

Κοκκύτης και αντικοκκυτικός εμβολιασμός

Δημήτρης Καφετζής

Ομότιμος Καθηγητής ΕΚΠΑ

Κοκκύτης: Ιστορική αναδρομή

- **Πρωτοπεριεγράφηκε** τον Μεσαίωνα, από τότε έχουν καταγραφεί πολλές επιδημίες
- **Παρίσι 1578**, Guillaume de Baillou περιέγραψε την πρώτη επιδημία
- **Παρίσι 1906**, Jules Bordet και Octave Gengou απομόνωσαν την *Bordetella pertussis*
- **1914**, παρασκευάζεται το ολοκυτταρικό εμβόλιο του κοκκύτη
- **10ετία 1940**, παρασκευάζεται το DTP (τοξοειδή τετάνου-διφθερίτιδας με κοκκύτη)
 - Επιτυχής κατά ~ 80% στην πρόληψη σοβαρής νόσου και θανάτου
 - Αποτυχία μακράς προστασίας (5-10 έτη)
- **10ετία 1990**, το ακυτταρικό αντικατέστησε το ολοκυτταρικό εμβόλιο
 - 10 χρόνια εφαρμογής, πρόβλημα, η προστασία διαρκεί βραχέως

Τι είναι ο κοκκύτης και πού οφείλεται

- Είναι λοίμωξη του αναπνευστικού που χαρακτηρίζεται από **παροξυσμικό βήχα**
- **Αίτιο** η *B. pertussis* (gram αρνητικός πλειομορφικός βάκιλος)
 - Η *B. parapertussis* σπανιότερα προκαλεί πιο ήπια κλινική νόσο
- **Δεξαμενή** των *B. pertussis* και *B. parapertussis* αποκλειστικά ο άνθρωπος
- **Μετάδοση** μέσω σταγονιδίων που παράγονται από τον βήχα νοσούντων
- Η *B. pertussis* πολλαπλασιάζεται στο αναπνευστικό επιθήλιο καταστρέφοντας:
 - (1) το κροσσωτό επιθήλιο του ρινοφάρυγγα,
 - (2) των βρόγχων (κυρίως) και
 - (3) τα βρογχιόλια

Υποδιάγνωση και καταγραφή

Μόλις το **1–36%** των περιστατικών κοκκύτη καταγράφονται^{1*}



Καταγεγραμμένες¹⁻⁴

Μη Καταγεγραμμένες

Άτυπες μορφές^{3,4}

Μεγάλη ποικιλομορφία⁵

Χαμηλή ευαισθητοποίηση⁵

Ορισμός του περιστατικού^{2,5}

Υπο-διάγνωση^{2,4}

Υπο-αναφορά^{2,5}

Υπο-συμβουλευτική⁵

*Based on reports from the UK and the US.

1. Forsyth KD, et al. *Clin Infect Dis*. 2004;39(12):1802-1809. 2. Forsyth KD, et al. *Vaccine*. 2007;25(14):2634-2642. 3. Riffelmann M, et al. *J Clin Microbiol*. 2005;43(10):4925-4929. 4. Crowcroft NS, et al. *Lancet*. 2006;367(9526):1926-1936. 5. Tan T. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5 suppl):S35-S38.

Παθοφυσιολογία κοκκύτη

- **Εξαιρετικά μεταδοτικός**, προσβάλλει 80-90% των ευπαθών ατόμων
- Παρουσιάζεται κυρίως **τέλη καλοκαιριού** και **αρχές φθινοπώρου**
- **Αναπνευστικές οδοί**: σχηματίζεται βλεννοπυώδες - αιματηρό εξίδρωμα
 - καταλαμβάνει μικρούς αεραγωγούς (ιδιαίτερα των βρεφών)
 - οδηγεί σε ατελεκτασία, βήχα, κυάνωση και πνευμονία
- **Πνευμονικό παρέγχυμα και κυκλοφορία του αίματος** δεν προσβάλλονται (καλλιέργειες αίματος αρνητικές)

Δημογραφική συσχέτιση φυλής και φύλου

CDC, κοκκύτης περίοδος 2001 - 2003:

- Καυκάσιοι 90%
- Αφροαμερικανοί 7%
- Ασιάτες 1%
- Ινδιάνοι της Αλάσκας (αναγνωρίζονται ως "άλλη φυλή") 1%
- Γυναίκες 54% περιστατικών κοκκύτη στις ΗΠΑ

