

ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ II

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΡΙΑ: Μ. ΠΑΠΑΓΡΗΓΟΡΙΟΥ-ΘΕΟΔΩΡΙΔΟΥ

Νέες αιματολογικές μέθοδοι διάγνωσης της λανθάνουσας φυματίωσης Δ. ΛΑΖΟΠΟΥΛΟΥ

Νεότερα αντιβιοτικά για Gram(+) λοιμώξεις Α. ΜΙΧΟΣ

Νεότερα στο χώρο των εμβολίων: Rota-ιοί, HPV Ι. ΠΑΥΛΟΠΟΥΛΟΥ

Εμβόλια στο παιδί που ταξιδεύει Β. ΣΠΟΥΛΟΥ

ΝΕΕΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΤΗΣ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Δ. Λαζοπούλου: Η φυματίωση εξακολουθεί να παραμένει ένα τεράστιο ιατρικό και κοινωνικό πρόβλημα. Από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.) υπολογίζεται ότι το ένα τρίτο του πληθυσμού της γης, δηλαδή περίπου δύο δισ. άνθρωποι, έχουν μολυνθεί ή και αρρωστήσει από φυματίωση. Από αυτούς, τουλάχιστον 14 εκατ. άνθρωποι πάσχουν παράλληλα με τη φυματίωση και από HIV λοίμωξη. Οι θάνατοι από φυματίωση είναι πολύ περισσότεροι από τους θανάτους που συμβαίνουν συνολικά -για την ίδια χρονική περίοδο- στις πανδημίες και τις επιδημικές εξάρσεις της γρίπης και τους θανάτους από νόσο AIDS. Κάθε μέρα 4.500 άνθρωποι πεθαίνουν από φυματίωση, από τους οποίους το 80% αφορούν στις αναπτυσσόμενες χώρες, με κύριους εκπροσώπους το Μπαγκλαντές, την Κίνα, την Ινδία, την Ινδονησία και τη Νιγηρία.

Στις ανεπτυγμένες χώρες και μάλιστα σε αυτές με χαμηλή συχνότητα της φυματίωσης, η εκρίζωση της νόσου θεωρείται ένας πραγματοποιήσιμος στόχος. Για την επίτευξη αυτού του σκοπού, ο παράγων κλειδί είναι ο εντοπισμός των ασυμπτωματικών ατόμων με λανθάνουσα λοίμωξη. Και αυτό διότι τα άτομα με λανθάνουσα φυματίωση αποτελούν τη δεξαμενή από την οποία θα προέλθουν οι μελ-

λοντικοί φυματικοί. Συνεπώς, για τον έλεγχο της φυματίωσης είναι απαραίτητο να διαγνώσουμε, να προβλέψουμε και να θεραπεύσουμε εκείνους με τη λανθάνουσα φυματίωση πριν αναπτύξουν ενεργό νόσο.

Μέχρι σήμερα και για δεκαετίες (από το 1890), η διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης στηρίχτηκε στη δερματική δοκιμασία φυματίνης, τη γνωστή σε όλους μας Mantoux. Ποια είναι τα βασικά χαρακτηριστικά της Mantoux; Η Mantoux μετράει την κυτταρική ανοσία με τη μορφή μιας αντίδρασης υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου σε μια κεκαθαρμένη πρωτεΐνη, τη φυματίνη. Τι είναι, όμως, η φυματίνη; Η φυματίνη είναι ένα ακατέργαστο μείγμα αντιγόνων, πολλά από τα οποία είναι κοινά για το μυκοβακτηρίδιο του ανθρώπινου και του βόειου τύπου -και κατ' επέκταση του στελέχους του BCG- όπως επίσης και για πολλά από τα άτυπα μυκοβακτηρίδια. Έτσι, η ευαισθησία της Mantoux στη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης είναι πολύ υψηλή και θεωρητικά μπορεί να φτάσει το 100%. Όμως, η ευαισθησία της Mantoux στη διάγνωση της ενεργού νόσου κυμαίνεται από 70-90%. Αυτό συμβαίνει διότι στην ενεργό νόσο ελαττώνεται ο αριθμός των CD4 λεμφοκυττάρων και μάλιστα η πτώση τους είναι ανάλογη με τη σοβαρότητα της νόσου. Άλλωστε, είναι γνωστό ότι, η

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

Ψευδώς Αρνητική Mantoux

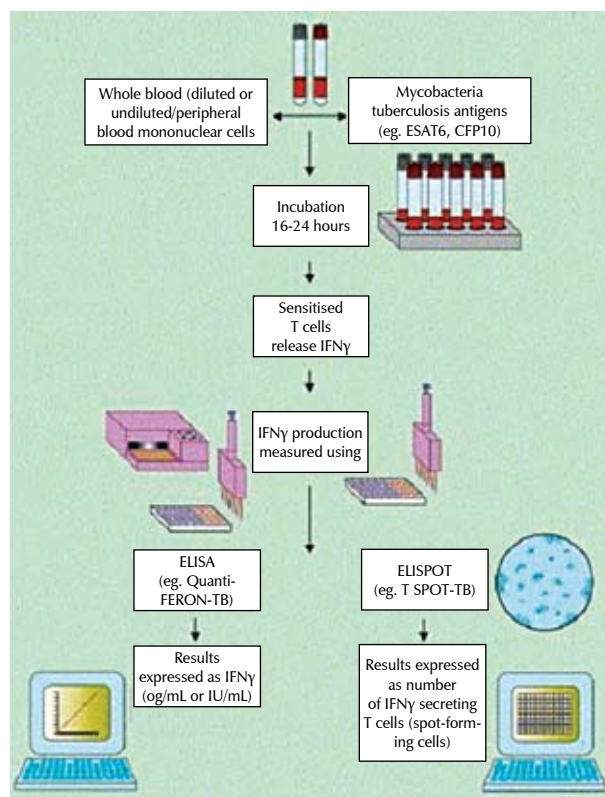
- HIV λοίμωξη, νόσος AIDS
- Σοβαρές μορφές TB
- Υψηλές δόσεις κορτιζόλης
- Μεταμοσχεύσεις οργάνων
- Αιματολογικές διαταραχές:
 - μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
 - λεμφώματα, λευχαιμίες
- Υποσιτισμός
- Διαβήτης, Νεφρική ανεπάρκεια
- Ιλαρά, Ανεμευλογιά
- anti-TNFα

ευαισθησία της Mantoux είναι χαμηλή (δηλ. ψευδώς αρνητική Mantoux) σε άτομα με ανοσοανεπάρκεια κυτταρικού τύπου, όπως λοίμωξη HIV, νόσο του AIDS, σε σοβαρές μορφές TB, σε άτομα που παίρνουν υψηλές δόσεις κορτιζόλης, σε εκείνους που παίρνουν φάρμακα για μεταμοσχεύσεις οργάνων, αιματολογικές διαταραχές (όπως μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, λέμφωμα, λευχαιμία), διαβήτη, νεφρική ανεπάρκεια, υποσιτισμός, λοιμώξεις από ιούς, όπως ιλαράς και ανεμευλογιάς και σε εκείνους που παίρνουν ανταγωνιστές του TNFα παράγοντα (πίνακας 1). Ως γνωστό, ο TNFα ενεργοποιεί τα φαγοκύτταρα, έτσι ώστε να ανθίστανται στα ενδοκυττάρια παθογόνα. Ο TNFα παράγεται από τα CD4 τύπου Th1, τα οποία παράγουν κυρίως Ιντερφερόνη-γ (IFN-γ), TNFα, Ιντερλευκίνη-2 (IL-2) και Ιντερλευκίνη-12 (IL-12).

Όσον αφορά στην ειδικότητα της μεθόδου, αυτή ποικίλλει. Στις ανεπτυγμένες χώρες όπου η συχνότητα της φυματίωσης είναι χαμηλή και η ειδικότητα της μεθόδου είναι χαμηλή (δηλ. ψευδώς θετική). Και ιδιαίτερα σε πληθυσμούς που έχουν εμβολιαστεί με το BCG σε μεγάλο ποσοστό. Αντίθετα, στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου η φυματίωση ενδημεί, η ειδικότητα της Mantoux είναι υψηλή.

Στα μειονεκτήματα της μεθόδου αναφέρονται: α) χρειάζεται εκπαιδευμένο προσωπικό για τη διενέργεια και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της μεθόδου, ώστε να περιοριστεί στο ελάχιστο δυνατό το «υποκειμενικό στοιχείο» στην ανάγνωση του αποτελέσματος της δερματικής διήθησης και

β) είναι αναγκαία και μια δεύτερη επίσκεψη στο



ΕΙΚΟΝΑ 1.

γιατρό 48-72 ώρες από την πρώτη. Στα πλεονεκτήματα της μεθόδου συγκαταλέγονται το χαμηλό κόστος του υλικού που χρησιμοποιείται και το γεγονός ότι δεν απαιτείται εργαστηριακός εξοπλισμός.

Μέχρι πρόσφατα δεν υπήρχε άλλη μέθοδος εναλλακτική της Mantoux για τη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης και συνεπώς δεν υπήρχε και ο τρόπος για να ελέγξουμε τα ψευδώς θετικά ή ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα της Mantoux. Σήμερα υπάρχουν δύο νέες αιματολογικές μέθοδοι, οι οποίες υπόσχονται να επιλύσουν αυτά τα προβλήματα. Οι μέθοδοι ονομάζονται «Μέθοδοι Ιντερφερόνης-γ».

Οι μέθοδοι Ιντερφερόνης-γ (IFN-γ) είναι in vitro μέθοδοι, σε αντίθεση με τη Mantoux που είναι in vivo και στηρίζονται στην ιδιότητα ότι: τα T κύτταρα των ατόμων τα οποία έχουν ευαισθητοποιηθεί από το μυκ/δίο της φυματίωσης, παράγουν IFN-γ όταν διεγερθούν εκ νέου με αντιγόνα του μυκ/δίου. Σήμερα στις μεθόδους IFN-γ χρησιμοποιούνται αντιγόνα ειδικά για το μυκ/δίο της φυματίωσης, όπως το ESAT6 (Early Secretory Antigenic Target), το οποίο ανακαλύφθηκε το 1993 και το CFP10 (Culture Filtrate

Protein). Αυτές οι πρωτεΐνες κωδικοποιούνται από γονίδια, τα οποία εντοπίζονται στην περιοχή RD1 (Region Difference 1) του γενώματος του μυκ/δίου της φυματίωσης και είναι πολύ περισσότερο ειδικές για το μυκ/διο της φυματίωσης παρά η φυματίνη. Οι πρωτεΐνες αυτές δεν υπάρχουν στο στέλεχος του μυκ/δίου βόειου τύπου και κατ' επέκταση στο στέλεχος του BCG, όπως επίσης και στα περισσότερα άτυπα μυκ/δια, με την εξαίρεση των μυκ/δίων Kansasii, Marimum και Szulgai. (Ας σημειωθεί ότι στην Ελλάδα τα συχνότερα άτυπα μυκ/δια είναι τα Avium, Fortuitum, Chelonai).

Τα τελευταία χρόνια κυκλοφορούν στο εμπόριο δύο δοκιμασίες που μετρούν IFN-γ. Το QuantiFERON-Tb-Gold, προερχόμενο από την Αυστραλία και το T-spot-Tb, προερχόμενο από την Οξφόρδη.

Στη δοκιμασία QuantiFERON-Tb-Gold ο έλεγχος γίνεται σε ολικό αίμα με τη μέθοδο ELISA, ενώ στη δοκιμασία T-spot-Tb χρησιμοποιούνται μονοπύρηνια του περιφερικού αίματος με τη μέθοδο ELISPOT (εικόνα 1). Και στις δύο μεθόδους τα δείγματα αίματος επωάζονται για 16-24 ώρες στους 37°C, με τα ειδικά αντιγόνα ESAT6 και CFP10, όπου τα διεγερμένα T-λεμφοκύτταρα παράγουν IFN-γ. Τα αποτελέσματα εκφράζονται στην μεν μέθοδο QuantiFERON-Tb-Gold ως ποσότητα IFN-γ μετρημένη σε pg/ml, ενώ στη μέθοδο T-spot-Tb ως αριθμός των διεγερμένων T-κυττάρων που παράγουν IFN-γ.

Υπάρχουν πλεονεκτήματα των νέων μεθόδων έναντι της Mantoux;

Θεωρείται ότι οι μέθοδοι της IFN-γ υπερτερούν της Mantoux και τούτο διότι:

1. Οι έλεγχοι γίνονται *in vitro*. Συνεπώς δεν εμπλέκεται το φαινόμενο Booster.
2. Τα αποτελέσματα με τις μεθόδους αυτές είναι αντικειμενικά. Και τούτο διότι δεν έχουν μετρήσεις όπου να υπεισέρχεται ο υποκειμενικός παράγων, όπως η διήθηση του δέρματος στη δοκιμασία Mantoux.

Αν και η αρχική έρευνα εστιαζόταν κυρίως στη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης, σήμερα γίνεται προσπάθεια επέκτασης των νέων μεθόδων IFN-γ και:

1. Για τη διερεύνηση της ενεργού φυματίωσης.
2. Στη διαφορική διάγνωση μόλυνσης μεταξύ των άτυπων μυκ/δίων και του μυκ/δίου της φυματίωσης.
3. Στη διαφορική διάγνωση του BCG και της πραγματικής μόλυνσης με μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης.
4. Στην παρακολούθηση της εκ νέου δραστηριοποίησης

της νόσου μεταξύ εκείνων με λανθάνουσα φυματίωση.

