

Εμβολιασμοί 2005 – Νέα εμβόλια στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών*

Φ. Κανακούδη-Τσακαλίδου

Καθηγήτρια Παιδιατρικής – Ανοσολογίας
Α΄ Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο»

Περίληψη. Η συνεχής εξέλιξη στην τεχνολογία των εμβολίων που οδηγεί στην παραγωγή νέων ή βελτιωμένης γενιάς σκευασμάτων καθιστά επιτακτική την ανάγκη για συνεχή ενημέρωση των παιδίατρων πάνω στην άριστη χρήση τους, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους. Στο πνεύμα μιας παγκόσμιας εκστρατείας για την υποστήριξη ενιαίων προγραμμάτων εμβολιασμού ως την πιο οικονομική και αποδοτική κοινωνική πολιτική είναι γραμμένο το ανασκοπικό αυτό άρθρο που δίνει κυρίως τα εξής επίμαχα σημεία: 1. Τη σπουδαιότητα της σωστής ενημέρωσης των γονέων αλλά και του κοινού σχετικά με την έγκαιρη έναρξη και ολοκλήρωση των εμβολιασμών στα πρώτα δύο χρόνια της ζωής. 2. Την απομυθοποίηση της κινδυνολογίας που προβάλλεται από τον τύπο για τη σχέση των εμβολιασμών με την εκδήλωση διαφόρων νοσημάτων. 3. Την αναγκαιότητα υιοθέτησης ενιαίας πολιτικής ως προς το πρόγραμμα των εμβολιασμών που προτείνει η κάθε χώρα. Αναλύεται το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών για τη χώρα μας όπως το έχει προτείνει η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών και δίνονται πινακοποιημένες οι κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με το χρονοδιάγραμμα εμβολιασμών για τα παιδιά ηλικίας μέχρι και 18 ετών που δεν εμβολιάστηκαν στην συνιστώμενη από το Εθνικό Πρόγραμμα ηλικία. Τέλος, το άρθρο αναφέρεται διεξοδικά στα μέχρι τώρα Ελληνικά και διεθνή δεδομένα σχετικά με την ευρεία εφαρμογή, την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των 3 νέων εμβολίων που προτάθηκε να ενταχθούν στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών: των συζευγμένων εμβολίων κατά του μηνιγγιτιδοκόκκου C και του πνευμονιοκόκκου καθώς και του εμβολίου κατά της ανεμευλογιάς.

Λέξεις-κλειδιά: εμβόλια, εμβολιασμοί, εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών, εμβόλιο μηνιγγιτιδοκόκκου C, εμβόλιο πνευμονιοκόκκου, εμβόλιο ανεμευλογιάς.

Kanakoudi-Tsakalidou F. Vaccines and vaccinations 2005 – New vaccines in the National Immunization Programme. 1st Department of Pediatrics, Medical Faculty, Aristotle University of Thessaloniki, Hippokration Hospital, Thessaloniki, Greece. *Paediatr N Gr* 2005, 17: 213 - 230.

The continuous development in vaccine technology resulting in the launching of new or improved vaccine products oblige paediatricians to keep their knowledge updated about the optimal use, safety and effectiveness of these specific vaccines. This review article has been written in the sense of a world-wide effort to support universal programs of immunization as the most cost-effective policy of social Health. It is mainly focused in the following issues: 1. The importance of proper information of the parents and the society about the significance of early initiation and completion of the recommended immunization schedule within the first two years of life. 2. The enlightening of the claim about the risk of expression of several autoimmune

* Το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών εγκρίθηκε από το Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης πριν από την τελική εκτύπωση αυτού του άρθρου, τον Οκτώβριο του 2005.

and other diseases after vaccination. 3. The necessity of a global immunization programme adoption by all countries. The National Immunization Programme as proposed by the Greek National Committee to the Ministry of Health is analysed as well as the recommended time – schedule of immunizing children who lapsed immunization during infancy up to the 18th year of age. Finally, the article refers to the Greek and International epidemiological data regarding the wide application, safety and effectiveness of the 3 new vaccines which have been implemented in the National Vaccination Programme, namely the meningococcal C, the 7 valent pneumococcal and the varicella vaccine.

Key words: Vaccines, vaccinations, national immunization programme, recommended immunization schedule, meningococcal C vaccine, 7valent pneumococcal vaccine, varicella vaccine.

«Physicians must regularly update their knowledge about specific vaccines, including information about their optimal use, safety and effectiveness».

«Οι γιατροί πρέπει να ανανεώνουν τακτικά τις γνώσεις τους για τα διάφορα ειδικά εμβόλια που κυκλοφορούν και συγχρόνως να ενημερώνονται για την άριστη χρήση τους, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους».

Red Book, 2003, 26th edition¹

Ως παιδίατροι αυτής της χώρας, που συντελούμε στην εξασφάλιση ποσοστού $\geq 50\%$ της εμβολιαστικής κάλυψης των παιδιών της, είναι επιτακτική ανάγκη να σεβόμαστε και να ακολουθούμε τις οδηγίες αυτές. Και νομίζω ότι το κάνουμε. Και μάλιστα με πολύ ενθουσιασμό και αμείωτο ενδιαφέρον. Διότι έχει γίνει ευρέως αποδεκτό ότι τα εμβόλια και οι εμβολιασμοί που εξαφάνισαν ή σχεδόν εξαφάνισαν ορισμένα πολύ σοβαρά μεταδοτικά νοσήματα (ευλογιά, διφθερίτιδα, πολιομυελίτιδα) αποτελούν ένα από τα δέκα εξαιρετικά μεγάλα επιτεύγματα του 20ού αιώνα στον τομέα της δημόσιας Υγείας².

Στην επιτυχία αυτή συνέβαλαν πολλοί παράγοντες. Ο πιο σημαντικός ήταν η πρόοδος στην τεχνολογία, που οδήγησε στην παραγωγή νέων ή «βελτιωμένης γενιάς» εμβολίων με χαμηλή αντιδραστικότητα και υψηλό επίπεδο ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Το ακυτταρικό εμβόλιο κατά του κοκκύτη, το νεκρό ενισχυμένο εμβόλιο κατά της πολιομυελίτιδας, το ανασυνδυασμένο εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Β, τα συζευγμένα εμβόλια κατά του αιμοφίλου β, του μηνιγγιτιδοκόκκου και του στρεπτοκόκκου της πνευμονίας (πνευμονιοκόκκου), τα πολυδύναμα / συνδυασμένα εμβόλια καθώς και τα εμβόλια κατά της ανεμευλογιάς, της ηπατίτιδας Α, και τα τμηματικά εμβόλια κατά της γρίπης αποτελούν τα πιο αντιπροσωπευτικά παραδείγματα της προηγμένης αυτής τεχνολογίας.

Παράλληλα, η συνεχής ενημέρωση των παιδίατρων στις εξελίξεις των εμβολίων και στη σημασία του μαζικού εμβολιασμού για την εξάλειψη των μεταδοτικών νοσημάτων, όπως επίσης και η ευαισθητοποίηση των γονέων με τη σωστή ενημέρωση κυρίως από τους παιδίατρος, αύξησε την προσέλευση για εμβολιασμό και ελάττωσε το ποσοστό διαφυγής.

Ωστόσο, οι επιτυχίες αυτές δεν έφθασαν ακόμη στον προσδοκώμενο στόχο, που έχει θέσει η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) και που είναι η εξάλειψη όλων των νοσημάτων για τα οποία υπάρχουν εμβόλια. Πολλά από τα νοσήματα αυτά εξακολουθούν να εμφανίζονται^{3,4}.

Ποιοί είναι οι λόγοι που δεν πετύχαμε ακόμη το στόχο της WHO;

Σύμφωνα με τις διεθνείς εκτιμήσεις^{3,5}, αυτό οφείλεται σε διάφορους παράγοντες που οδηγούν τελικά στη διαφυγή εμβολιασμού: από τους πιο απλούς, όπως οι αναβολές στον εμβολιασμό για ποικίλες αιτίες (είτε εκ μέρους του παιδιού είτε εκ μέρους των γονέων), και στη συνέχεια διαφυγή του εμβολιασμού από αμέλεια, μέχρι τους πιο σοβαρούς, όπως είναι: 1. Η άγνοια των γονέων για τη σημασία που έχει το να ακολουθήσουν ένα ολοκληρωμένο πρόγραμμα εμβολιασμών στο παιδί τους. 2. Η λανθασμένη ενημέρωση των γονέων για τη σπουδαιότητα των εμβολιασμών και ακόμη χειρότερα, η υιοθέτηση εκ μέρους τους (μερικές φορές και εκ μέρους των επαγγελματιών υγείας) μιας αντιεμβολιαστικής τακτικής που καλλιεργείται κατά καιρούς με διάφορα δημοσιεύματα κινδυνολογίας στον ιατρικό ή στον ημερήσιο τύπο τα οποία κατά κανόνα περιλαμβάνουν υπερβολές και ανακρίβειες. 3. Η έλλειψη ενιαίας πολιτικής ως προς το πρόγραμμα των εμβολιασμών που προτείνει η κάθε χώρα.

Σχετικά με την αντιεμβολιαστική τακτική που προβάλλεται από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης επισημαίνω μερικές ανακρίβειες σ' ένα δημοσίευ-

μα που εμφανίστηκε στον ημερήσιο τύπο, πριν από μερικούς μήνες (τέλος του 2004), με τίτλο «ερωτηματικά για τα εμβόλια».

Το δημοσίευμα αρχίζει ως εξής: «Η χρησιμότητα των εμβολίων δεν έχει αμφισβητηθεί ακόμη από τη μεγάλη πλειοψηφία των πολιτών, όμως κριτική έχει αρχίσει να ασκείται ήδη εδώ και καιρό, ενώ πληθαίνουν οι ενδείξεις για μακροπρόθεσμα δυσμενείς συνέπειες».

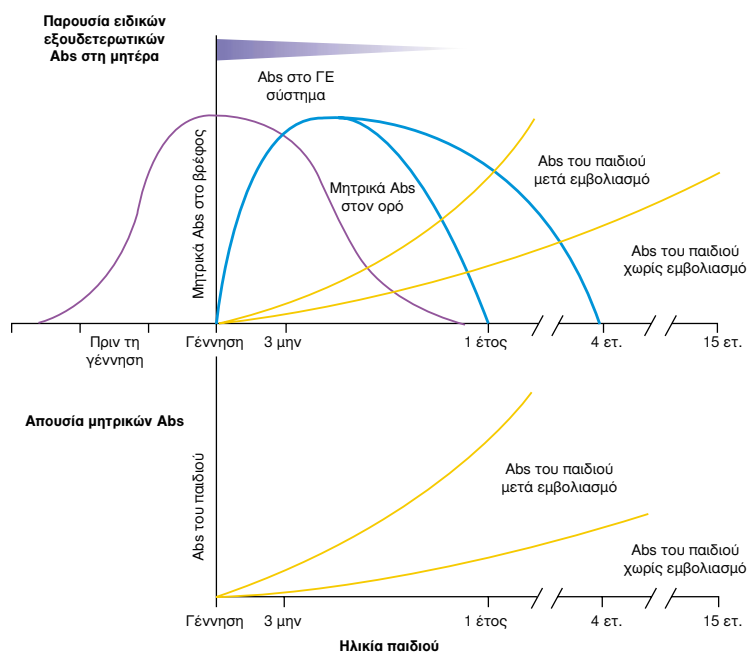
Η απάντηση είναι ότι οι πολίτες ασφαλώς δεν είναι αρμόδιοι να «αμφισβητήσουν τη χρησιμότητα ή μη των εμβολίων» και πολύ περισσότερο «να ασκήσουν κριτική» και να αξιολογήσουν «ενδείξεις για μακροπρόθεσμα δυσμενείς συνέπειες». Οι εθνικοί και παγκόσμιοι επιστημονικοί φορείς που είναι υπεύθυνοι για τη Δημόσια Υγεία είναι το αρμόδιο όργανο για τον σκοπό αυτόν.

Παρακάτω λέει το δημοσίευμα:

«Τα εμβόλια χορηγούνται πολύ ενωρίς στη ζωή των ανθρώπων και προκαλούν ανοσοκαταστολή σ' έναν αριθμό περιπτώσεων. Ένας αριθμός αυτοανόσων νόσων, όπως ο ερυθριματώδης λύκος, η σκλήρυνση κατά πλάκας, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, αλλεργίες κ.ά. είναι πιθανό να προκαλούνται από εμβολιασμούς».