Δημογραφική συσχέτιση με ηλικία

Για την περίοδο 2001-2003, από τους ασθενείς με κοκκύτη:

- <1 έτους : 23%
 - 1-4 έτη : 12%
 - 5-9 έτη : 9%
 - 10-19 έτη: 33%
 - >20 έτη : 23%
-] πλειονότητα των περιπτώσεων

- **<6 μηνών: 10 -15%**
 - Έλλειψη μητρικής μεταφοράς αντισωμάτων
 - >90% θανάτων

Πηγή μετάδοσης

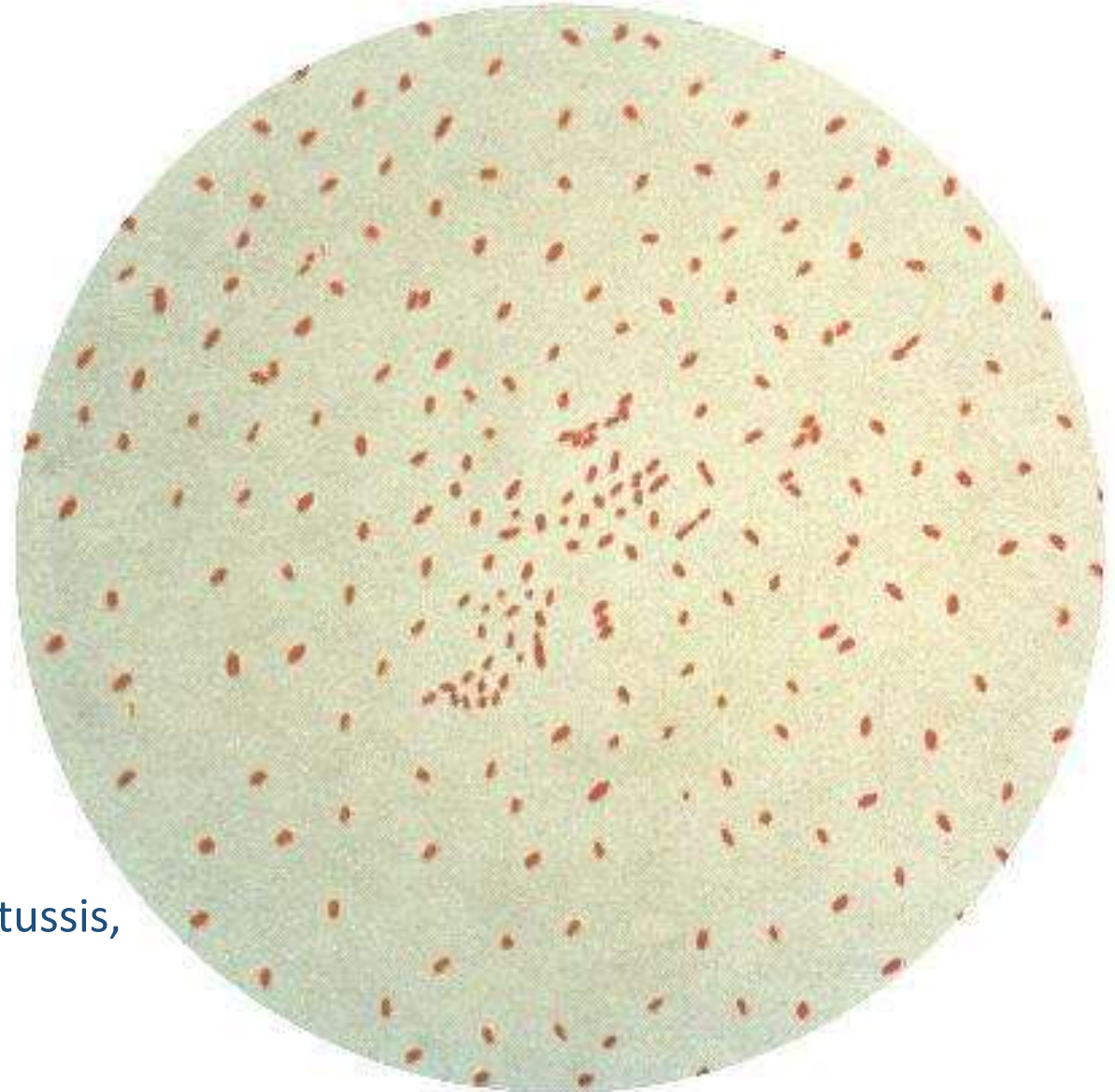
- **Μητέρα: 32%** των περιπτώσεων, **άλλο μέλος** της οικογένειας: **43%**
- **Ιστορικά** οι μητέρες ευθύνονται για τον κοκκύτη στο βρέφος τους
 - Σε μελέτη διαπιστώθηκαν ως συνηθέστερη πηγή: τα **αδέλφια**
- **Υψηλό κίνδυνο σοβαρής νόσου και επιλοκών:** μικρά βρέφη, πρόωρα και υποκείμενη νόσος (καρδιακή, πνευμονική, νευρομυϊκή ή νευρολογική)

