και πιθανή νευροτοξικότητα. Το αλουμίνιο αποβάλλεται από τους νεφρούς, αν και σε συνθήκες μειωμένης νεφρικής λειτουργίας μπορεί να συσσωρεύεται στο σώμα και να γίνει τοξικό. Υψηλές συγκεντρώσεις αλουμινίου μπορεί να επηρεάσουν τον εγκέφαλο και τα οστά με νευρολογικές εκδηλώσεις, εκδήλωση νόσου Αλτσχάιμερ και άνοιας.

Εκτός από το αλουμίνιο έχουν χρησιμοποιηθεί και άλατα ασβεστίου ή σιδήρου για απορρόφηση αντιγόνου, με μετριότερα όμως αποτελέσματα. Ειδικότερα το φωσφορικό ασβέστιο έχει χρησιμοποιηθεί για εμβόλια διφθερίτιδας-τετάνου-κοκκύτη, που δεν κυκλοφορούν όμως στην Ελλάδα.

2. Τμήματα μικροοργανισμών

Τμήματα από μικροοργανισμούς έχει βρεθεί ότι μπορεί να ενισχύσουν την ανοσολογική ανταπόκριση σε συγχρηγούμενα αντιγόνα. Η δράση τους αυτή προκαλείται μέσω της διέγερσης των Toll-like υποδοχέων (TLRs- Toll Like Receptors). Οι υποδοχείς αυτοί που αποτελούν τμήμα της συγγενούς ανοσίας ενεργοποιούνται από συγκεκριμένες μοριακές δομές και μπορούν στη συνέχεια να κινητοποιήσουν τη χυμική και κυτταρική ανοσία.

Τα λιποπολυσακχαρίδια (LPS) της εξωτερικής μεμβράνης των Gram αρνητικών μικροοργανισμών αποτελούν χαρακτηριστικό παράδειγμα δομής που ενεργοποιεί τους TLR4 και επάγει καλύτερη ανοσολογική απάντηση.

Το τμήμα της LPS, που ονομάζεται λιπίδιο A, όταν υδρολυθεί, οδηγεί σε παραγωγή του μονοφωσφορυλιωμένου λιπιδίου A (monophosphoryl lipid A -MPL) που παρουσιάζει καλή ανοσογονικότητα, με μειωμένη όμως τοξικότητα και έχει χρησιμοποιηθεί σε εμβόλια ως ανοσοενισχυτικό.

Το ανοσοενισχυτικό με το κωδικό όνομα ASO4 χρησιμοποιείται στο εμβόλιο έναντι της ηπατίτιδας B [Fendrix™ (GSK)] και στο εμβόλιο έναντι των ιών των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) [Cervarix™ (GSK)]. Το ASO4 αποτελεί διπλό ανοσοενισχυτικό καθώς περιέχει 3-0-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (MPL), που παράγεται από το κυτταρικό τοίχωμα του Gram αρνητικού βακτηριδίου *Salmonella minnesota R595* που έχει υδρολυθεί και καθαρθεί, ώστε να μειωθεί η τοξικότητά του, και στη συνέχεια προσροφάται σε υδροξείδιο του αλουμινίου ή φωσφορικό αλουμίνιο. Το ASO4 δρα μέσω του TLR4 υποδοχέα και έχει ως τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ και την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών TNF-α και IL-6.

Αυτές, με τη σειρά τους, διεγείρουν την ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων, την παραγωγή INF-γ και ειδικών CD4 T λεμφοκυττάρων.

3. Γαλακτώματα

Τα γαλακτώματα (emulsions), που έχουν χρησιμοποιηθεί, αποτελούνται από νερό σε ελαιώδες υλικό (water in oil) ή αντιστρόφως από ελαιώδες υλικό μέσα σε νερό (oil in water). Ο μηχανισμός δράσης τους πιστεύεται ότι είναι μέσω της δημιουργίας αποθήκης αντιγόνου (depot) και της αργής απελευθέρωσης αντιγόνου από το σημείο της ένεσης καθώς και με την αποτελεσματικότερη ενεργοποίηση των πλασματοκυττάρων που παράγουν αντισώματα. Τα γαλακτώματα συνήθως προκαλούν πιο έντονες τοπικές αντιδράσεις και συχνότερα κοκκίωματα ή έλκη στο σημείο του εμβολιασμού, σε σύγκριση με τα άλατα αλουμινίου.

Το πρώτο γαλάκτωμα ελαιώδους υλικού μέσα σε νερό (oil in water) που έλαβε άδεια χρήσης σε ανθρώπινα εμβόλια είναι το MF59 (Novartis vaccines), που περιέχει το βιοδιασπώμενο σκουαλένιο (4.3%), που σταθεροποιείται από 2 μη-ιονικούς επιφανειοδραστικούς παράγοντες (Tween 80 και Span 85) και χαμηλής ιονικής δραστηριότητας κιτρικό διάλυμα. Το σκουαλένιο είναι ελαιώδες υλικό που παράγεται από ήπαρ ψαριών. Είναι φυσικός υδρογονάνθρακας, πρόδρομος της χοληστερόλης, και είναι συστατικό κυτταρικών μεμβρανών, που βρίσκεται και στο σμήγμα του ανθρώπινου δέρματος. Το Tween 80 και το Span 85 είναι γαλακτοματοποιητές που χρησιμοποιούνται εκτενώς για την παρασκευή τροφών, καλλυντικών και φαρμάκων ακόμη και παρεντερικών μορφών τους. Το MF59 χρησιμοποιείται στα εμβόλια της γρίπης για ηλικιωμένους (Fluad™) και στο εμβόλιο για τη νέα γρίπη H1N1 [Focetria™ (Novartis)].

Το ASO3 είναι γαλάκτωμα ελαιώδους υλικού μέσα σε νερό (oil in water), που το ελαιώδες συστατικό του είναι α-τοκοφερόλη (5%) και σκουαλένιο (95%), ενώ το υδάτινο περιέχει Tween-80 (2%). Περιέχεται σε προπαιδημικά εμβόλια γρίπης H5N1 και στο πανδημικό εμβόλιο για τη νέα γρίπη H1N1 [Pandemrix™ (GSK)].

4. Λιποσώματα - Ισοσώματα

Τα λιποσώματα είναι συνθετικά σφαιρίδια που αποτελούνται από διπλή λιπιδική μεμβράνη, που περιέχει το αντιγόνο και δρα ως όχημα μεταφοράς του αντιγόνου και πιθανώς ως ανοσοενισχυτικό. Διαφορές στη σύσταση και τα στρώματα της λι-

πιδικής μεμβράνης, του ηλεκτρικού φορτίου και τη μέθοδο παρασκευής επηρεάζουν τις ιδιότητες των λιποσωμάτων. Το εμβόλιο που χρησιμοποιεί την τεχνολογία των λιποσωμάτων είναι το εμβόλιο ηπατίτιδας Α [Epxal™ (Baxter)]. Το εμβόλιο αυτό περιέχει ειδικά λιποσώματα – ιοσώματα, που ονομάζονται ανοσοενισχυτικά ανασυνδυασμένα ιοσώματα γρίπης (immunopotentiating reconstituted influenza virosomes). Αυτά παρασκευάζονται από διπλή μεμβράνη με φωσφολιπίδια λεκιθίνης (φωσφατιδυλχολίνη) και κεφαλίνης (φωσφατιδυλεθολαμίνη) και ιογενή φωσφολιπίδια από τις γλυκοπρωτεΐνες αιμαγλουτινίνη και νευραμινιδάση, που έχουν απομονωθεί από αδρανοποιημένο ιό κοινής γρίπης H1N1. Ο αδρανοποιημένος ιός ηπατίτιδας Α προσκολλάται στα ιοσώματα και μεταφέρεται στα μακροφάγα όπου φαγοκυτταρώνεται και διεγείρεται η παραγωγή Β και Τ λεμφοκυττάρων.

Ασφάλεια ανοσοενισχυτικών

Τα άλατα αλουμινίου αποτελούν τα πιο καλά μελετημένα και δοκιμασμένα ανοσοενισχυτικά, αφού έχουν χορηγηθεί σε πολλά εκατομμύρια δόσεις εμβολίων για περίπου 80 χρόνια και οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρούνται πολύ σπάνιες.

Τα νεότερα ανοσοενισχυτικά έχει βρεθεί ότι προκαλούν πιο έντονες τοπικές αντιδράσεις, όπως πόνο, οίδημα, ερυθρότητα, κοκκιώματα, σε σύγκριση με τα άλατα αλουμινίου, λόγω της μεγαλύτερης ανοσοδιέγερσης που επάγουν.

Το MF59 έχει χορηγηθεί στα εμβόλια κοινής γρίπης για ενήλικες σε περίπου 27 εκατομμύρια δόσεις τα τελευταία 12 χρόνια, ενώ υπάρχουν και μελέτες σε στάδια κλινικών δοκιμών για εμβόλια έναντι HSV, HIV, HBV, HCV, E. coli που περιλαμβάνουν περίπου 30.000 άτομα και δείχνουν καλό προφίλ ασφάλειας. Πρόσφατα έχουν δημοσιευθεί μελέτες και για τη χορήγησή τους σε εμβόλια κοινής γρίπης για παιδιά, ενώ και στα εμβόλια για τη νέα γρίπη H1N1, που χορηγήθηκαν λόγω της πανδημίας, δεν έχουν υπάρξει έως σήμερα συσχετίσεις με σοβαρές παρενέργειες.

Το AS04 μελετήθηκε για την ασφάλειά του κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών για το εμβόλιο έναντι του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων, σε 30.000 γυναίκες, ενώ έως σήμερα έχουν χορηγηθεί περίπου 5 εκατομμύρια δόσεις με καλό προφίλ ασφάλειας.

Το AS03 έχει μελετηθεί σε μελέτες για προπαιδικά εμβόλια για H5N1, ενώ υπήρξε μαζική χορήγησή του με το εμβόλιο για τη νέα γρίπη H1N1 σε ενήλικες και παιδιά, χωρίς να αναφερθούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Υπάρχει ανάγκη για νεότερα ανοσοενισχυτικά;

Τα λοιμώδη νοσήματα, παρά την ύπαρξη αποτελεσματικών εμβολίων για ορισμένους μικροοργανισμούς, εξακολουθούν να αποτελούν μία από τις σημαντικότερες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως. Για λοιμώξεις όπως η φυματίωση, ο HIV, η ελονοσία, η χολέρα, δεν υπάρχουν ακόμη αποτελεσματικά εμβόλια και οι διαθέσιμες τεχνικές παρασκευής εμβολίων είναι ανεπαρκείς. Ειδικότερα απαιτείται έρευνα για ανεύρεση ανοσοενισχυτικών που θα διεγείρουν το ανοσοποιητικό σύστημα έναντι ενδοκυττάρων παθογόνων ή ιών, χωρίς όμως τοξική δράση για τον ξενιστή.

Επιπλέον, η μελέτη παρασκευής νεότερων ανοσοενισχυτικών και η περαιτέρω διερεύνηση της δράσης των παλαιότερων φαίνεται να ανοίγουν νέους ορίζοντες στην επιστήμη της ανοσολογίας, που θα χρησιμεύσουν και στην παρασκευή εμβολίων για πρόληψη ή και θεραπεία νεοπλασματικών ασθενειών και όγκων.

Εμπόδια για την ανάπτυξη νεότερων ανοσοενισχυτικών

Η αύξηση της επαγρύπνησης για πιθανές τοξικές δράσεις των εμβολίων, η αυστηρή νομοθεσία που αφορά τις κλινικές δοκιμές και τα κριτήρια για χορήγηση αδειών σε νέα εμβόλια είχαν ως αποτέλεσμα τη χρήση λίγων νεότερων ανοσοενισχυτικών, που ακόμη αποτελούν αντικείμενο κριτικής και αμφισβήτησης από ομάδες που αντιτίθενται σε εμβολιασμούς.

Στο προκλινικό στάδιο ανάπτυξης χρειάζονται μελέτες σε πειραματόζωα, όπως ποντίκια ή κουνέλια, που αφορούν τόσο το ανοσοενισχυτικό όσο και το συνδυασμό του με το αντιγόνο σε δόση ίση ή μεγαλύτερη από αυτή που θα περιληφθεί στο τελικό εμβόλιο και από την ίδια οδό χορήγησης.

Η πιθανότητα εμφάνισης σπάνιων παρενεργειών μετά από χορήγηση εμβολίων είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του αριθμού των ατόμων που απαιτείται να συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές, με αποτέλεσμα τη δυσκολία οργάνωσής τους και τη σημαντική αύξηση του κόστους και του χρόνου περάτωσής τους. Έτσι, ενώ παλιότερα απαιτούνταν κλινικές μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας με 200-500 άτομα, σήμερα λόγω αυστηρότερων κανονισμών χρειάζονται μελέτες 5000-25000 ατόμων προτού δοθεί άδεια κυκλοφορίας. Λόγω της αυξημένης ευαισθησίας του κοινού και των εποπτικών οργανισμών σχετικά με ανεπιθύμητες ενέργειες, ανοσοενισχυτικά και εμβόλια, που προκαλούν ακόμη και σχετικά ήπιες ή σπάνιες παρενέργειες, αποκλείονται από κλινικές

δοκιμές. Για αυτούς τους λόγους, σχετικά λίγα ανοσοενισχυτικά που βρίσκονται σε φάση προκλινικής ανάπτυξης αναμένεται να λάβουν άδεια για κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους τα επόμενα 10-20 χρόνια.

Τα πλεονεκτήματα από την ενσωμάτωση σε ένα εμβόλιο ανοσοενισχυτικού πρέπει να σταθμίζονται έναντι του κινδύνου για παρενέργειες. Δυστυχώς, όσο ισχυρότερο είναι το ανοσοενισχυτικό, τόσο αυξάνει η πιθανότητα για ανεπιθύμητες ενέργειες. Συνεπώς, η μείωση της τοξικότητας παραμένει μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις στη μελέτη των ανοσοενισχυτικών. Η παραμονή του αλουμινίου ως του κυρίως χρησιμοποιούμενου ανοσοενισχυτικού απεικονίζει τη δυσκολία και τους περιορισμούς της έρευνας για νεότερες αποτελεσματικές και ασφαλείς ουσίες.