Η απάντηση είναι ότι τα εμβόλια δεν προκαλούν ανοσοκαταστολή, αλλά αντίθετα επάγουν α-

νοσιακή απάντηση οφέλιμη για τον οργανισμό αφού προκαλούν την παραγωγή εξουδετερικών αντισωμάτων κατά του λοιμογόνου παράγοντα για τον οποίο έχει παρασκευασθεί το εμβόλιο και επομένως, τον προστατεύουν από μελλοντική νόσηση^{4,6}. Τα εμβόλια επιβάλλεται να γίνονται νωρίς στη ζωή των ανθρώπων ακριβώς για την προστατευτική ανοσία που μας παρέχουν⁶. Όπως είναι γνωστό, από τον 3^ο μέχρι τον 9^ο-12^ο μήνα της ζωής το επίπεδο των ειδικών αντισωμάτων κατά διαφόρων λοιμογόνων παραγόντων που ανιχνεύονται στον ορό του βρέφους είναι κυρίως μητρικής προέλευσης γιατί η ενδογενής παραγωγή τους καθυστερεί και δεν είναι επαρκής (δεν ανιχνεύονται σε προστατευτικό τίτλο). Αν, για οποιονδήποτε λόγο, αυτά τα ειδικά αντισώματα απουσιάζουν ή είναι πολύ χαμηλού τίτλου στη μητέρα, η διαπλακουντική μεταφορά προστατευτικής ανοσίας στο βρέφος είναι ανεπαρκής και αυτό μένει ακάλυπτο κατά τους πρώτους μήνες της ζωής του (μέχρις ότου συναντήσει το ανοσιακό του σύστημα τα φυσικά αντιγόνα και παράγει δικά του ειδικά αντισώματα). Αυτό το κενό προστατευτικής ανοσίας καλύπτεται με τα εμβόλια. Με την έναρξη των εμβολιασμών από το τέλος του 2^{ου} μήνα της ζωής εξασφαλίζεται υψηλό επίπεδο ειδικών εξουδετερωτικών αντισωμάτων, πολύ νωρίς στη ζωή του βρέφους (Εικ. 1). Το γε-

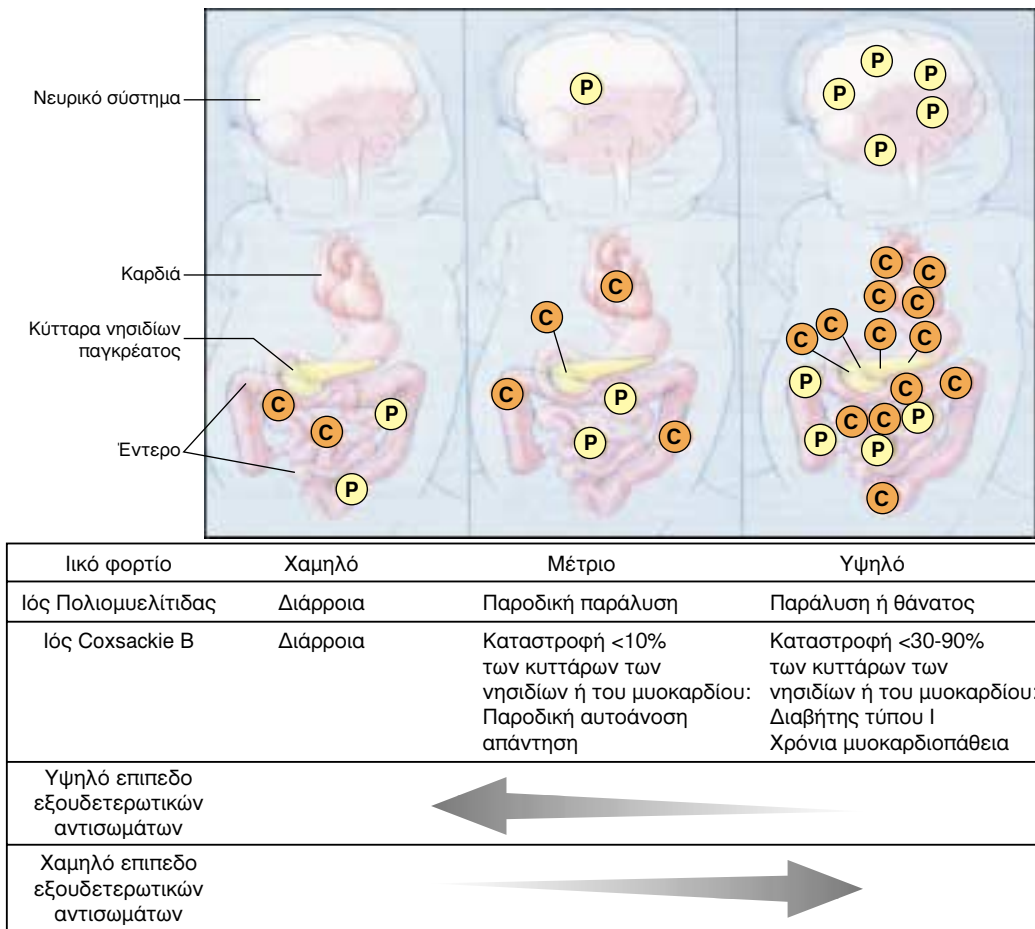


Εικ. 1. Επίπεδο προστατευτικής ανοσίας (ειδικά αντισώματα κατά διαφόρων λοιμογόνων παραγόντων) στους πρώτους μήνες της ζωής. Επάνω: Όταν υπάρχουν τέτοια αντισώματα σε υψηλό τίτλο στον ορό και στο γάλα της μητέρας. Κάτω: Όταν απουσιάζουν τα μητρικά αντισώματα και η προστατευτική ανοσία εξασφαλίζεται με τους εμβολιασμούς. Abs=αντισώματα, ΓΕ=Γαστρεντερικό σύστημα. (Από Zinkernagel RM, 2001).

γονός αυτό είναι πολύ σημαντικό για την προστασία του από βαριές συστηματικές λοιμώξεις από κυτταροπαθογόνους ιούς οι οποίοι μπορεί να καταστούν θανατηφόροι ή να προκαλέσουν σοβαρή βλάβη οργάνων, άμεσα (π.χ. ιός πολιομυελίτιδας) ή έμμεσα με αυτοανοσία ή άλλους ανοσοπαθογενετικούς μηχανισμούς (π.χ. ιοί Coxsackie). Στην εικόνα 2 φαίνεται η επίδραση του ιικού φορτίου, του χρόνου λοίμωξης και του επιπέδου των ειδικών αντισωμάτων στη βαρύτητα της κλινικής έκφρασης και στην έκβαση μιας λοίμωξης από ιούς πολιομυελίτιδας και Coxsackie: Όταν το ιικό φορτίο είναι χαμηλό και το επίπεδο των εξουδετερωτικών αντισωμάτων (μητρικής ή εμβολιαστικής προέλευσης) υψηλό, η κλινική εικόνα είναι ήπια και η έκβαση είναι ίαση. Όταν το ιικό φορτίο είναι μέτριο και το επίπεδο των αντισωμάτων ακόμη προστατευτικό, η κλινική εικόνα είναι σοβαρότερη αλλά η τελική έκβαση καλή. Τέλος, όταν το ιικό φορτίο είναι υψηλό και το επίπεδο των αντισωμάτων

χαμηλό, η κλινική εικόνα είναι βαριά και η έκβαση είναι κακή (θάνατος ή καταστροφή οργάνων με εγκατάσταση χρόνιου νοσήματος)⁶.

Ως προς τα διάφορα νοσήματα που «είναι πιθανό να προκαλούνται από εμβόλια» όπως αναφέρεται το δημοσίευμα, είναι γεγονός ότι κατά καιρούς εμφανίζονται όχι μόνο στον ημερήσιο αλλά και στον διεθνή ιατρικό τύπο παρόμοια δημοσιεύματα που συσχετίζουν τα εμβόλια με την εμφάνιση άσθματος, ειδικής αλλεργίας, αυτισμού, συνδρόμου αιφνίδιου βρεφικού θανάτου, πολλαπλής σκλήρυνσης, σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, κ.ά. αυτοανώσων κυρίως νοσημάτων⁴⁻⁷. Ωστόσο, επισταμένες και αξιόπιστες επιστημονικές μελέτες καθώς και μετααναλύσεις των προαναφερθεισών μελετών έδειξαν ότι δεν υπάρχει επιστημονική τεκμηρίωση ή έστω κλινική ένδειξη για το ότι η χορήγηση οποιουδήποτε εμβολίου προκαλεί την εμφάνιση κάποιου από τα προαναφερθέντα νοσήματα^{4,5,7}. Ειδικότερα, για τη σχέση



Εικ. 2. Επίδραση του ιικού φορτίου, του χρόνου λοίμωξης και του επιπέδου των ειδικών εξουδετερωτικών αντισωμάτων στην έκβαση μια λοίμωξης με ιούς πολιομυελίτιδας (P) ή Coxsackie (C) σε βρέφη ηλικίας 3-8 μηνών. (Από Zinkernagel RM, 2001).

των εμβολιασμών (με ιογενή κυρίως εμβόλια) με την εμφάνιση αυτοανόσων καταστάσεων (πρώτη εκδήλωση ή υποτροπή αυτοανόσου νοσήματος) έχουν γίνει επισταμένες μελέτες όλων των σχετικών περιπτώσεων που έχουν δημοσιευθεί^{4,5,7}. Οι μελέτες αυτές οδηγούν στα εξής συμπεράσματα: ελάχιστες και μεμονωμένες περιπτώσεις ατόμων μπορεί να εμφανίσουν συγκεκριμένες αυτοάνοσες καταστάσεις (κυρίως αρθροπάθεια, αγγειίτιδα, νευρολογικές εκδηλώσεις και θρομβοπενία) μετά από εμβολιασμό με κάποια από τα ιογενή εμβόλια (κυρίως με το κατά της ΗΒ, το MMR, το OPV). Οι πιο σοβαρές από τις καταστάσεις αυτές είναι οι εκδηλώσεις από το κεντρικό ή περιφερικό νευρικό σύστημα. *Ωστόσο, οι περιπτώσεις αυτές στο σύνολο των εμβολιαζομένων είναι εξαιρετικά σπάνιες αφού στο 99,99% των περιπτώσεων τα εμβόλια έχουν αποδειχθεί ασφαλή και αποτελεσματικά*^{4,5,7}.

Τέλος σχετικά με την **έλλειψη ενιαίας πολιτικής** ως προς το πρόγραμμα των απαραίτητων εμβολιασμών που προτείνει η κάθε χώρα, (Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών) επισημαίνεται ότι είναι ένας από τους σημαντικότερους ή ίσως ο σημαντικότερος παράγοντας για την αποτυχία του προαναφερθέντος στόχου της WHO. Αυτό αποτελεί διεθνές φαινόμενο. Στον Καναδά για παράδειγμα, (μία από τις αναπτυγμένες χώρες του κόσμου), ενώ οι εθνικές οδηγίες προτείνουν να περιληφθούν στους εμβολιασμούς ρουτίνας τα εμβόλια κατά του ιού της ανεμευλογιάς, του πνευμονιόκοκκου και του μηνιγγιτιδόκοκκου C, μόνο λίγες επαρχίες της χώρας έχουν υιοθετήσει την πολιτική αυτή. Στις υπόλοιπες, τα νοσήματα από τους προαναφερθέντες λοιμογόνους παράγοντες εξακολουθούν να είναι συχνά⁸.

Οι λόγοι γι' αυτή την «ποικιλία πολιτικής» (patchwork of policies) μεταξύ των χωρών ή και μεταξύ των επαρχιών / διαμερισμάτων της ίδιας χώρας, είναι *κυρίως οικονομικοί*⁸. Το γεγονός όμως αυτό, έχει σοβαρές επιπτώσεις στη δημόσια υγεία και σε τελική ανάλυση έχει υψηλότερο οικονομικό (και όχι μόνο) κόστος. Όλες οι μελέτες από διάφορες χώρες, που αναφέρονται «στο κόστος-όφελος», καταλήγουν σ' αυτό το συμπέρασμα και τονίζουν την ανάγκη να υπάρχει μια ενιαία πολιτική για το πρόγραμμα των απαραίτητων εμβολιασμών, βασισμένη στη σφαιρική εκτίμηση της προσφοράς των νέων εμβολίων και όχι στο κόστος της προμήθειάς τους⁸. Έτσι, η γενική τάση σήμερα είναι η υποστήριξη παγκόσμιων προγραμματιών εμβολιασμού ως την πιο οικονομική και αποδοτική κοινωνική πολιτι-

κή^{8,9}. Για την ενίσχυση της τάσης αυτής γίνεται σήμερα μια παγκόσμια εκστρατεία με κύριους στόχους: 1. να ενημερώσει το κοινό για την προστασία που προσφέρουν τα εμβόλια και την εξασφάλιση καλής υγείας και καλής ποιότητας ζωής στα παιδιά όλου του κόσμου. 2. Να απομυθοποιήσει ορισμένες λανθασμένες αντιλήψεις σχετικά με τους εμβολιασμούς που υιοθετούνται δυστυχώς από πολλούς, ενώ δεν έχουν επιστημονική τεκμηρίωση. 3. Να πείσει τους αρμόδιους φορείς που διαχειρίζονται τα οικονομικά των χωρών, ότι τα στοιχεία που προκύπτουν από τη σύγκριση των προγραμματιών εμβολιασμού με τις άλλες παρεμβάσεις στον τομέα της υγείας (νοσηλεία, εξετάσεις, φάρμακα, απώλεια εργάσιμου χρόνου κ.ά) δείχνουν ότι τα εμβόλια αποτελούν μία από τις καλύτερες επενδύσεις για την υγεία του κοινωνικού συνόλου^{2,3,5,8,9}.