Παράγοντες κινδύνου για κοκκύτη

- Παράλειψη εμβολιασμού
- Επαφή με πάσχοντα
- Έκθεση σε επιδημία
- Εγκυμοσύνη
- Αυστραλία: οι >65 ετών νοσηλεύονται συχνότερα από τους 45-64 ετών
 - Παχυσαρκία και άσθμα είναι επιβαρυντικοί παράγοντες

Παγκόσμια Συχνότητα Κοκκύτη

- Επίπτωση ~48,5 εκατομμύρια/έτος
- Θνητότητα ~ 295.000 /ετησίως
- Θνητότητα βρεφών σε χώρες χαμηλού εισοδήματος: 4%



Φωτομικρογραφία της *Bordetella pertussis*, χρησιμοποιώντας τεχνική Gram stain

Φυσική ιστορία του κοκκύτη

- **Χρόνος επώασης:** 3-12 ημέρες
- **Νόσος 6 εβδομάδων**, 3 σταδίων: καταρροϊκό, παροξυσμικό και αποδρομή, διάρκειας 1-2 εβδομάδων το καθένα
- **Ενήλικοι, έφηβοι και μεγαλύτερα παιδιά**, συχνά δεν παρουσιάζουν ξεχωριστά στάδια (**επίμονο βήχα, αίσθημα ασφυξίας ή πνιγμονής και κεφαλαλγία**)
- **Εμβολιασμένοι ενήλικοι** συνήθως παρουσιάζουν μόνο παρατεταμένη βρογχίτιδα
- **Μη εμβολιασμένοι ενήλικοι** πιο πιθανό να εμφανίσουν αίσθημα πνιγμονής και μεταβηχικό εμετό

Επιπλοκές του κοκκύτη

- Επανεγκατάσταση παροξυσμικού βήχα με λοίμωξη των ΑΑ
- Επίσταξη, αιμόπτυση
- Κήλη
- Μέση ωτίτιδα
- Πνευμονία
- Υποξαιμική εγκεφαλοπάθεια
- Αναζωπύρωση Φυματίωσης
- Σπασμοί
- Εγκεφαλική αιμορραγία
- Κώμα και θάνατος

Στάδιο 1 – Καταρροϊκή φάση

- Ρινική συμφόρηση
- Ρινόρροια
- Φτέρνισμα
- Πυρέτιο
- Δακρύρροια
- Επιπεφυκίτιδα

Στάδιο 2 – Παροξυσμική φάση

- Παροξυσμοί έντονου βήχα διάρκειας λεπτών, συχνά ακολουθούμενου από ηχηρό whoop
- Υπεραιμία προσώπου με τον βήχα και μεταβηχικός εμετός

Στάδιο 3 – Στάδιο αποδρομής

- Χρόνιος βήχας που μπορεί να διαρκέσει επί εβδομάδες

Ο κοκκύτης στα μικρά βρέφη

- **Αρχικά** φαίνονται καλά και παρουσιάζουν: μπούκωμα, φτέρνισμα και ήπιο βήχα χωρίς πυρετό
 - **Παροξυσμική φάση:**
 - Γογγυσμός, δύσπνοια, οίδημα οφθαλμών, βραδυκαρδία, κυάνωση, έμετος
 - Απνοϊκά επεισόδια
 - Σπασμοί
 - Αναπνευστική δυσχέρεια
 - Πνευμονία
 - Λευκοκυττάρωση με λεμφοκυττάρωση
- Συνλοίμωξη με αδενοϊό ή RSV συγχέει την εικόνα