Τα τελευταία δεκαέξι χρόνια έχουν δημοσιευτεί περισσότερες από 2.000 εργασίες που μελετούν αυτά τα θέματα. Οι περισσότερες συμφωνούν στα εξής:

- Οι μέθοδοι της IFN-γ αποκαλύπτουν το 91% των πασχόντων από φυματίωση, ενώ με τη Mantoux μόνο το 65%.
- Οι μέθοδοι IFN-γ επηρεάζονται λιγότερο από τα άτυπα μυκοβακτηρίδια σε σχέση με τη Mantoux.
- Οι μέθοδοι IFN-γ επηρεάζονται λιγότερο από το BCG από ότι η Mantoux.

Οπωσδήποτε υπάρχουν αρκετές από τις τρέχουσες μελέτες, οι οποίες αναμένεται να απαντήσουν σε σημαντικά ερωτήματα όπως: Εάν μπορεί να προβλεφθεί σε ποια άτομα η λανθάνουσα φυματίωση θα εξελιχθεί σε ενεργό νόσο. Σε μελέτες που έχουν γίνει με τη μέθοδο της Mantoux είχε φανεί ότι αυτό εξαρτάται κυρίως από την ηλικία στην οποία μολύνθηκε το άτομο και από το μέγεθος της διήθησης. Έτσι, άτομα ηλικίας από 16-25 ετών και με διηθήσεις $\geq 5\text{mm}$, $\geq 10\text{mm}$ ή $\geq 15\text{mm}$ οι πιθανότητες να αρρωστήσουν ήταν 8%, 10%, 13% αντιστοίχως. Ενώ άτομα ηλικίας 35-45 ετών και για τις ανωτέρω διηθήσεις (δηλ. $\geq 5\text{mm}$, $\geq 10\text{mm}$ ή $\geq 15\text{mm}$), οι πιθανότητες να αρρωστήσουν ήταν 4%, 5% και 7% αντιστοίχως. Με τις νέες μεθόδους IFN-γ φαίνεται ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της ανταπόκρισης της IFN-γ στο αντιγόνο ESAT6 και της μετέπειτα εξέλιξης της λανθάνουσας φυματίωσης σε ενεργό νόσο.

Ένα άλλο ερώτημα που πιθανόν μπορεί να απαντηθεί με τις νέες μεθόδους είναι: Γιατί τα άτομα τα οποία έχουν θεραπευτεί στο παρελθόν για φυματίωση να έχουν για πολλά χρόνια (ίσως και δια βίου) θετική Mantoux; Πού μπορεί να οφείλεται αυτό;

Προς το παρόν υπάρχουν δύο πιθανές ερμηνείες. Η μία ερμηνεία είναι ότι η φαρμακευτική αγωγή απλά κατέστειλε την ανάπτυξη των μυκοβακτηριδίων της φυματίωσης, χωρίς να μπορεί να τα καταστρέψει στο σύνολό τους. Δηλαδή ο ασθενής δεν είναι ελεύθερος από τη νόσο του, αλλά βρίσκεται σε μια εξελικτική υποκλινική λανθάνουσα λοίμωξη. Η άλλη ερμηνεία θεωρεί ότι ο ασθενής εκτίθεται σε πρωτεΐνες με διασταυρούμενες αντιδράσεις από συνήθη άτυπα μυκ/δια του περιβάλλοντος και έτσι διατηρεί μια ψευδώς θετική Mantoux. Με τις νέες μεθόδους IFN-γ, η σύντομης διάρκειας επώ-

αση με τα ειδικά για τη φυματίωση αντιγόνα που χρησιμοποιούνται (ESAT6, CFP10), προκαλούν το T-διεγερμένο λεμφοκύτταρο να παράγει IFN-γ, ενώ τα κύτταρα μνήμης απαιτούν μακρότερο χρόνο επώασης για να ανταποκριθούν. Τοιουτοτρόπως, η Mantoux (και ιδιαίτερα αυτή που γίνεται σε δύο χρόνους, π.χ. δύο Mantoux σε τρεις μήνες), μπορεί να επαναδραστηριοποιήσει τα T-λεμφοκύτταρα μνήμης πολύ αργότερα από την εξασθένηση του εμβολίου BCG ή τη συμπλήρωση της θεραπείας για την ενεργό φυματίωση. Αντίθετα, τα T-διεγερμένα λεμφοκύτταρα πρέπει να έχουν μια «παρούσα» πηγή αντιγόνου και επομένως οι θετικές μέθοδοι IFN-γ δείχνουν πρόσφατη ή παρούσα έκθεση σε TB πρωτεΐνες.

Μέχρι τώρα έχουμε αναφερθεί στα πλεονεκτήματα των νέων μεθόδων, αλλά θα πρέπει να επισημανθεί ότι όπως και με τα αρνητικά αποτελέσματα της Mantoux, έτσι και με μόνο τα αρνητικά αποτελέσματα των νέων μεθόδων IFN-γ δεν μπορεί να αποκλειστεί η φυματίωση σε άτομα τα οποία έχουν κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα συμβατά με τη νόσο. Όταν τα αποτελέσματα με τις νέες μεθόδους είναι αρνητικά και τα άτομα είναι υγιή, δεν χρειάζεται περαιτέρω έλεγχος, π.χ. α/α θώρακος. Εάν, όμως, έχουν πρόσφατη επαφή με φυματικό, θα πρέπει ο έλεγχος να επαναλαμβάνεται (όπως και με τη Mantoux) σε 8-12 εβδομάδες. Αξίζει και πάλι να τονιστεί ότι οι νέες μέθοδοι IFN-γ δεν καταργούν την κλασική Mantoux, η οποία εξακολουθεί να κρατά τα σκήπτρα στα μεγάλα ανιχνευτικά προγράμματα. Απλά, έρχονται αρωγοί εκεί όπου τα αποτελέσματα της Mantoux είναι αμφίβολα, όπως π.χ. σε άτομα που έχουν εμβολιαστεί με BCG ή έχουν μολυνθεί από άτυπα μυκ/δια ή είναι ανοσοκατεσταλμένα. Επειδή στις μεθόδους IFN-γ χρησιμοποιούνται αντιγόνα ειδικά για το μυκ/διο της φυματίωσης, οι μέθοδοι έχουν:

- Υψηλότερη ειδικότητα.
- Λιγότερες διασταυρούμενες αντιδράσεις οφειλόμενες στο εμβόλιο BCG και στα άτυπα μυκ/δια.
- Καλύτερη συσχέτιση με την έκθεση στο μυκ/διο της φυματίωσης.

Οι πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι νέες μέθοδοι μπορεί να γίνουν χρήσιμα εργαλεία στην κλινική και τη δημόσια υγεία. Εάν αυτή η δυνατότητά τους μπορεί να γίνει πραγματικότητα, παραμένει να επιβεβαιωθεί σε μεγάλες, καλά σχεδιασμένες και μακροχρόνια παρακολούθησης μελέτες. Επειδή αυτές οι μέθοδοι κοστίζουν πολύ περισσότερο από τη Mantoux, το κόστος θα αποτελέσει το βασικό

παράγοντα για τη γενική εφαρμογή των νέων μεθόδων. Είναι σπουδαίο να εξασφαλιστεί ότι τα οφέλη αυτής της νέας τεχνολογίας θα μπορέσουν να φθάσουν σε πληθυσμούς, οι οποίοι τα χρειάζονται περισσότερο.

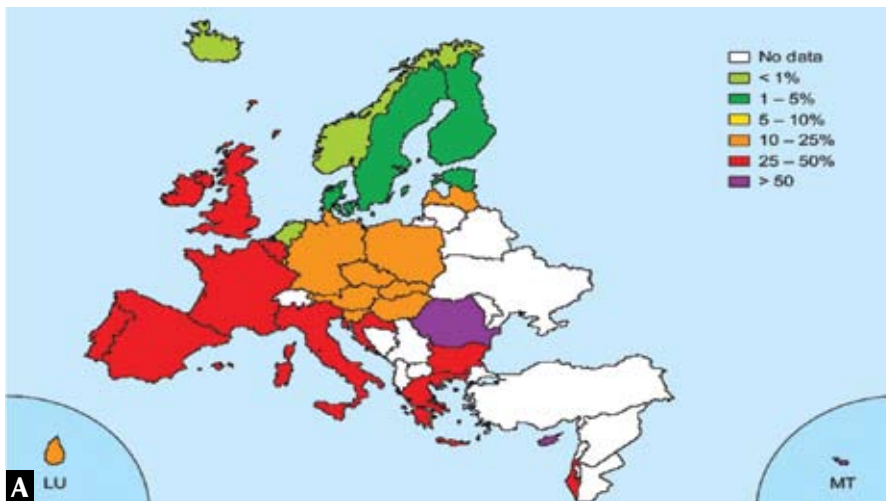
ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΓΙΑ GRAM ΘΕΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Α. Μίχος: Η αυξανόμενη αντοχή στα αντιβιοτικά των Gram θετικών μικροβίων, που προκαλούν συχνά σοβαρές λοιμώξεις όπως μικροβιαμία, πνευμονία, ενδοκαρδίτιδα, οστεομυελίτιδα και δερματικές λοιμώξεις, δημιούργησε την ανάγκη παρασκευής νεότερων αντιμικροβιακών φαρμάκων. Παγκοσμίως και στην Ελλάδα καταγράφεται αύξηση της αντοχής του χρυσίζοντα σταφυλοκόκκου στη μεθικιλίνη (MRSA) και τη βανκομυκίνη (VRSA), του εντεροκόκκου στη βανκομυκίνη (VRE), του πνευμονιοκόκκου στην πενικιλίνη και τις μακρολίδες (MDRSP) και του πυογόνου στρεπτοκόκκου στις μακρολίδες (σχήματα 1 και 2).

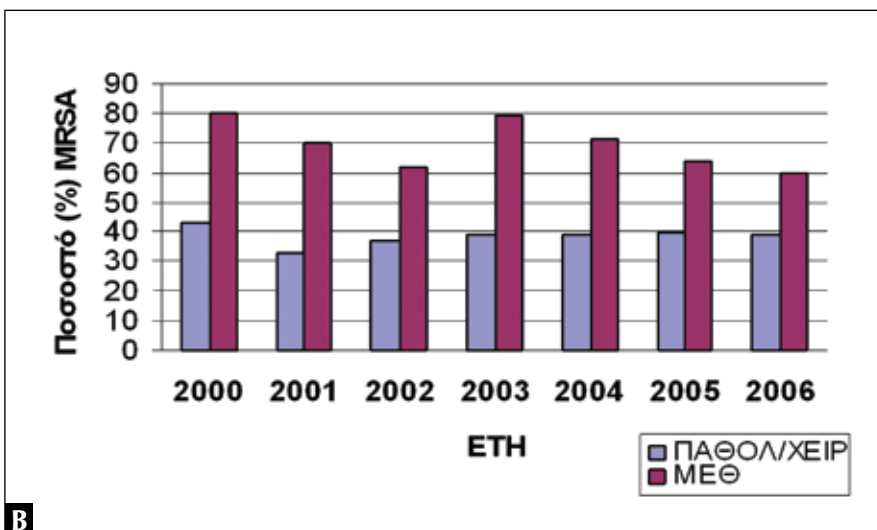
Η αντοχή του σταφυλοκόκκου στη μεθικιλίνη και όλες τις β-λακτάμες οφείλεται στο γονίδιο *mecA*, που κωδικοποιεί τη μεταλλαγμένη πενικιλινοδεσμευτική πρωτεΐνη PBP2a (ή PBP2'), με αποτέλεσμα μειωμένη ικανότητα σύνδεσης των β-λακταμικών αντιβιοτικών. Πρόσφατα καταγράφεται σημαντική αύξηση του ποσοστού των MRSA της κοινότητας (CA-MRSA), τα οποία επιπλέον παράγουν και την τοξίνη Panton-Valentine Leukocidin (PVL) που μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές.

Ο εντερόκοκκος μπορεί να αναπτύξει αντοχή στα γλυκοπεπτιδία (βανκομυκίνη, τεϊκοπλανίνη) με μηχανισμό που εκφράζεται με τα γονίδια *Van A-E*, ενώ ο σταφυλόκοκκος λόγω μεταλλάξεων σε γονίδια που σχετίζονται με τη σύνθεση του τοιχώματός του. Αποτέλεσμα των μηχανισμών αυτών είναι η τροποποίηση της πεπτιδογλυκάνης του τοιχώματός τους, ώστε τα γλυκοπεπτιδία δεν μπορούν να δράσουν.

Η αντοχή του πνευμονιόκοκκου στην πενικιλίνη οφείλεται σε τροποποίηση των πενικιλινοδεσμευτικών πρωτεϊνών (PBPs), ενώ η αντοχή του στις μακρολίδες οφείλεται σε ανάπτυξη μηχανισμού αντλίας (efflux) που εκφράζεται από το γονίδιο *mefA*, ή σε μεθυλίωση του 23S rRNA από μεθυλάση, που κωδικοποιείται από το γονίδιο *ermB*. Η αντοχή του πυογόνου στρεπτοκόκκου στις μακρολίδες μπορεί να οφείλεται σε μηχανισμό αντλίας (efflux) που κωδικοποιείται από το γονίδιο *mefA* ή σε μεθυλίωση του 50S τμήματος του βακτηριακού ριβοσώματος



ΣΧΗΜΑ 1. Επίπτωση ανθεκτικού στη μεθικιλίνη *S. aureus* (MRSA) **A.** Στην Ευρώπη (VAAERS 2005), **B.** Στην Ελλάδα (Whonet Greece).