Η ΥΠΟΘΕΣΗ ΤΗΣ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΟ ΠΑΙΔΙ

Α. Σαλαβούρα: Ο όρος «θεωρία της υγιεινής» χρησιμοποιήθηκε το 1982 από το David Strachan για να εξηγήσει την παρατήρηση ότι «ο πυρετός από χόρτο» εμφανίζεται σπανιότερα στις πολυμελείς οικογένειες. Έκτοτε πολλές επιδημιολογικές μελέτες επισημαίνουν την προστατευτική δράση του περιβάλλοντος και του τρόπου ζωής στην εμφάνιση αλλεργικών νοσημάτων.

Η ποιότητα ζωής στις Δυτικές χώρες έχει τροποποιηθεί τα τελευταία χρόνια, όσον αφορά την αφθονία υλικών αγαθών και την έλλειψη φτώχειας, τη δυνατότητα μετακίνησης, την παροχή κοινωνικών υπηρεσιών και υπηρεσιών υγείας, την έλλειψη ακραίων συνθηκών ζωής και την απαιτητική εκπαίδευση για την ανεύρεση απασχόλησης. Οι περισσότεροι άνθρωποι ζουν σε μεγάλες πόλεις με αυξημένη ρύπανση στην ατμόσφαιρα από τα μέσα μεταφοράς και τα βιομηχανικά και χημικά λύματα. Οι οικογένειες είναι oligομελείς, ακολουθούν πρότυπα «έτοιμης και γρήγορης» διατροφής, με περιορισμένο χρόνο έκθεσης στο φυσικό περιβάλλον και με ελαττωμένη φυσική δραστηριότητα. Τα περισσότερα παιδιά, τα πρώτα χρόνια της ζωής τους μεγαλώνουν σε ένα «αποστειρωμένο» περιβάλλον με υπερβολική καθαριότητα. Ο ελεύθερος χρόνος για παιχνίδι στην ύπαιθρο είναι περιορισμένος και περνούν τις περισσότερες ώρες τους μπροστά στην τηλεόραση και τον υπολογιστή. Ο έντονος και απαιτητικός τρόπος ζωής των γονιών τους επιδρά στην ψυχολογία τους και μεγαλώνουν χωρίς παρέα. Ο τρόπος αυτός ζωής με αφθονία υλικών αγαθών και πολλαπλών διαφορετικών ερεθισμάτων από το περιβάλλον διαφέρει από τα παλαιότερα χρόνια. Η μεταβολή αυτή εκτός από τα

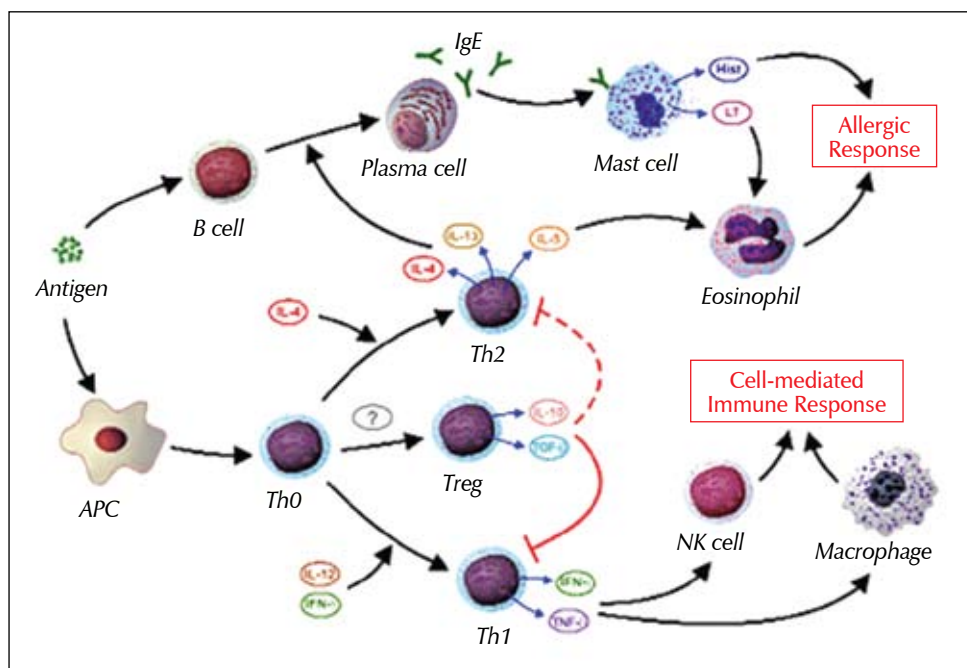
ευεργετικά αποτελέσματα που έχει στην ποιότητα ζωής των ανθρώπων φαίνεται ότι σχετίζεται και με την αύξηση της συχνότητας ορισμένων νοσημάτων της παιδικής ηλικίας, και συγκεκριμένα των αλλεργικών και αυτοάνοσων νοσημάτων.

Οι περιβαλλοντικές μεταβολές και η αλλαγή στον τρόπο διαβίωσης εκθέτουν τα παιδιά σε αντιγονικούς, χημικούς και μικροβιακούς παράγοντες, διαφορετικούς από το παρελθόν. Η αύξηση της συχνότητας των αλλεργικών και αυτοάνοσων νοσημάτων, σύμφωνα με τη θεωρία της υγιεινής, οφείλεται στην έλλειψη έκθεσης σε κάποιον προστατευτικό παράγοντα από το περιβάλλον τα πρώτα χρόνια της ζωής.

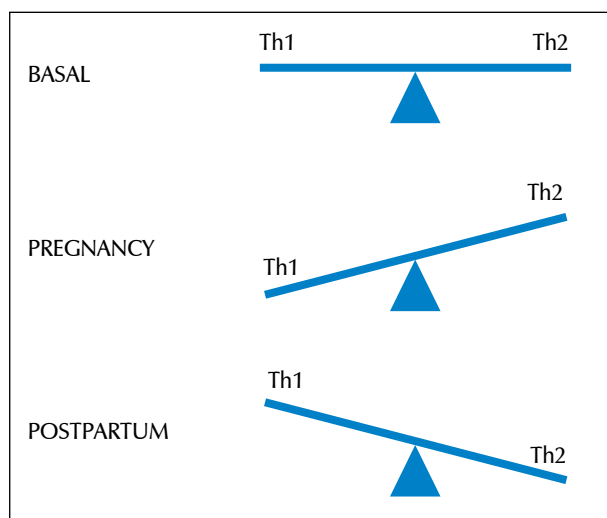
Όπως είναι γνωστό, η ειδική ανοσολογική απάντηση του βοηθητικού CD4 λεμφοκυττάρου μετά από τη διέγερσή του από κάποιο αντιγόνο χαρακτηρίζεται τύπου TH1, όταν διεγείρει τα Β λεμφοκύτταρα για την παραγωγή ανοσοσφαιρινών και την παραγωγή INF-γ, και τύπου TH2 όταν διεγείρει τα μακροφάγα και Β λεμφοκύτταρα για την παραγωγή των κυτταροκινών IL-4, IL-5 και IL-13 και IgE ανοσοσφαιρίνης. Τα συστήματα αυτά βρίσκονται σε ισορροπία με αρνητικά συστήματα παλίνδρομης αλληλορύθμισης (σχήμα 1). Κατά τη διάρκεια της κύησης και τους πρώτους 3 περίπου μήνες της ζωής η κατεύθυνση της ανοσολογικής απάντησης είναι τύπου TH2, ενώ η ωρίμανση μετά από την επαφή με τα αντιγόνα εξισορροπεί την ανοσολογική απάντηση προς TH1 κατεύθυνση (σχήμα 2). Η ρύθμιση της ισορροπίας της ανοσολογικής απάντησης, εκτός από τους αρνητικούς παλίνδρομους μηχανισμούς, προϋποθέτει τη δράση και ρυθμιστικών κυττάρων, όπως τα CD4CD25 (TREGs) και TH-17 (σχήμα 3).

Η διαδικασία ωρίμανσης του ανοσολογικού συστήματος επηρεάζεται από το γενετικό υπόστρωμα του ατόμου και από την έκθεση σε μικρόβια και αλλεργιογόνα σε δύο φάσεις ωρίμανσης, από τον 3ο μήνα έως τον 1ο χρόνο, όπου αναπτύσσεται η ισορροπία TH1-TH2 και μετά τον 1ο χρόνο, όπου υπάρχει η διαδοχική έκθεση σε υψηλής λοιμογόνου δύναμης μικρόβια και ιούς.

Η ανεπαρκής εκπαίδευση του ανοσολογικού συστήματος μέχρι τον 1ο χρόνο σε γενετικά προδιαθετιμένα άτομα, επάγει την εμβρυϊκού τύπου TH2 ανισορροπία της ανοσολογικής απάντησης και συνδέεται με την ατοπία. Η εκπαίδευση αυτή επιτυγχάνεται με ενεργοποίηση των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων μέσω υποδοχέων της επιφανείας τους, όπως οι Toll. Πολυμορφισμοί των γονιδίων, κυρίως των υποδοχέων Toll, συνδέονται με την ανοσολογική ανοχή, αποτελούν τη γέφυρα της ειδικής και μη



ΣΧΗΜΑ 1. TH1-TH2 απάντηση.



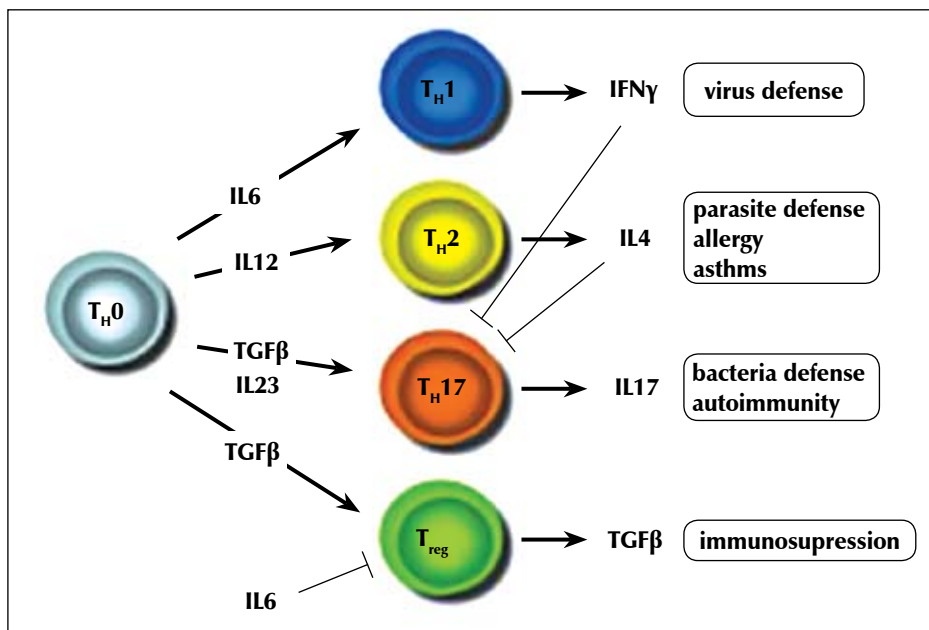
ΣΧΗΜΑ 2. Ωρίμανση ανοσολογικής απάντησης.

ειδικής άμυνας και συντελούν στην εκπαίδευση του ανοσολογικού συστήματος στα πρότυπα πρωτεϊνών της επιφάνειας των μικροοργανισμών (λιποπολυσακχαριδική ενδοτοξίνη, πεπτιδογλυκάνη, τειχοϊκό οξύ). Η μαζική έκθεση σε λοιμογόνους παράγοντες και αλλεργιογόνα μετά τον 1ο χρόνο, σε άτομα με ανεπαρκώς εκπαιδευμένο ανοσολογικό σύστημα κατά την 1η φάση, διατηρεί την τύπου TH2 απάντηση, η οποία σε συνδυασμό με διαφορετικούς γενετικούς παράγοντες που αναστέλλουν τοπικούς κατασταλτικούς μηχανισμούς του πνεύμονα, οδηγούν

στην ανάπτυξη άσθματος. Επομένως η ατοπία και το άσθμα αποτελούν διαφορετικά νοσήματα της ίδιας κλινικής οντότητας. Οι λοιμώξεις και η έκθεση σε αλλεργιογόνα δρουν είτε προστατευτικά ή βλαπτικά, ανάλογα με το είδος τους και το χρόνο δράσης τους.

Η αύξηση της συχνότητας του σακχαρώδη διαβήτη είναι παράλληλη με αυτήν του άσθματος, και όπως φαίνεται από μελέτες συνδέεται με την εμφάνιση αυτοάνοσων παθολογικών αντιδράσεων. Οι αντιδράσεις αυτές είναι:

1. υπερβολική ενεργοποίηση των ανώριμων αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, εξαιτίας μη προηγούμενης σταδιακής εκπαίδευσής τους, που έχει σαν αποτέλεσμα υπερβολική TH1 απάντηση (σχήμα 4)
2. παραγωγή T λεμφοκυττάρων, που έχουν αυξημένη διασταυρούμενη απάντηση με υποδοχείς ειδικούς για μικρόβια ή ιούς και αυτοαντιγόνα
3. ελαττωμένη απόπτωση των T λεμφοκυττάρων με διασταυρούμενη αντίδραση
4. διαταραχή της ωρίμανσης των συστημάτων ελέγχου που ονομάζονται «ρυθμιστικά» T λεμφοκύτταρα (TREGs). Τα κύτταρα αυτά ασκούν την ανοσορυθμιστική τους δράση κυρίως μέσω της κυτταροκίνης IL-10, και ασκούν το ρόλο τους αποτελεσματικά μετά την συνεχόμενη επαφή με λοιμογόνους παράγοντες στον πρώτο χρόνο της ζωής.