Ηλικία έναρξης εμβολιασμών – Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών

Οι εμβολιασμοί αρχίζουν από το τέλος του 2^{ου} μήνα της ζωής, όταν αρχίζει να πέφτει ο τίτλος των μητρικών αντισωμάτων που απέκτησε το βρέφος κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής. Η ηλικία έναρξης του εμβολιασμού με το αντίστοιχο εμβόλιο καθορίζεται με βάση τη διάρκεια ζωής των μητρικών αντισωμάτων. Έτσι, π.χ. για τη διφθερίτιδα, τον τέτανο, τον κοκκύτη και την πολιομυελίτιδα (βραχύβια αντισώματα), η ηλικία έναρξης είναι συνήθως το τέλος του 2^{ου} μήνα ζωής, ενώ για την ιλαρά, παρωτίτιδα, ερυθρά και ανεμευλογιά (μακρόβια αντισώματα), ο 12^{ος}-15^{ος} μήνας της ζωής. Άλλα εμβόλια για τα οποία το βρέφος είναι γνωστό ότι δεν έχει πάρει αντισώματα από τη μητέρα του μπορεί ν' αρχίσουν από τη νεογνική ηλικία (π.χ. κατά της ηπατίτιδας Β και κατά της φυματίωσης).

Γενικά, η έναρξη των εμβολιασμών μπορεί να γίνει σ' οποιαδήποτε ηλικία και με οποιοδήποτε μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων (εφόσον τηρείται το ελάχιστο μεσοδιάστημα των 4 εβδομάδων), είτε του βασικού εμβολιασμού είτε των επαναληπτικών δόσεων. Για τους λόγους που αναφέρθηκαν λεπτομερώς, το βρέφος πρέπει να αποκτήσει ανοσία κατά των διαφόρων λοιμογόνων παραγόντων όσο το δυνατό νωρίτερα και να τη διατηρήσει μακροπρόθεσμα. Για τον σκοπό αυτόν οι εμβολιασμοί πρέπει ν' αρχίσουν όσο το δυνατό πιο γρήγορα στη ζωή του και το μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων του βασικού εμβολιασμού να είναι το μικρότερο επιτρεπτό (6 - 8 εβδομάδες για τις 2 πρώ-

τες δόσεις και συνήθως 6 μήνες για την 3^η δόση για τα εμβόλια των οποίων ο βασικός εμβολιασμός συμπληρώνεται με 3 δόσεις, ή 6-8 εβδομάδες για τις 3 πρώτες δόσεις και 12-18 μήνες για την 4^η δόση για τα εμβόλια των οποίων ο βασικός εμβολιασμός συμπληρώνεται με 4 δόσεις). Το ίδιο ισχύει και για τις επαναληπτικές δόσεις (5-10 χρόνια).

Για να υπάρξει μια ενιαία πολιτική εμβολιασμών σε μια χώρα ορίζεται ένα χρονοδιάγραμμα εμβολιασμών που προγραμματίζεται από τη χώρα σύμφωνα με τις τρέχουσες επιδημιολογικές της συνθήκες και τις διεθνείς οδηγίες (Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών). Εάν οι συνθήκες αυτές αλλάξουν, τροποποιείται η χρονολογική σειρά ή η ηλικία έναρξης ή και το όλο πρόγραμμα των εμβολιασμών (κατάργηση ορισμένων εμβολίων όπως έγινε π.χ. με το δαμαλισμό, προσθήκη νέων π.χ. κατά του αιμοφίλου κ.ο.κ.). Γι' αυτό, επιβάλλεται η συνεχής ενημέρωση των γιατρών στο εκάστοτε Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών ώστε να το εφαρμόζουν σωστά και να συμβάλλουν στην πρόληψη όχι μόνο των γνωστών αλλά και των νέων νοσημάτων που εμφανίζονται στο προσκήνιο.

Το Πρόγραμμα Εμβολιασμών για τη χώρα μας προτείνεται από την Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών στο Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης και το Υπουργείο το εγκρίνει ή το τροποποιεί.

Το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών πρέπει να αναθεωρείται κάθε 1-2 χρόνια ώστε να προσαρμόζεται στις τρέχουσες επιδημιολογικές συνθήκες και στα κυκλοφορούντα σκευάσματα εμβολίων.

Όλα τα παιδιά πρέπει να επισκέπτονται το γιατρό τους στην ηλικία των 11-12 ετών (τέλος δημοτικού, έναρξη φοίτησης στο γυμνάσιο), ώστε να γίνεται έλεγχος της εμβολιαστικής τους κάλυψης και καταγραφή της στην ειδική σελίδα του ατομικού βιβλιαρίου υγείας.

Κάθε σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια μετά τον εμβολιασμό που επισημαίνει ο κλινικός γιατρός, πρέπει να αναφέρεται στον ΕΟΦ (να συμπληρώνεται η κίτρινη κάρτα).

Το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών, όπως έχει εγκριθεί από τον Υπουργό Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης συνοψίζεται στην εικόνα 3.

Επεξηγήσεις στην εικόνα 3

1. **HepB** = Νεκρό ανασυνδυασμένο εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Β. Η 1^η δόση του **HepB** χορηγείται αμέσως μετά τη γέννηση *μόνον όταν η μητέρα*

είναι φορέας του επιφανειακού αντιγόνου (HBsAg), ή όταν είναι άγνωστο αν η μητέρα είναι φορέας ή όχι. Στην περίπτωση αυτή αναγκαστικά η 1^η δόση του HepB χορηγείται ως μονοδύναμο εμβόλιο.

2. Επίσης, στην περίπτωση που η 1^η δόση χορηγείται αμέσως μετά τη γέννηση, ο βασικός εμβολιασμός περιλαμβάνει συνολικά 4 δόσεις αντί 3 δόσεις (η 2^η στο τέλος του 1ου μήνα και η 3^η στο τέλος του 2ου μήνα). Το ελάχιστο μεσοδιάστημα μεταξύ 1^{ης} και 2^{ης} καθώς και 2^{ης} και 3^{ης} δόσης είναι 4 εβδομάδες. Το ελάχιστο μεσοδιάστημα μεταξύ 3^{ης} και τελευταίας δόσης του βασικού εμβολιασμού είναι 8 εβδομάδες και δεν χορηγείται νωρίτερα από την ηλικία των 24 εβδομάδων (6 μηνών).

ΠΡΟΣΟΧΗ! Εάν για τη 2^η και τις επόμενες δόσεις χρησιμοποιηθεί συνδυασμένο εμβόλιο, ο γιατρός πρέπει να γνωρίζει ότι τα συνδυασμένα εμβόλια δεν χορηγούνται πριν από την 6^η εβδομάδα της ζωής. Επομένως το ελάχιστο μεσοδιάστημα από την 1^η δόση είναι 6 εβδομάδες αντί 1 μήνας.

Παράλληλα με την 1^η δόση του εμβολίου, σ' όλα τα νεογνά μητέρων φορέων του επιφανειακού αντιγόνου και μέσα στις πρώτες 12 ώρες μετά τη γέννηση, χορηγούνται 0,5ml υπεράνοσης ανοσοσφαιρίνης για ηπατίτιδα Β. Η ένεση γίνεται σε διαφορετικό μέρος απ' αυτό που έγινε (ή θα γίνει) το εμβόλιο. Όλα τα παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες φορείς και πήραν το εμβόλιο και την υπεράνοση ανοσοσφαιρίνη πρέπει να ελέγχονται για επιφανειακό αντιγόνο (HBsAg) και αντισώματα (αντι-HBs) στην ηλικία των 9 έως 15 μηνών.

Όταν η μητέρα είναι άγνωστο αν είναι ή όχι φορέας του επιφανειακού αντιγόνου κατά τον τοκετό και στη συνέχεια αποδειχτεί ότι δεν είναι, από τη 2^η δόση και πέρα ακολουθείται το σχήμα του εμβολιασμού που ισχύει για τα νεογνά μητέρων που δεν είναι φορείς του HbsAg, δηλαδή αγνοείται η 1^η δόση.

3. Όταν η μητέρα είναι αρνητική για επιφανειακό αντιγόνο, ο βασικός εμβολιασμός περιλαμβάνει 3 δόσεις (δύο αρχικές με μεσοδιάστημα 6-8 εβδομάδων και μια τρίτη σε ηλικία 6-18 μηνών με ελάχιστο μεσοδιάστημα από τη 2^η δόση 8 εβδομάδες και όχι νωρίτερα από την ηλικία των 6 μηνών).

4. **DTaP**= Νεκρό εμβόλιο κατά της διφθερίτιδας, τετάνου και κοκκύτη που περιέχει τα τοξοειδή (ή ανατοξίνες δηλ. ατοξικές τοξίνες) του κορυνοβακτηριδίου της διφθερίτιδας και του κλωστηριδίου του τετάνου και μόνο αντιγόνα της B. pertussis (όχι ολόκληρο τον μικροοργανισμό νεκρό, όπως τα παλαιότερα «ολοκυνταρικά» εμβό-

Ηλικία Εμβόλιο	Γέννηση	1 μην	2 μην	4 μην	6 μην	12 μην	15 μην	18 μην	24 μην	4-6 ετ	11-12 ετ	13-18 ετ
Ηπατίτιδας Β (Hep B)	HepB ¹	HepB ² (1-2 δόσεις)	HepB ³	HepB	HepB	HepB	HepB	HepB	HepB (όλες οι δόσεις)			
Διφθερίτιδας, Τετανου, Κοκκύτη (DTaP) ⁴		DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	Td ⁵ (1 δόση/10ετία)	
Πολιομυελίτιδας IPV IPV ⁶ , OPV ⁷		IPV	IPV	IPV	IPV	IPV ή OPV (2 δόσεις)	OPV ή IPV	OPV ή IPV	OPV ή IPV	OPV ή IPV		
Αιμόφιλου τύπου B ⁸		Hib	Hib	Hib	Hib	Hib	Hib	Hib	Hib			
Μηνιγγιτιδόκοκκου C (MCC) ⁹		MCC	MCC	MCC	MCC	MCC	MCC	MCC	MCC			
Πνευμονόκοκκου (PVC) ¹⁰		PCV	PCV	PCV	PCV	PCV	PCV	PCV	PCV (PPV) ¹¹	MMR	MMR	MMR
Γαράς, Παρωτίτιδας, Ερυθράς (MMR) ¹²						MMR	MMR	MMR	MMR	MMR	MMR	MMR
Ανεμευλογιάς (Var) ¹³						Var	Var	Var	Var	Var	Var	(2 δόσεις)
Φυματίωσης (BCG) ¹⁴						Mantoux ^{14a}	Mantoux	Mantoux ^{14a}	Mantoux ^{14b}	Mantoux ^{14a}	Mantoux ^{14b}	
Ηπατίτιδας Α (Hep A) ¹⁵												HepA (δόσεις)
Γρίπης (INFL) ¹⁶								INFL (ετησίως)				

Εικ. 3. Χρονοδιάγραμμα εμβολιασμών για παιδιά και εφήβους. Τα εμβόλια κάτω από τη διακεκομμένη γραμμή συνιστώνται για επιλεκτικό εμβολιασμό (βλέπε επεξηγήσεις της Εικ. 3). ■ Εύρος ηλικιών διενέργειας του εμβολιασμού. Στην παρένθεση αναγράφονται οι δόσεις του εμβολίου που γίνονται σ' αυτό το εύρος ηλικιών, όταν είναι περισσότερες από μία. Το εύρος ηλικιών διενέργειας του εμβολιασμού δίνει τη δυνατότητα να χρησιμοποιούνται μονοδύναμα ή πολυδύναμα (συνδυασμένα) εμβόλια ή/και συνδυασμός μονοδύναμων-συνδυασμένων □ Εύρος ηλικιών διενέργειας του εμβολιασμού όταν αυτός δεν έχει προηγηθεί κατά το συνιστώμενο σχήμα ως προς την ηλικία και τις δόσεις (βλέπε επεξηγήσεις πινάκων 5 και 6).

λια) γι' αυτό και καλείται «ακυτταρικό» κατά του κοκκύτη (acellular pertussis ή aP) εμβόλιο.

5. **Td**= Νεκρό εμβόλιο κατά του τετάνου και της διφθερίτιδας με μικρότερη δόση διφθεριτικής ανατοξίνης. Συνιστάται να γίνεται από την ηλικία των 11-12 ετών και πάνω (ανά 10ετία) και αφού έχουν περάσει τουλάχιστον 5 χρόνια από την τελευταία δόση του εμβολίου DTaP. Το εμβόλιο του τετάνου πρέπει να γίνεται μέχρι την ηλικία των 65 ετών, όπως προβλέπεται από τη σχετική υγειονομική διάταξη.

6. **IPV**= Ενέσιμο νεκρό ενισχυμένο εμβόλιο κατά της πολιομυελίτιδας. Όταν όλες οι δόσεις γίνονται με IPV συνδυασμένου εμβολίου, στην ηλικία 6-18 μηνών αναγκαστικά γίνονται άλλες 2 δόσεις αντί μίας (6 και 15 έως 18 μηνών).

7. **OPV**= Από του στόματος χορηγούμενο ζων εξασθενημένο εμβόλιο κατά της πολιομυελίτιδας.

8. **Hib**= Νεκρό συζευγμένο εμβόλιο κατά του αιμόφιλου τύπου β. Εάν η πρωτεΐνη σύζευξης είναι η PRP – OMP (πρωτεϊνικό σύμπλεγμα της εξωτερικής μεμβράνης του μηνιγγιτιδόκοκκου) τότε η 3^η από τις 3 αρχικές δόσεις μπορεί να παραληφθεί και το σχήμα να είναι 2^{ος}, 4^{ος} και 12^{ος}-15^{ος} μήνας.