που εκφράζεται με τα γονίδια *ermA*, *ermB*.

Τα νεότερα αντιμικροβιακά φάρμακα έναντι Gram (+) μικροοργανισμών που κυκλοφορούν στην Ελλάδα είναι η λινεζολίδη, η Νταπτομυκίνη και η Τιγκεκυκλίνη.

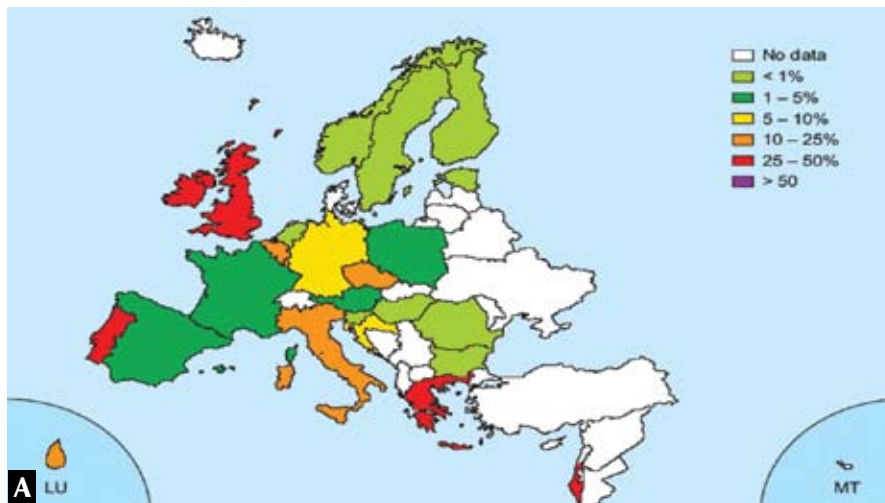
Η λινεζολίδη (Zynoxid™) είναι το πρώτο μέλος νέας ομάδας αντιβιοτικών, των οξαζολιδινονών, που δημιουργήθηκε για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από αερόβιους ανθεκτικούς Gram (+) μικροοργανισμούς.

Μηχανισμός δράσης: Η λινεζολίδη δρα αναστέλλοντας τη βακτηριακή πρωτεϊνοσύνθεση. Το αντιβιοτικό συνδέεται με το ριβοσωματικό 23S rRNA που αποτελεί τμήμα του 50S rRNA και εμποδίζει το σχηματισμό του αρχικού συμπλέγματος με το 30S rRNA, που είναι απαραίτητο για να ξεκινήσει

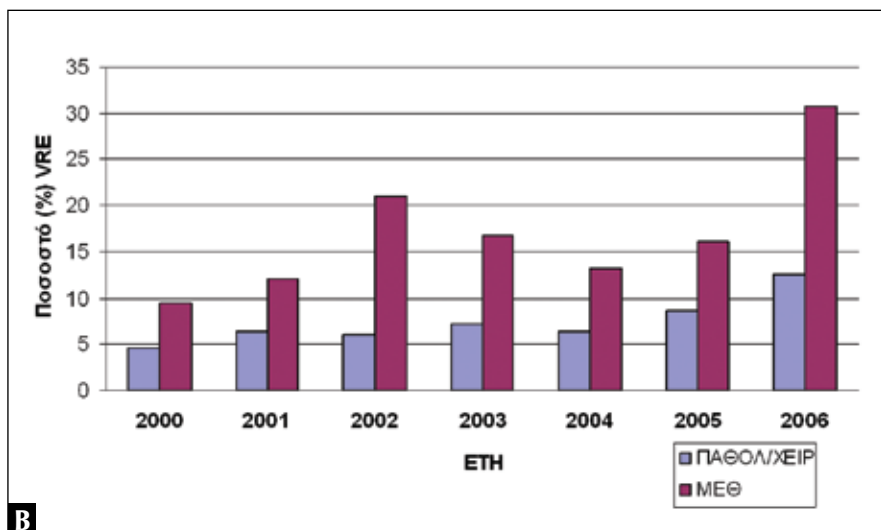
η βακτηριακή πρωτεϊνοσύνθεση. Ο μηχανισμός δράσης της λινεζολίδης διαφέρει από άλλα αντιβιοτικά που αναστέλλουν την πρωτεϊνοσύνθεση σε επόμενα στάδια (σχήμα 3), γι' αυτό και δεν παρατηρείται διασταυρούμενη ανοχή.

Η λινεζολίδη είναι βακτηριοστατικό αντιβιοτικό για εντεροκόκκους και σταφυλοκόκκους, ενώ για τους περισσότερους στρεπτοκόκκους παρουσιάζει αργή βακτηριοκτόνο δράση.

Αντιμικροβιακό φάσμα: Η λινεζολίδη είναι δραστητική έναντι του MRSA, VRSA, VRE, του ανθεκτικού στην πενικιλίνη και τις μακρολίδες πνευμονιόκοκκου και του ανθεκτικού στις μακρολίδες πυογόνου στρεπτόκοκκου. Ακόμη, είναι δραστητική σε ταχέως αναπτυσσόμενα άτυπα μυκοβακτήρια (*M. fortuitum*, *M. chelonae*), σε *Nocardia* spp. και



ΣΧΗΜΑ 2. Επίπτωση ανθεκτικού Εντερόκοκκου στη βανκομυκίνη (VRE). **A.** Στην Ευρώπη (EARSS report 2005), **B.** Στην Ελλάδα (Whonet Greece).



σε M. Tuberculosis.

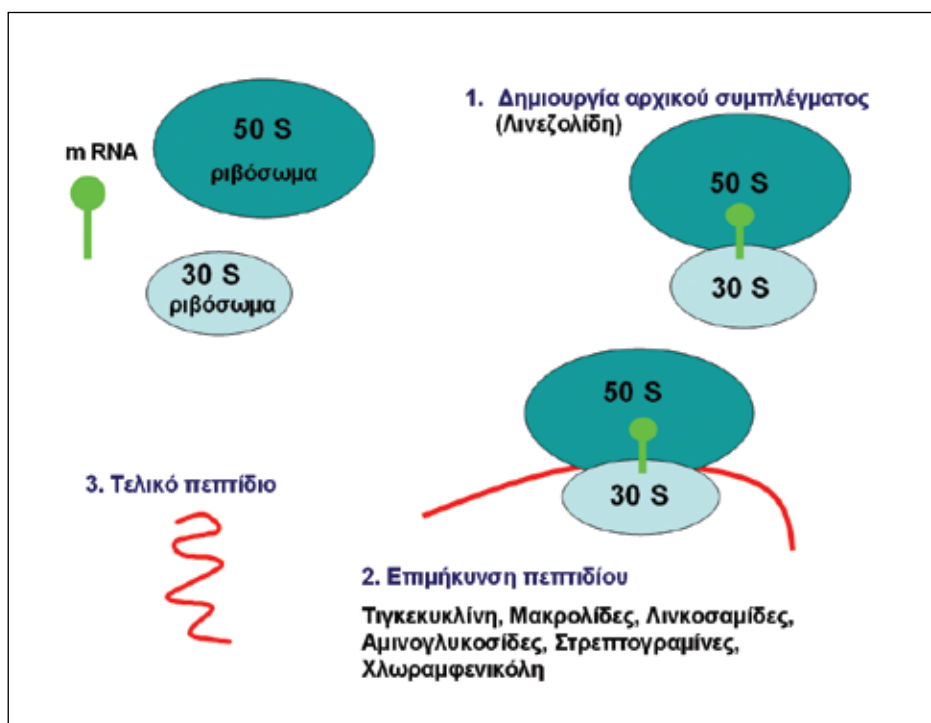
Έχουν αναφερθεί ανθεκτικά στελέχη εντεροκόκκου στη λινεζολίδη, λόγω μεταλλάξεων στο 23S rRNA, αλλά δεν έχουν ακόμη αναπτυχθεί ανθεκτικά στελέχη πνευμονιοκόκκου και στρεπτοκόκκου. Από in vitro μελέτες δεν έχει βρεθεί ανταγωνισμός κατά τη συγχορήγηση της λινεζολίδης με άλλα αντιβιοτικά, ενώ πιθανώς να υπάρχει συνέργεια με αμινογλυκοσίδες και ριφαμπικίνη.

Φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική: Σημαντικό πλεονέκτημα της λινεζολίδης είναι ότι μπορεί να χορηγηθεί παρεντερικά και από το στόμα. Όταν χορηγείται από το στόμα έχει άριστη βιοδιαθεσιμότητα (100%). Επιτυγχάνει μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα 1-2 ώρες μετά τη χορήγηση της από το στόμα, που δεν επηρεάζονται από τη χορήγηση τροφής. Παρουσιάζει καλή διείσδυση στους ιστούς,

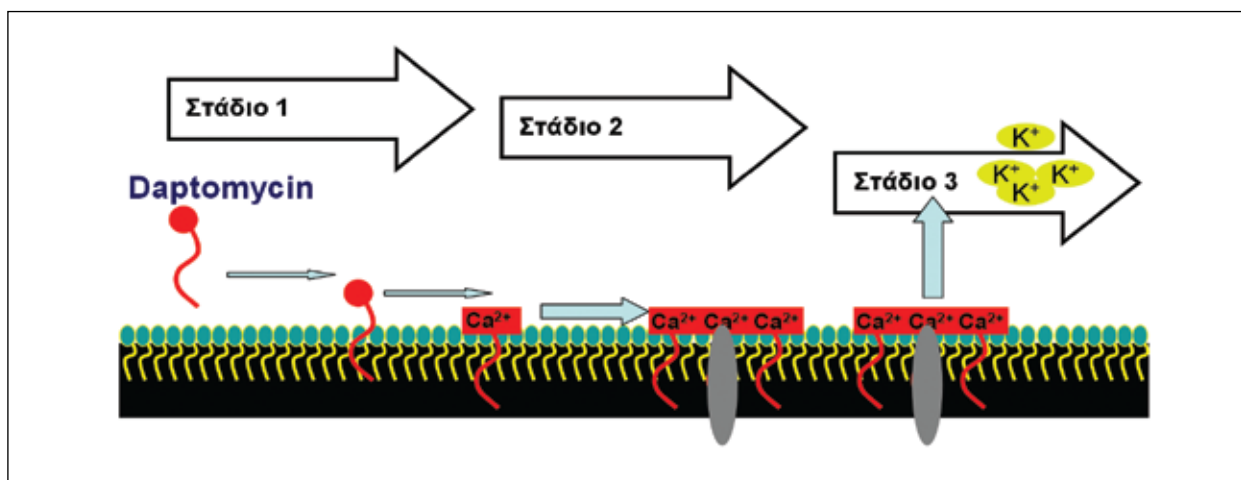
όπως τα οστά, τα δερματικά τραύματα, το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, ειδικά δε στο διάμεσο πνευμονικό υγρό οι συγκεντρώσεις της είναι υψηλότερες από του πλάσματος. Η κάθαρσή της από το πλάσμα είναι πιο γρήγορη σε παιδιά ηλικίας >1 εβδομάδας - 12 ετών, γι' αυτό και συνιστάται χορήγηση ανά 8ωρο.

Ενδείξεις χορήγησης: Μπορεί να χορηγηθεί σε νοσοκομειακή πνευμονία από MRSA, επιπλεγμένες δερματικές λοιμώξεις από MRSA, βακτηριαιμία από VRE και πνευμονία από ανθεκτικό στην πενικιλίνη πνευμονιόκοκκο. Παρότι δεν έχει ακόμη επίσημη ένδειξη για ενδοκαρδίτιδα, αναφέρονται περιπτώσεις ασθενών που χορηγήθηκε με επιτυχία.

Δοσολογία: Χορηγείται IV ή PO σε δόση 10mg/kgr κάθε 12 ώρες, με μέγιστη δόση 600mg x 2 σε ενήλικους και παιδιά ≥ 12 ετών, 10mg/kgr κάθε 8



ΣΧΗΜΑ 3. Στάδια βακτηριακής πρωτεϊνοσύνθεσης και θέσεις δράσης των αντιμικροβιακών φαρμάκων.



ΣΧΗΜΑ 4. Μηχανισμός δράσης Νταπτομυκίνης (τροποποιημένο από Steenbergen et al JAC 2005).

1) Η Νταπτομυκίνη προσκολλάται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη του βακτηρίου, 2) Παρουσία ιόντων Ca^{+2} διεισδύει στη μεμβράνη, 3) Διαταραχή της πολικότητας και της μεταφοράς ιόντων.

ώρες σε νεογνά > 7 ημερών, βρέφη και παιδιά < 12 ετών και 10mg/kgρ κάθε 12 ώρες σε νεογνά < 7 ημερών (πίνακας 1). Δεν συνιστάται τροποποίηση της δόσης επί νεφρικής ανεπάρκειας ή μέτριας ηπατικής ανεπάρκειας.