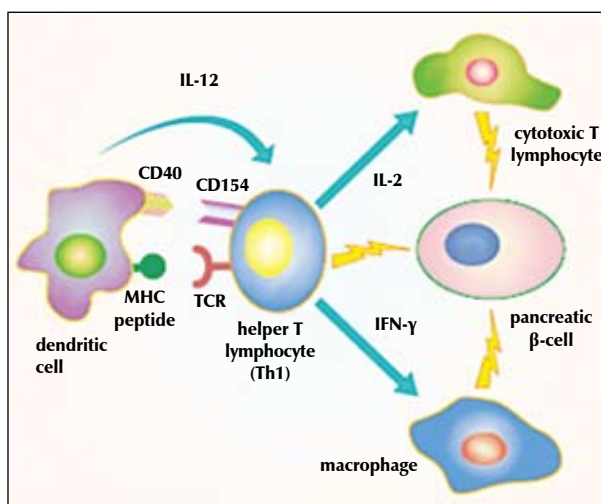


ΣΧΗΜΑ 3. Ρύθμιση ανοσολογικής απάντησης.

Η «υπόθεση της υγιεινής», επομένως, εμφανίζει το εξής παράδοξο, ότι οι ίδιοι περιβαλλοντικοί παράγοντες οδηγούν προς παθολογική απάντηση στα άκρα του TH1-TH2 συστήματος και την εμφάνιση νοσημάτων. Η επικράτηση της TH1 απάντησης συνδέεται με την εμφάνιση αλλεργικών νοσημάτων, όπως η ατοπία και το άσθμα, και της TH2 απάντησης με την εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως ο νεανικός σακχαρώδης διαβήτης, η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η πολλαπλή σκλήρυνση, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και ο συστηματικός ερυθρεμάτωδης λύκος.

Η συχνότητα του άσθματος τα τελευταία χρόνια, όπως φαίνεται από διαφορετικές μελέτες, αυξάνει σε πολλές δυτικές χώρες 50% ανά δεκαετία και παίρνει το χαρακτήρα επιδημίας (πίνακας 1). Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση, ότι η ευαισθητοποίηση είναι 50 φορές μικρότερη σε παιδιά που μεγαλώνουν σε χωριά και προάστια πόλεων, σε σχέση με αυτά που μεγαλώνουν στην πόλη, και αυξάνεται αντίστοιχα όταν αυτά μετακινηθούν στην πόλη. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν επίσης παραδείγματα περιοχών με τον ίδιο γενετικά καθορισμένο πληθυσμό, ίδιας γεωγραφικής θέσης και με ίδιες κλιματολογικές συνθήκες, που έχουν διαφορετική συχνότητα ατοπίας και άσθματος, ανάλογα με τον τρόπο ζωής των κατοίκων τους (όπως η Ανατολική και Δυτική Γερμανία, η Κίνα και το Χονγκ Κονγκ).

Το ενδιαφέρον της επιδημιολογίας του άσθματος στρέφεται στην αναγνώριση των παραγόντων, που έχουν σχέση με την παθογένεση της νόσου, και τη



ΣΧΗΜΑ 4. Η αυτοάνοση απάντηση τύπου TH1 και η εμφάνιση νεανικού σακχαρώδη διαβήτη.

στροφή της αντιμετώπισης στην πρόληψη.

Παράγοντες ήδη από το χρόνο της κύησης, που έχουν σχέση με τη διατροφή της μητέρας και την έκθεση σε χημικούς παράγοντες της ατμόσφαιρας, προδιαθέτουν για την ανάπτυξη ατοπίας μέσω επιγενετικής τροποποίησης γονιδίων. Αύξηση της συχνότητας προκαλούν η ελαττωμένη πρόσληψη βιταμίνης E, D, B12, φυλλικού οξέως και ψευδαργύρου, η κατανάλωση ξηρών καρπών και το αυξημένο στρες της μητέρας, η έκθεση σε ξενοβιοτικά υλικά, ενδοκρινικούς μεταβολίτες και χαμηλή ακτινοβολία. Αντίθετα, προστατευτικά δρουν η μεσογειακή δίαιτα

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.
Η ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΣΕ ΜΕΛΕΤΕΣ

Χώρα	Άσθμα	Άλλα	
Ην. Πολιτείες (ηλικία 4-7 ετών)	20-30% Αλλεργιογόνα (+) 54% του πληθυσμού	Αλλ. ρινίτιδα Ατοπική δερματίτιδα Τροφική αλλεργία	30-40% 4-10% 2-5%
Φιλανδία 1966	0,3%		
Φιλανδία 1995	3,6%		
Γερμανία Ανατολική (προσχολική ηλικία)	3,9%	Υπεραντιδραστικότητα βρόγχων	5,5%
Γερμανία Δυτική (προσχολική ηλικία)	5,9%	Υπεραντιδραστικότητα βρόγχων	8,3%
Αυστραλία 1982	10,4%	Υπεραντιδραστικότητα βρόγχων	9,8%
Αυστραλία 1992	27,6%	Υπεραντιδραστικότητα βρόγχων	19,8%
Χονγκ Κονγκ	11,6%		
Κίνα	1,9%		

και η αυξημένη κατανάλωση ψαριού. Είναι γνωστό, ότι το κάπνισμα κυρίως κατά την κύηση, και όχι αμέσως μετά, συνδέεται με αύξηση των επεισοδίων συρίττουσας αναπνοής μέχρι το 2ο χρόνο ζωής.

Τα παιδιά που μεγαλώνουν σε χωριό με τον πιο παραδοσιακό τρόπο ζωής εμφανίζουν μικρότερη συχνότητα αλλεργικών νοσημάτων, γιατί έρχονται σε επαφή με ζώα, με ξύλα που είναι υλικά αυξημένης έκθεσης σε μικρόβια, με το χώμα, που αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα οικοσυστήματα και πολύπλοκο βιο-υλικό και εκτίθενται σε ποικίλου εύρους μικρόβια, που τα περισσότερα βρίσκονται σε αδρανή φάση. Τα μικρόβια αυτά είναι κυρίως Gram-θετικά βακτήρια και μυκοβακτηρίδια, μύκητες (στρεπτομύκητες, ακτινομύκητες) και κορυνοβακτήρια, που αποτελούν σαπρόφυτα και χαμηλής λοιμογόνου δύναμης μικροοργανισμούς. Το μη χλωριωμένο νερό από τις λίμνες και τα ποτάμια, σε σχέση με αυτό που χρησιμοποιείται στα σπίτια των πόλεων, περιέχει χαμηλής λοιμογόνου δράσης μικρόβια. Η δίαιτα, επίσης, περιλαμβάνει λαχανικά που εκτίθενται σε ζώα. Αντίθετα, τα παιδιά της πόλης μεγαλώνουν σε ολιγομελείς οικογένειες με υπερβολικές συνθήκες καθαριότητας και προστασίας από μικρόβια. Οι διαιτητικές τους συνήθειες περιλαμβάνουν αύξηση της κατανάλωσης αλατιού, έλλειψη αντιοξειδωτικών βιταμινών, στοιχειακών μετάλλων και ελαττωμένη πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων από την κατανάλωση ψαριού. Οι συνήθειες αυτές αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης αλλεργικών νοσημάτων. Αντίθετα, η παρακολούθηση παιδικού σταθμού πριν από τον πρώτο χρόνο της ζωής, εξαιτίας της αυ-

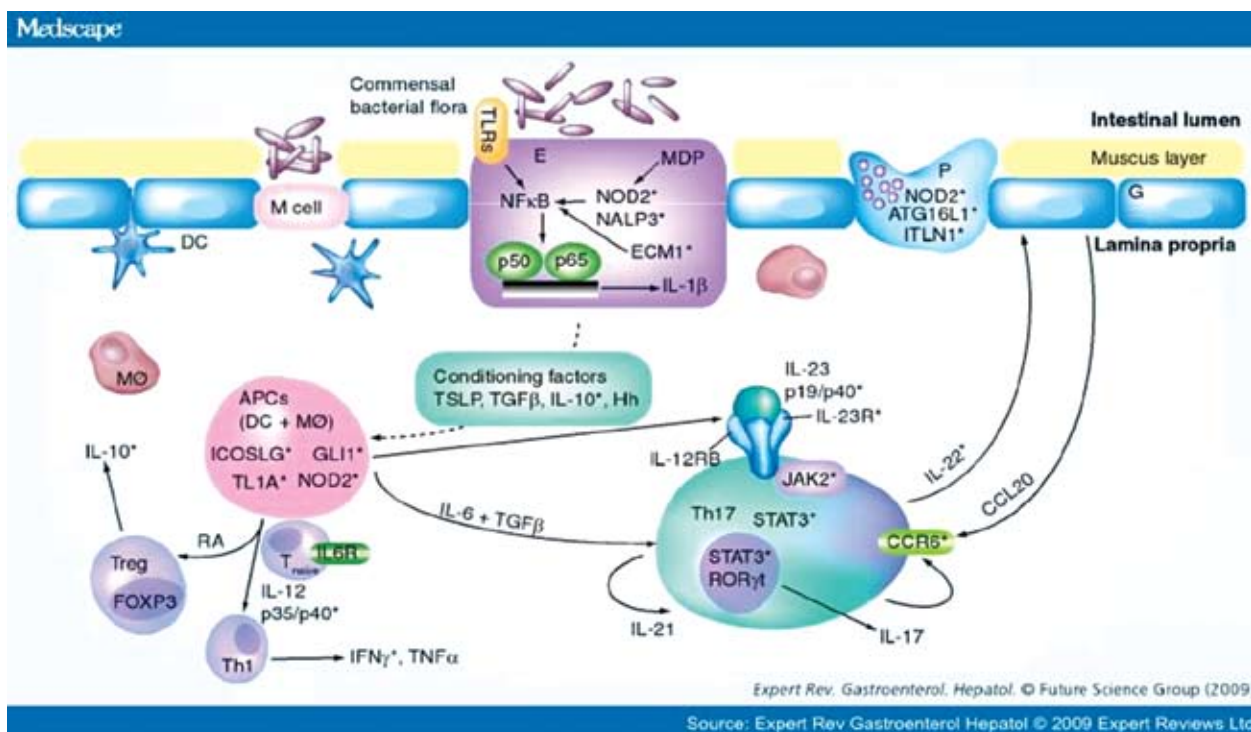
ξημένης έκθεσης σε μικρόβια και ιούς στη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου, ωριμάζει φυσιολογικά το ανοσολογικό σύστημα.

Ο μεγάλου εύρους μικροβιακός πληθυσμός, που φυσιολογικά αναπτύσσεται στους βλενογόνους και το γαστρεντερικό σύστημα του ανθρώπου, πιέζεται από την αθρόα χρήση αντιβιοτικών και τους κανόνες ατομικής και δημόσιας υγιεινής. Τα αντιβιοτικά δημιουργούν χαμηλής δυνατότητας εκπαίδευση στο περιβάλλον για το ανοσολογικό σύστημα, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται ανεξέλεγκτα κατά τον 1ο χρόνο της ζωής.

Μετά τον 1ο χρόνο ζωής, η αποφυγή αλλεργιογόνων και ατμόσφαιρας με υψηλή στάθμη χημικών, η μέτρια άσκηση και η σωστή διατροφή βοηθούν στην πρόληψη του άσθματος. Η χρήση εισπνεόμενων κορτικοειδών για την αντιμετώπισή του έχει βοηθήσει σημαντικά, γιατί προάγει την τοπική ανοσοκαταστολή με τη δράση κυτταροκινών και σταματά τη χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση στον πνεύμονα, που φαίνεται ότι έχει ευοδωτικό ρόλο στο άσθμα. Η χρήση των λακτομυκήτων, που θεωρείται ότι έχουν ανοσοτροποποιητική δράση, χρησιμοποιείται προφυλακτικά για την ατοπία.

Αντίστοιχος προβληματισμός υπάρχει για την ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων, την εμφάνιση των οποίων φαίνεται ότι προάγουν οι ίδιοι περιβαλλοντικοί παράγοντες με το άσθμα.

Το πιο εντυπωσιακό παράδειγμα είναι η αύξηση του σακχαρώδη διαβήτη στον παιδικό πληθυσμό. Μεγάλες μελέτες στην Ευρώπη δείχνουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης, ιδιαίτερα τα τελευταία χρό-



ΣΧΗΜΑ 5. Η ανοσολογική απάντηση στη νόσο του Crohn.

νια, στη Σαρδηνία (37.7/100.000/χρόνο το 1989 έως 49.3 το 1999) και τη Φιλανδία (45/100.000/χρόνο). Αύξηση κατά 3.2%/χρόνο την περίοδο 1989-1998 παρατηρείται κυρίως στην κεντρική και Ανατολική Ευρώπη, σε παιδιά μικρότερα από 5 ετών. Αντίστοιχα αποτελέσματα παρατηρούνται και στις Ην. Πολιτείες, με αύξηση 83% την περίοδο 1966-1989, ειδικά στους αφρικανικής καταγωγής Αμερικανούς.

Ο νεανικός σακχαρώδης διαβήτης είναι αυτοάνοσο νόσημα, που αφορά κυρίως το κυτταρικό σκέλος της άμυνας και το T λεμφοκύτταρο. Η γενετική προδιάθεση καθορίζεται κυρίως από το μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας και τις γενετικές περιοχές DR3 και 4. Από τους ανθρώπους που φέρουν αυτό το γονότυπο, μόνο το 10% θα νοσήσει από σακχαρώδη διαβήτη, που αποδεικνύει ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες ευοδώνουν την εμφάνιση της νόσου.

Η δράση ορισμένων ιών, όπως εντεροϊών και κυρίως των ιών Coxsackie, της ερυθράς, της παρωτίτιδας και του κυτταρομεγαλοϊού, έχει ενοχοποιηθεί στην παθογένεια της νόσου. Η δράση τους είναι μέσω «μοριακής μίμησης» ή μέσω της κυτταροτοξικής δράσης του ίδιου του ιού στα β-νησιδιακά κύτταρα. RNA εντεροϊών ανιχνεύεται στο 33% των ασθενών σε σχέση με το 3% των μαρτύρων.