9. **MCC**= Νεκρό, συζευγμένο, πολυσακχαριδικό εμβόλιο κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου οροομάδας C. Εάν δεν γίνει στη βρεφική ηλικία κατά το προτεινόμενο σχήμα, (2 ή 3 αρχικές δόσεις) μετά τους 12 μήνες γίνεται σε μία δόση.

10. **PCV**= Νεκρό, συζευγμένο, πολυσακχαριδικό, επταδύναμο εμβόλιο κατά του στρεπτόκοκκου της πνευμονίας (πνευμονιόκοκκου). Συνιστάται σ' όλα τα παιδιά ηλικίας 2-23 μηνών. Η τελευταία δόση (4^η) γίνεται σε ηλικία ≥ 12 μηνών. Το εμβόλιο μπορεί να γίνει και σε μεγαλύτερη ηλικία και ιδιαίτερα σε άτομα που ανήκουν σε ομάδες αυξημένου κινδύνου (βλέπε υποσημείωση 6,7 στο χρονοδιάγραμμα εμβολιασμών για παιδιά ηλικίας μέχρι 6 ετών που δεν εμβολιάστηκαν, επεξηγήσεις στους πίνακες 5 και 6). Στην τελευταία περίπτωση, οι επαναληπτικές δόσεις μπορεί να γίνονται και με το 23δύναμο πολυσακχαριδικό μη συζευγμένο εμβόλιο (PPV).

11. **PPV**= Νεκρό, μη συζευγμένο, πολυσακχαριδικό εμβόλιο (23δύναμο) κατά του στρεπτόκοκκου της πνευμονίας (πνευμονιόκοκκου). Συνιστάται για επαναληπτικές δόσεις σε παιδιά που ανήκουν σε ομάδες αυξημένου κινδύνου για σοβαρή πνευμονιοκοκκική λοίμωξη (Πίν. 1).

12. **MMR**= Ζων εξασθενημένο εμβόλιο κατά της ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς. Συνιστάται 2^η

Πίνακας 1. Άτομα με αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις

- Υγιή βρέφη, μικρά παιδιά και ενήλικες > 65 ετών.
- Άτομα με συγγενείς αντισωματικές ανεπάρκειες (κυρίως έλλειψη της IgG2)
- Άτομα που έχουν μολυνθεί με τον ιό HIV.
- Άτομα με επίκτητη ανοσοκαταστολή εξαιτίας νοσήματος ή θεραπείας ή άλλης (εκτός του HIV) ιογενούς λοίμωξης.
- Άτομα με μειονεκτική σπληνική λειτουργία ή απληνία π.χ. με δρεπανοκυτταρική νόσο, με υπερσπληνισμό, με χειρουργική αφαίρεση του σπλήνα.
- Άτομα με νεφρωσικό σύνδρομο ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.
- Άτομα με σακχαρώδη διαβήτη.
- Άτομα με χρόνια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.
- Άτομα με χρόνιες πνευμονοπάθειες.
- Άτομα με διαφυγή εγκεφαλονωτιαίου υγρού από συγγενείς ή επίκτητες αιτίες.

δόση του εμβολίου στην ηλικία των 4-6 ετών αλλά και σε οποιαδήποτε άλλη ηλικία αν για κάποιο λόγο παραληφθεί η δόση αυτή στην προτεινόμενη ηλικία των 4-6ετών. Ο παιδίατρος πρέπει να ελέγχει αν έγινε ή όχι η 2^η δόση στην επίσκεψη του παιδιού, που θα γίνει για τον έλεγχο της εμβολιαστικής του κάλυψης στην ηλικία των 11-12 ετών.

13. **Var**= Ζων εξασθενημένο εμβόλιο κατά της ανεμευλογιάς. Συνιστάται σ' όλα τα παιδιά ηλικίας 12-18 μηνών σε μία δόση, αλλά και σ' οποιαδήποτε άλλη ηλικία εφόσον το άτομο δεν έχει νοσήσει. Εάν γίνει σε ηλικία ≥ 13 ετών τότε πρέπει να γίνουν 2 δόσεις με ελάχιστο μεσοδιάστημα 4-8 εβδομάδων.

14. **BCG**= Ζων εξασθενημένο εμβόλιο κατά της φυματίωσης. Σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες της Διεθνούς Ένωσης κατά της φυματίωσης και της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας¹⁰, η χώρα μας δεν πληροί τις προϋποθέσεις για τη διακοπή του αντιφυματικού εμβολιασμού, ο οποίος εξακολουθεί να γίνεται στην ηλικία των 6 ετών. Ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δοθεί κυρίως στον εμβολιασμό των παιδιών που ανήκουν στις ομάδες αυξημένου κινδύνου (Πίν. 2). Παράλληλα συνιστάται μαζικός προληπτικός έλεγχος με δερμοαντίδραση Mantoux στις ηλικίες 1, 4-6 ετών (πριν τον εμβολιασμό με BCG, 14^α) και στα ανεμβολίαστα παιδιά, στην ηλικία 11-12 ετών (όταν γίνεται η εκτίμηση της εμβολιαστικής τους κάλυψης, 14^β).

Πίνακας 2. Παιδιά που ανήκουν σε ομάδες αυξημένου κινδύνου για φυματική μόλυνση / φυματίωση

- Μετανάστες από χώρες με υψηλό ή μέσο δείκτη ενδημικότητας
- Καταυλισμοί αθιγγάνων και άλλων πληθυσμιακών ομάδων που ζουν με συνθήκες ομαδικής διαβίωσης
- Παιδιά με Mantoux (-) στην οικογένεια των οποίων υπάρχει άτομο με φυματίωση (θετικά πτύελα)
- Νεογνά μητέρων που έχουν μολυνθεί με τον ιό HIV (όχι βρέφη συμπτωματικά για AIDS)
- Νεογνά, στο άμεσο περιβάλλον των οποίων, υπάρχει άτομο με φυματίωση (εμβολιάζονται κατά τη γέννηση)

Πίνακας 3. Ενδείξεις εμβολιασμού κατά της ηπατίτιδας A σε χώρες με χαμηλή και μέση ενδημικότητα

- Ταξιδιώτες
- Επαγγελματίες Υγείας
- Επαγγελματίες διακίνησης τροφίμων
- Προσωπικό Ιδρυμάτων
- Κλειστοί πληθυσμοί*
- Ομοφυλόφιλοι - Τοξικομανείς
- Άτομα με χρόνια λοίμωξη με τον ιό της HB

* βλ. υποσημείωση πίνακα 4

15. **Hep A**= Νεκρό (αδρανοποιημένο) ολοκυτταρικό εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας A. Χορηγείται σε οποιαδήποτε ηλικία άνω των 2 ετών σε 2 δόσεις, με ελάχιστο μεσοδιάστημα 6 μηνών, σε παιδιά που ανήκουν σε ομάδες αυξημένου κινδύνου για ηπατίτιδα A (Πίν. 3).

16. **INFL**= Νεκρό (αδρανοποιημένο) ολοκυτταρικό ή ακυτταρικό (τιμηματικό) εμβόλιο κατά της γρίπης που συνιστάται να γίνεται ετησίως, σε 1 δόση και σε ηλικία πάνω από 6 μήνες, στα παιδιά που ανήκουν σε ομάδες αυξημένου κινδύνου να νοσήσουν σοβαρά από γρίπη (Πίν. 4). Παιδιά κάτω των 8 ετών που θα εμβολιαστούν για πρώτη φορά θα πάρουν 2 δόσεις εμβολίου (0,25 ml < 3 ετών και 0,5ml ≥ 3 ετών) με ελάχιστο μεσοδιάστημα 4 εβδομάδων.

Επίσης συνιστάται ετήσιος εμβολιασμός όλων των υγιών ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών και των ατόμων που ανήκουν σε ομάδες αυξημένου κινδύνου ανεξαρτήτως ηλικίας.

Σε περίπτωση αλλαγής των επιδημιολογικών συνθηκών (π.χ. επιδημία, πανδημία) οι συστάσεις αλλάζουν.

Πίνακας 4. Ενδείξεις εμβολιασμού κατά της γρίπης

Παρουσία ενός ή περισσότερων από τους παρακάτω επιβαρυντικούς παράγοντες ή χρόνια νοσήματα:

- Άσθμα ή άλλες χρόνιες πνευμονοπάθειες
- Καρδιακή νόσος με σοβαρές καρδιοδυναμικές διαταραχές
- Ανοσοκαταστολή (εξαιτίας νοσήματος ή θεραπείας)
- Δρεπανοκυτταρική νόσος (και άλλες αιμοσφαιροπάθειες)
- Παιδιά που παίρνουν ασπιρίνη μακροχρόνια (π.χ. νόσος Kawasaki) για να ελαττωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης σ. Reye μετά από γρίπη
- Σακχαρώδης διαβήτης ή άλλο χρόνιο μεταβολικό νόσημα
- Χρόνια νεφροπάθεια
- Κλειστοί πληθυσμοί*
- Επαγγελματίες υγείας
- Επαγγελματίες που ασχολούνται με πουλερικά**
- Άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω

* Προσωπικό και εσωτερικοί σπουδαστές γυμνασίων - λυκείων, στρατιωτικών και αστυνομικών σχολών, ειδικών σχολείων ή σχολών, τρόφιμοι και προσωπικό ιδρυμάτων κ.α

** Ο ιός της γρίπης των πουλερικών κανονικά δεν προκαλεί νόσηση στον άνθρωπο. Είναι δυνατόν όμως, σε περίπτωση συλλοίμωξης με τον ιό της γρίπης των ανθρώπων να προκύψει μεταλλαγμένος ιός που να προσβάλλει και τον άνθρωπο. Για τον λόγο αυτό συνιστάται ο εμβολιασμός ατόμων που ασχολούνται με πουλερικά.

Εάν για οποιαδήποτε αιτία επέλθει αλλαγή στις ημερομηνίες των εμβολιασμών (π.χ. αναβολή της επόμενης δόσης λόγω νόσησης του παιδιού ή παραλείψη μιας δόσης λόγω καλύμματος ή αμέλειας των γονέων να τηρήσουν τις ορισθείσες ημερομηνίες κ.λ.π), το τελικό αποτέλεσμα ως προς την απόκτηση προστατευτικής ανοσίας δεν αλλάζει όποτε και αν συμπληρωθούν οι δόσεις του βασικού εμβολιασμού. Δεν χρειάζεται δηλαδή να χορηγηθούν επιπλέον δόσεις του εμβολίου, εάν το μεσοδιάστημα από τις προηγούμενες είναι μεγαλύτερο απ' αυτό που ορίστηκε αρχικά. Απλά συνεχίζουμε από εκεί που σταματήσαμε. Αν το διάστημα που μεσολάβησε είναι πολύ μεγάλο (π.χ. χρόνια), συνηθίζουμε συνήθως το χρόνο μεταξύ της τελευταίας δόσης του βασικού εμβολιασμού και της 1ης αναμνηστικής δόσης.

Στους πίνακες 5 και 6 συνοψίζεται το χρονοδιάγραμμα των εμβολιασμών για τα παιδιά που καθυστερήσαν να εμβολιαστούν.

Πίνακας 5. Πρόγραμμα εμβολιασμών για παιδιά ηλικίας μέχρι 6 ετών που δεν εμβολιάστηκαν στην συνιστώμενη από το Εθνικό Πρόγραμμα ηλικία

Εμβόλιο	1η δόση ημερομηνία	2η δόση 1η-2η δόση ¹	3η δόση 2η-3η δόση ¹	4η δόση 3η-4η δόση ¹	5η δόση 4η-5η δόση ¹	ημερομηνία
Ηπατίτιδας Β (Hep B)	4 εβδ.		3 μην.			
Διφθερίτιδας, Τετάνου Κοκκύτη (DTaP)	4 εβδ.	4 εβδ.	4 εβδ.	6 μην.	6 μην.	
Πολιομυελίτιδας IPV ³	4 εβδ.	4 εβδ.	4 εβδ.	4 εβδ.		
Πολιομυελίτιδας OPV ³						
Αιμόφιλου τύπου β (Hib) ⁴	4 εβδ.	4 εβδ.	4 εβδ.	8 εβδ.		
Μηνιγγιτιδοκόκκου C (MCC) ⁵	4 εβδ.	4 εβδ.	4 εβδ.	8 εβδ.		
Πνευμονιοκόκκου (7δύναμο) (PCV) ⁶	4 εβδ.	4 εβδ.	4 εβδ.	8 εβδ. ⁷		
Ιλαράς, Παρωτίτιδας, Ερυθράς (MMR)	4 εβδ. ⁸					
Ανεμευλογιάς (Var) ⁹						
Φυματίωσης (BCG) ¹⁰						
Φυμπαπταντίδραση ¹¹ (Mantoux)						
Ηπατίτιδας Α (Hep A)	6 μην.					
Γρίπης (INFL)	4 εβδ ¹²					

Υποσημειώσεις/Επεξηγήσεις των πινάκων 5 & 6

1. Χρονικό διάστημα από την προηγούμενη δόση.