Παρενέργειες: Η σοβαρότερη παρενέργεια της λινεζολίδης είναι η αναστρέψιμη απλασία του μυελού,

που εκδηλώνεται συνήθως με θρομβοκυττοπενία. Παρότι στα παιδιά η θρομβοκυττοπενία είναι λιγότερο συχνή, συνιστάται εβδομαδιαία λήψη γενικής αίματος. Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν καταγραφεί μετά από χορήγηση σε παιδιά είναι εξάνθημα, έμετοι, διάρροιες, αυξημένες τρανσαμινάσες. Σε παρατεταμένη χορήγηση πέραν των 15 ημερών

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.
ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

Αντιβιοτικό (Εμπορικό όνομα)	Δόση	Σχόλια
Λινεζολίδη (Zynoxid™)	Νεογνά < 7 ημερών: 10mg/kg κάθε 12 ώρες. Νεογνά > 7 ημερών, βρέφη και παιδιά < 12 ετών: 10mg/kg κάθε 8 ώρες. Ενήλικοι και παιδιά ≥ 12 ετών: 10mg/kg κάθε 12 ώρες με μέγιστη δόση 600mg x 2 IV ή PO.	Δεν συνιστάται τροποποίηση της δόσης επί νεφρικής ανεπάρκειας ή μέτριας ηπατικής ανεπάρκειας.
Νταπτομυκίνη (Cubicin™)	Ενήλικες: 6mg/kg/24ωρο IV (για βακτηριαιμία και ενδοκαρδίτιδα), 4mg/kg/24ωρο (για επιπλεγμένες δερματικές λοιμώξεις)	Εάν η κάθαρση της κρεατινίνης είναι ≥30ml/min χορήγηση μία φορά το 24ωρο. Εάν κάθαρση της κρεατινίνης < 30ml/min το μεσοδιάστημα χορήγησης της δόσης αυξάνει σε 48 ώρες. Δεν έχει ακόμη επίσημη ένδειξη για άτομα < 18 ετών.
Τιγκεκυκλίνη (Tygacil™)	Ενήλικες > 18 ετών: αρχική δόση 100mg και στη συνέχεια 50mg IV κάθε 12 ώρες για 5-14 μέρες. Πιθανή δόση για παιδιά >12 ετών (δεν έχει ακόμη επίσημη έγκριση): αρχική δόση 1.5mg/kg και στη συνέχεια 1mg/kg IV κάθε 12 ώρες (μέγιστη 50mg).	Σε ηπατική ανεπάρκεια η αρχική δόση παραμένει η ίδια, αλλά οι επόμενες πρέπει να μειωθούν στο μισό, ενώ δεν χρειάζεται τροποποίηση δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια. Δεν έχει ακόμη επίσημη ένδειξη για άτομα < 18 ετών.

έχουν αναφερθεί και περιφερική νευροπάθεια με οπτική νευρίτιδα που είναι αναστρέψιμη, σύνδρομο σεροτονίνης και γαλακτική οξέωση. Η λινεζολίδη είναι μη ειδικός αναστολέας της μονοαμινικής οξειδάσης, επομένως δεν θα πρέπει να συγχωρηγείται με σεροτονινεργικούς (π.χ. αντικαταθλιπτικά) και αδρενεργικούς παράγοντες, ενώ θα πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωση μεγάλης ποσότητας τροφής ή αναψυκτικών με τυραμίνη.

Η Νταπτομυκίνη (Cubicin™) αποτελεί το πρώτο μέλος της ομάδας των λιποπεπτιδίων και είναι προϊόν ζύμωσης του μύκητα *Streptomyces reesei*.

Μηχανισμός δράσης: Είναι αντιβιοτικό με ταχεία μικροβιοκτόνο δράση και είναι δραστική μόνο έναντι Gram θετικών μικροοργανισμών. Δρα με πρωτότυπο μηχανισμό και προκαλεί διαταραχή στην πολικότητα της κυτταροπλασματικής μεμβράνης (σχήμα 4). Το αποτέλεσμα είναι αναστολή σύνθεσης πρωτεΐνης, DNA, RNA, πεπτιδογλυκάνης και λιπoteichoϊκού οξέος και θάνατο του βακτηριδίου, χωρίς

να προκαλεί διάσπαση της κυτταροπλασματικής μεμβράνης. Αυτό αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα έναντι άλλων μικροβιοκτόνων αντιβιοτικών, αφού σε περιπτώσεις διεισδυτικών λοιμώξεων, ρήξη του βακτηριακού κυττάρου συνεπάγεται απελευθέρωση συστατικών του μικροβιακού τοιχώματος που είναι μεσολαβητές φλεγμονής και μπορούν να προκαλέσουν σηπτικό σύνδρομο.

Αντιμικροβιακό φάσμα: Είναι δραστική μόνο έναντι Gram θετικών βακτηρίων όπως ο MRSA, VRSA, VRE, ο ανθεκτικός στην πενικιλίνη και τις μακρολίδες πνευμονιόκοκκος και ο ανθεκτικός στις μακρολίδες πυογόνος στρεπτόκοκκος. Επιπλέον, είναι δραστική σε αναερόβια βακτήρια όπως *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Propionibacterium* spp., *Peptostreptococcus*.

Φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική: Η μικροβιοκτόνος δράση της νταπτομυκίνης εξαρτάται από τη συγκέντρωση του φαρμάκου (concentration-dependent killing). Δρα όχι μόνο στην ταχεία φάση ανάπτυξης των βακτηριδίων όπως οι β-λακτάμες,

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

ΝΕΟΤΕΡΑ ANTIBIOTIKA ΓΙΑ GRAM ΘΕΤΙΚΟΥΣ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ ΣΕ ΣΤΑΔΙΟ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Φάρμακο	Κατηγορία	Φάσμα	Χορήγηση
Ceftobiprole	Κεφαλοσπορίνη	Gram(+), Gram(-)	IV, PO
Dalbavancin	Γλυκοπεπτίδιο	Gram(+)	IV
Oritavancin	Γλυκοπεπτίδιο	Gram(+)	IV
Telavancin	Γλυκοπεπτίδιο	Gram(+)	IV
Ramoplanin	Γλυκολιποδεψιπεπτίδιο	Gram(+)	PO
Doripenem	Καρβαπενέμη	Gram(+), Gram(-) Αναερόβια	IV

αλλά και στη στατική (τελική) φάση. Έτσι, μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική για λοιμώξεις όπως η ενδοκαρδίτιδα ή η οστεομυελίτιδα, όπου τα βακτήρια για μεγάλο χρονικό διάστημα βρίσκονται σε στατική φάση ανάπτυξης. Μεταβολίζεται από τα νεφρά και απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια. Στους πνεύμονες, επειδή αδρανοποιείται από τον επιφανειοδραστικό παράγοντα (surfactant), δεν παρουσιάζει καλές συγκεντρώσεις, γι' αυτό και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για θεραπεία πνευμονίας.

Ενδείξεις χορήγησης: Μπορεί να χορηγηθεί για τη θεραπεία επιπλεγμένων δερματικών λοιμώξεων και μικροβιαμίας από Gram θετικούς μικροοργανισμούς. Ακόμη συνιστάται για ενδοκαρδίτιδα δεξιών κοιλοτήτων από *S.aureus*.

Δοσολογία: Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες είναι 4-6mg/kg σε μία δόση το 24ωρο αν η κάθαρση της κρεατινίνης είναι $\geq 30\text{ml/min}$ (πίνακας 1). Εάν ο ασθενής έχει κάθαρση της κρεατινίνης $< 30\text{ml/min}$ το μεσοδιάστημα χορήγησης της δόσης αυξάνει σε 48 ώρες. Δεν χρειάζεται τροποποίηση της δοσολογίας σε μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Δεν έχει ακόμη επίσημη άδεια για χορήγηση σε άτομα < 18 ετών.

Παρενέργειες: Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της νταπτομυκίνης είναι διάρροια, εξάνθημα, δύσπνοια, υπόταση. Μυϊκός πόνος και υψηλή τιμή κρεατινικής φωσφοκινάσης (στο 2,8% των ασθενών) έχουν περιγραφεί και είναι αναστρέψιμα μετά τη διακοπή της. Στους ασθενείς που χορηγείται το φάρμακο θα πρέπει να γίνεται εβδομαδιαίος έλεγχος των επιπέδων CPK κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η Τιγκεκυκλίνη (Tygacil™). Είναι το πρώτο μέ-

λος της ομάδας των γλυκυλκυκλινών και αποτελεί παράγωγο της μινοκυκλίνης. Η εμφάνιση στελεχών ανθεκτικών στις τετρακυκλίνες δημιούργησε την ανάγκη για νέα φάρμακα δραστικά σε μικρόβια, με ανάπτυξη μηχανισμών αντοχής, όπως αντλίας (efflux) και προστασίας του ριβοσώματος (ribosomal protection).

Μηχανισμός δράσης: Είναι βακτηριοστατικό φάρμακο που αναστέλλει τη βακτηριακή πρωτεϊνοσύνθεση. Η τιγκεκυκλίνη προσκολλάται στην 30S υποομάδα του βακτηριακού χρωμοσώματος και εμποδίζει την ενσωμάτωση νέων αμινοξέων στην πολυπεπτιδική αλυσίδα (σχήμα 3). Ο τρόπος δράσης της παρακάμπτει τους γνωστούς μηχανισμούς ανάπτυξης αντοχής έναντι των τετρακυκλινών.

Αντιμικροβιακό φάσμα: Το φάρμακο έχει ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα έναντι Gram θετικών κόκκων όπως *S. aureus* (MRSA, GRSA), *S. pneumoniae* (MDRSP), *E. faecalis*, *E. faecium* (VRE), έναντι Gram αρνητικών μικροβίων, εντεροβακτηριδιακών (*E.coli*, *Klebsiella*) και μη εντεροβακτηριδιακών (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, ανθεκτικό *Acinetobacter*), αναερόβιων (*B. fragilis* group, *Clostridium* spp, *Prevotella*), και άτυπων μικροοργανισμών όπως *Mycoplasma*, *Chlamydia* και ταχέως αναπτυσσόμενων μυκοβακτηριδίων (*M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*). Η τιγκεκυκλίνη δεν είναι δραστική έναντι *Pseudomonas aeruginosa* και *Proteus mirabilis*.

Φαρμακοκινητική: Μεταβολίζεται μερικώς από το ήπαρ και αποβάλλεται από τα χοληφόρα. Η αντιμικροβιακή της δράση εξαρτάται από το χρόνο έκθεσης (time- dependent killing) του παθογόνου και εμφανίζει μετα-αντιβιοτικό αποτέλεσμα (post-antibiotic effect) που μπορεί να φτάσει έως 4 ώρες για στελέχη *S. aureus*. Το φάρμακο έχει αυξημένη

συγκέντρωση στα ουδετερόφιλα σε σχέση με το πλάσμα (20-30X) και σε ιστούς όπως πνεύμονες, έντερο (2-8 X). Η συγκέντρωσή της στα οστά είναι 35% αυτών του πλάσματος.

Ενδείξεις χορήγησης: Επειδή καλύπτει ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα αερόβιων και αναερόβιων μικροβίων, οι ενδείξεις χρησιμοποίησής της είναι οι επιπλεγμένες δερματικές και ενδοκοιλιακές λοιμώξεις πολυμικροβιακής αιτιολογίας, στις οποίες μπορεί να χορηγείται ως μονοθεραπεία, με εξαίρεση τις περιπτώσεις που υπάρχει υποψία ότι η λοίμωξη οφείλεται σε *Pseudomonas aeruginosa* ή *Proteus mirabilis*.

Δοσολογία: Η τιγκεκυκλίνη χορηγείται μόνο παρεντερικά σε αντίθεση με τις τετρακυκλίνες που χορηγούνται και από το στόμα. Το φάρμακο προς το παρόν έχει άδεια για άτομα μεγαλύτερα των 18 ετών με αρχική δόση 100mg και στη συνέχεια 50mg κάθε 12 ώρες για 5-14 ημέρες (πίνακας 1). Σε ηπατική ανεπάρκεια η αρχική δόση παραμένει η ίδια, αλλά οι επόμενες πρέπει να μειωθούν κατά το ήμισυ, ενώ δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια. Κλινικές μελέτες σε παιδιά μεγαλύτερα των 8 ετών είναι σε εξέλιξη, ενώ δεν συνιστάται σε άτομα μικρότερα των 8 ετών, λόγω πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών από τα οστά και τα δόντια, όπως και οι υπόλοιπες τετρακυκλίνες.

Παρενέργειες: Οι κυριότερες παρενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι έμετοι (16%), ναυτία (12%) και κεφαλαλγία (8%), οι οποίες συνήθως δεν απαιτούν διακοπή της θεραπείας. Ακόμη, μπορεί να προκαλέσει εξάνθημα με διασταυρούμενη ευαισθησία με άλλες τετρακυκλίνες, ενώ έχει καταγραφεί μία περίπτωση ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας από *C. difficile*.

Παρασκευή νέων αντιμικροβιακών φαρμάκων για την αντιμετώπιση ανθεκτικών Gram θετικών μικροβίων βρίσκεται σε εξέλιξη (πίνακας 2). Πρέπει, όμως, να σημειωθεί ότι επειδή η παρασκευή νεότερων αντιμικροβιακών ουσιών γίνεται ολοένα και πιο δύσκολη, το μόνο που μπορεί να βοηθήσει στη μείωση των ανθεκτικών μικροβίων είναι η σωστή χρήση των υπάρχοντων αντιβιοτικών.