Τα πιο πιθανά παθογόνα που υποστηρίζουν την

υπόθεση της υγιεινής στην ανάπτυξη νεανικού σακχαρώδη διαβήτη είναι τα προβιοτικά του εντέρου (*Enterobius*, pinworms, helminthes, *Helicobacter pylori*) και τα παράσιτα. Τα προβιοτικά και τα παράσιτα εκπαιδεύουν σταδιακά τόσο τα αντιγονοπαρουσιαστικά όσο και τα ρυθμιστικά T λεμφοκύτταρα, όταν έρθουν σε επαφή με τους βλεννογόνους και το δέρμα στον 1ο χρόνο της ζωής. Ο χρόνος έκθεσης, επομένως, σε αυτά έχει ιδιαίτερη σημασία.

Οι περισσότερες μελέτες, όσον αφορά το διαβήτη, είναι σε NOD ποντίκια, όπου έχει διαπιστωθεί ότι η επαφή με παράσιτα ενεργοποιεί την TH1 απάντηση και έχει χρησιμοποιηθεί και θεραπευτικά στην πρόληψη του διαβήτη τύπου I. Ανάλογα αποτελέσματα έχουν βρεθεί σε πειραματικά μοντέλα για την αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα ή νόσο του Graves, όπου παρατηρείται καταστολή της TH1 απάντησης έναντι του TSH υποδοχέα από τον έλμινθα *Schistosoma mansoni* και τον εμβολιασμό με BCG.

Ειδικοί παράγοντες που έχουν συνδεθεί με το νεανικού τύπου διαβήτη είναι η διατροφή με γάλα αγελάδος και η διακοπή του μητρικού θηλασμού πριν τον 6ο μήνα, που έχει σχέση με την ανάπτυξη της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου, η έναρξη διατροφής με γλουτένη πριν τον 4ο μήνα, το αυξημένο βάρος γέννησης και η παχυσαρκία.

Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου οφείλεται σε γενετικούς προδιαθεσικούς παράγοντες, που περιλαμβάνουν τα γονίδια NOD2, IL-23, ATG16. Η αυξανόμενη συχνότητα της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια οφείλεται κυρίως σε περιβαλλοντικούς παράγοντες και διαταραχές της ανοσολογικής απάντησης, αντίστοιχες με αυτές που περιγράφηκαν στο σακχαρώδη διαβήτη (σχήμα 5).

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που συνδέονται ειδικά με τα αυτοάνοσα νοσήματα του εντέρου είναι η λοίμωξη από *Helicobacter pylori* και οι ελμινθες. Η λοίμωξη δρα προστατευτικά με την ενεργοποίηση άλλων παραγόντων, όπως η έκκριση βλέννης και νερού στον αυλό του εντέρου, που ρυθμίζουν την επίδραση των μικροβίων και των προϊόντων τους με το εντερικό επιθήλιο και επηρεάζουν την κινητικότητα του εντέρου.

Προφυλακτικά για την εμφάνιση φλεγμονώδους νόσου του εντέρου δρα ο μητρικός θηλασμός μέσω ελαττωμένης έκθεσης σε αλλεργιογόνα τους πρώτους μήνες της ζωής και της παροχής λακτοφερίνης, που ελαττώνει τη διαθεσιμότητα του σιδήρου στο έντερο, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη «υγιών» βακτηρίων. Η χρήση των αντιβιοτικών που δρουν στη μικροβιακή χλωρίδα έχει συσχετισθεί με την αύξηση της συχνότητας της νόσου και αποτελεί αντικείμενο συστηματικής μελέτης. Παρατηρείται αύξηση της συνταγογράφησης αντιβιοτικών 1-2 χρόνια πριν από την εμφάνισή της (71% έναντι 58% των μαρτύρων).

Λιγότερες μελέτες υπάρχουν για άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως η πολλαπλή σκλήρυνση και η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Η αύξηση της συχνότητας της πολλαπλής σκλήρυνσης σε ορισμένους πληθυσμούς συνδέεται με μακροπεριβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η μετανάστευση, η ελάττωση της έκθεσης στο ηλιακό φως και η αλλαγή σε δυτικού τύπου ζωή.

Περιβαλλοντικοί παράγοντες, που έχουν ενοχοποιηθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αποτελούν το κάπνισμα, σε αντίθεση με την κατανάλωση αλκοόλ, η ελαττωμένη κατανάλωση γάλατος (βιταμίνη D), η δίαιτα πλούσια σε κόκκινο κρέας και φτωχή σε λαχανικά, η χρήση αντισυλληπτικών, το αυξημένο βάρος γέννησης, το μορφωτικό επίπεδο και ο τόπος γέννησης. Στην Ευρώπη παρατηρείται πτωτική διακύμανση από Βορρά προς Νότο, που δεν έχει σχετισθεί με σαφήνεια με γενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν την κυκλική εμφάνιση ρευματοειδούς αρθρίτιδας στον πληθυσμό

κάθε 3-5 χρόνια, με αύξηση της συχνότητας την άνοιξη και τους καλοκαιρινούς μήνες που συνδέεται με λοιμώδεις παράγοντες, όπως το μυκόπλασμα, οι λοιμώξεις από πνευμονιόκοκκο και εντεροϊούς. Ο ρόλος στρεσογόνων παραγόντων φαίνεται ότι εμπλέκεται στην παθογένεια της νόσου. Στις λίγες επιδημιολογικές μελέτες που υπάρχουν φαίνεται ότι παράγοντες κινδύνου είναι το ένα παιδί στην οικογένεια (κίνδυνος 1.6), το υψηλό οικονομικό επίπεδο (κίνδυνος 1.9) και η κατοικία στο κέντρο της πόλης (κίνδυνος 2.7). Ο αποικισμός του εντέρου από μικρόβια τον 1ο χρόνο ζωής αποτελεί σημαντικό ανοσοτροποποιητικό μηχανισμό.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι ο τρόπος ζωής μας, που έχει βελτιωθεί σημαντικά από την παροχή υλικών αγαθών και συνθηκών ζωής, έχει αποκλείσει από την εκπαίδευση του αμυντικού μας συστήματος παράγοντες που δρουν προστατευτικά και κυρίως τις λοιμώξεις μέχρι τον 1ο χρόνο ζωής και τον φυσιολογικό αποικισμό από μικρόβια και μύκητες. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της συχνότητας αλλεργικών και αυτοάνοσων νοσημάτων στην παιδική ηλικία, για ορισμένα από τα οποία έχει το χαρακτήρα επιδημίας.

ΠΑΛΑΙΑ ΚΑΙ ΝΕΑ ΑΝΤΙΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΙΚΑ ΕΜΒΟΛΙΑ

Β. Σπούλου: Η κυκλοφορία των νέων πνευμονιοκοκκικών εμβολίων αποτελεί αναμφισβήτητα μια σημαντική πρόοδο στη βελτίωση της υγείας των παιδιών, λόγω της ευρύτερης κάλυψης που παρέχουν έναντι παθογόνων πνευμονιοκοκκικών οροτύπων. Το 10δύναμο συζευγμένο με την πρωτεΐνη D του μη τυποποιησίου Αιμόφιλου (NTHi) πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο καθώς και το 13δύναμο συζευγμένο με την πρωτεΐνη CRM 197 που κυκλοφορούν στη χώρα μας έρχονται να συμπληρώσουν το εξαιρετικά επιτυχημένο 7δύναμο συζευγμένο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο, το γνωστό σε όλους Prevenar, το οποίο ουσιαστικά άλλαξε τα επιδημιολογικά δεδομένα της πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης σε όλες τις χώρες στις οποίες συμπεριλήφθη στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών (ΕΠΕ).

Ο δικαιολογημένος αρχικός ενθουσιασμός για πιθανή εξάλειψη της πνευμονιοκοκκικής νόσου, λόγω της εντυπωσιακής μείωσης της συχνότητας διεισδυτικών λοιμώξεων από οροτύπους που περιλαμβάνονται στο Prevenar, έδωσε την θέση του στον προβληματισμό, λόγω της εμφάνισης λοιμώξεων από νέους οροτύπους και μάλιστα σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά τη μαζική χρησιμοποίηση του εμβολίου και επέβαλε τη

δημιουργία νέων συζευγμένων πνευμονιοκοκκικών εμβολίων που παρέχουν ευρύτερο φάσμα κάλυψης. Έτσι το 10δύναμο συζευγμένο με την πρωτεΐνη D του NTHi πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο περιλαμβάνει, εκτός από τους 7 οροτύπους που περιέχονται στο Prevenar, και τους 1, 5 και 7 ενώ το 13δύναμο περιλαμβάνει και τους 3, 6A, και 19A.

Το 10δύναμο αποτελεί ένα καινοτομικό συζευγμένο εμβόλιο, στο οποίο η πρωτεΐνη D που χρησιμοποιείται για τη σύζευξη των 8 από τα 10 πολυσακχαριδικά αντιγόνα αποτελεί δραστικό αντιγονικό στοιχείο του εμβολίου. Η ικανότητά της να παράγει προστατευτικά αντισώματα έναντι της αντίστοιχης λιποπρωτεΐνης της εξωτερικής μεμβράνης του NTHi φιλοδοξεί να διευρύνει την προστασία του πνευμονιοκοκκικού αυτού εμβολίου και σε λοιμώξεις που προκαλούνται από NTHi.

Ο NTHi προκαλεί λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, ενώ έχει αναφερθεί ότι σπάνια μπορεί να προκαλέσει διεισδυτική νόσο. Συμφώνα με πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες, σε χώρες που χορηγείται συστηματικά το Prevenar, αποτελεί πλέον ένα από τα κύρια παθογόνα αίτια οξείας μέσης ωτίτιδας (ΟΜΩ) λόγω της μείωσης του ποσοστού συμμετοχής του πνευμονιοκοκκού στην αιτιολογία της. Η προστατευτική ικανότητα των αντισωμάτων D για την ανάπτυξη ΟΜΩ από NTHi έγινε εμφανής, αρχικά από μελέτες σε πειραματόζωα, και επιβεβαιώθηκε και στην επιδημιολογική μελέτη POET (Pneumococcal Otitis Media Trial), στην οποία χορηγήθηκε με την αρχική του σύνθεση (περιλαμβάνοντας και τον ορότυπο 3).

Το 13δύναμο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο περιλαμβάνει εκτός από τους 10 οροτύπους του Synflorix και τους οροτύπους 3, 6A και το 19A. Το εμβόλιο περιέχει 2μg από κάθε πολυσακχαρίτη εκτός από τον ορότυπο 6B που περιέχει 4μg. Για όλους τους οροτύπους χρησιμοποιείται η ίδια πρωτεΐνη φορέας (CRM 197) που έχει χρησιμοποιηθεί εκτός από το Prevenar και σε άλλα συζευγμένα εμβόλια (Hibititer, Meningitec, Menjugate).

Και τα 2 εμβόλια έχουν πάρει έγκριση για πρόληψη από διεισδυτικές πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις, και ΟΜΩ. Το 10δύναμο μπορεί να χορηγείται σε παιδιά έως 2 ετών, ενώ το 13δύναμο μέχρι την ηλικία των 5 ετών.

Οι νέοι ορότυποι

Ορότυπος 1

Ο πνευμονιοκοκκικός ορότυπος 1 απαντάται συχνά σε διεισδυτικές λοιμώξεις στην Αφρική, Ασία και

Λατινική Αμερική αλλά δεν είναι ιδιαίτερα συχνός στη Βόρειο Αμερική και Ευρώπη (%). Προκαλεί επιδημίες κυρίως σε παιδιά κάτω των 5 ετών, ενώ η συχνότητά του έχει αυξηθεί από 0% το 2002 στο 3.1% το 2006. Η αύξηση του οροτύπου 1 έχει συσχετισθεί με την αύξηση περιστατικών πνευμονίας με εμπύημα, ειδικά σε παιδιά μεγαλύτερα των 2 ετών.

Ορότυπος 3

Μετά την εφαρμογή του Prevenar ο ορότυπος 3 αποτελεί το δεύτερο συχνότερο (11.2%) αίτιο πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης μετά το 19A. Προκαλεί συχνά ΔΠΝ, ενώ τα τελευταία χρόνια αποτελεί το συχνότερο αίτιο πνευμονιοκοκκικής ωτίτιδας στα παιδιά.

Ορότυπος 5

Η συχνότητά του κυμαίνεται από 0.4% στην Ευρώπη έως 10.7% στην Αφρική. Είναι ο τρίτος συχνότερος ορότυπος στην Αφρική και Λατινική Αμερική.

Ορότυπος 6A

Παρά το γεγονός ότι τα αντισώματα έναντι του οροτύπου 6B παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντίδραση με τα αντισώματα έναντι του 6A, επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι το 7δύναμο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο δεν είναι αποτελεσματικό για ΔΠΝ που προκαλείται από τον ορότυπο 6A. Επίσης, ενώ η εφαρμογή του Prevenar συνοδεύτηκε από μείωση των λοιμώξεων από 6B στους ενήλικες, κάτι αντίστοιχο δε συνέβη και για τον 6A, που υποδηλώνει ότι η διασταυρούμενη ανοσία πιθανά να μην εμποδίζει τον αποικισμό του ρινοφάρυγγα. Στη χώρα μας το ποσοστό λοιμώξεων από 6A, πριν και μετά τη χρήση του Prevenar, ήταν 11 και 4% αντίστοιχα.

Ορότυπος 7F

Η κατανομή του 7F στην Ευρώπη ανέρχεται στο 3.2%. Παρά το γεγονός ότι δεν είναι ιδιαίτερα συχνός, σχετίζεται με ιδιαίτερα σοβαρές ή και θανατηφόρες λοιμώξεις σε σχέση με άλλους οροτύπους.