2. Η 5η δόση μπορεί να παραληφθεί όταν η 4η γίνει μετά το 4ο έτος της ηλικίας. Ο εμβολιασμός συνεχίζεται με Td (Βλέπε επεξήγηση 5 στην εικόνα 3).

3. Χορηγούνται 4 δόσεις IPV ή 2 δόσεις IPV και 2 δόσεις OPV. Το εμβόλιο δεν συνιστάται για άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 18 ετών.

4. Εάν η πρωτεΐνη σύζευξης του εμβολίου κατά του αιμοφίλου είναι η PRP-OMP χορηγούνται 2 αντί 3 αρχικές δόσεις. Εάν οι πρώτες 3 δόσεις έγιναν σε ηλικία μικρότερη των 12 μηνών γίνεται μία 4^η δόση. Δεν συνιστάται η χορήγηση του εμβολίου κατά του αιμοφίλου, σε παιδιά μεγαλύτερα των 5 ετών.

5. Εάν η έναρξη του εμβολιασμού γίνει σε ηλικία μεγαλύτερη των 12 μηνών, χορηγείται μία μόνο δόση MCC. Εάν οι πρώτες 3 δόσεις έγιναν σε ηλικία μικρότερη των 12 μηνών γίνεται μία 4^η δόση.

6-7. Εάν η έναρξη του εμβολιασμού γίνει μέχρι την ηλικία των 7 μηνών χορηγούνται 4 δόσεις του PCV κατά το σχήμα που αναφέρεται στην εικόνα 3 (η 4^η δόση μέχρι την ηλικία των 15 μηνών).

Εάν η έναρξη γίνει μεταξύ 12^{ου} και 23^{ου} μήνα χορηγούνται 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 6-8 εβδομάδες.

Εάν η έναρξη γίνει από τον 24^ο μήνα και μετά, στα υγιή παιδιά χορηγείται μία μόνο δόση. Στα ανοσοκατασταλμένα και σ' αυτά που ανήκουν γενικά στις ομάδες αυξημένου κινδύνου για πνευμονοκοκκικές λοιμώξεις (Πίν. 1) χορηγούνται 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 6-8 εβδομάδες.

8. Η 2^η δόση του MMR συνιστάται να γίνεται στην ηλικία των 4-6 ετών. Εάν όμως η έναρξη του εμβολιασμού γίνει σ' αυτή την ηλικία, η 2^η δόση μπορεί να γίνει σύντομα με ελάχιστο μεσοδιάστημα 4 εβδομάδες.

9. Όταν ο εμβολιασμός κατά της ανεμευλογιάς γίνει σε ηλικία μεγαλύτερη των 12 ετών συνιστώνται 2 δόσεις (βλέπε επεξήγηση 13 στην εικόνα 3).

10,11. Βλέπε επεξήγηση 14 στην εικόνα 3.

12. Βλέπε επεξήγηση 16 στην εικόνα 3.

Πίνακας 6. Πρόγραμμα εμβολιασμών για παιδιά ηλικίας 7-18 ετών που δεν εμβολιάστηκαν στην συνιστώμενη από το Εθνικό Πρόγραμμα ηλικία

Εμβόλιο	1η δόση		2η δόση		3η δόση		4η δόση	
	ημερομηνία		1η-2η	ημερομηνία	2η-3η	ημερομηνία	3η-4η	ημερομηνία
Ηπατίτιδας Β (Hep B)			4 εβδ.		3 μην.			
Διφθερίτιδας, Τετάνου (Td)			4 εβδ.		6 μην.	6 μην.		
Πολιομυελίτιδας (IPV)			4 εβδ.		4 εβδ.	6 μην.		
Μηνιγγιτιδοκόκκου C (MCC)								
Ιλαράς, Παρωτίτιδας, Ερυθράς (MMR)			4 εβδ.					
Ανεμευλογιάς (Var)			4 εβδ.					
Ηπατίτιδας Α (Hep A)			6 μην.					
Γρίπης (INFL)								

Τα νέα εμβόλια που εντάχθηκαν στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών

• Εμβόλιο κατά του μηνιγγιτιδοκόκκου ορομάδας C

Στο τέλος της 10ετίας του 90 με αρχές της 10ετίας του 2000 σε πολλές Ευρωπαϊκές χώρες¹¹ - μεταξύ των οποίων και η χώρα μας^{12,13} - παρατηρήθηκε μια αύξηση των περιπτώσεων μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου από μηνιγγιτιδοκόκκο ορομάδας C (MC). Στη Μ. Βρετανία το φαινόμενο προσέλαβε διαστάσεις επιδημίας¹⁴ με περίπου 1530 κρούσματα και 150 θανάτους ετησίως¹⁵. Η μεγαλύτερη συχνότητα των περιπτώσεων παρατηρήθηκε στα δύο πρώτα χρόνια της ζωής και στους εφήβους^{14,15}.

Τα μέχρι τότε χρησιμοποιούμενα μη συζευγμένα πολυσακχαριδικά εμβόλια κατά του μηνιγγιτιδοκόκκου ορομάδων A, C, W₁₃₅, Y (MPS) αφενός δεν ήταν ανοσογονικά στα πρώτα δύο χρόνια της ζωής (αδυναμία προστατευτικής ανοσίας) και επομένως δεν είχαν ένδειξη για την προστασία της βρεφικής και προνηπιακής ηλικίας που κατ' εξοχήν έπληττε η επιδημία, και αφετέρου πρόσφεραν μικρής διάρκειας ανοσία στα μεγαλύτερα των 2 ετών παιδιά στα οποία είχε ένδειξη η χρήση τους. Επιπλέον, τα εμβόλια αυτά δεν ελάττωναν την ρινοφαρυγγική φορεία του MC και δεν προκαλούσαν «ανοσία αγέλης» ή «συλλογική ανοσία» (herd immunity), ελάττωση δηλαδή της νοσηρότητας στους μη εμβολιασθέντες². Επομένως δεν ήταν κατάλληλα να χρησιμοποιηθούν για την καταστολή της επιδημίας. Οι λόγοι αυτοί και η επιτακτική ανάγκη να περιοριστεί η αύξηση των περιπτώσεων μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου από MC οδήγησαν

στην παραγωγή και χρήση των συζευγμένων πολυσακχαριδικών εμβολίων κατά του MC (MCC).

Το 1999, η Μ. Βρετανία, εφάρμοσε ένα πρόγραμμα εμβολιασμού με το νέο εμβόλιο MCC όλων των παιδιών και εφήβων ηλικίας 12 μηνών – 17 ετών¹⁴⁻¹⁶. Στα δύο χρόνια που ακολούθησαν την έναρξη του προγράμματος και με εμβολιαστική κάλυψη περίπου 80-85%, το αποτέλεσμα ήταν να ελαττωθεί η μηνιγγιτιδοκοκκική νόσος από MC κατά 87% στους εμβολιασθέντες και κατά τουλάχιστον 34% στα ανεμβολίαστα άτομα (65% στους ανεμβολίαστους εφήβους 15-17 ετών κατά το 2000-01), γεγονός που αποδείκνυε αφενός την αποτελεσματικότητα του εμβολίου και αφετέρου ότι το συζευγμένο εμβόλιο προκαλούσε «συλλογική ανοσία»^{16,17}. Ειδικότερα, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου για τα μικρά παιδιά (1-3 ετών) και για τους εφήβους υπολογίστηκε σε 96% και 88% αντίστοιχα στους πρώτους 16 μήνες από την έναρξη του προγράμματος εμβολιασμού^{2,16,17}.

Η εφαρμογή του προγράμματος αυτού χαρακτηρίστηκε από τους Βρετανούς ως «a success story»¹⁴ και μας δίδαξε τα εξής: παρά το γεγονός ότι η ανοσιακή μνήμη διατηρείται για 4 τουλάχιστον χρόνια μετά τον εμβολιασμό, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου εξασθενεί μετά από τις 3 μόνο δόσεις του βασικού εμβολιασμού που γίνεται στη βρεφική ηλικία. Αντίθετα, διατηρείται αν γίνει και μία αναμνηστική δόση σε μεγαλύτερη ηλικία (μετά τον 1^ο χρόνο της ζωής). Ποια είναι η καλύτερη ηλικία για να γίνει η δόση αυτή, δεν έχει ακόμη καθοριστεί διεθνώς. Ο τίτλος των αντισωμάτων παραμένει προστατευτικός για μεγαλύτερη διάρκεια στα παιδιά που εμβολιάζονται σε μεγαλύτερη

ηλικία. Με το μαζικό εμβολιασμό προκαλείται ικανοποιητική συλλογική ανοσία και ελαττώνεται η ρινοφαρυγγική φορεία στους ανεμβολίαστους εφήβους (15-17 ετών) μέχρι 66%¹⁶.

Την ίδια περίπου χρονολογική περίοδο (τέλος του 20^{ου} με αρχές του 21^{ου} αιώνα) και οι ΗΠΑ παρουσίαζαν αύξηση των περιπτώσεων μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου και κυρίως στους εφήβους και στους νεαρούς ενήλικες, καθώς επίσης και στους εσωτερικούς σπουδαστές κολλεγίων (4,6 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους) σε σύγκριση με άτομα της ίδιας ηλικίας που δεν ήταν εσωτερικοί σπουδαστές¹⁸. Στο σύνολο όμως των περιπτώσεων και εδώ όπως και στην Ευρώπη η μεγαλύτερη συχνότητα αφορούσε τη βρεφική ηλικία (6.5 περιπτώσεις/100.000 κατοίκους το 2002)^{2,18} στην οποία >50% των περιπτώσεων οφείλονταν στον μηνιγγιτιδοκοκκο οροομάδας B, ενώ τα 2/3 περίπου των περιπτώσεων της εφηβικής και νεαρής ηλικίας (18-23 ετών) οφείλονταν στις άλλες οροομάδες (A, C, W₁₃₅, Y)^{2,18}.

Η εμπειρία που αποκτήθηκε κατά την πορεία του προγράμματος εμβολιασμού με MCC στη Μ. Βρετανία, οδήγησε τις ΗΠΑ στην παραγωγή και χρήση ενός συζευγμένου πολυσακχαριδικού εμβολίου που περιλάμβανε τις 4 οροομάδες του μηνιγγιτιδοκοκκού A, C, Y και W₁₃₅ εκτός από την οροομάδα B. Η παραγωγή εμβολίου κατά του μηνιγγιτιδοκοκκού οροομάδας B είναι πολύ δύσκολη, κυρίως επειδή υπάρχει διασταυρούμενη αντιγονικότητα με ορισμένα συστατικά των νευρώνων. Έχοντας την εμπειρία της Μ. Βρετανίας ως υπόδειγμα¹⁷, οι ΗΠΑ έθεσαν σε εφαρμογή από τον Ιανουάριο του 2005 ένα πρόγραμμα εμβολιασμού όλων των ατόμων ηλικίας 11-55 ετών με το νέο 4δύναμο πολυσακχαριδικό συζευγμένο εμβόλιο (MCV4)². Τα μέχρι τώρα αποτελέσματα δείχνουν ότι η ανοσιακή απάντηση των εμβολιασθέντων με MCV4 ήταν η επιθυμητή (ανοσιακή απάντηση χυμικού και κυτταρικού τύπου, πρόκληση ανοσιακής μνήμης). Ωστόσο, η εκτίμηση της διάρκειας της προστατευτικής ανοσίας που προσφέρει το MCV4, η εισαγωγή ή όχι «συλλογικής ανοσίας» και οι προοπτικές χορήγησης του εμβολίου σε παιδιά μικρότερα των 11 ετών, προς το παρόν, τελούν υπό μελέτη².

Τα πλεονεκτήματα των συζευγμένων πολυσακχαριδικών εμβολίων κατά του μηνιγγιτιδοκοκκού έναντι των απλών πολυσακχαριδικών είναι τα εξής: 1. Είναι ανοσογονικά και για τα βρέφη και επομένως μπορεί να χορηγηθούν από τους πρώτους μήνες της ζωής ώστε να προστατεύουν τη βρε-

φική και προνηπιακή ηλικία. 2. Προκαλούν ανοσιακή απάντηση χυμικού και κυτταρικού τύπου (δηλαδή επιθυμητή ανοσιακή απάντηση για την εξασφάλιση μακροχρόνιας προστατευτικής ανοσίας). 3. Προκαλούν ανοσιακή μνήμη (διότι, εάν μετά τη συμπλήρωση του βασικού εμβολιασμού γίνει επαναληπτική δόση με μη συζευγμένο πολυσακχαριδικό εμβόλιο προκαλείται πάλι επιθυμητή ανοσιακή απάντηση). 4. Εισάγουν «ανοσία αγέλης» (συλλογική ανοσία) και ελαττώνουν τη ρινοφαρυγγική φορεία του μηνιγγιτιδοκοκκού των οροομάδων που περιλαμβάνει το εμβόλιο.