ΝΕΟΤΕΡΑ ΣΤΟ ΧΩΡΟ ΤΩΝ ΕΜΒΟΛΙΩΝ

Ι. Παυλοπούλου:

Εμβόλιο έναντι του ροταϊού

Ο ροταϊός είναι το συχνότερο αίτιο γαστρεντερίτιδας και αφυδάτωσης σε βρέφη και μικρά παιδιά παγκοσμίως. Στις αναπτυσσόμενες χώρες ευθύνεται

για > 600.000 θανάτους ετησίως και υψηλά ποσοστά νοσηρότητας, ενώ στις ανεπτυγμένες το κύριο πρόβλημα είναι η νοσηρότητα και η επακόλουθη αύξηση του αριθμού των ιατρικών επισκέψεων και εισαγωγών στο νοσοκομείο, αλλά και η οικονομική επιβάρυνση στα συστήματα υγείας. Υπολογίζεται ότι οι περιπτώσεις νοσηλείας λόγω γαστρεντερίτιδας από ροταϊό (ΓΡ) είναι 58.000-70.000 στις ΗΠΑ κάθε χρόνο, ενώ στην Ευρώπη και την Αυστραλία καταγράφονται 87.000 και 10.000 περιπτώσεις αντίστοιχα. Το πρόβλημα είναι υπαρκτό και στη χώρα μας, σύμφωνα με στοιχεία που απεικονίζουν ότι για το 50% των περιπτώσεων γαστρεντερίτιδας που προσέρχονται στα εξωτερικά ιατρεία των νοσοκομείων, υπεύθυνος είναι ο ροταϊός. Σε ό,τι αφορά στην πραγματική επίπτωση της νόσου στην κοινότητα, τα επιδημιολογικά δεδομένα είναι ανεπαρκή, καθώς η νόσος δεν δηλώνεται και η πλειοψηφία των λοιμώξεων είναι ήπιες και αυτοϊώνονται χωρίς ιατρική φροντίδα.

Οι ροταϊοί ανήκουν στην οικογένεια Reoviridae και αποτελούνται από καψίδιο με δύο στιβάδες, οι οποίες περικλείουν 11 τμήματα RNA με διπλή έλικα. Η εξωτερική στιβάδα περιέχει δύο δομικές πρωτεΐνες του ιού (viral proteins, VP): την πρωτεΐνη VP4 (P-πρωτεΐνη, προσκολλημένη στην πρωτεάση) και την γλυκοπρωτεΐνη VP7 (G-πρωτεΐνη). Οι πρωτεΐνες αυτές συμβάλλουν στην ταξινόμηση των ροταϊών σε P και G οροτύπους και ταυτόχρονα έχουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη εμβολίων, αποτελώντας στόχους για τα εξουδετερωτικά αντισώματα.

Η εσωτερική στιβάδα περιέχει το μείζον αντιγόνο του ιού, την πρωτεΐνη VP6, με βάση την οποία γίνεται η ταξινόμησή του σε ομάδες A-E (εικόνα 1). Η οροομάδα A είναι υπεύθυνη για την πλειοψηφία της νόσου στον άνθρωπο. Επιδημικές εξάρσεις ΓΡ από οροομάδα B έχουν περιγραφεί στην Κίνα, ενώ η ομάδα C ενοχοποιείται για ασυμπτωματικές λοιμώξεις. Παρά το γεγονός ότι έχουν περιγραφεί τουλάχιστον 15 ορότυποι G και 23 ορότυποι P, ποσοστό 90-95% των στελεχών που απομονώνονται κάθε χρόνο σε παιδιά με νόσο ανήκει στους G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] και σπανιότερα στον G9P[8]. Εμφάνιση, όμως, και νέων οροτύπων έχει παρατηρηθεί παγκόσμια. Διαφορετικά στελέχη του ιού μπορεί να προσβάλλουν και ζώα, όπως βοοειδή και πιθήκους, η μετάδοση, όμως, από ζώο σε άνθρωπο είναι ασυνήθης. Φυσική σύζευξη ζωικών με ανθρώπινα στελέχη έχει παρατηρηθεί σε ανθρώπους και έχει αποτελέσει αντικείμενο έρευνας

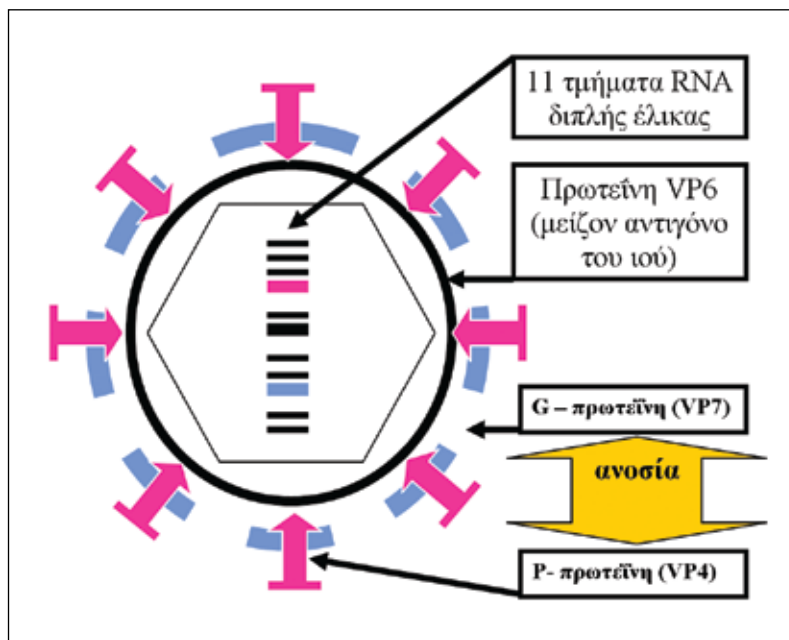
για παρασκευή εμβολίων.

Ο ιός είναι «δημοκρατικός» και προσβάλλει όλα τα παιδιά μέχρι την ηλικία των 5 ετών, ανεξαρτήτως εθνικότητας ή κοινωνικής τάξης, η συχνότητα, όμως και η βαρύτητα της νόσου είναι μεγαλύτερες σε βρέφη 6 έως 24 μηνών, ιδίως σε εκείνα που φοιτούν σε βρεφικούς σταθμούς. Επιπλέον, δεν θα πρέπει να παραβλέπεται η συχνή ενδοκοινοβιακή διασπορά του ροταϊού σε παιδιά που νοσηλεύονται για άλλη αιτία. Η οδός μετάδοσης είναι η κοπρανοστοματική, με άμεση επαφή ή μέσω αντικειμένων, αλλά πιθανόν και από μολυσμένη τροφή ή νερό, καθώς και με σταγονίδια από το αναπνευστικό. Ο ροταϊός είναι ανθεκτικός στα συνήθη μέτρα υγιεινής, όπως το πλύσιμο των χεριών, αλλά και σε αντισηπτικά που έχουν ως βάση τη χλωρεξιδίνη, ενώ αδρανοποιείται μετά από χρήση αλκοολούχων ή χλωριούχων διαλυμάτων. Ο μητρικός θηλασμός δρα προστατευτικά μόνο ως προς τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Ένας πρόσθετος παράγοντας που συμβάλλει στη μεταδοτικότητα, είναι η αποβολή του από τα κόπρανα λίγο πριν και μία εβδομάδα μετά την εκδήλωση της νόσου.

Μετά από επώαση 1-3 ημερών, η νόσος ξεκινά αιφνίδια με εμέτους στους οποίους προστίθενται διαρροϊκές κενώσεις, ενώ 25% των ασθενών μπορεί να εμφανίσει και πυρετό. Τα συμπτώματα διαρκούν συνήθως 3-7 ημέρες, μπορεί να είναι ήπια ή σοβαρά και να οδηγήσουν σε αφυδάτωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και καταπληξία.

Ο μηχανισμός ανοσίας έναντι του ροταϊού δεν είναι απολύτως κατανοητός. Φαίνεται, πάντως, ότι η δημιουργία αντισωμάτων στον ορό και στις εντερικές εκκρίσεις μπορεί να δράσει προστατευτικά, τόσο έναντι του ίδιου, όσο και διασταυρούμενα έναντι άλλων οροτύπων του ιού. Συνήθως μετά την πρώτη λοίμωξη, η ανοσοαπάντηση αφορά στο ίδιο στέλεχος, ενώ σε ακόλουθες λοιμώξεις ακόμα και με τον ίδιο ορότυπο δημιουργείται ευρύτερη, διασταυρούμενη προστασία. Για τούτο και η αρχική λοίμωξη είναι βαρύτερη, ενώ οι επόμενες είναι ηπιότερες ή ασυμπτωματικές.

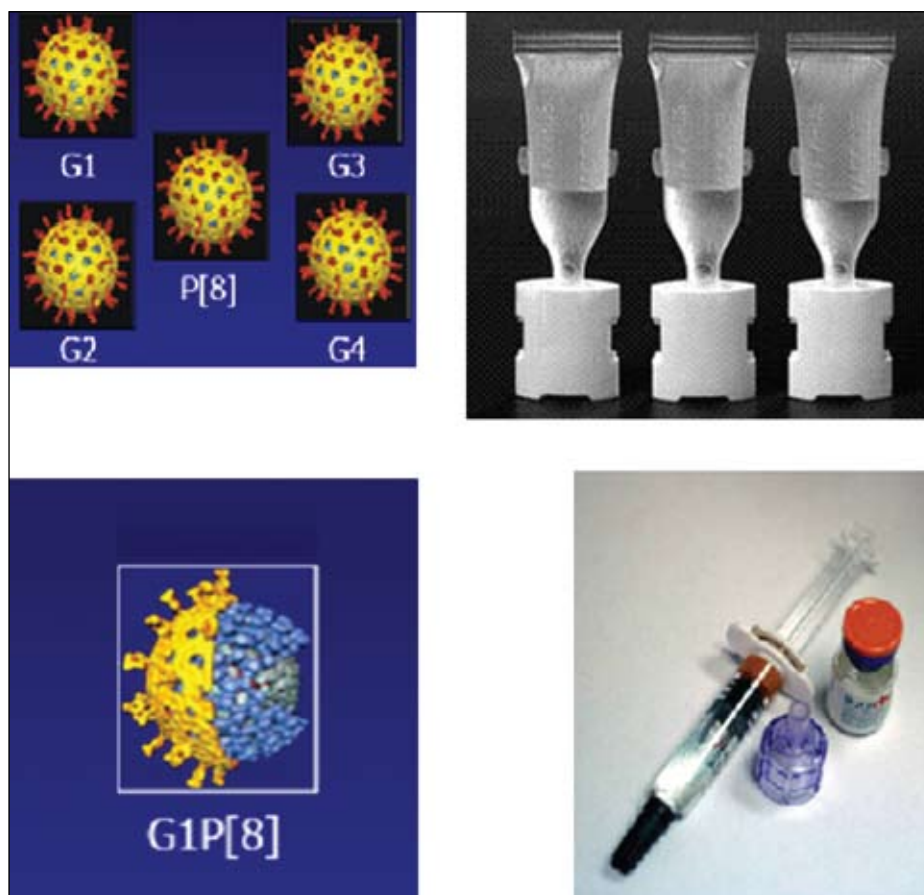
Ο εμβολιασμός έναντι του ροταϊού έχει ως σκοπό την πρόληψη της νοσηρότητας και θνητότητας στις



ΕΙΚΟΝΑ 1. Δομή του ροταϊού.

αναπτυσσόμενες χώρες και της νοσηρότητας και της οικονομικής επιβάρυνσης στις ανεπτυγμένες χώρες. Το πρώτο εμβόλιο, που εφαρμόστηκε το 1998 στις ΗΠΑ, ήταν το τετραδύναμο ανασυνδυασμένο εμβόλιο από ζώντες εξασθενημένους ιούς, Rotashield, που σύντομα, όμως, αποσύρθηκε λόγω της χρονικής συσχέτισης της χορήγησής του με επεισόδια εγκεφαλισμού. Ευτυχώς ακολούθησε η παρασκευή, ο εκτεταμένος έλεγχος με μελέτες φάσεως III και η άδεια κυκλοφορίας το 2006 δύο νέων εμβολίων: του μονοδύναμου Rotarix (GSK) που περιέχει ζώντα εξασθενημένο ανθρώπινο ιό (στέλεχος G1P1A[8]), παρέχει εκτός του G1 και ετεροπροστασία έναντι των οροτύπων G3, G4, G9 και σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία και έναντι του G2P[4] και χορηγείται από το στόμα σε 2 δόσεις και του πενταδύναμου, εξασθενημένου, ετεροσυνδυασμένου βόειου/ανθρώπινου τύπου RotaTeq (Merck) που παρέχει προστασία έναντι των οροτύπων G1-4 και G9 και χορηγείται από το στόμα σε 3 δόσεις (εικόνα 2).

Τα εμβόλια αυτά έχουν δοκιμασθεί σε μεγάλο αριθμό παιδιών, είναι ασφαλή, ανοσογόνα και αποτελεσματικά και μιμούμενα τη φυσική λοίμωξη προλαμβάνουν τα σοβαρά επεισόδια ΓΠ σε ποσοστό 85-98%, χωρίς να συσχετίζονται με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδίως εγκεφαλισμό, όταν χορηγηθούν στις προτεινόμενες ηλικίες. Δεν είναι



ΕΙΚΟΝΑ 2. Εμβόλια έναντι του ροταϊού.