Ορότυπος 19A

Η εντυπωσιακή αύξηση των λοιμώξεων από τον ορότυπο 19A, στις περισσότερες χώρες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε το Prevenar, διέψευσε την υπόθεση της ύπαρξης προστατευτικής διασταυρούμενης ανοσίας με το 19F που υπάρχει

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΕΙΣΔΥΤΙΚΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ 7ΔΥΝΑΜΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΙΚΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ ΣΤΗ ΧΩΡΑ ΜΑΣ

Ορότυπος	2001-2004%	2005-2007 %	P
19A	8	20	<0.001
7F	6	18	<0.001
6A	11	4	NS
1	14	6	NS
3	4	5	NS
5	2	1	NS
Άλλοι	12	15	0.024

Κουτούζης και συν. WSPID 2009

στο 7δύναμο εμβόλιο. Στις ΗΠΑ ο 19A είναι πλέον ο συχνότερος ορότυπος που προκαλεί διεισδυτική νόσο, όχι μόνο για λοιμώξεις στα παιδιά αλλά και στους ηλικιωμένους. Παρά την αναμφισβήτητη δράση του εμβολίου στην αύξηση της συχνότητας των λοιμώξεων από το 19A, πολλαπλές μελέτες αποδεικνύουν ότι το εμβόλιο σε συνδυασμό με τη χρήση αντιβιοτικών και κυρίως των μακρολιδών προκαλεί επέκταση προϋπαρχόντων κλώνων. Το γεγονός ότι πολλοί κλώνοι είναι 19A, τους δίνει ένα επιπλέον πλεονέκτημα μακρόχρονης παραμονής στο ρινοφάρυγγα.

Τα ερωτήματα που δημιουργούνται με την κυκλοφορία των νέων εμβολίων στη χώρα μας είναι τα εξής:

- Είναι αναγκαία η αντικατάσταση του Prevenar από τα νέα πνευμονιοκοκκικά εμβόλια στη χώρα μας;
- Ποια θα είναι η κλινική αποτελεσματικότητα των νέων εμβολίων για την πρόληψη διεισδυτικών πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων από «παλιούς» και νέους ορότυπους;
- Ποια θα είναι η αποτελεσματικότητά τους στις λοιμώξεις των βλεννογόνων;
- Ποια η δράση τους στον αποικισμό του ρινοφάρυγγα;
- Ποια θα είναι τα νέα εμβολιαστικά σχήματα;
- Θα είναι τα νέα εμβόλια η τελική λύση στο πρόβλημα των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων;

Είναι αναγκαία η αντικατάσταση του Prevenar από τα νέα πνευμονιοκοκκικά εμβόλια στη χώρα μας;

Η κατανομή των πνευμονιοκοκκικών ορότυπων

παγκοσμίως, μετά τη μαζική χρήση του Prevenar, έκανε εμφανές ότι το 20-30% των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων τα τελευταία χρόνια προκαλούνται από ορότυπους που δεν περιλαμβάνονται στο εμβόλιο. Η αύξηση των λοιμώξεων από τους ορότυπους 1, 6A, 7F, 15A, 16F, 21, 23A, και 29 είναι εμφανής παγκόσμια. Ιδιαίτερο πρόβλημα των τελευταίων χρόνων, που σχετίζεται τόσο με τη χρήση του Prevenar όσο και με την υπερκατανάλωση των αντιβιοτικών και κυρίως των μακρολιδών, αποτελεί η αύξηση των λοιμώξεων από τον ορότυπο 19A του πνευμονιοκόκκου στην Ευρώπη αλλά και την Αμερική. Το Prevenar περιέχει το 19F που παρέχει διασταυρούμενη ανοσία με το 19A, η οποία όμως προφανώς δε μπορεί να εμποδίσει τον αποικισμό του ρινοφάρυγγα με αποτέλεσμα την αύξηση των λοιμώξεων από το 19A.

Στη χώρα μας, σύμφωνα με επιδημιολογική μελέτη για τους ορότυπους που ευθύνονται για περιστατικά ΟΜΩ στη χώρα μας, οι ορότυποι 3 και 19A το 2006 αποτελούσαν το 17% και 2% ΟΜΩ, ενώ το 2009 τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 21% και 18%. Επίσης η συμμετοχή των ορότυπων 19A και 7F για διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσο κατά το διάστημα 2001-2004 ήταν 8% και 6%, ενώ την περίοδο 2005-2009 αυξήθηκαν στο 20% και 18% αντίστοιχα (Πίνακας 1).

Τα επιδημιολογικά αυτά δεδομένα συνηγορούν για την ανάγκη αντικατάστασης του 7δύναμου εμβολίου με τα νέα πνευμονιοκοκκικά εμβόλια στη χώρα μας. Με βάση τα στοιχεία αυτά η επιπλέον κάλυψη που παρέχει το 10δύναμο σε σχέση με το Prevenar, υπολογίζεται στο 17,1% και το 13δύναμο στο 36,9%, ενώ αντίστοιχα η συνολική αναμενόμενη

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΗ ΚΑΛΥΨΗ (%) ΓΙΑ ΔΙΕΙΣΔΥΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΙΚΗ ΝΟΣΟ
ΑΠΟ ΠΑΛΙΑ ΚΑΙ ΝΕΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΙΚΑ ΕΜΒΟΛΙΑ

Πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο	Ευρώπη	Β. Αμερική	Ασία	Αφρική	Ελλάδα
7δύναμο	67.1	78.1	48	39.3	
10δύναμο	76.2	80.6	66.2	62.5	80.0
13δύναμο	83.4	88.0	73.9	76.9	89.7

κάλυψη του συνόλου των διεισδυτικών πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων για το 10δύναμο και το 13δύναμο αναμένεται να είναι μεγαλύτερη από 80 και 89% αντίστοιχα στη χώρα μας (Πίνακας 2).

Ποια θα είναι η κλινική αποτελεσματικότητα των νέων εμβολίων για την πρόληψη διεισδυτικών πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων από «παλιούς» και νέους οροτύπους;

Η έλλειψη επιδημιολογικών μελετών αποτελεσματικότητας, σε χώρες όπου το Prevenar έχει εισαχθεί στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών (ΕΠΕ), συντέλεσε στο ότι τα νέα εμβόλια πήραν έγκριση κυκλοφορίας επειδή πληρούσαν τα κριτήρια μη κατωτερότητας -non inferiority- σε σχέση με το Prevenar. Τα κριτήρια αυτά βασίστηκαν στην επίτευξη ενός κατώτερου επιπέδου αντισωμάτων έναντι της κάψας των οροτύπων του πνευμονιοκόκκου, που είναι γνωστό ότι προστατεύουν έναντι της διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου. Παρά τα ερωτηματικά σχετικά με τη χρησιμοποίηση κοινής κατώτερης προστατευτικής συγκέντρωσης για όλους τους οροτύπους, που είναι γνωστό ότι διαφέρουν ως προς την αντιγονικότητά τους αλλά και την ικανότητα να προκαλούν διεισδυτική νόσο, ως κατώτερο προστατευτικό όριο με βάση τις μελέτες αποτελεσματικότητας του Prevenar ορίστηκε η συγκέντρωση αντισωμάτων $>0.35\mu\text{g/ml}$ για το 13δύναμο ή $>0.20\mu\text{g/ml}$ για το 10δύναμο, ανάλογα με τον τύπο της ορολογικής μεθόδου προσδιορισμού των αντισωμάτων που χρησιμοποιείται (με ή χωρίς την απομάκρυνση αντισωμάτων έναντι του 22F).

Σε μελέτη του Vesikari και συνεργατών οι μέσοι γεωμετρικοί τίτλοι αντισωμάτων που επετεύχθησαν μετά τη χορήγηση του 10δύναμου, για τους 8 από τους 10 οροτύπους, κάλυπταν τα κριτήρια της μη κατωτερότητας, παρόλο που ήταν χαμηλότεροι σε σχέση με το Prevenar. Για τους οροτύπους 6B και 23F

αν και δεν επιτεύχθηκε κατώτερο προστατευτικό επίπεδο αντισωμάτων, παρατηρήθηκαν υψηλοί τίτλοι οψωνοφαγοκυτταρικής ικανότητας των αντισωμάτων (ΟΡΑ) μετά τον εμβολιασμό.

Η ΟΡΑ είναι ένας ακόμα δείκτης της λειτουργικής ικανότητας των αντισωμάτων που μπορεί να σχετίζεται με την κλινική αποτελεσματικότητα του εμβολίου.

Λόγω έλλειψης αντιστοιχών ορολογικών δεικτών για το ΝΗι, η αποτελεσματικότητα του 10δύναμου εμβολίου μελετάται με τις επιδημιολογικές μελέτες Compas και Finn.

Το 13δύναμο εμβόλιο παρουσιάζει αντιγονικότητα παρόμοια με εκείνη του Prevenar για τους κοινούς με αυτό οροτύπους, ενώ πληρεί και το κριτήριο επίτευξης κατώτερων προστατευτικών τίτλων συγκέντρωσης και ΟΡΑ αντισωμάτων για τους 6 νέους οροτύπους που περιλαμβάνει.

Η σύγκριση των νέων εμβολίων με το Prevenar, αλλά και μεταξύ τους όσον αφορά την κλινική τους αποτελεσματικότητα με βάση τις μελέτες αντιγονικότητας, είναι δύσκολη. Διαφορές στον τίτλο αντισωμάτων μετά τον αρχικό και αναμνηστικό εμβολιασμό, δε σημαίνει απαραίτητα και διαφορές στην κλινική αποτελεσματικότητα των εμβολίων. Είναι πιθανόν ότι οι επιδράσεις των 2 αυτών εμβολίων στη διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσο είναι παρόμοιες.

Ποια θα είναι η αποτελεσματικότητα των νέων εμβολίων στις λοιμώξεις των βλεννογόνων και η δράση τους στον αποικισμό του ρινοφάρυγγα;

Η εξαγωγή συμπερασμάτων όσον αφορά τη σύγκριση των νέων εμβολίων με το Prevenar, σε σχέση με την αποτελεσματικότητά τους στην ΟΜΩ και την πνευμονία, δεν είναι δυνατή αφού δεν είναι γνωστά τα κατώτερα προστατευτικά επίπεδα

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.**ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΝΕΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΙΚΩΝ ΕΜΒΟΛΙΩΝ****10δύναμο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (Synflorix)**

Περιλαμβάνει τους ορότυπους: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F και 1, 5, 7F

Πρωτεΐνες φορείς: Πρωτεΐνη D, (8 ορότυποι), DT (ορότυπος 19F), TT (ορότυπος 28C)

Προστασία έναντι διεισδυτικών πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων και ΟΜΩ

Χορηγείται ως την ηλικία των 2 ετών

13δύναμο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (Prevenar13)

Περιλαμβάνει τους ορότυπους 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F και 1, 3, 5, 7F, 19A

Πρωτεΐνη Φορέας: CRM 197

Προστασία έναντι διεισδυτικών πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων, πνευμονίας και ΟΜΩ

Χορηγείται ως την ηλικία των 5 ετών

αντισωμάτων για τις λοιμώξεις αυτές. Παρ' όλα αυτά, αναμένεται ότι το ποσοστό των περιστατικών ΟΜΩ θα μειωθεί λόγω του γεγονότος ότι στα νέα εμβόλια περιλαμβάνονται οι ορότυποι 3, 6A και 19A που αποτελούν συχνά αίτια ΟΜΩ. Το 10δύναμο έχει σχεδιαστεί να προφυλάσσει έναντι της ΟΜΩ από πνευμονιόκοκκο και ΝΤΗι. Παρ' όλα αυτά δεν περιλαμβάνει τους ορότυπους 3 και 19A που αποτελούν σημαντικά παθογόνα στην ΟΜΩ και η αποτελεσματικότητά του έναντι ΟΜΩ από πνευμονιόκοκκο και ΝΤΗι στη μελέτη ΡΟΕΤ ανήλθε στο 57.6% και 35.3% αντίστοιχα. Το Prevenar 13 περιέχει τους ορότυπους 3, 6A και

19A και αναμένεται να είναι πιο αποτελεσματικό από το 7δύναμο.

Η επίδραση των νέων εμβολίων στον αποικισμό του ρινοφάρυγγα είναι επίσης δύσκολα προβλέψιμη. Είναι γνωστό ότι ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα του Prevenar είναι η ευεργετική του επίδραση στον αποικισμό του ρινοφάρυγγα, με αποτέλεσμα τη μείωση της συχνότητας των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων των βλεννογόνων αλλά και την έμμεση προστασία των ενηλίκων που βρίσκονται στο περιβάλλον του εμβολιασμένου παιδιού. Συγκεκριμένα, οι περιπτώσεις πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης από ορότυπους του εμβολίου

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.**ΕΜΒΟΛΙΑΣΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ****ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΧΗΜΑ PREVENAR 13 ΣΕ ΑΝΕΜΒΟΛΙΑΣΤΑ ΒΡΕΦΗ**

Ηλικία έναρξης εμβολιασμού	2-6 μηνών	7-11 μηνών	12-24 μηνών	24-59 μηνών
Δοσολογικό σχήμα	3+1 δόση (11-15 μηνών)	2+1 δόση (12-24 μηνών)	2 δόσεις	1 δόση
Ελάχιστο διάστημα μεταξύ των δόσεων	1 μήνας	1 μήνας	2 μήνες	

ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΑ ΜΕΤΑΒΑΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟ 7-ΔΥΝΑΜΟ ΣΤΟ 13-ΔΥΝΑΜΟ

	2 μηνών	4 μηνών	6 μηνών	12-13 μηνών	24-59 μηνών
1η περίπτωση	PREVENAR	PREVENAR	PREVENAR	PREVENAR	1η δόση PREVENAR 13
2η περίπτωση	PREVENAR	PREVENAR	PREVENAR	2 δόσεις PREVENAR 13	
3η περίπτωση	PREVENAR	PREVENAR	PREVENAR 13	2 δόσεις PREVENAR 13	
4η περίπτωση	PREVENAR	PREVENAR 13	PREVENAR 13	PREVENAR 13	

σε ενηλίκους μειώθηκαν κατά 80%.