Στην Ελλάδα, το 1^ο συζευγμένο εμβόλιο κατά του μηνιγγιτιδοκοκκού οροομάδας C κυκλοφόρησε τον Ιανουάριο του 2001. Σήμερα υπάρχουν στην ελεύθερη αγορά τέσσερα σκευάσματα: το Meningitec[®] της Εταιρείας Wyeth με πρωτεΐνη σύζευξης την CRM₁₉₇ (μεταλλαγμένη ατοξική διφθεριτική τοξίνη), το Neisvac[®] της Εταιρείας Baxter με πρωτεΐνη σύζευξης την τετανική ανατοξίνη (ή τοξοειδές του τετάνου TT), το Menjugate[®] της Εταιρείας Chiron (Γερολυμάτος) με πρωτεΐνη σύζευξης επίσης την CRM₁₉₇ και το Meninvact[®] της Εταιρείας Aventis Pasteur MSD με πρωτεΐνη σύζευξης την CRM₁₉₇. Τα τρία πρώτα σκευάσματα χρησιμοποιήθηκαν στο πρόγραμμα εμβολιασμού της Μ. Βρετανίας και ήταν εξίσου αποτελεσματικά για τον έλεγχο της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου από MC¹⁵.

Το Neisvac[®] χορηγείται σε 2 δόσεις κατά τη βρεφική ηλικία, ενώ τα υπόλοιπα 3 εμβόλια σε 3 δόσεις (Εικ. 3). Πρόσφατα οι οδηγίες τείνουν να τροποποιηθούν και για τα άλλα εμβόλια (π.χ. έχει εγκριθεί από τον ΕΟΦ Meningitec να γίνεται σε 2 δόσεις κατά τη βρεφική ηλικία με μεσοδιάστημα 8 εβδομάδων και μια τρίτη δόση μετά τον 12ο μήνα).

Εκτός από τα παραπάνω συζευγμένα εμβόλια που κυκλοφορούν στην ελληνική αγορά, οι ένοπλες δυνάμεις χρησιμοποιούν το μη συζευγμένο πολυσακχαριδικό εμβόλιο Menomune[®] των οροομάδων A,C, Y, W-135 της Sanofi-Pasteur-MSD για την κάλυψη των ομαδικών προγραμμάτων εμβολιασμού που εφαρμόζουν.

Μετά την είσοδο των συζευγμένων πολυσακχαριδικών εμβολίων MCC στη χώρα μας και την έναρξη εμβολιασμού των παιδιών από τον ιδιωτικό φορέα (χωρίς Εθνική πολιτική εμβολιασμού), παρατηρήθηκε μια μείωση των περιπτώσεων μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου που ήταν θεαματική για τον MC από το έτος 2003 και μετά, ώστε το 2004 να δηλώνονται 0 περιπτώσεις¹⁹.

Το συζευγμένο πολυσακχαριδικό 4δύναμο εμ-

βόλιο MCV4 δεν κυκλοφόρησε ακόμη στη χώρα μας και δεν έχει περιληφθεί στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών. Εξάλλου, όπως ήδη αναφέρθηκε, πολλές από τις βασικές ιδιότητες του εμβολίου όπως π.χ. η ανοσογονικότητα στη βρεφική και προνηπιακή ηλικία, η διάρκεια προστατευτικής ανοσίας, η εισαγωγή «ανοσίας αγέλης», η ελάττωση της ρινοφαρυγγικής φορείας των αντίστοιχων οροομάδων του μηνιγγιτιδοκόκκου βρίσκονται ακόμη υπό μελέτη².

• Εμβόλιο κατά του στρεπτοκόκκου της πνευμονίας ή πνευμονιοκόκκου

Ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας ή πνευμονιοκόκκος αποτελεί την πιο κοινή αιτία βακτηριακής μέσης ωτίτιδας και διεισδυτικής βακτηριακής λοίμωξης στα παιδιά¹. Ειδικότερα, αποτελεί συχνό αίτιο βακτηριαιμίας, πνευμονίας της κοινότητας, παραρινοκολπίτιδας και επιπεφυκίτιδας. Επίσης, μαζί με τον μηνιγγιτιδοκόκκο αποτελούν τις δύο κύριες αιτίες βακτηριακής μηνιγγίτιδας στα βρέφη και στα μικρά παιδιά. Έχουν ταυτοποιηθεί περισσότεροι από 90 ορότυποι πνευμονιοκόκκου από τους οποίους οι 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F και 23F είναι οι κύριοι υπεύθυνοι για τις διεισδυτικές πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις (πνευμονία, βακτηριαιμία – σήψη και μηνιγγίτιδα)¹.

Στον πίνακα 1 αναφέρονται οι ομάδες πληθυσμού που έχουν αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν από σοβαρές πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις¹. Μεταξύ αυτών συγκαταλέγονται τα υγιή βρέφη και παιδιά ηλικίας < 2 ετών και οι ενήλικες > 65 ετών. Στη χώρα μας, σύμφωνα με στοιχεία του Κέντρου Αναφοράς Μηνιγγίτιδας, το 40% των περιπτώσεων πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε παιδιά < 5 ετών αφορούν τη βρεφική ηλικία¹⁹.

Επιδημιολογικές παρατηρήσεις της τελευταίας 15ετίας δείχνουν ότι η νοσηρότητα και η θνησιμότητα από πνευμονιοκοκκικές διεισδυτικές λοιμώξεις καθώς και το πρόβλημα της ανθεκτικότητας του πνευμονιοκόκκου στην πενικιλίνη και σε άλλα αντιβιοτικά αυξάνουν συνεχώς σε παγκόσμια κλίμακα¹⁹⁻²⁹. Το γεγονός αυτό κατέστησε επιτακτική την ανάγκη να ελαττωθεί το φορτίο της πνευμονιοκοκκικής νόσου και οδήγησε στην παρασκευή και χρήση του συζευγμένου πολυσακχαριδικού εμβολίου κατά του πνευμονιοκόκκου³⁰⁻³².

Μέχρι το τέλος περίπου της 10ετίας του 90 κυκλοφορούσε μόνο το πολυσακχαριδικό, μη συζευγμένο εμβόλιο κατά 23 οροτύπων του πνευμονιοκόκ-

κου που ευθύνονταν για την πλειονότητα των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων (Pneumovax της Εταιρείας Merck). Το εμβόλιο είχε ένδειξη για χρήση σε παιδιά ηλικίας >2 ετών και σε ενήλικες που ανήκαν στις ομάδες αυξημένου κινδύνου για σοβαρές πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις και είχε όλα τα μειονεκτήματα των μη συζευγμένων εμβολίων¹.

Στο τέλος της 10ετίας του 90 κυκλοφόρησε ένα νέο πολυσακχαριδικό, συζευγμένο εμβόλιο κατά 7 οροτύπων του πνευμονιοκόκκου (PCV7) που ευθύνονταν για το 80-90% περίπου των περιπτώσεων πνευμονιοκοκκικής διεισδυτικής νόσου και οξείας μέσης ωτίτιδας στα παιδιά ηλικίας < 6 ετών^{1,29-33}. (Prevenar της Εταιρείας Lederle-Wyeth).

Τα πλεονεκτήματα του 7δύναμου συζευγμένου εμβολίου ήταν η δυνατότητα να είναι ανοσογονικό για τους πρώτους μήνες της ζωής και επομένως κατάλληλο για την προστασία παιδιών ηλικίας <2 ετών (όπου η μεγαλύτερη νοσηρότητα από διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσο), να προκαλεί μακροχρόνια προστατευτική ανοσία και να εισάγει ανοσιακή μνήμη. Τα πλεονεκτήματα αυτά σε συνδυασμό με τις αναφερθείσες επιδημιολογικές παρατηρήσεις ως προς την αυξανόμενη νοσηρότητα και αντοχή του πνευμονιοκόκκου στα αντιβιοτικά, καθώς και τις ορολογικές μελέτες που έδειχναν ότι οι ορότυποι του εμβολίου κάλυπταν το μεγαλύτερο ποσοστό των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων στα παιδιά^{1,2,30-33}, οδήγησαν πολλές χώρες στο να συμπεριλάβουν το εμβόλιο αυτό στα απαραίτητα εμβόλια της βρεφικής ηλικίας. Αρχικά ενσωματώθηκε στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών των ΗΠΑ στις αρχές του 2000 και στα επόμενα 2-4 χρόνια σε διάφορες άλλες χώρες (Καναδάς, Αυστραλία, Ευρώπη). Στη χώρα μας κυκλοφόρησε τον Οκτώβριο του 2004.

Η λογική του εμβολιασμού ρουτίνας των βρεφών ενισχύθηκε και από την επιδημιολογική άποψη ότι η παρουσία πνευμονιοκοκκικής οξείας μέσης ωτίτιδας σχετίζεται στενά με τη ρινοφαρυγγική φορεία του πνευμονιοκόκκου και ότι η ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών συμβάλλει στη χρονιότητα της ωτίτιδας³⁴. Επομένως αντιλαμβάνεται κανείς την έμμεση οφέλεια που θα είχε ο εμβολιασμός ρουτίνας των βρεφών ως προς την ελάττωση της πνευμονιοκοκκικής φορείας και της ανθεκτικότητας, αλλά και ως προς την επιμονή της ωτίτιδας³¹⁻³⁵.

Η μέχρι σήμερα αποτίμηση της αποτελεσματικότητας του εμβολίου δικαίωσε τη λογική αυτή και έδειξε ότι το εμβόλιο κατά του πνευμονιοκόκκου οφείλει πράγματι να συγκαταλέγεται στα απαραί-

τητα εμβόλια της βρεφικής ηλικίας. Ήδη από το 2000, οι Dagan και συν³⁶ από το Ισραήλ και οι Eskola και συν³⁷ από την Φινλανδία επισημαίνουν την ανάπτυξη «συλλογικής ανοσίας» (herd immunity) και την ελάττωση της νοσηρότητας από πνευμονιοκοκκική ωτίτιδα. Κατά τα επόμενα 2-5 χρόνια από την εφαρμογή του εμβολιασμού ρουτίνας των βρεφών με PCV7, στις χώρες που τον υιοθέτησαν υπήρξε μια θεαματική ελάττωση τόσο των διεισδυτικών πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων στους εμβολιασθέντες και ιδιαίτερα στα παιδιά ηλικίας <2 ετών, όσο και των μη διεισδυτικών λοιμώξεων και κυρίως της πνευμονιοκοκκικής μέσης ωτίτιδας³⁸⁻⁴⁶. Δεδομένου ότι η εμβολιαστική κάλυψη με το PCV7 ήταν μικρότερη απ' ό,τι η κάλυψη με τα άλλα εμβόλια ρουτίνας και ότι το εμβόλιο περιείχε μόνο 7 από τους ορότυπους του πνευμονιοκόκκου, η ελάττωση της νοσηρότητας από διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσο που επακολούθησε, ήταν πολύ μεγαλύτερη από την αναμενόμενη, γεγονός που συνηγορούσε για την ανάπτυξη συλλογικής ανοσίας και έμμεσης προστασίας και των μη εμβολιασθέντων κατά του πνευμονιοκόκκου⁴¹. Η εγκατάσταση της συλλογικής αυτής ανοσίας αποδόθηκε εν μέρει και στην ελάττωση της ρινοφαρυγγικής πνευμονιοκοκκικής φορείας στους εμβολιασθέντες⁴⁴. Επιπρόσθετες επιδημιολογικές μελέτες που ακολούθησαν επιβεβαίωσαν την καθοδική πορεία της καμπύλης νοσηρότητας από διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσο σε ομάδες ανεμβολίαστων ατόμων μετά την έναρξη του εμβολιασμού των βρεφών με PCV7^{45,46}. Η ελάττωση της νοσηρότητας ήταν σημαντική κυρίως στις ηλικίες 20-39 ετών (54%) και άνω των 65 ετών (39%) που αντιστοιχούν στις ηλικίες των γονέων και παππούδων – γιαγιάδων των εμβολιασθέντων παιδιών⁴⁵. Επίσης, οι επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν μια ελάττωση των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά πνευμονιοκόκκων στην κοινότητα^{38,41,45}.

Συνοπτικά, όπως έδειξαν τα ευρήματα των μέχρι τώρα μελετών, τα πλεονεκτήματα της εφαρμογής εμβολιασμού των βρεφών με PCV7 είναι: η δυνατότητα προστασίας της βρεφικής ηλικίας (είναι ανοσογονικό από τους πρώτους μήνες της ζωής), η εγκατάσταση μακροχρόνιας προστατευτικής ανοσίας και ανοσιακής μνήμης, η ελάττωση της πνευμονιοκοκκικής φορείας και της αποχής του πνευμονιοκόκκου στα αντιβιοτικά, η ανάπτυξη συλλογικής ανοσίας, και η ελάττωση της νοσηρότητας από διεισδυτικές και μη διεισδυτικές πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις.

Τα δεδομένα αυτά δείχνουν τη δικαιολογημένη ενσωμάτωση του PCV7 στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών πολλών χωρών, διότι, παρά το υψηλό σχετικά κόστος του εμβολιασμού, το τελικό οικονομικό και κοινωνικό όφελος από την ελάττωση του φορτίου της πνευμονιοκοκκικής νόσου στην κοινότητα είναι πολύ μεγάλο^{46,47}.

Ορισμένοι ερευνητές εκφράζουν τις ανησυχίες τους σχετικά με τον θεωρητικό κίνδυνο να αυξηθούν οι πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις από οροτύπους που δεν περιλαμβάνονται στο εμβόλιο σε πληθυσμούς με υψηλή εμβολιαστική κάλυψη⁴⁸. Οι μέχρι τώρα επιδημιολογικές μελέτες δεν επαλήθευσαν τον κίνδυνο αυτόν⁴¹. Ωστόσο, λόγω της πρόσφατης σχετικά εφαρμογής του εμβολιασμού με PCV7 στις περισσότερες χώρες, η ανάγκη για συνεχή επιδημιολογική επαγρύπνηση εξακολουθεί να υπάρχει.