σε θέση να προλάβουν ήπια ή ασυμπτωματική νόσο. Το Rotarix έχει πάρει άδεια κυκλοφορίας σε πολλές Ευρωπαϊκές χώρες, σε χώρες της Λατινικής Αμερικής, την Αυστραλία και μερικές χώρες της Ασίας, ενώ το RotaTeq έχει άδεια κυκλοφορίας στις ΗΠΑ (όπου έχει ενταχθεί και στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών), σε χώρες της Ευρώπης και την Αυστραλία. Άμεση σύγκριση μεταξύ των δύο εμβολίων δεν είναι δυνατή, διότι οι αντίστοιχες μελέτες δεν έγιναν σε ίδιους πληθυσμούς, ούτε χρησιμοποίησαν τα ίδια τελικά κριτήρια αξιολόγησης.

Είναι ευνόητο ότι η διάθεση των παραπάνω εμβολίων στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου το προσδοκώμενο όφελος σε ό,τι αφορά στη νοσηρότητα και θνητότητα είναι το μέγιστο, αποτελεί προτεραιότητα. Σε ό,τι αφορά στην εκτίμηση του οφέλους στις ανεπτυγμένες χώρες, όπου η θνητότητα εξαιτίας ΓΡ είναι χαμηλή και το κόστος του εμβολίου υψηλό, είναι αναγκαία η συλλογή και ανάλυση στοιχείων που αφορούν στην επιδημιολογία της νόσου πριν και μετά την εφαρμογή του εμβολιασμού. Επιπλέον, θα πρέπει να συνυπολο-

γισθούν οι χαμένες εργατοώρες των γονέων, το κόστος της νοσηλείας, των ιατρικών επισκέψεων και της μη ιατρικής φροντίδας (ειδική διατροφή, πάνες, ενυδατικά διαλύματα).

Και τα δύο εμβόλια είναι διαθέσιμα πρόσφατα και στη χώρα μας χωρίς, όμως, ακόμα αποζημίωση από τα ασφαλιστικά ταμεία. Η χορήγησή τους θα πρέπει να είναι ταυτόχρονη με τα άλλα εμβόλια, χωρίς να επηρεάζεται το ισχύον χρονοδιάγραμμα εμβολιασμών. Το δοσολογικό σχήμα, οι ενδείξεις και αντενδείξεις των δύο εμβολίων φαίνονται στους πίνακες 1 και 2.

Εμβόλιο έναντι του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων αποτελεί σημαντικό πρόβλημα υγείας, αφού είναι το συχνότερο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα και το σημαντικότερο αίτιο καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η πλειοψηφία των σεξουαλικά ενεργών ατόμων θα μολυνθεί σε κάποια φάση της ζωής τους χωρίς να

το γνωρίζουν, αφού τα περισσότερα στελέχη του προκαλούν ασυμπτωματική λοίμωξη. Η συχνότητα μόλυνσης είναι μεγαλύτερη σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες 15-25 ετών με πρόσφατη έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας και πολλαπλασιάζεται με κάθε νέο ερωτικό σύντροφο, χωρίς η χρήση προφυλακτικού να προστατεύει απόλυτα.

Περισσότερα από 100 στελέχη του ιού έχουν απομονωθεί και είναι γνωστό ότι 30 από αυτά μπορεί να μολύνουν την πρωκτογεννητική περιοχή. Ανάλογα με τη δυνατότητά τους να προκαλέσουν κακοήγη εξαλλαγή, τα παραπάνω στελέχη διακρίνονται σε υψηλού ή χαμηλού κινδύνου. Οι υψηλού κινδύνου ορότυποι 16 και 18 είναι υπεύθυνοι για το 70% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, ενώ οι χαμηλού κινδύνου 9 και 11 σχετίζονται με την εμφάνιση κονδυλωμάτων. Οι κλινικές εκδηλώσεις της λοίμωξης από HPV ανάλογα με το στέλεχος φαίνονται στον πίνακα 3.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι παρά τη μεγάλη συχνότητα μόλυνσης, ο οργανισμός έχει την ικανότητα να απαλλάσσεται από τον ιό μέσα σε μερικούς μήνες, ανεξάρτητα εάν ανήκει σε στέλεχος υψηλού ή χαμηλού κινδύνου (σχήμα 1). Επιπλέον, υποστροφή εμφανίζουν συχνά και οι ιστολογικές βλάβες, ιδίως εάν ανήκουν στην ομάδα της χαμηλής διαφοροποίησης. Η παραμονή της λοίμωξης, που εκφράζεται με την ενσωμάτωση του DNA του ιού στο χρωμόσωμα του κυττάρου και τον πολλαπλασιασμό του, είναι εκείνη που μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη καρκίνου (εικόνα 3). Η διαδικασία αυτή είναι μακροχρόνια και μπορεί να διαρκέσει δεκαετίες.

Τα τελευταία χρόνια αναπτύχθηκαν εμβόλια

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΕΜΒΟΛΙΟΥ ΕΝΑΝΤΙ ΡΟΤΑΪΟΥ

- Όλα τα βρέφη από την ηλικία των 6-12 εβδομάδων
 - RotaTeq: 2, 4, 6 μηνών (3 δόσεις) - ολοκλήρωση σχήματος σε ηλικία ≤ 32 εβδομάδων
 - Rotarix: 2, 4 μηνών (2 δόσεις) - ολοκλήρωση σχήματος σε ηλικία ≤ 24 εβδομάδων
- Η 1^η δόση δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ηλικία >12 εβδομάδων
- Ελάχιστο μεσοδιάστημα δόσεων 4 εβδομάδες
- Όχι εμβολιασμός "catch-up"
- Μπορεί να συγχωρηγηθεί με άλλα εμβόλια

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

ΔΕΝ ΑΠΟΤΕΛΟΥΝ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ

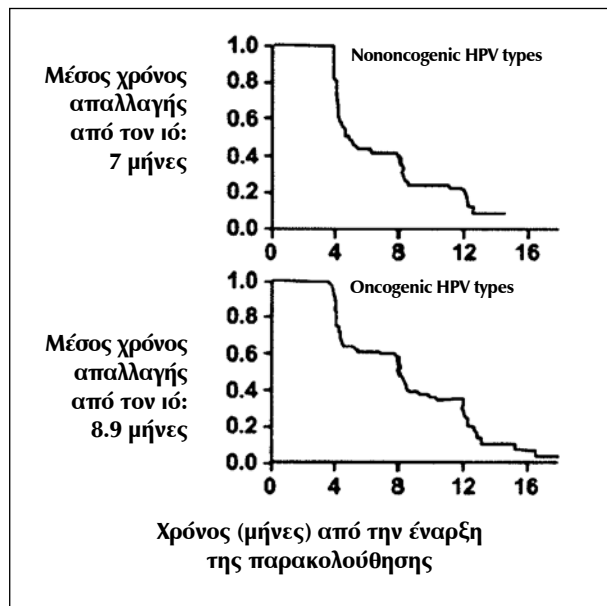
- Ήπιο εμπύρετο νόσημα
- Προηγούμενη γαστρεντερίτιδα από ροταϊό
- Κύηση στο άμεσο περιβάλλον/θηλασμός
- Προωρότητα < 37 εβδομάδων (εφόσον ηλικία 6 εβδομάδων, σταθερή κλινική κατάσταση)
- Άτομο με ανοσοκαταστολή στο περιβάλλον (πλύσιμο χεριών)
- Σε έμετο δεν επαναχορηγείται η δόση
- Σε μετάγγιση αίματος ή προϊόντων-μεσοδιάστημα 42 ημέρες

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: ιστορικό εγκολεασμού, αλλεργική αντίδραση σε προηγούμενη δόση, ανοσοκαταστολή, χρόνια νόσο γαστρεντερικού, οξεία γαστρεντερίτιδα

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ HPV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΥΠΕΥΘΥΝΟ ΣΤΕΛΕΧΟΣ

	Στελέχη HPV	Κλινικές εκδηλώσεις
Υψηλού κινδύνου	16,18, 31,33, 35,39,45,51, 52,56,58, 59,68,73,82	• αλλοιώσεις χαμηλής διαφοροποίησης • υψηλής διαφοροποίησης • καρκίνος τραχήλου • άλλοι πρωκτογεννητικοί καρκίνοι
Χαμηλού κινδύνου	6,11,40,42,43,44,54, 61, 70,72,81,CP6108	• αλλοιώσεις χαμηλής διαφοροποίησης • γεννητικά κονδυλώματα • υποτροπιάζουσα θηλωμάτωση αναπνευστικού



ΣΧΗΜΑ 1. Μέσος χρόνος απαλλαγής από τον HPV ανάλογα με τον τύπο του ιού.

με στόχο κυρίως την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, αλλά και άλλων καρκίνων της πρωκτογεννητικής περιοχής.

Τη στιγμή αυτή έχουν πάρει άδεια κυκλοφορίας δύο τέτοια εμβόλια, το τετραδύναμο έναντι των οροτύπων 6, 11, 16 και 18 του HPV (Gardasil, MSD) και το διδύναμο έναντι των οροτύπων 16 και 18 (Cervarix, GSK). Τα εμβόλια αυτά είναι ασφαλή και δεν είναι ογκογόνα, διότι παρασκευάζονται από ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη, χορηγούνται σε 3 δόσεις (0, 2, 6 μήνες) και παρέχουν προστασία η οποία υπερβαίνει τα 5 χρόνια, ενώ φαίνεται να παρέχουν διασταυρούμενη οροπροστασία έναντι

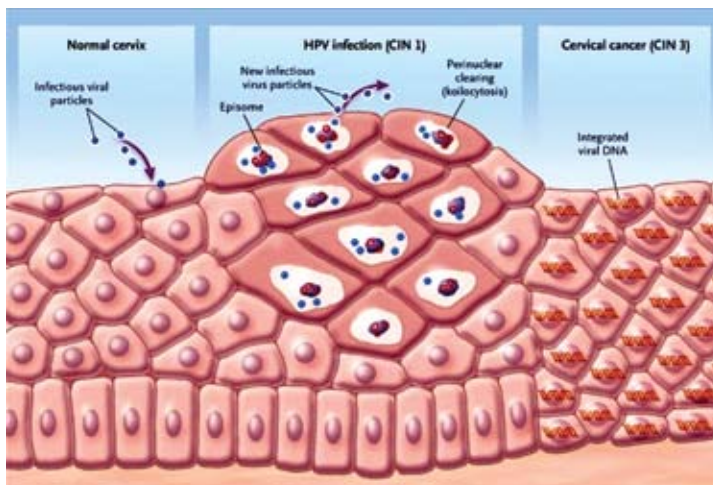
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΕΜΒΟΛΙΩΝ HPV
ΣΤΑ 5 ΧΡΟΝΙΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

- 98% αντισώματα
- Τίτλοι υψηλότεροι μετά τον εμβολιασμό, παρά μετά τη φυσική λοίμωξη
- 97% προστασία από παροδική λοίμωξη
- 96-100% για εμμένουσα λοίμωξη
- 96-100% για καρκινικές αλλοιώσεις
- Διασταυρούμενη οροπροστασία έναντι τύπων 31, 45

και άλλων οροτύπων (πίνακας 4). Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι τοπικές αντιδράσεις. Οι ΗΠΑ έχουν ήδη ενσωματώσει το 4-δύναμο εμβόλιο στο εμβολιαστικό πρόγραμμα γυναικών ηλικίας 9-26 ετών, με έμφαση στις ηλικίες των 11-12 ετών, ενώ παρόμοιες συστάσεις προτείνουν και άλλες χώρες όπως η Αυστραλία, ο Καναδάς, η Γερμανία, η Γαλλία και η Ιταλία. Στη χώρα μας αυτή τη στιγμή διατίθεται το πρώτο, ενώ σύντομα αναμένεται και το δεύτερο εμβόλιο. Η μείωση της οξείας ηπατίτιδας Β, που αποτελεί την κύρια αιτία κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου κατά 75% από το 1990 έως το 2004, μετά την εφαρμογή του εμβολίου δίνει αισιόδοξα μηνύματα σε ό,τι αφορά στις προσδοκίες μας για το εμβόλιο έναντι του HPV.

Θα πρέπει, όμως, να διευκρινιστεί ότι το εμβόλιο είναι αποτελεσματικότερο εφόσον χορηγηθεί πριν την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας, η οποία διαφέρει από άτομο σε άτομο, γι' αυτό και τα μαζικά προγράμματα εμβολιασμού στοχεύουν



ΕΙΚΟΝΑ 3. Η παραμονή της HPV λοίμωξης αποτελεί το πρώτο στάδιο για καρκινογένεση.

Goodman A, et al. *N Engl J Med* 2003; 349:1555-64.

στις νεαρότερες έφηβες. Επίσης, το εμβόλιο παρέχει προστασία μόνο έναντι των συγκεκριμένων οροτύπων και σε καμία περίπτωση δεν υποκαθιστά το τεστ Παπανικολάου, το οποίο θα πρέπει να εξακολουθεί να γίνεται με σκοπό την πρώιμη ανίχνευση των καρκινικών αλλοιώσεων. Όπως είναι κατανοητό, το μέγιστο όφελος από την εφαρμογή του θα καταγραφεί σε δύο τουλάχιστον δεκαετίες.

Η σημασία του εμβολίου και στη χώρα μας, στην οποία προς το παρόν κυκλοφορεί μόνο το Gardasil, υπογραμμίζεται από στοιχεία που δείχνουν ότι παρά το γεγονός ότι κάθε χρόνο ο καρκίνος του τραχήλου είναι υπεύθυνος για 600 περίπου νέες περιπτώσεις, το ποσοστό των γυναικών που υποβάλλονται σε τεστ Παπανικολάου δεν ξεπερνά το 20%.