Είναι πιθανόν, όπως συνέβη με το Prevenar, να παρατηρηθεί μείωση του αποικισμού από οροτύπους που περιλαμβάνονται στα νέα εμβόλια και αντικατάσταση από νέους οροτύπους. Η επιδημιολογική επιτήρηση των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων μετά την εφαρμογή των νέων εμβολίων θα δώσει περισσότερες πληροφορίες για την επίδρασή τους στον αποικισμό του ρινοφάρυγγα και τη δημιουργία προστατευτικής ανοσίας.

Εμβολιαστικά σχήματα

Η επιτυχής ένταξη των νέων εμβολίων στο ΕΠΕ αποτελεί ένα ακόμα σημαντικό στοιχείο της συμβολής τους στη μείωση των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων.

Συγκεκριμένα, η δυνατότητα συγχορήγησης με τα άλλα εμβόλια του ΕΠΕ, ο επαρκής αριθμός των δόσεων του αρχικού εμβολιασμού και ο χρόνος χορήγησης αναμνηστικών δόσεων είναι καθοριστικοί παράγοντες για την επιτυχία των νέων εμβολίων.

Σε σχετικές μελέτες συγχορήγησης του 10δύναμου με το εμβόλιο του Μηνιγγιτιδόκοκκου C και του Hib απέδειξαν ότι δεν υπάρχουν αλληλεπιδράσεις στην αντιγονικότητα των εμβολίων. Ομοίως, η συγχορήγηση του 13δύναμου με τα εμβόλια DTaP, Hib, IPV, Ηπατίτιδας B και Μηνιγγιτιδόκοκκου C είναι ασφαλής και δεν επηρεάζει την αντιγονικότητα των εμβολίων αυτών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και των 2 νέων εμβολίων είναι συγκρίσιμες με εκείνες του Prevenar.

Σχετικά με το αρχικό εμβολιαστικό σχήμα, οι 3 δόσεις φαίνεται ότι παράγουν υψηλότερο τίτλο αντισωμάτων από τις 2 δόσεις. Παρά το γεγονός ότι τα νέα εμβόλια εγκαθιστούν ανοσολογική μνήμη που σχετίζεται με μακράς διάρκειας ανοσία, οι αναμνηστικές δόσεις, και μάλιστα σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την ολοκλήρωση του αρχικού εμβολιασμού, είναι απαραίτητες προκειμένου να διατηρηθεί το επίπεδο αντισωμάτων σε προστατευτικά επίπεδα. Όπως έγινε με τα συζευγμένα εμβόλια Αιμόφιλου και Μηνιγγιτιδόκοκκου C έτσι και με το 10δύναμο παρατηρήθηκε πτώση των αντισωμάτων μετά τον αρχικό εμβολιασμό, γεγονός που επισημαίνει την ανάγκη χορήγησης αναμνηστικής δόσης στους επόμενους 12 μήνες μετά την ολοκλήρωση του αρχικού εμβολιασμού.

Η μετάβαση από οποιαδήποτε δόση του 7δύναμου στο 10δύναμο ή στο 13δύναμο εμβόλιο είναι επίσης δυνατή. Παρ' όλα αυτά η κάλυψη για τους επιπλέον οροτύπους απαιτεί τουλάχιστον 2 δόσεις

του νέου εμβολίου όταν χορηγείται σε παιδιά κάτω του 1 έτους και χορήγηση αναμνηστικής δόσης μετά τον πρώτο χρόνο. Σε βρέφη τα οποία έχουν ολοκληρώσει τον αρχικό εμβολιασμό με το Prevenar, τα νέα εμβόλια μπορούν να χρησιμοποιηθούν στον αναμνηστικό εμβολιασμό, η κάλυψη όμως για τους επιπλέον οροτύπους απαιτεί και επαναληπτική δόση (Σχήμα 1).

Συμπεράσματα

Η αλλαγή της επιδημιολογίας της πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης στη χώρα μας τα τελευταία χρόνια επιβάλλει την επέκταση της προστασίας και σε οροτύπους που δεν περιλαμβάνονται στο 7δύναμο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο.

Το 10δύναμο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο, λόγω της πρωτεΐνης D του μη τυποποιημένου Αιμόφιλου (NTHi) που χρησιμοποιεί ως φορέα σύζευξης, αναμένεται να παρέχει προστασία και έναντι του NTHi.

Το 13δύναμο εμβόλιο περιλαμβάνει τους οροτύπους 3, 6A και 19A, η συχνότητα των οποίων έχει αυξηθεί ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια.

Και τα δύο νέα εμβόλια είναι ασφαλή και μπορούν να συγχορηγούνται με άλλα εμβόλια.

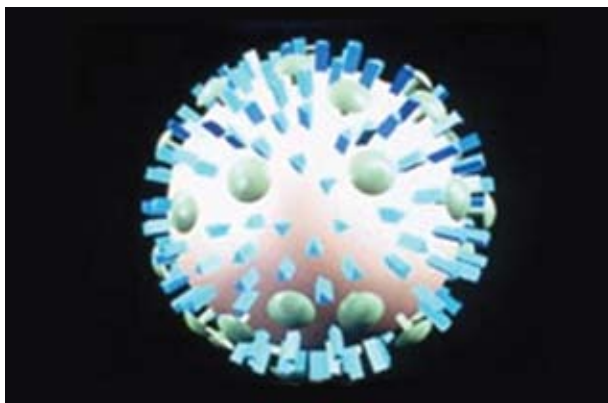
Το 10δύναμο εμβόλιο αναμένεται να παρέχει συνολική κάλυψη έναντι των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων σε ποσοστό >80% και το 13δύναμο σε ποσοστό >89%.

ΑΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΠΑΝΔΗΜΙΑΣ ΓΡΙΠΗΣ Α (H1N1)

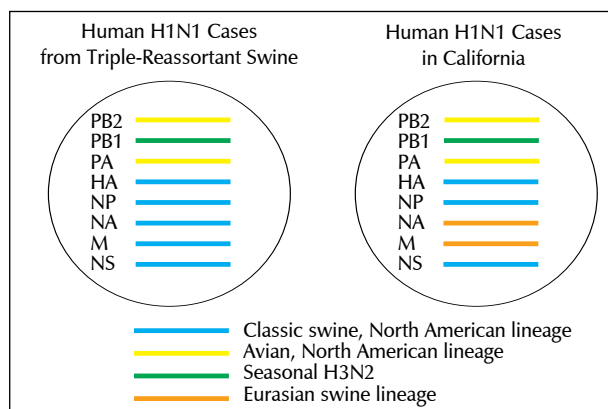
Μ. Θεοδωρίδου: Συμπληρώνεται ένας χρόνος από τον Απρίλιο του 2009 που σε μια μικρή πόλη του Μεξικού σημειώθηκαν τα πρώτα θανατηφόρα κρούσματα της γρίπης τύπου Α (H1N1). Το γεγονός αυτό, όπως είναι γνωστό, σήμανε συναγερμό για τις υπηρεσίες ελέγχου των λοιμώξεων παγκοσμίως για επερχόμενη πανδημία. Ο χαρακτηρισμός της πανδημίας δόθηκε αργότερα με τη συμπλήρωση των ακόλουθων κριτηρίων:

- Ο ιός της γρίπης να μπορεί να μολύνει ανθρώπους.
- Να παρουσιάζει αντιγονική διαφοροποίηση ώστε να μην υπάρχει ανοσία στον πληθυσμό.
- Να είναι μεταδοτικός από άτομο σε άτομο.

Πολύ σύντομα στα ερευνητικά εργαστήρια του Κεντρικού Οργανισμού Ελέγχου των Λοιμώξεων (Center for Disease Control, CDC) των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής αναπτύσσεται η μέθοδος real time PCR για την ειδική ανίχνευση του ιού με βάση την αλληλουχία του γονιδιώματος του πρώτου στελέχους του ιού που απομονώθηκε στην Καλιφόρνια



ΕΙΚΟΝΑ 1. Ιός της Γρίπης.



ΕΙΚΟΝΑ 2. Το πρώτο στέλεχος του ιού που απομονώθηκε στην Καλιφόρνια (A/ H1/ N1/ California/04/2009).

(A/ H1/ N1/ California/04/2009) (Εικόνα 2).

Οι προοπτικές της νέας επιδημίας με τα αρχικά δεδομένα από το Μεξικό διαγράφονται δυσοίωνες και προβλέπεται υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα αφού ο πληθυσμός είναι ανοσολογικά «παρθένος» στο νέο ιό. Παράλληλα, διαμορφώνεται κλίμα αγωνίας για την έγκαιρη παρασκευή του εμβολίου, αλλά και για την ποσοτική επάρκεια για όλο τον πληθυσμό. Το εμβόλιο της γρίπης H1N1 παρασκευάζεται σε βραχύ χρονικό διάστημα με την τεχνογνωσία που υπήρχε από την προετοιμασία για πιθανή πανδημία από τον ιό H5N1 (γρίπη των πτηνών) και αρχίζει ο προγραμματισμός για τον εμβολιασμό.

Στη χώρα μας, το συντονισμό των ενεργειών για την αντιμετώπιση της νέας πανδημίας ανέλαβε το Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας, ΕΚΕΠΥ και το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ).

Η πρώτη περίοδος της γρίπης αφορούσε τα μέτρα που έπρεπε να ληφθούν για την αποφυγή της διασποράς του ιού και διήρκεσε από 30/4 μέχρι 15/7/2009

(φράση περιχαράκωσης του ιού) και η δεύτερη περίοδος αφορούσε μέτρα για την ατομική προστασία του ασθενούς (από 15/7/2009 μέχρι σήμερα).

Οι δραστηριότητες των υπευθύνων για θέματα δημόσιας υγείας περιελάμβαναν την ενημέρωση του κοινού από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης, διαδίκτυο, έντυπο υλικό κ.ά., την οργάνωση νοσοκομείων αναφοράς, τον καθορισμό κριτηρίων για πιθανά ή επιβεβαιωμένα κρούσματα κ.ά. Από όλη αυτή την κινητοποίηση ως επιχείρησέμε ένα απολογισμό με επικέντρωση σε θέματα που αφορούν κυρίως στα παιδιά.

Η εκπαίδευση των παιδιών για τη μείωση διασποράς του ιού με τήρηση των κανόνων ατομικής υγιεινής υπήρξε επιτυχής. Εάν αυτή η συμπεριφορά διατηρηθεί και για όλες τις λοιμώξεις του αναπνευστικού θα μπορούσε να καταγραφεί ως θετικό αποτέλεσμα αγωγής υγείας, παρά τις όποιες υπερβολές που μπορεί να σημειώθηκαν, ιδιαίτερα με τα αντισηπτικά διαλύματα, σαπούνια και μάσκες.

Το καλοκαίρι βοήθησε για την πιο ψύχραιμη απόφαση ως προς τη λειτουργία των σχολείων. Η σχολική χρονιά ξεκίνησε κανονικά. Όπως είναι γνωστό το κλείσιμο των σχολείων μπορεί να λειτουργήσει ως προληπτικό μέτρο με στόχο τη μείωση της διασποράς του ιού στην ευρύτερη κοινότητα, αλλά μπορεί να είναι και λειτουργικό όταν αναστέλλεται η λειτουργία του λόγω του μεγάλου αριθμού απουσιών των μαθητών και εκπαιδευτικών. Αν και δεν υπάρχει ομοφωνία στη βιβλιογραφία, με βάση μαθηματικά μοντέλα φαίνεται ότι με το κλείσιμο των σχολείων μπορεί να μειωθεί ο μέγιστος αριθμός κρουσμάτων, κυρίως στην κορύφωση της επιδημίας.

Το επιλεκτικό κλείσιμο των σχολείων, που εφαρμόστηκε, γίνεται με την καταγραφή των απουσιών. Όμως, είναι αναγκαίο να συνδυάζεται ταυτόχρονα και με μέτρα μείωσης του συγχρωτισμού των παιδιών όταν αυτά δεν πηγαίνουν στο σχολείο. Η αποτελεσματικότητα του μέτρου όταν έχει νοσήσει >1% του πληθυσμού αμφισβητείται (το προσδόκιμο όφελος μικρό).

Το σύστημα καταγραφής, ενημέρωσης και διαχείρισης της πληροφορίας και δράσης, με τις όποιες ατέλειες συντονισμού, λειτούργησε με τη συνεργασία πολλών φορέων (ΕΚΕΠΥ, ΚΕΕΛΠΝΟ, Διεύθυνση Δημόσιας Υγείας, Υπουργείο Υγείας, Υπουργείο Παιδείας, Νομαρχίες). Αναμφίβολα σημειώθηκαν υπερβολές για ιατρικές βεβαιώσεις και για τον εργαστηριακό έλεγχο υπόπτων περιστατικών. Ο φόβος και το άγχος οδήγησε πολλούς γονείς σε περιττές και δαπανηρές εξετάσεις.

Αναμένοντας την άφιξη του εμβολίου για τη νέα γρίπη προκύπτει η αναστάτωση και σύγχυση σχετικά με το πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο. Είναι γνωστό ότι η κυριότερη επιπλοκή της γρίπης είναι η πνευμονία από τον ίδιο τον ιό και από επιλοίμωξη με πνευμονιόκοκκο, όμως σε κανένα μέρος του κόσμου δεν έσπευσαν άτομα υγιή όλων των ηλικιών να εμβολιασθούν για πνευμονιόκοκκο. Οι παιδίατροι ήταν οι πιο ενημερωμένοι για τις ενδείξεις του πνευμονιοκοκκικού εμβολίου στα παιδιά, που φυσικά και δεν τροποποιήθηκαν με αφορμή τη γρίπη.

Επέκταση της ηλικίας για τον εμβολιασμό κατά της εποχικής γρίπης συστήνεται από την εθνική επιτροπή εμβολιασμών μέχρι τα 6 χρόνια (Πίνακας 1). Η σύσταση αυτή διατυπώθηκε πρόσφατα από την Αμερικανική Παιδιατρική Ακαδημία.

Όμως δεν υπάρχει επιστημονική μελέτη που να υποστηρίζει την αναγκαιότητα του εμβολιασμού προκειμένου να αποφευχθεί ανταλλαγή γενετικού υλικού, μεταξύ των ιών γρίπης H1N1 και εποχικής, και μάλιστα σε σύντομο χρονικό διάστημα.