• Εμβόλιο κατά του ιού της ανεμευλογιάς

Τα σκευάσματα του εμβολίου κατά της ανεμευλογιάς που κυκλοφορούν σήμερα, προέρχονται από το ίδιο στέλεχος του φυσικού ιού ανεμευλογιάς / ζωστήρα (VZV), που απομονώθηκε στην Ιαπωνία το 1971 από ένα παιδί, που έπασχε από ανεμευλογιά και ονομάζονταν Oka¹. Το στέλεχος Oka του εμβολίου είναι προϊόν εξασθένησης του ιού μετά από διαδοχικές ανακαλλιέργειές του. Το πρώτο εξασθενημένο στέλεχος που προέκυψε, το Oka/Biken, χρησιμοποιήθηκε για τον εμβολιασμό παιδιών στην Ιαπωνία από το 1974. Στη συνέχεια, με επιπλέον ανακαλλιέργειες/εξασθενήσεις του ιού, προέκυψαν δύο νέα εξασθενημένα στελέχη, το Oka/Merck από το οποίο παρασκευάστηκε το εμβόλιο Varivax[®] (Merck and Co, ΗΠΑ) και το Oka/RIT από το οποίο παρασκευάστηκε το εμβόλιο Varilrix[®] (SmithKline Beecham Labs, Ευρώπη)⁴⁹.

Η έγκριση για την κυκλοφορία του εμβολίου Varivax[®] δόθηκε από τον FDA των ΗΠΑ το 1995 και από τότε άρχισε η ευρεία εφαρμογή του εμβολιασμού σε παιδιά ηλικίας ≥12 μηνών που δεν είχαν προηγουμένως νοσήσει από ανεμευλογιά¹. Στην Ευρώπη, η χρήση του εμβολίου σε ευρεία κλίμακα άρχισε πολύ αργότερα και κυρίως μετά τη συγκρότηση μιας ομάδας ειδικών (The European Working Group on Varicella ή EuroVar) που ανέλαβε τη μελέτη της επιδημιολογίας της ανεμευλογιάς στην Ευρώπη, την αξιολόγηση του κόστους (οικονομικού και κοινωνικού) του φορτίου της νό-

σου και την επίτευξη ομοφωνίας σχετικά με την αναγκαιότητα και την στρατηγική του εμβολιασμού που θα εφαρμόζαν οι Ευρωπαϊκές χώρες. Το 2004 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης και η ομοφωνία της EuroVar ως προς τις συστάσεις για τον εμβολιασμό⁵⁰. Οι συστάσεις βασίστηκαν στη συνεκτίμηση των επιδημιολογικών δεδομένων της νόσου στην Ευρώπη και στην 10ετή εμπειρία των ΗΠΑ από τη χρήση του εμβολίου και συνοψίζονταν στα εξής: να εφαρμοστεί εμβολιασμός ρουτίνας όλων των παιδιών ηλικίας 12-18 μηνών και όλων των επίνουσων παιδιών πριν από τα 13^α γενέθλιά τους, όπως επίσης και όλων των επίνουσων ατόμων που είχαν αυξημένο κίνδυνο να εκτεθούν στον ιό VZV και να νοσήσουν. Οι συστάσεις αυτές θα εφαρμόζονταν μόνο με την προϋπόθεση της εξασφάλισης πολύ υψηλής εμβολιαστικής κάλυψης⁵⁰. Η προϋπόθεση αυτή, όπως είναι ευνόητο, θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί μόνο εάν συμπεριλαμβάνονταν το εμβόλιο κατά της ανεμευλογιάς στα Εθνικά Προγράμματα Εμβολιασμών των Ευρωπαϊκών χωρών.

Στην Ελλάδα κυκλοφόρησαν και τα δύο σκευάσματα του εμβολίου κατά της ανεμευλογιάς στο τέλος του 2004: Το Varilrix[®] (στέλεχος Oka/RIT) διατίθεται από την Εταιρεία Glaxo SB και το Varivax[®] (στέλεχος Oka/Merck) από την Εταιρεία BIANEE. Οι πρώτες συγκριτικές για τα δύο σκευάσματα μελέτες δεν δείχνουν ουσιαστικές διαφορές ως προς την ασφάλεια, αντιδραστικότητα και ανοσογονικότητα^{49,51}. Ωστόσο, λόγω της πρόσφατης σχετικά έγκρισης και κυκλοφορίας του πρώτου σκευάσματος διεθνώς, η εμπειρία που υπάρχει σήμερα ως προς την αποτελεσματικότητα και τη διάρκεια προστατευτικής ανοσίας που προσφέρει το εμβόλιο κατά της ανεμευλογιάς, στηρίζεται στα δεδομένα που προέκυψαν από τη 10ετή επιδημιολογική επιτήρηση στις ΗΠΑ, μετά την ευρεία εφαρμογή του εμβολιασμού των παιδιών με το σκεύασμα Varivax[®]^{1,2,52-60}.

Ανοσογονικότητα του εμβολίου. Βρέθηκε ότι τουλάχιστον 95% των υγιών παιδιών ηλικίας 12 μηνών έως 12 ετών αναπτύσσουν ανοσιακή απάντηση χυμικού και κυτταρικού τύπου μετά από μία μόνο δόση του εμβολίου¹. Στα μεγαλύτερα παιδιά (≥ 13 ετών) το ποσοστό ορομετατροπής (ανίχνευση αντισωμάτων κατά του VZV στον ορό) κυμαίνεται από 78-82% μετά από μία δόση και 99% μετά από δύο δόσεις του εμβολίου, γι' αυτό και στην ηλικία αυτή ο εμβολιασμός γίνεται με δύο δόσεις¹. Ανιχνεύσιμος τίτλος αντισωμάτων υπάρχει στον

ορό όλων των εμβολιασθέντων τουλάχιστον για 9 χρόνια μετά τον εμβολιασμό⁵⁵.

Αποτελεσματικότητα του εμβολίου. Υπολογίζεται ότι το εμβόλιο προσφέρει προστασία από μέτριας βαρύτητας ή βαριά ανεμευλογιά τουλάχιστον σε 95% των εμβολιασθέντων και προστασία από ήπια ανεμευλογιά σε 70-85% των εμβολιασθέντων^{1,53}. Πιο πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες υπολογίζουν την αποτελεσματικότητα του εμβολίου για όλες τις περιπτώσεις ανεμευλογιάς σε 94,4% και 98,3% μετά από μία ή δύο δόσεις εμβολίου αντίστοιχα⁵⁵.

Η επιδημιολογική επιτήρηση κατά τα επόμενα του εμβολιασμού χρόνια στις ΗΠΑ, έδειξε ότι η αυξανόμενη εμβολιαστική κάλυψη (85% το έτος 2003) είχε ως αποτέλεσμα τη θεαματική μείωση της νοσηρότητας, της θνητότητας και του ποσοστού νοσηλείας εξαιτίας της ανεμευλογιάς^{52,53,55,57}. Ορισμένοι ερευνητές βρήκαν ότι το ποσοστό αποτελεσματικότητας σχετίζεται με τον τίτλο των αντισωμάτων που αναπτύσσονται 6 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Εάν ο τίτλος είναι υψηλότερος από ένα κριτικό επίπεδο για τη μέθοδο που χρησιμοποιήσαν (>5 με gpELISA) η αποτελεσματικότητα είναι 95,5% ενώ εάν είναι χαμηλότερος (<5 με gpELISA) η αποτελεσματικότητα ελαττώνεται στο 83,5% και η πιθανότητα τα παιδιά αυτά να εμφανίσουν ανεμευλογιά στο μέλλον όταν εκτεθούν στον ιό (breakthrough varicella) είναι 3,5 φορές μεγαλύτερη⁵⁴. *Γενικά, οι περιπτώσεις πιθανής εμφάνισης ανεμευλογιάς σε εμβολιασθέντα παιδιά στο μέλλον, όταν εκτεθούν στον ιό, ανέρχονται μέχρι 15%².* Αυτές οι περιπτώσεις διαφέρουν από τις κοινές περιπτώσεις ανεμευλογιάς γιατί κατά κανόνα είναι ήπιες (<50 εξανθηματικές βλάβες συνήθως 15-32 φυσαλλίδες), χωρίς επιπλοκές και με πολύ μικρή μεταδοτικότητα^{1,58,59}.

Το ποσοστό εμφάνισης ανεμευλογιάς σε εμβολιασθέντα παιδιά καθώς και η βαρύτητά της δεν αυξάνει με το πέρασμα του χρόνου μετά τον εμβολιασμό¹. Στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι 1%-4% των εμβολιασθέντων παιδιών ετησίως εμφανίζουν ένα ήπιο σύνδρομο ανεμευλογιάς. Το ποσοστό αυτό εξαρτάται από την έκθεση ή μη στον ιό VZV και τείνει να ελαττωθεί καθώς αυξάνει η εμβολιαστική κάλυψη¹.

Έχει διαπιστωθεί ότι, εάν το εμβόλιο της ανεμευλογιάς γίνει με μεσοδιάστημα μικρότερο των 4 εβδομάδων από το εμβόλιο MMR καθώς επίσης και σε ηλικία μικρότερη των 14 μηνών, η πιθανότητα εμφάνισης μελλοντικής ανεμευλογιάς τύπου

«breakthrough varicella» είναι μεγαλύτερη (τουλάχιστον 2,5 φορές)^{1,53}.

Το εμβόλιο κατά της ανεμευλογιάς έχει υψηλή αποτελεσματικότητα ακόμη και όταν χορηγείται λίγες ημέρες μετά την έκθεση στον ιό (εντός 3-5 ημερών) και κυρίως είναι αποτελεσματικό ως προς την εκδήλωση μέτριας βαρύτητας και βαριάς νόσησης ($\geq 80\%$). Όσο πιο νωρίς μετά την έκθεση χορηγείται το εμβόλιο, τόσο μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα έχει^{1,60}.

Διάρκεια προστατευτικής ανοσίας. Η διάρκεια προστατευτικής ανοσίας (χυμικής και κυτταρικής) που προσφέρει το εμβόλιο, σύμφωνα με τις επιδημιολογικές μελέτες στις ΗΠΑ είναι τουλάχιστον 11 χρόνια και σύμφωνα με τις μελέτες στην Ιαπωνία τουλάχιστον 20 χρόνια¹. Ωστόσο, οι μελέτες αυτές έγιναν πριν περιοριστεί η νοσηρότητα στο ελάχιστο και περιοριστούν αντίστοιχα και οι ευκαιρίες έκθεσης στον ιό VZV και κατά συνέπεια και οι ευκαιρίες φυσικής αναζωπύρωσης της ανοσίας (υποκλινική νόσηση σε εμβολιασθέντα άτομα). Γι' αυτό, η επιδημιολογική επιτήρηση συνεχίζεται ώστε να αποφασιστεί η αναγκαιότητα 2^{ης} δόσης του εμβολίου στα παιδιά ηλικίας < 13 ετών, όπως έγινε και με το εμβόλιο της ιλαράς. Σημειωτέον ότι η 2^η δόση γίνεται όχι για αναζωπύρωση της ανοσίας, αλλά για να ανοσοποιηθούν τα παιδιά τα οποία δεν απάντησαν επαρκώς στην 1^η δόση (ελάττωση του ποσοστού διαφυγής ανοσοποίησης και αύξηση του τείχους ανοσίας)¹.

Ανεπιθύμητες ενέργειες. Εκτός από τις τοπικές αντιδράσεις (πόνος, ερυθρότητα, οίδημα) ένα ποσοστό 3%-5% των εμβολιασθέντων παιδιών εμφανίζουν εξάνθημα όπως της ανεμευλογιάς (κυρίως κηλιδοβλατιδώδες και λιγότερο φυσαλιδώδες) με πολύ λίγα στοιχεία, 5-26 ημέρες μετά τον εμβολιασμό¹. Υψηλός πυρετός επίσης είναι δυνατό να εμφανισθεί 1-42 ημέρες μετά τον εμβολιασμό σε 10%-15% των παιδιών και εφήβων¹. Η μετάδοση του ιού του εμβολίου σε άλλα επίνουσα άτομα που έρχονται σ' επαφή με τον εμβολιασθέντα είναι πολύ σπάνια και προϋποθέτει να έχει εκδηλώσει ο εμβολιασθείς εξάνθημα ανεμευλογιάς¹. Άλλες σοβαρές επιπλοκές είναι πολύ σπάνιες και γενικά το εμβόλιο παρέχει ασφάλεια.