Ερωτήματα που αναμένεται να απαντηθούν στο μέλλον είναι εάν θα χρειάζεται επαναληπτική δόση του εμβολίου σε δεύτερο χρόνο, η συνεισφορά της χορήγησής του και στα αγόρια, ενώ σημαντική είναι η -παρά το αυξημένο κόστος- εξασφάλιση της εμβολιαστικής κάλυψης όλων των γυναικών, ανεξαρτήτως εθνικότητας και οικονομικής κατάστασης.

ΕΜΒΟΛΙΑ ΣΤΟ ΠΑΙΔΙ ΠΟΥ ΤΑΞΙΔΕΥΕΙ

Β. Σπούλου: Ο αριθμός των παιδιών που ταξιδεύουν σε μακρινούς προορισμούς έχει αυξηθεί εντυπωσιακά τα τελευταία χρόνια. Πάνω από 1.500.000 παιδιά ταξιδεύουν κάθε χρόνο σε αναπτυσσόμενες χώρες και εκτίθενται σε λοιμογόνους παράγοντες που σπανίζουν στις αναπτυγμένες χώρες.

Η προφύλαξη των μικρών ταξιδιωτών από σοβαρές ταξιδιωτικές λοιμώξεις αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για τη διατήρηση της υγείας τους κατά τη διάρκεια του ταξιδιού, αλλά και μετά την επιστροφή τους. Η μεγαλύτερη ευαισθησία των παιδιών σε συγκεκριμένες λοιμώξεις, κυρίως του γαστρεντερικού, επιβάλλει τα μέτρα προφύλαξης να είναι μεγαλύτερα από τους ενήλικες. Απαραίτητη προϋπόθεση για την αποτελεσματική προφύλαξή τους είναι η γνώση της επιδημιολογίας του τόπου προορισμού τους και οι διαθέσιμοι τρόποι πρόληψης με εμβόλια ή/και χορήγηση κατάλληλης χημειοπροφύλαξης.

Οι κίνδυνοι που αντιμετωπίζουν οι μικροί ταξιδιώτες προέρχονται από λοιμογόνους παράγοντες που μεταδίδονται με το μολυσμένο νερό και τα τρόφιμα, από τσιμπήματα εντόμων, από άνθρωπο σε άνθρωπο και από ζώα ή το περιβάλλον (πίνακας 1). Για ορισμένα από τα νοσήματα

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΑΞΙΔΙΩΤΩΝ

• Από μολυσμένα τρόφιμα και νερό

Διάρροια των ταξιδιωτών
Ηπατίτιδα Α
Χολέρα
Τυφοειδής πυρετός
Πολυομυελίτιδα

• Από τσιμπήματα εντόμων

Ελονοσία
Κίτρινος πυρετός
Ιαπωνική εγκεφαλίτιδα
Εγκεφαλίτιδα από κρότωναes
Δάγγειος πυρετός
Νόσος Chagas

• Από ζώα

Τέτανος
Διφθερίτιδα
Λύσσα
Σχιστοσωμίαση

• Από άνθρωπο σε άνθρωπο

Ηπατίτιδα Β
Γρίπη
Ιλαρά
Ερυθρά
Παρωτίτιδα
Ανεμοβλογιά
Μηνιγγίτιδα
Κοκκύτης
Πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις

αυτά έχουν αποκτήσει ενεργητική ανοσία από τα συνιστώμενα αντίστοιχα εμβόλια της βρεφικής και παιδικής ηλικίας. Συχνά, όμως, ανάλογα με τη χώρα προορισμού, απαιτείται η χορήγηση ειδικών «ταξιδιωτικών» εμβολίων για λοιμώξεις που απαντώνται σε συγκεκριμένες περιοχές του κόσμου. Η γνώση των ενδείξεων και του τρόπου χορήγησης των εμβολίων αυτών στα παιδιά είναι απαραίτητη για την ασφάλεια των μικρών ταξιδιωτών.

Τα «ταξιδιωτικά εμβόλια», κάποια από τα οποία διατίθενται μόνο από τα υγειονομικά τμήματα των νομαρχιών, καθώς και ο τρόπος χορήγησής τους φαίνονται στον πίνακα 2.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.
ΕΜΒΟΛΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΠΑΙΔΙ ΠΟΥ ΤΑΞΙΔΕΥΕΙ

ΕΜΒΟΛΙΟ	Ηλικία εμβολιασμού	Εμβολιαστικό σχήμα	Αναμνηστική δόση
Ηπατίτιδας Α	> 2 χρόνια	2 δόσεις im με μεσοδιάστημα 6-18 μήνες	
Τυφοειδούς πυρετού	> 2 χρόνια	1 δόση im	Κάθε 2 χρόνια
Κίτρινου πυρετού	> 9 μήνες	1 δόση sc	Κάθε 10 χρόνια
Μηνιγγίτιδας ACWY	> 2 χρόνια	1 δόση sc	Κάθε χρόνο
Πολυομυελίτιδας	Από τη γέννηση	3 δόσεις με μεσοδιάστημα 2 μηνών*	
Λύσσας	Από τη γέννηση	3 δόσεις im σε 0, 7 και 21 ή 28 ημέρες	
Χολέρας	> 2 χρόνια	1 δόση από το στόμα	Κάθε 6 μήνες
Ιαπωνικής εγκεφαλίτιδας*	> 1 έτος	3 δόσεις sc 0, 7 και 14-30 ημέρες	Κάθε 3 χρόνια
Εγκεφαλίτιδας από κρότωνες (TBE)*		3 δόσεις im σε 0, 1-3 και 9-12 μήνες	Κάθε 3 χρόνια

*Το εμβόλιο δεν διατίθεται στη χώρα μας.

Εμβόλιο ηπατίτιδας Α

Η ηπατίτιδα Α εκτιμάται ότι είναι το πιο συχνό ταξιδιωτικό νόσημα που προλαμβάνεται με τον εμβολιασμό. Ο κίνδυνος ηπατίτιδας Α για παιδιά που ταξιδεύουν σε χώρες υψηλής ενδημικότητας εκτιμάται σε 3-6 περιπτώσεις/1.000 ταξιδιώτες, ανά μήνα διαμονής σε ξενοδοχείο. Ο κίνδυνος εκδήλωσης βαριάς μορφής της νόσου αυξάνει με την ηλικία. Το εμβόλιο περιλαμβάνει αδρανοποιημένο ιό της ηπατίτιδας Α και συστήνεται για όλα τα παιδιά που πρόκειται να ταξιδέψουν από χώρες χαμηλής ενδημικότητας σε αναπτυσσόμενες χώρες υψηλής ενδημικότητας, ιδιαίτερα όταν η διαμονή τους πρόκειται να διαρκέσει περισσότερο από 1 μήνα. Χορηγείται σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά σε ηλικίες κάτω του έτους, αν υπάρχουν μητρικά αντισώματα, είναι πιθανό να έχει μικρότερη αντιγονικότητα.

Μία δόση του εμβολίου παρέχει προστασία για 1 έτος, ενώ μετά τη χορήγηση και 2^{ης} δόσης με μεσοδιάστημα 12 μηνών, η διάρκεια της προστασίας φθάνει τα 20 χρόνια. Ο εμβολιασμός θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από το ταξίδι. Πρόσφατες μελέτες συστήνουν τη χορήγηση του εμβολίου και ως προφύλαξη μετά από έκθεση

σε μολυσμένη τροφή και νερό.

Εμβόλιο κίτρινου πυρετού



Ο κίτρινος πυρετός είναι ενδημικός στις χώρες της Κεντρικής και Νότιας Αμερικής και στην υποσαχάρια Αφρική. Στις χώρες αυτές το εμβόλιο του κίτρινου πυρετού είναι απαραίτητο. Κατά την είσοδο στις χώρες αυτές είναι απαραίτητη η επίδειξη πιστοποιητικού, που βεβαιώνει ότι ο εμβολιασμός έγινε τουλάχιστον 10 ημέρες πριν το ταξίδι. Η διάρκεια του πιστοποιητικού αυτού είναι 10ετής.

Το εμβόλιο κίτρινου πυρετού περιέχει ζώντα εξασθενισμένο ιό. Χορηγείται 1 δόση ενδομυϊκά σε παιδιά μεγαλύτερα των 9 μηνών. Η χορήγηση του εμβολίου σε μικρότερες ηλικίες έδειξε αυξημένη συχνότητα παρενεργειών, κυρίως εγκεφαλίτιδας από το στέλεχος του εμβολίου.

Η εγκεφαλίτιδα που σχετίζεται με το εμβόλιο συνήθως εμφανίζεται 7-21 μέρες μετά τον εμβο-

λιασμό και έχει συνήθως σύντομη και καλοήγη πορεία. Η αιτία της αυξημένης συχνότητας εμφάνισής της σε βρέφη αποδίδεται στον ανεπαρκή αιματοεγκεφαλικό φραγμό κατά τους πρώτους μήνες της ζωής, που επιτρέπει τη διόδο του ιού του εμβολίου στο ΚΝΣ.

Δεν επιτρέπεται συγχορήγηση του εμβολίου με το εμβόλιο κατά της χολέρας, καθώς και το πολυσακχαριδικό εμβόλιο κατά του τύφου. Επανεληπτικός εμβολιασμός συστήνεται μετά από 10 χρόνια.

Εμβόλιο τυφοειδούς πυρετού



Ο κίνδυνος τυφοειδούς πυρετού για τους ταξιδιώτες αυξάνεται όταν παραμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα σε αγροτικές περιοχές, όπου είναι πιθανό να καταναλώσουν τρόφιμα και πόσιμο νερό που έχουν μολυνθεί από σαλμονέλα.

Υπάρχουν 2 εμβόλια του τύφου, το χορηγούμενο από το στόματος που περιέχει εξασθενημένο στέλεχος της *Salmonella typhi* (ορότυπος Ty21a) και το ενέσιμο που περιέχει τον καιψιδικό πολυσακχαρίτη Vi της *Salmonella typhi*. Στην Ελλάδα κυκλοφορεί και διατίθεται από τις κατά τόπους νομαρχίες το ενέσιμο πολυσακχαριδικό σκεύασμα που, όμως, δεν είναι αντιγονικό σε παιδιά μικρότερα των 2 ετών. Προσπάθειες γίνονται για τη μετατροπή του πολυσακχαριδικού αντιγόνου από θυμοανεξάρτητο σε θυμοεξαρτώμενο, προκειμένου να γίνει αντιγονικό και σε μικρότερες ηλικίες. Το εμβόλιο έχει ήπιες παρενέργειες, κυρίως τοπικές, ενώ σπανιότερα προκαλεί πυρετό και γενικευμένη κακουχία. Επανεμβολιασμός συστήνεται μετά την πάροδο 3ετίας.

Μηνιγγιτιδοκοκκικό εμβόλιο έναντι οροτύπων A,C, Y,W135



Σε αντίθεση με το συζευγμένο μηνιγγιτιδοκοκκικό εμβόλιο έναντι του οροτύπου C που συστήνεται

για όλα τα παιδιά, το τετραδύναμο πολυσακχαριδικό σκεύασμα έναντι των ομάδων A, C, Y, W-135 συστήνεται μόνο για παιδιά που θα ταξιδέψουν στις χώρες της Αφρικής που βρίσκονται στη «ζώνη του μηνιγγιτιδοκοκκού», ιδιαίτερα κατά την περίοδο της ξηρασίας (Δεκέμβριος-Ιούνιος), ενώ είναι υποχρεωτικό στη Σαουδική Αραβία κατά τη διάρκεια του προσκυνηματος στη Μέκκα. Στις χώρες αυτές υπάρχουν επιδημίες μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης, κυρίως από ορότυπο A, ενώ έχουν περιγραφεί και επιδημίες από οροτύπους Y και W-135.

Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου έναντι του μηνιγγιτιδοκοκκού της ομάδας A είναι 89% και για τον ορότυπο C είναι > 83%. Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου σε παιδιά <2 ετών είναι πολύ μειωμένη, παρόλα αυτά η χορήγηση του συνιστάται και στην ηλικία αυτή, γιατί μπορεί να παρέχει βραχύχρονη προστασία έναντι του οροτύπου A που αποτελεί το συχνότερο αίτιο επιδημιών στις χώρες αυτές.

Στην ηλικιακή αυτή ομάδα παρατηρείται επίσης ταχύτερη πτώση του τίτλου των αντισωμάτων, με αποτέλεσμα η προστασία να είναι βραχύχρονη. Η χορήγηση του πολυσακχαριδικού σκευάσματος δεν αντενδείκνυται σε παιδιά που έχουν εμβολιασθεί με το συζευγμένο εμβόλιο κατά του μηνιγγιτιδοκοκκού C. Επανεμβολιασμός, αν υπάρχει ανάγκη, συστήνεται μετά την πάροδο 5ετίας.

Εμβόλιο λύσσας



Η λύσσα είναι ενδημική σε αρκετές αναπτυσσόμενες χώρες, γι' αυτό και το εμβόλιο της λύσσας συστήνεται για άτομα που πρόκειται να παραμείνουν για μεγάλα χρονικά διαστήματα στην ύπαιθρο και να έρθουν σε επαφή με άγρια ζώα. Τα παιδιά που πρόκειται να ζήσουν σε αγροτικές περιοχές χωρών που ενδημεί η λύσσα θα πρέπει να εκπαιδεύονται να αποφεύγουν την επαφή με ζώα.