Όπως διαπιστώθηκε και με την επιδημιολογική επιτήρηση, ο ιός H1N1 ήταν ο μοναδικός ιός γρίπης που κυκλοφόρησε το χειμώνα 2009-2010 με ελάχιστες περιπτώσεις εποχικής γρίπης.

Με άγνωστο παράγοντα την εξέλιξη της επιδημίας και την επάρκεια του εμβολίου καταρτίζεται ο πίνακας προτεραιότητας για εμβολιασμό σύμφωνα και με ανάλογη ταξινόμηση άλλων οργανισμών (Πίνακας 2).

Έντονες αντιθέσεις εκφράστηκαν κυρίως για τον εμβολιασμό των εγκύων γυναικών, που σύμφωνα με επιστημονικά στοιχεία διατρέχουν 4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Από τις αντιδράσεις ιδιαίτερα των γυναικολόγων προέκυψε ότι στη χώρα μας καμία έγκυος δεν εμβολιάζεται για την εποχική γρίπη, παρά το γεγονός ότι ο εμβολιασμός συστήνεται κατά το 2ο και 3ο τρίμηνο της κύησης από δεκαετίες. Συνολικά εμβολιάστηκαν για τη νέα γρίπη περίπου 2000 έγκυοι.

Άστοχη υπήρξε η αρχική πληροφορία για πιθανή έγγραφη συγκατάθεση πριν τον εμβολιασμό. Το πρωτόγνωρο αυτό θέμα θεωρήθηκε ύποπτο για την ασφάλεια των εμβολίων. Η διερεύνηση από νομικούς για την πρακτική που ακολουθείται σε άλλες χώρες έδειξε ότι δεν είναι ενιαία. Σε ορισμένες εφαρμόζεται, ενώ σε άλλες αρκεί η προφορική συγκατάθεση. Συγκατάθεση τελικά δε ζητήθηκε, αλλά το αρνητικό κλίμα για τον εμβολιασμό είχε ήδη δημιουργηθεί.

Έντονοι προβληματισμοί διατυπώθηκαν για τα ανοσοενισχυτικά των εμβολίων. Γνωστές ή λιγότερο

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΕΜΒΟΛΙΟ ΕΠΟΧΙΚΗΣ ΓΡΙΠΗΣ

American Academy of Pediatrics AAP

- Συστήνεται κυρίως για άτομα με αυξημένο κίνδυνο και για υγιή παιδιά από την ηλικία ≥ 6 μηνών-2 ετών
- 2006: 6 μηνών-59 μηνών
- 2009: 6 μηνών-18 ετών

Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών

- Με την εμφάνιση της νέας γρίπης συστήνεται εμβολιασμός στη χώρα μας από ≥ 6 μηνών-6 ετών (Ιούλιος 2009)

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΚΑΤΑ ΠΡΟΤΕΡΑΙΟΤΗΤΑ WHO, CDC, EUHSC

- Επαγγελματίες Υγείας
- Εγκύους
- Όλα τα άτομα από 6 μηνών με υποκείμενο νόσημα
- Άτομα που φροντίζουν παιδιά ηλικίας < 6 μηνών
- Υγιή άτομα 15-49 ετών
- Υγιή παιδιά
- Ενήλικες > 65 ετών

γνωστές ουσίες που αυξάνουν την ανοσογονικότητα των εμβολίων και που έχουν χρησιμοποιηθεί πολλά χρόνια σε εμβόλια περιβλήθηκαν με μυστήριο, υποψίες και φόβους. Οι φόβοι ενισχύονταν από τα ΜΜΕ και το διαδίκτυο, που παρουσίασαν ακραίες περιπτώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών με παντελή έλλειψη επιστημονικής τεκμηρίωσης. Η συκοφάντηση και παραπληροφόρηση σχετικά με τα εμβόλια από τα ΜΜΕ υπήρξε η πιο οδυνηρή εμπειρία. Τα εμβόλια που χρησιμοποιήθηκαν στη χώρα μας ήταν το Pandemirix και Focetria με ανοσοενισχυτικό (Πίνακας 3).

Τα εμβόλια έφτασαν στα εμβολιαστικά κέντρα και καθορίστηκαν οι ημερομηνίες εμβολιασμού των ομάδων αυξημένου κινδύνου. Ομάδα άμεσης προτεραιότητας θεωρείται το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό, όμως, εκτός από τον Καναδά, το ποσοστό εμβολιασμού του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού στις περισσότερες χώρες δεν υπερβαίνει το 25%, γι' αυτό και γίνονται πολλές συζητήσεις για το αν μπορεί να γίνει υποχρεωτικός ο εμβολιασμός. Δυστυχώς σε υψηλό ποσοστό στη χώρα μας οι υπεύθυνοι για την υγεία των άλλων, ιατροί και νοσηλεύτες, αρνήθηκαν

ΠΙΝΑΚΑΣ 3
ΕΜΒΟΛΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΓΡΙΠΗ Α/Η1Ν1

Εμβόλιο	Type vaccin	Quantité himaglutinine	Adjuvant	Dirivé des vaccins H5N1
FOCETRIA (Novartis)	Ag du surface (Cultive sur oeuf)	7.5mg	MF59	+
PANDEMRIX (GSK)	Virion fragmenté (Cultive sur oeuf)	3.75mg	ASO3	+
CELVAPAN (Baxter)	Virion entier (Cultive sur cell. vero)	3.75mg	non	+
Q-Pan H1N1 (GSK)	Virion fragmenté (Cultive sur oeuf)	3.75mg	ASO3	-
HUMENZA (Sanofi Pasteur)	Virion fragmenté (Cultive sur oeuf)	3.75mg	ASF03	-
PANENZA (Sanofi Pasteur)	Virion fragmenté (Cultive sur oeuf)	15mg	non	-

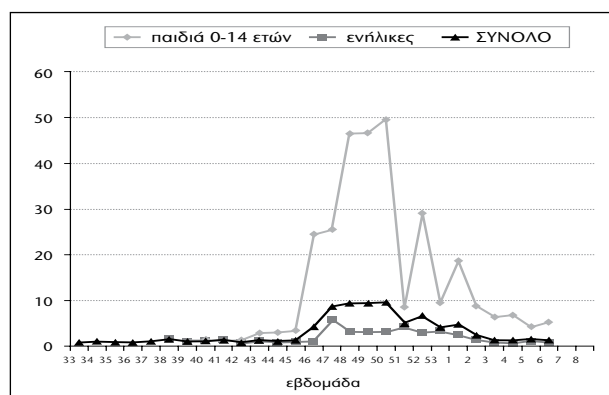
να εμβολιαστούν. Το παράδειγμα, ότι στην καμπίνα του αεροπλάνου σε περίπτωση χαμηλής πίεσης ο2 τη μάσκα τη φοράει πρώτα ο ενήλικας και μετά τη φοράει στο παιδί για να το βοηθήσει, δε λειτούργησε. Δυστυχώς η προϋπόθεση ότι ο εμβολιασμός των επαγγελματιών υγείας είναι αναγκαίος για την προστασία των ασθενών δεν έχει γίνει συνειδητή.

Απογοητευτικός ήταν και ο αριθμός των παιδιών με υποκείμενο νόσημα που προσήλθαν στο νοσοκομείο μας για εμβολιασμό. Μόνο τα παιδιά με σοβαρά προβλήματα του αναπνευστικού είχαν ικανοποιητική συμμόρφωση, ενώ ο εμβολιασμός των άλλων ομάδων ήταν εξαιρετικά χαμηλός. Θα πρέπει να

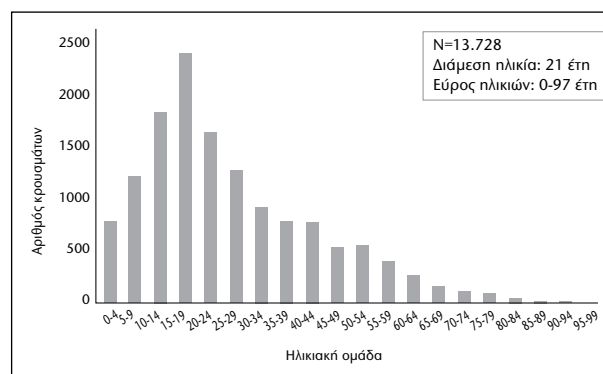
σημειωθεί ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιών που εμβολιάστηκαν με το εμβόλιο της νέας γρίπης ήταν αυτά που εμβολιάζονται ετήσια με το εποχικό εμβόλιο. Η δοσολογία μετά από μελέτες ανοσογονικότητας μεταβλήθηκε από 2 δόσεις σε 1, για παιδιά και ενήλικες χωρίς υποκείμενο πρόβλημα.

Συμπερασματικά, η συμμόρφωση για τον εμβολιασμό των παιδιών με αυξημένο κίνδυνο κατά της γρίπης ήταν εξαιρετικά ανεπαρκής.

Η ευαισθητοποίηση βέβαια για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες των εμβολίων δραστηριοποίησε το σύστημα της φαρμακοεπαγρύπνισης και αυτό θα πρέπει να καταγραφεί στα οφέλη από την



ΣΧΗΜΑ 4. Οι νοσηλείες λόγω γρίπης ανά ηλικιακή ομάδα και ανά 100.000 πληθυσμού.



ΣΧΗΜΑ 5. Ηλικιακή κατανομή εργαστηριακά επιβεβαιωμένων κρουσμάτων νέας γρίπης στην Ελλάδα.

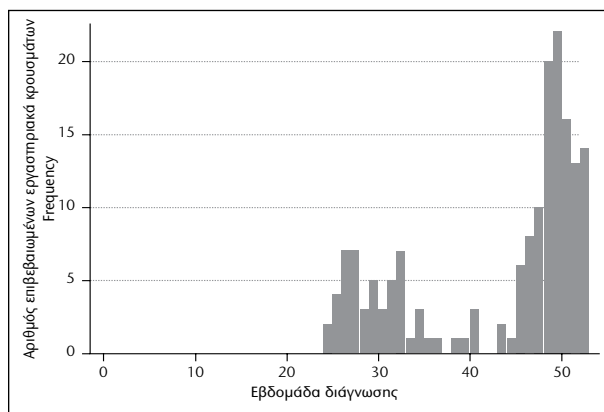
πανδημία της γρίπης H1N1. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι από τον εμβολιασμό δεν καταγράφησαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το εμβόλιο.

Τα επιδημιολογικά στοιχεία και τα κλινικά δεδομένα για τα παιδιά από την επιδημία H1N1 φαίνονται στα σχήματα 4 και 5. Στο σχήμα 6 και στους πίνακες 7 και 8 καταγράφεται η αιχμή των εισαγωγών στο νοσοκομείο Παιδών «Αγία Σοφία» και ανάλογα είναι και τα στοιχεία από τα εξωτερικά ιατρεία. Η κλινική συμπτωματολογία και έκβαση των παιδιών ήταν άριστη. Σημειώνεται ότι το 43% περίπου των παιδιών είχε υποκείμενο νόσημα. Το αντιϊκό φάρμακο oseltamivir χρησιμοποιήθηκε στα παιδιά κυρίως στη φάση της περιχαράκωσης και σε σημαντικό αριθμό παιδιών που νοσηλεύθηκαν στη συνέχεια, χωρίς να καταγραφούν, πλην μιας περίπτωσης, ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σύμφωνα με τα στοιχεία της χώρας μας (ΕΚΕΠΥ) σημειώθηκαν 4 θάνατοι σε παιδιά (1 υγιές και 3 με υποκείμενο νόσημα). Η θνητότητα γενικά διεθνώς υπολογίζεται ότι ήταν ανάλογη της εποχικής γρίπης. Η διαφορά που σημειώνεται σε ορισμένες μελέτες είναι ότι στην H1N1 η θνητότητα ήταν υψηλότερη σε παιδιά με υποκείμενο νόσημα. Επίσης παιδιά και ενήλικες με νευρομυϊκά προβλήματα αποτέλεσαν ομάδα με σημαντικό κίνδυνο θνητότητας.

Η γρίπη πέρασε και από άλλες χώρες και ηπείρους, π.χ. Αυστραλία, χωρίς να αποδιοργανώσει το σύστημα υγείας και χωρίς αυξημένη θνητότητα.

Οι μονάδες εντατικής νοσηλείας οργανώθηκαν και στελεχώθηκαν καλύτερα. Όμως μεγάλες ποσότητες εμβολίων και αντιϊκών φαρμάκων έμειναν αχρησιμοποίητα. Το θέμα απασχόλησε κυρίως



ΣΧΗΜΑ 6. Αριθμός νοσηλευθέντων ασθενών στη Μονάδα Λοιμώξεων-ΜΑΚΚΑ της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη λοίμωξη από νέα γρίπη Α (H1N1) το χρονικό διάστημα από 12 Ιουνίου 2009 ως και 2 Ιανουαρίου 2010 κατά εβδομάδα διάγνωσης.