Ορισμένοι ερευνητές εκφράζουν την ανησυχία ότι η μεγάλη ελάττωση της νοσηρότητας από ανεμευλογιά μπορεί να οδηγήσει σε μια παροδική αύξηση της εμφάνισης ζωστήρα στους ενήλικες που νόσησαν από ανεμευλογιά στην παιδική τους ηλικία⁶¹. Η ανησυχία αυτή στηρίζεται στην υπόθε-

ση ότι, καθώς ελαττώνονται οι περιπτώσεις ανεμευλογιάς λόγω του εμβολιασμού, περιορίζονται οι ευκαιρίες φυσικής αναζωπύρωσης της ανοσίας στους ενήλικες, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε συχνότερη επανενεργοποίηση του ιού VZV που λαθροβιοί στον οργανισμό τους. Ωστόσο, οι περισσότεροι ερευνητές πιστεύουν ότι εάν πράγματι συμβεί τέτοια αύξηση της εμφάνισης ζωστήρα, αυτή θα περιοριστεί σε μια γενιά ενηλίκων, καθώς η επόμενη γενιά θα αποτελείται από εμβολιασμένα παιδιά που έχουν πολύ λιγότερες πιθανότητες να εμφανίσουν ζωστήρα καθώς μεγαλώνουν². Πράγματι, μετά την εφαρμογή του εμβολιασμού, η επιδημιολογική επιτήρηση ως προς τη συχνότητα εμφάνισης ζωστήρα έδειξε ότι τα υγιή εμβολιασθέντα παιδιά έχουν μικρότερο κίνδυνο να εμφανίσουν ζωστήρα σε σύγκριση με τα παιδιά που είχαν φυσική νόσηση από τον ιό της ανεμευλογιάς (2,6/100.000 δόσεις εμβολίου έναντι 68/100.000 νοσήσαντες ηλικίας <20 ετών)¹. Ωστόσο η επιδημιολογική επιτήρηση ως προς την εμφάνιση ζωστήρα σε εμβολιασθέντες έχει πολύ μικρότερη διάρκεια σε σχέση με την προ του εμβολιασμού περίοδο επιτήρησης, που αφορά τους νοσήσαντες από ανεμευλογιά και χρειάζεται περισσότερος χρόνος για την εξαγωγή συμπερασμάτων¹.

Γενικά, οι μέχρι τώρα επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι ο μαζικός εμβολιασμός κατά της ανεμευλογιάς και η εξασφάλιση υψηλής εμβολιαστικής κάλυψης ελάττωσαν σημαντικά το φορτίο της νόσου, με αποτέλεσμα οι χώρες που τον εφαρμόσαν να έχουν μεγάλο κοινωνικό και οικονομικό όφελος⁵⁷. Οι πρώτες Ευρωπαϊκές επιδημιολογικές μελέτες, σ' αυτό το πνεύμα, συμφωνούν με τα αποτελέσματα των μελετών στις ΗΠΑ⁶²⁻⁶⁵.

Βιβλιογραφία

1. *Committee on infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.* Red Book 2003: Report of the Committee on Infectious Diseases Pickering LK Ed, 26th ed, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL: 2003.
2. *Cohn AC, Broden KR, Pickering LK.* Immunization in the United States: A Rite of Passage. *Pediatr Clin N Am* 2005, 52: 669-93.
3. *Frenkel LD, Nilsen K.* Immunization issues for the 21st century. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003, 90: 45-52.
4. *Gordon A.* Vaccines and vaccination. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1042-53.
5. *Schmitt HJ, Booy R, Weil-Olivier C, Van Damme P, Cohen R, Peltola H.* Child vaccination policies in Europe: a report from the summits of independent European Vaccination Experts. *Lancet Infect Dis* 2003, 3: 103-108.

6. Zingernagel RM. Maternal antibodies, childhood infections and autoimmune diseases. *New Engl J Med* 2001, 345: 1331-5.
7. Schattner A. Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestation after viral vaccines. *Vaccine* 2005, 23: 3876-86.
8. Chabot I, Goetghhebeur MM, Grégoire JP. The societal value of universal childhood vaccination. *Vaccine* 2004, 22: 1992-2005.
9. Freeman VA, DeFriese GH. The challenge and potential of childhood immunization registries. *Annu Rev Public Health* 2003, 24: 227-46.
10. WER/WHO. BCG vaccine 2004, 79: 27-40.
11. Colony M, Noah N. and the European Meningitis surveillance Group. Is group C meningococcal disease increasing in Europe? A report of surveillance of meningococcal infection in Europe 1993-96. *Epidemiol Infect* 1999, 122: 41-9.
12. Kremastinou J, Tzanakaki G, Kansouzidou A, Pangalis A, Danielides V, Kouppari G, Lada E, Kriz P, Musilek M, Weir DM, Blackwell CC. Recent emergence of serogroup C meningococcal disease in Greece. *FEMS Immun Med Microbiol* 1999, 23: 49-55.
13. Tsofia M, Theodoridou M, Tzanakaki G, Kalabalikis P, Urani E, Mostrou G, Pangalis A, Zaphropoulou A, Kassiou C, Kafetzis D, Blackwell CC, Kremastinou J, Karpalthios Th. The evolving epidemiology of invasive meningococcal disease: a two year prospective, population-based study in children in the area of Athens. *FEMS Immun Med Microbiol* 2003, 36: 87-94.
14. Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration and implementation of an immunization campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccine* 2002, 20: S58-S67.
15. Richmond P, Borrow R, Goldblatt D, Findlow J, Martin S, Morris R, Cartwright K, Miller E. Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers. *J Infect Dis* 2001, 183(1): 160-3.
16. Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB, Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ* 2003, 326: 365-6.
17. Raghunathan PL, Bernhard SA, Rosenstein NE. Opportunities for control of meningococcal disease in the US. *Annu Rev Med* 2004, 55: 333-53.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease in college students. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004, 49(RR-7):1-20.
19. Κουρέα-Κρεμαστινού Τ, Τζανακάκη Τ. Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μηνιγγίτιδας. Απολογισμός έργου 2004: 15.
20. Bluestone CD, Stephenson JS, Martin LM. Ten year review of otitis media pathogens. *Ped Infect Dis J*. 1992, 11: S7-S11.
21. Eskola J, Takala AK, Kela E, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. *JAMA* 1992, 268: 3323-7.
22. Nielsen SV, Henriksen J. Incidence of invasive pneumococcal disease and distribution of capsular types of pneumococci in Denmark, 1989-94. *Epidemiol Infect* 1996, 117: 411-16.
23. Reinert RR, Kaufhold A, Schlaiger JJ, et al. Serotype distribution and antibiotic susceptibility of streptococcus pneumoniae isolates causing systemic infections among children in Germany 1992 to 1996. *Paediatr Infect Dis J* 1997, 16: 244-5.
24. Schuhat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med*. 1997, 337: 970-6.
25. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, et al. Evolution of streptococcus pneumoniae serotypes and antibiotic resistance in Spain update (1990 to 1996). *J Clin Microbiol* 1998, 36: 3447-54.
26. Venetz I, Schopfer K, Muhlemann K. Paediatric, invasive pneumococcal disease in Switzerland, 1985-1994. *Int J Epidemiol* 1998, 27: 1101-4.
27. Marton A, Meszner Z. Epidemiological studies on drug resistance in streptococcus pneumoniae in Hungary: an update for the 1990s. *Microb Drug Resist* 1999, 5: 201-5.
28. Miller E, Waight P, Efstratiou A, et al. Epidemiology of invasive and other pneumococcal disease in children in England and Wales 1996-98. *Acta Paediatr* 2000, 89 (suppl 435): 11-16.
29. Syriopoulou V, Daikos GL, Soulis K, et al. Epidemiology of invasive childhood pneumococcal infections in Greece. *Acta Paediatr Suppl* 2000, 435: 30-4.
30. Choo S, Finn A. New pneumococcal vaccines for children. *Arch Dis Child* 2001, 84: 289-94.
31. Gienbink GS. The prevention of Pneumococcal disease in children. *N Engl J Med* 2001, 345: 1117-83.
32. Centers for disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep* 2000, 49: 1-38.
33. Zissis N, Syriopoulou V, Kafetzis D, et al. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of streptococcus pneumoniae causing invasive infections and a-cute otitis media in children. *Eur J Pediatr* 2004, 163: 364-8.
34. Zenni MK, Cheatham SH, Thompson JM, et al. Streptococcus pneumoniae colonization in the young child: association with otitis media and resistance to penicillin. *J Pediatr* 1995, 127: 533-7.
35. Dagan R, Leibovitz E, Greenberg D, Yagupsky P, Fliss DM, Leiberman A. Dynamics of pneumococcal nasopharyngeal colonization during the first days of antibiotic treatment in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1998, 17: 880-5.
36. Dagan R, Fraser D. Conjugate pneumococcal vaccine and antibiotic resistance streptococcus pneumoniae: herd immunity and reduction of otitis morbidity. *Pediatr Infect Dis J* 2000, 19: S79-S87.
37. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001, 344: 403-9.
38. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction

- of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003, 348: 1737-46.
39. Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003, 22: 10-16.
 40. Palmu AA, Vehro J, Jokinen J, Karma P, Kilpi TM. The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004, 23: 732-8.
 41. Black S, Shinefield H, Baxter R, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J* 2004, 23: 485-9.
 42. Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV, et al. Elimination of racial differences in invasive pneumococcal disease in young children after introduction of the conjugate pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004, 23: 726-31.
 43. Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV, et al. Reduction in high rates of antibiotic – nonsusceptible invasive pneumococcal disease in Tennessee after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *CID* 2004, 39: 691-48.
 44. Chaffar F, Barton T, Lozano J, et al. Effect of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization by streptococcus pneumoniae in the first 2 years of life. *CID* 2004, 39: 930-8.
 45. Stephens DS, Zughaiier SM, Whitney SG, et al. Incidence of macrolide resistance in Streptococcus pneumoniae after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population-based assessment. *Lancet* 2005, 365: 855-63.
 46. Poehling KA, Lafleur BJ, Szilagyi PG, et al. Population based impact of pneumococcal conjugate vaccine in young children. *Pediatrics* 2004, 114: 755-61.
 47. Lieu TA, Ray GT, Black SB, et al. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *JAMA* 2000, 283: 1460-8.
 48. O'Brien KL, Santisham M. Potential impact of conjugate pneumococcal vaccines on pediatric pneumococcal disease. *Am J Epidemiol* 2004, 159: 634-44.
 49. Lau YL, Rupert Vessey SJ, Chan ISF, et al. A comparison of safety, tolerability and immunogenicity of Oka/Merck varicella vaccine and Varilrix® in healthy children. *Vaccine* 2002, 20: 2942-9.
 50. Rentier B, Gershon and the Members of the European Working Group on Varicella (EuroVar). Consensus: Varicella vaccination of healthy children. A challenge for Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2004, 23: 379-89.
 51. Rentier B, Gershon AA. The Oka varicella vaccines are more equal than different. *Vaccine*, 2004, 22: 3225-6.
 52. Seward JF, Watson BM, Peterson CL, et al. Varicella disease after introduction of Varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA*, 2000, 287: 606-11.
 53. Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Steinberg SP, Freudigman K, Shapiro ED. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med* 2001, 344: 955-60.
 54. Shu Li, Chan ISF, Mathews H, et al. Inverse relationship between six week postvaccination varicella antibody response to vaccine and likelihood of long term breakthrough infection. *Pediatr Infect Dis J* 2002, 21: 337-42.
 55. Kuter B, Mathews H, Shinefield H, et al and the study group for Varivax. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004, 23: 132-7.
 56. Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of Varicella vaccination in the United States. *New Engl J Med* 2005, 352: 450-8.
 57. Davis MM, Patel MS, Gebremariam A. Decline in varicella-related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States. *Pediatrics*. 2004, 114: 786-92.
 58. Seward JF, Zhang JX, Maupin TJ, Mascola L, Jumaan AO. Contagiousness of varicella in vaccinated cases: a household contact study. *JAMA* 2004, 292: 704-8.
 59. Tugwell BD, Lee LE, Gillette H, Lorber EM, Hedberg K, Cieslak PR. Chickenpox outbreak in a highly vaccinated school population. *Pediatrics*. 2004, 113: 455-9.
 60. Mor M, Harel L, Kahan E, Amir J. Efficacy of postexposure immunization with live attenuated varicella vaccine in the household setting – a pilot study. *Vaccine*. 2004, 23: 325-8.
 61. Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case control study. *Lancet* 2002, 360:678-82.
 62. Banz K, Wagenpfeil S, Neiss A, et al. The cost- effectiveness of routine childhood varicella vaccination in Germany. *Vaccine* 2003, 21: 1256-67.
 63. Diez-Domingo J, Aristegui J, Calbo F, et al. Epidemiology and economic impact of varicella in immunocompetent children in Spain. A nation-wide study. *Vaccine* 2003, 21: 3236-9.
 64. Hanslik T, Boelle PY, Schwarzinger M, Carrat F, Freedberg KA, Valleron AJ, Flagault A. Varicella in French adolescents and adults: individual risk assessment and cost-effectiveness of routine vaccination. *Vaccine*, 2003, 21: 3614-22.
 65. Couderille L, Brunot A, Giaquinto C, Lucioni C, Dervaux B. Varicella vaccination in Italy. An economic evaluation of different scenarios. *Pharmacoeconomics* 2004, 22: 839-55.

Αλληλογραφία:

Φ. Κανακούδη – Τσακαλίδου
 Μ. Μπότσαρη 2
 546 43 Θεσσαλονίκη
 Τηλ. 2310-839291 (οικία)
 2310-892461 (εργασίας)
 2310-992961 (εργασίας)

Corresponding author:

F. Kanakoudi-Tsakalidou
 M. Botsari 2
 546 43 Thessaloniki
 Greece