Το εμβόλιο της λύσσας περιέχει αδρανοποιημένο ιό λύσσας, είναι αντιγονικό σε όλες τις ηλικίες και δεν έχει σοβαρές τοπικές και συστηματικές παρενέργειες.

Χορηγείται σε 3 δόσεις με μεσοδιάστημα 7 και 14 ημερών, μεταξύ 1^{ης}-2^{ης} δόσης και 2^{ης} και 3^{ης} δόσης αντίστοιχα. Αναμνηστικός εμβολιασμός γίνεται

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.**ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΓΙΑ ΑΠΟΦΥΓΗ
ΤΑΞΙΔΙΩΤΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ**

Συχνό πλύσιμο χεριών με νερό και σαπούνι!

ΟΧΙ

- γαλακτοκομικά που δεν είναι παστεριωμένα
- μισοψημένο κρέας και άβραστα αυγά
- ωμά θαλασσινά
- αναψυκτικά με παγάκια
- ωμές σαλάτες

Όχι στενή επαφή με ζώα

Προφύλαξη από τον ήλιο

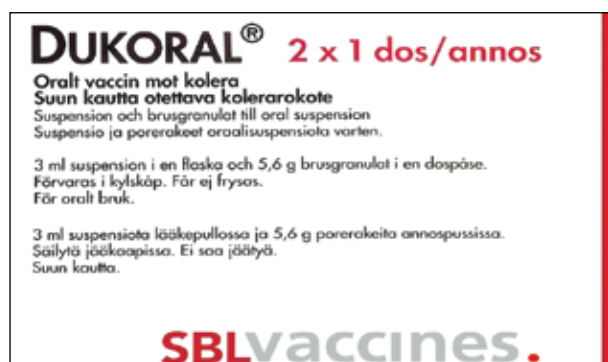
Προσοχή στα τροχαία ατυχήματα

Αποφυγή τσιμπημάτων από κουνούπια

- Ρούχα με μακριά μανίκια και μακριά παντελόνια για αποφυγή τσιμπημάτων
- Κουνουπιέρα
- Εντομοαπωθητικά (DEET- diethylmethytoluamide)

μετά από 1 χρόνο και επανεμβολιασμός, αν είναι απαραίτητο, μετά από 5 χρόνια.

Μπορεί να χορηγηθεί και θεραπευτικά σε άτομα που υπέστησαν δάγκωμα από άγρια ζώα. Στην περίπτωση αυτή, αφού προηγηθεί περιποίηση του τραύματος με καλό πλύσιμο με πολύ νερό και σαπούνι και στη συνέχεια με οινόπνευμα και ιώδιο, θα πρέπει να χορηγούνται 5 δόσεις του εμβολίου, η πρώτη αμέσως μετά την έκθεση και ακολούθως η 2^η, 3^η, 4^η και 5^η δόση κατά την 3^η, 7^η, 14^η και 28^η ημέρα αντίστοιχα.

Εμβόλιο χολέρας

Περιέχει το αδραντοποιημένο στέλεχος του ιού

της χολέρας CVD103-HgR και τοξίνη της χολέρας και παρέχει προστασία έναντι της χολέρας, καθώς και του εντεροτοξινογόνου κολοβακτηριδίου (ETEC). Χορηγείται από του στόματος σε παιδιά 2-6 ετών, σε 3 δόσεις, με μεσοδιάστημα 1-6 εβδομάδες, ενώ σε μεγαλύτερες ηλικίες σε 2 δόσεις. Αναμνηστική δόση για επίτευξη μακροχρόνιας προστασίας χορηγείται στα παιδιά <6 ετών μετά από 6 μήνες, ενώ σε παιδιά > 6 ετών μετά από 2 χρόνια.

Άλλα ταξιδιωτικά εμβόλια

Εμβόλιο πολυομυελίτιδας από του στόματος

Ενδείκνυται για ταξιδιώτες σε χώρες όπου ενδημεί η πολυομυελίτιδα, όπως Αίγυπτος, Αφγανιστάν, Ινδία, Πακιστάν, Νιγηρία και Νίγηρας. Επίσης, είναι υποχρεωτικό για παιδιά <15 ετών που πρόκειται να ταξιδέψουν στη Σαουδική Αραβία.

Για τα βρέφη που δεν έχουν εμβολιασθεί και πρόκειται να ταξιδέψουν σε ενδημικές περιοχές, ο εμβολιασμός κατά της πολυομυελίτιδας θα πρέπει να επιταχύνεται με έναρξη του εμβολιασμού στην ηλικία των 6 εβδομάδων και μεσοδιαστήματα μεταξύ των δόσεων τις 4 εβδομάδες.

Εμβόλιο Ιαπωνικής εγκεφαλίτιδας

Η Ιαπωνική εγκεφαλίτιδα είναι ενδημική στις χώρες της Νοτιοανατολικής Ασίας και ο εμβολιασμός συστήνεται για παιδιά που πρόκειται να παραμείνουν σε ενδημικές περιοχές για μεγάλο χρονικό διάστημα. Το εμβόλιο χορηγείται σε 3 δόσεις υποδόρια. Δεν κυκλοφορεί στη χώρα μας.

Εμβόλιο εγκεφαλίτιδας από κρότωνα

Η νόσος μεταδίδεται από τον κρότωνα που ενδημεί στα δάση της κεντρικής και ανατολικής Ευρώπης. Μπορεί, επίσης, να μεταδοθεί από κατανάλωση μη παστεριωμένων γαλακτοκομικών προϊόντων. Η κλινική εικόνα κυμαίνεται από μηνιγγίτιδα έως μηνιγγοεγκεφαλίτιδα. Το εμβόλιο δεν κυκλοφορεί στη χώρα μας.

Συμπεράσματα

Η γνώση των κινδύνων στους οποίους δυνητικά μπορεί να εκτεθεί ο μικρός ταξιδιώτης είναι χωρίς αμφιβολία ο περισσότερο αποτελεσματικός τρόπος προφύλαξης από τα καλύτερα επιλεγμένα εμβόλια. Οι γονείς θα πρέπει να γνωρίζουν και να εφαρμόζουν ιδιαίτερα σχολαστικά τα γενικά μέτρα πρόληψης των ταξιδιωτικών λοιμώξεων (πίνακας 3), ειδικά σε παιδιά κάτω των 2 ετών, στα οποία

ορισμένα ταξιδιωτικά εμβόλια δεν μπορούν να χορηγηθούν.

Περισσότερες πληροφορίες για ειδικές ομάδες ταξιδιωτών, π.χ. παιδιά με χρόνια προβλήματα υγείας, παιδιά ατόμων που συμμετέχουν σε αποστολές και πρόκειται να ζήσουν για μεγάλο χρονικό διάστημα σε δύσκολες συνθήκες διαβίωσης κ.λπ. παρέχονται στο «Yellow Book» του Κέντρου Ελέγχου Λοιμώξεων της Αμερικής (CDC), καθώς και στο διαδίκτυο. Έγκυρες ηλεκτρονικές πηγές συνεχούς ενημέρωσης για θέματα ταξιδιωτικής ιατρικής υπάρχουν στο διαδίκτυο στις ακόλουθες ελληνικές και διεθνείς ιστοσελίδες:

- www.keelpno.gr
- www.who.int/ith
- www.cdc.gov/travel
- www.cdc.gov/mmwr
- www.travax@scieh.tcom.co.uk

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Δ. ΛΑΖΟΠΟΥΛΟΥ

- CDC. Guidelines for using the QuantiFERON®-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. MMWR 2005; 54(No. RR-15):49-55.
- Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC, Buttery JP. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with Mycobacterium tuberculosis in children. Thorax 2006; 61:616-620.
- Davies PDO, Drobniewski F. The use of interferon-γ-based blood tests for the detection of latent tuberculosis infection. Eur Respir J 2006; 28:1-3.
- Diel R, Ernst M, Döschner G, Visuri-Karbe L, Greinert U, Niemann S, Nienhaus A, Lange C. Avoiding the effect of BCG vaccination in detecting Mycobacterium tuberculosis infection with a blood test. Eur Respir J 2006; 28:16-23.
- Doherty TM, Demissie A, et al. Immune responses to the mycobacterium tuberculosis-specific antigen ESAT6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients. J Clin Microbiol 2002; 40:704-06.
- Friedland IR. The booster effect with repeat tuberculin testing in children and its relationship to BCG vaccination. S Afr Med J 1990 Apr 21; 77(8):387-9.
- Horsburgh CR Jr. Prioritew for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. N Engl J Med 2004; 350:2060-2079.
- Lee JY, Choi HJ, Park IN, Hong SB, Oh YM, Lim CM, Lee SD, Koh Y, Kim WS, Kim DS, Kim WD, Shim TS. Comparison of two commercial interferon-γ as-

says for diagnosing Mycobacterium tuberculosis infection. Eur Respir J 2006; 28:24-30.

Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon-γ assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis 2004; 4:761-75.

A. ΜΙΧΟΣ

Λινεζολίδη

Cuzzolin L, Fanos V. Linezolid: a new antibiotic for newborns and children? J Chemother 2006; 18(6):573-81.

Stevens DL, Dotter B, Madaras-Kelly K. A review of linezolid: the first oxazolidinone antibiotic. Expert Rev Anti Infect Ther 2004; 2(1):51-9.

Tan TQ. Update on the use of linezolid: a pediatric perspective. Pediatr Infect Dis J 2004; 23(10):955-6.

Wilcox MH. Update on linezolid: the first oxazolidinone antibiotic. Expert Opin Pharmacother 2005; 6(13):2315-26.

Νταπτομυκίνη

LaPlante KL, Rybak MJ. Daptomycin - a novel antibiotic against Gram-positive pathogens. Expert Opin Pharmacother 2004; 5(11):2321-31.

Oberholzer CM, Caserta MT. Antimicrobial update: Daptomycin. Pediatr Infect Dis J 2005; 24(10):919-20.

Rybak MJ. The efficacy and safety of daptomycin: first in a new class of antibiotics for Gram-positive bacteria. Clin Microbiol Infect 2006; 12 Suppl 1:24-32.

Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM, Tally FP. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections. J Antimicrob Chemother 2005; 55(3):283-8.

Τιγκεκυκλίνη

Fraiese AP. Tigecycline: the answer to beta-lactam and fluoroquinolone resistance? J Infect 2006; 53(5):293-300.

Nathwani D. Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning. Int J Antimicrob Agents 2005; 25(3):185-92.

Pankey GA, Steele RW. Tigecycline: a single antibiotic for polymicrobial infections. Pediatr Infect Dis J 2007; 26(1):77-8.

Stein GE, Craig WA. Tigecycline: a critical analysis. Clin Infect Dis 2006; 43(4):518-24.

Ι. ΠΑΥΛΟΠΟΥΛΟΥ

Εμβόλιο ροταϊού

Charles MD, Holman RC, Curns AT, Parashar UD, Glass RI, Bresee JS. Hospitalizations associated with rotavirus

- gastroenteritis in the United States, 1993-2002. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:489-493.
- Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet* 2006; 368:323-32.
- Καβαλιώτης Ι, Παπαευαγγέλου Β, Κόκκορη Ε και συν. Επιδημιολογία γαστρεντερίτιδας με ή χωρίς ροταϊό σε παιδιά ηλικίας μέχρι 5 ετών στην Ελλάδα: Μελέτη ROTASCORE. *Παιδιατρική* 2007, 70:268-74.
- Parashar UD, Alexander JP, Glass RI. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006 Aug 11; 55(RR-12):1-13.
- Parashar UD, Hummelman EG, Breese JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:565-72.
- Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354(1):11-22.
- Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:S7- S11.
- Vesikari T, Matson DO, Dennehy PZ, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354:23-33.
- Εμβόλιο HPV**
- Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 9, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006; 118:2135-45.
- Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ, et al. Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. *Pediatr Infect Dis J* 2006; S65-S81.
- Harper DM, Franco EI, Wheeler C, et al. Sustained efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18: follow up from a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9518):1247-55.
- Munoz N, Bosch FX, de Ssanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:518-27.
- Villa LL. Prophylactic HPV vaccines: reducing the burden of HPV-related diseases. *Vaccine* 2006; 24:S23-S28.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 9/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006; 95:1459-66.
- Β. ΣΠΟΥΛΟΥ**
- Centers For Disease Control and Prevention. 1993. Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 42(RR-1):1-15.
- Centers For Disease Control and Prevention. 1994. Typhoid immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 43(RR-14):1-7.
- Centers for Disease Control and Prevention. Health information for international travel, 2003-2004. Atlanta: US Department of Health and Human Services, 2003.
- Cetron MS, Marfin AA, Julian KG, et al. Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Recomm Rep* 2002; 51(RR-17):1-11.
- Dahlgren AL, DeRoo L, Steffen R. Prevention of travel-related infectious diseases: knowledge, practices and attitudes of Swedish travelers. *Scand J Infect Dis* 2006; 38(11-12):1074-80.
- DuPont HL and Ericsson CD. Prevention and treatment of traveler's diarrhea. *N Engl J Med* 1993; 328:1821-1827.
- Mackell S. Travel with infants, children and adolescents. In: Jong EC, McMullin R, eds. *The travel and tropical medicine manual*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 2003; p. 167-85.
- Monath TP. Yellow fever. In: Plotkin SA, Orenstein W, eds. *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999; p. 858-63.
- Preblud SR, Tsai TF, Brink EW, Nahlen BL, and Parsonnet J. International travel and the child younger than two years. I. Recommendations for immunization. *Pediatr Infect Dis J*. 1989; 8:416-425.