για την τεράστια οικονομική επιβάρυνση που είναι πρόβλημα κοινό σε όλες τις χώρες που ετοιμάστηκαν για την αντιμετώπιση της πανδημίας. Το κλίμα αμφισβήτησης που διαμορφώθηκε για το εμβόλιο της γρίπης, από πολλούς θεωρείται ότι μπορεί να αποτελέσει αιτία ενίσχυσης του αντιεμβολιαστικού κινήματος για όλα τα εμβόλια. Υπάρχουν αριθμοί που αποτυπώνουν ήδη μείωση στην κατανάλωση των εμβολίων. Η αμφισβήτηση των εμβολίων αναμενόταν από χρόνια να εμφανιστεί, κυρίως λόγω του ότι οι νέοι γονείς δεν έχουν βιώσει τα λοιμώδη νοσήματα του παρελθόντος με τη θανατηφόρο έκβαση και τις σοβαρές αναπηρίες. Στα πλαίσια της άγνοιας ή και

ΠΙΝΑΚΑΣ 7.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΗ ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΠΑΙΔΙΩΝ ΠΟΥ ΕΙΣΗΧΘΗΣΑΝ ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ-ΜΑΚΚΑ ΤΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΠΑΙΔΩΝ «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

ΑΠΟ 12/6/2009 ΕΩΣ 2/1/2010 ΜΕ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΜΕΝΗ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ Α (H1N1)

Συμπτώματα/Επιπλοκές	Συχνότητα	Ποσοστό
Κοινού κρυολογήματος ή ασυμπτωματικά	6	3,57
Γρίπη χωρίς επιπλοκές	63	37,50
Ωτίτιδα	10	5,95
Γαστρεντερικές Διαταραχές	16	9,52
Λοίμωξη κατώτερου Αναπνευστικού, Προσβολή Διάμεσου Ιστού	27	16,07
Πνευμονία	19	11,30
Νευρολογικές εκδηλώσεις (σπασμοί)	16	9,52
Μυοσίτιδα	5	2,98

ΠΙΝΑΚΑΣ 8.

ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΟ ΝΟΣΗΜΑ ΠΑΙΔΙΩΝ ΠΟΥ ΕΙΣΗΧΘΗΣΑΝ ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ-ΜΑΚΚΑ ΤΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΠΑΙΔΩΝ «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ» ΑΠΟ 12/6/2009 ΕΩΣ 2/1/2010 ΜΕ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΜΕΝΗ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΙΟ ΓΡΙΠΗΣ Α (H1N1)

Υποκείμενο νόσημα	Συχνότητα	Ποσοστό
Χρόνιο νόσημα αναπνευστικού	28	16,67
Χρόνιο καρδιαγγειακό νόσημα	5	2,98
Μεταβολικό νόσημα	9	5,36
Ανοσοανεπάρκεια	4	2,39
Κακοήθεια	3	1,79
Νεφροπάθεια	4	2,38
Χρόνιες νευρολογικές διαταραχές	7	4,17
Περισσότερα του ενός υποκείμενα νοσήματα	8	4,8
Άλλο	5	2,97
Χωρίς υποκείμενο νόσημα	96	57,14

της αντίδρασης σε ιατρικές παρεμβάσεις απορρίπτουν τους προληπτικούς εμβολιασμούς.

Διαπιστώσεις από την πανδημία γρίπης H1N1

- Η πανδημία της γρίπης H1N1 αποτέλεσε χρήσιμη «άσκηση» για την αντιμετώπιση μιας κρίσης σε επίπεδο κράτους, υπηρεσιών δημόσιας υγείας και επαγγελματιών υγείας.
- Καλύτερη οργάνωση, στελέχωση και αύξηση του αριθμού των κλινών σε μονάδες εντατικής νοσηλείας.
- Σημαντική πρόοδος στην πρόληψη των λοιμώξεων του αναπνευστικού με την τήρηση των μέτρων ατομικής υγιεινής.
- Συνειδητοποίηση της ανάγκης προστασίας των ευπαθών ομάδων.
- Απογοητευτική εικόνα ιατρών και νοσηλευτών. Οι θέσεις, απόψεις, συμπεριφορά και ανταπόκριση στον εμβολιασμό για τη γρίπη οπιοσδήποτε δεν αποτέλεσαν παράδειγμα για μίμηση.
- Τα φυσιολογικά παιδιά δεν εμβολιάστηκαν κυρίως λόγω των αντιφατικών πληροφοριών.
- Η εξέλιξη της γρίπης ήταν ήπια, αλλά 4 παιδιά κατέληξαν από τη νόσο.
- Επιβεβαιώθηκε η παντοδυναμία των μέσων μαζικής ενημέρωσης ΜΜΕ που διαμορφώνουν συνθήκες σύγχυσης και πανικού.
- Αδυναμία του ιατρικού κόσμου και του κοινού να παρακολουθήσει ένα εξελισσόμενο φαινόμενο με πιθανότητες αναθεωρήσεων ή και ανατροπών.
- Οικονομική επιβάρυνση σε περίοδο ύφεσης.
- Οι κραδασμοί από την αμφισβήτηση των εμβολίων

της γρίπης δημιούργησαν δυσμενές κλίμα για τα εμβόλια, και η μεταβολή του κλίματος αυτού θα απαιτήσει από τους παιδίατρους προσπάθεια και περισσότερο χρόνο για την ενημέρωση των γονέων.

Η προοπτική για τον επόμενο χρόνο όσον αφορά την πρόληψη της εποχικής γρίπης είναι να κυκλοφορήσει το εποχικό εμβόλιο που θα περιέχει και το εμβόλιο για τον ιό H1N1. Το πιο ανησυχητικό μήνυμα από τη διαχείριση της κρίσης της πανδημίας ήταν η άγνοια, αδιαφορία ή και αντίδραση για προστασία με τον εμβολιασμό των ομάδων αυξημένου κινδύνου και του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού.

«Μηδέν άγαν», Αριστοτέλης

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- A. ΜΙΧΟΣ
- Del Giudice G, Hilbert AK, Bugarini R, et al.* An MF59-adjuvanted inactivated influenza vaccine containing A/Panama/1999 (H3N2) induced broader serological protection against heterovariant influenza virus strain A/Fujian/2002 than a subunit and a split influenza vaccine. *Vaccine* 2006; 24:3063-5.
- Kool M, Petrilli V, De Smedt T, et al.* Cutting edge: alum adjuvant stimulates inflammatory dendritic cells through activation of the NALP3 inflammasome. *J Immunol* 2008; 181:3755-9.
- Lambrecht BN, Kool M, Willart MA, Hammad H.* Mechanism of action of clinically approved adjuvants. *Curr Opin Immunol* 2009; 21:23-9.
- Leroux-Roels I, Leroux-Roels G.* Current status and progress

- of pre-pandemic and pandemic influenza vaccine development. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8:401-23.
- Leroux-Roels I, Roman F, Forgue S, et al.* Priming with AS03 A-adjuvanted H5N1 influenza vaccine improves the kinetics, magnitude and durability of the immune response after a heterologous booster vaccination: an open non-randomised extension of a double-blind randomised primary study. *Vaccine* 2010; 28:849-57.
- Marrack P, McKee AS, Munks MW.* Towards an understanding of the adjuvant action of aluminium. *Nat Rev Immunol* 2009; 9:287-93.
- McKee AS, Munks MW, Marrack P.* How do adjuvants work? Important considerations for new generation adjuvants. *Immunity* 2007; 27:687-90.
- O'Hagan DT, Wack A, Podda A.* MF59 is a safe and potent vaccine adjuvant for flu vaccines in humans: what did we learn during its development? *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82:740-4.
- Tagliabue A, Rappuoli R.* Vaccine adjuvants: the dream becomes real. *Hum Vaccin* 2008; 4:347-9.
- Vesikari T, Groth N, Karvonen A, Borkowski A, Pellegrini M.* MF59-adjuvanted influenza vaccine (FLUAD) in children: safety and immunogenicity following a second year seasonal vaccination. *Vaccine* 2009; 27:6291-5.
- Vesikari T, Pellegrini M, Karvonen A, et al.* Enhanced immunogenicity of seasonal influenza vaccines in young children using MF59 adjuvant. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:563-71.
- A. ΣΑΛΑΒΟΥΠΑ**
- Paunio M, Peltola H, Leinikki P, et al.* Acute infections, infection pressure and atopy. *Clin Exper Allergy* 2006; 36:634-9.
- Marks G.* Environmental factors and gene-environment interactions in the etiology of asthma. *Clin Exper Pharmacology and Physiology* 2006; 33:285-9.
- A two-phase network theory of atopy and asthma causation: a possible solution to the impact of genes, hygiene and air quality/ *Clin Exper Allergy* 2001; 31:1485-92.
- Liu A.* Hygiene theory and allergy and asthma prevention. *Pediatric and perinatal Epidemiology* 2007; 21:2-7.
- Hertzen L, Haahtela T.* Disconnection of man and soil: Reason for asthma and atopy epidemic? *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:334-44.
- Changing trends in the epidemiology of type 1 diabetes mellitus throughout the world; how far have we come and where do we go from here. *Editorial. Pediatr Diabetes* 2005; 6:119-121.
- Gale E.* The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes* 2002; 51:3353-61.
- Gale E.* A missing link in the hygiene hypothesis. *Dialectologies* 2002; 45:588-594.
- Kiosk N, Bret L, Radford-Smith G.* Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: A critical review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008; 14:165-73.
- Cabre P.* Environmental changes and epidemiology of multiple sclerosis in the French West Indies. *Journal of the Neurological Sciences* 2009; 286:58-61.
- Berkum Y, Padeth S.* Environmental factors and geoepidemiology of juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmunity review* 2009.
- Liao K, Alfredsson L, Karlson E.* environmental influences on the risk for rheumatoid arthritis. *Cur Opin Rheumatol* 2009; 21:279-83.
- B. ΣΠΟΥΛΟΥ**
- World Health Organization.* Pneumococcal conjugate vaccines. Recommendations for production and control of pneumococcal conjugate vaccines. *WHO Tech Rep Ser* 2005; 927(annex 2): 64-98.
- Centers for disease Control and Prevention (CDC).* Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine-worldwide, 2000-2008. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep* 57(42), 1148-1151 (2008).
- Black S, Shinefield H, Fireman B et al.* Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(3):187-195.
- Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B et al.* Immunogenicity of the 10-Valent Pneumococcal Non-typeable Haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine (PH1D-CV) Compared to the Licensed 7v CRM Vaccine. *Pediatr Inf Dis J* 2009. 28.4 66-76.
- Kieninger Dm, Kneper K, Steul K, et al.* Safety and immunologic Non-inferiority of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a 4-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers (abstract). 48th Annual ICAAC; October 25-28; Washington DC, 2008.
- Chevallier B, Vesikari T, Bezostek J, et al.* Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae Protein D conjugate vaccine (PH1D-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:109-119.
- Pymoula 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 randomized double-blind

- efficacy study. *Lancet* 2006; 367:740-748.
- Scott DA, Komjathy SF, Hu BT, et al. Phase 1 trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine* 2007; 25(33):6164-6166.
- Feavers I, Knezevic I, Powell M, Griffiths E; on behalf of the WHO Consultation on Serological Criteria for Evaluation and Licensing of New Pneumococcal Vaccines, Challenges in the evaluation and licensing of new pneumococcal vaccines 7-8 July 2008, Ottawa, Canada, *Vaccine* 2009; 27(28):3681-3688.
- Grimprel E, Scott D, Laudat F, Baker S, Grubel W. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccination to healthy infants in France. Presented at: 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting. Washington DC, USA, 25-28 October 2008.
- Klinger CL, Snape MD, John T, et al. Immunogenicity of Dtap-IPV-Hib and MenC V vaccines in the UK when administered with a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Presented at 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting. Washington DC, USA, 25-28 October 2008.
- Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect. Dis* 2005; 5(2):83-93.
- Koutouzis E, Daikos G, Roma E, Charissiadou A, Pangalis A, et al. Streptococcus pneumoniae serotypes before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine in Greece: Presented at the WSPID, Buenos Aires 2009.
- Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30(1):100-121.
- Rodgers GL, Arguedas A, Cohen R, Dagan R. Global serotype distribution among Streptococcus pneumoniae isolates causing otitis media in children: potential implications for pneumococcal conjugate vaccines, *Vaccine* 2009; 27(29):3802-3810.
- Richter SS, Heilmann KP, Dohrn CL, Riahi F, Beekmann SE, Doern GV. Changing epidemiology of antimicrobial resistant Streptococcus pneumoniae and non-typeable Haemophilus influenzae: a randomized double-blind efficacy study. *Lancet* 2006; 367(9512):740-748.
- Hammitt LL, Brunden DL, Butler JC, et al. Indirect effect of conjugate vaccine on adult carriage of Streptococcus pneumoniae: an explanation of trends in invasive pneumococcal disease. *J Infect Dis* 2006; 193(11):1487-1494.
- 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(6):468-472.
- M. ΘΕΟΔΩΡΙΔΟΥ
- Hayden FG, Pavia AT. Antiviral management of seasonal and pandemic influenza. *J Infect. Dis* 2006, Nov 1; 194 Suppl 2: S 119-16.
- ECDC Interim Risk Assessment Pandemic (H1N1) 2009 influenza August 21st 2009. http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/0908_GUI_Pandemic_Influenza_August_21st_2008.
- Tilburt JC, Mueller PS, Ottenberg, et al. The challenges of influenza in healthcare setting: The ethical rationale for mandatory seasonal influenza vaccination and its implication for future pandemics. *Vaccine* Sep 2008; 26:4, 12.
- Tilburt JC, Mueller PS, Ottenberg, et al. The challenges of influenza in healthcare setting: The ethical rationale for mandatory seasonal influenza vaccination and its implication for future pandemics. *Vaccine* Sep 2008; 26:4, 12.
- WHO Strategic Advisory Action Group of Experts on Immunization – report of the extraordinary meeting on the influenza A (H1N1) 2009 pandemic, 7 July 2009, *WE* 2009; 84:301-305. <http://www.who.int/wer/2009/wer8430.pdf>.
- CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR* 2009; 58 (No RR-8).
- CDC. Use of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine. *MMWR* 2009; 58 (No RR-10).
- CDC. Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of novel influenza A (H1N1) virus – United States, 2009. *MMWR* 2009; 58:826-9.
- Hackett S, Hill L, Patel J, et al. Clinical characteristics of pediatric H1N1 admissions in Birmingham, UK. www.thelancet.com, August 22, 2009; 374:605.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Receipt of influenza vaccine during pregnancy among women with live births. Georgia and Rhode Island, 2004-2007 *MMWR Morb Mortal wkly Rep. Sep II* 2009; 58(35):972-5.
- MacDonald NE, Riley LE, Steinhilf MC. Influenza immunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* Aug 2009; 114:365-8.
- CDC. Surveillance for Pediatric Deaths Associated with 2009 Pandemic Influenza A(A1N1) Virus Infection United States, April – August 2009 *MMWR* 2009; 58:941-947.