Φυσική εξέταση

- Η φυσική εξέταση δεν προσφέρει στη διάγνωση, πλην επί επιπλοκών
- Πυρετός: τυπικά λείπει
- Σημεία από το κατώτερο αναπνευστικό: η πλειονότητα δεν παρουσιάζει
- Υπόσφαγμα και πετέχειες προσώπου: συχνές μετά παροξυσμικό βήχα
- Αφυδάτωση: συχνή
- Υποξαιμία: πρέπει να παρακολουθείται και να εκτιμάται
- Εισπνευστικό gasp ή whoop και ο μεταβηχικός εμετός: παρουσιάζονται πρωταρχικά στα βρέφη και παιδιά 6 μηνών με 5 ετών
 - Συνήθως δεν παρατηρείται στα <6 μηνών και στα περισσότερα μεγαλύτερα εμβολιασμένα παιδιά και ενήλικες

Διαφορική Διαγνωστική

- **Λοίμωξη αναπνευστικού από αδενοϊό** – Τα παιδιά παρουσιάζουν πυρετό, πονόλαιμο και επιπεφυκίτιδα
- **Μυκοπλασματική πνευμονία** – Οι ασθενείς παρουσιάζουν πιο έκδηλα συμπτώματα, πυρετό, κεφαλαλγία και υγρά ακροαστικά
- **Χλαμυδιακή πνευμονία** – Στα μικρά βρέφη παρουσιάζεται με βήχα staccato, πυώδη επιπεφυκτιδική έκκριση, ταχύπνοια, υγρά ακροαστικά και συριγμό
- **RSV λοίμωξη** – Οι ασθενείς παρουσιάζονται με προεξάρχοντα τα σημεία από το ΚΑΣ (συριγμό, υγρά ακροαστικά)

Διαγνωστικά κριτήρια

- **Ιστορικό:** έντονου παροξυσμικού βήχα με ή χωρίς συριγμό, μεταβολές χρώματος, μεταβηχικός εμετός, μη ολοκληρωμένος αντικοκκυτικός εμβολιασμός και λεμφοκυττάρωση
- **Ιδανικά,** απομόνωση της *B. pertussis* σε καλλιέργεια ή του αντιγόνου με PCR
- **CDC** συστήνει συνδυασμό δοκιμασιών σε κάθε ασθενή που βήχει για >3 εβδομάδες
- **Απαιτείται** συχνός έλεγχος αριθμού λευκοκυττάρων

Καλλιέργειες

- **Καλλιέργεια αίματος:** συνήθως αρνητική
- **Βαθιά ρινοφαρυγγική αναρρόφηση:** δείγμα καλλιέργειας ή με
- **Μακρύ εύκαμπτο στυλεό (Dacron)** στον οπίσθιο ρινοφάρυγγα του ασθενούς για 15-30 δευτερόλεπτα ή έως ότου παραχθεί βήχας
- **Ειδικά καλλιεργητικά υλικά** (*Regan-Lowe* ή *Bordet-Gengou* άγαρ και τροποποιημένα μέσα *Stainer-Scholte*), το δείγμα πρέπει να εμβολιάζεται αμέσως
- **Ανάπτυξη *B. Pertussis*:** μετά 3-4 ημέρες
 - Η καλλιέργεια θεωρείται αρνητική μετά 10 ημέρες
- **Πότε λαμβάνεται:** Καταρροϊκή ή πρώιμη παροξυσμική φάση
 - Μετά την τέταρτη εβδομάδα νόσου πιο δύσκολα

Επειδή η καλλιέργεια έχει εξαιρετική ειδικότητα, είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Πολλά άλλα παθογόνα του αναπνευστικού συστήματος έχουν παρόμοια κλινικά συμπτώματα με τον κοκκύτη και προκαλούν συν-λοιμώξεις. Ακόμη, η θετική καλλιέργεια επιτρέπει την ταυτοποίηση του στελεχούς και τον έλεγχο της μικροβιακής αντοχής. Η απομόνωση στελεχών *B. pertussis* που προκαλούν νόσηση έχει σημασία για την δημόσια υγεία. Προτιμότερη είναι η καλλιέργεια από τον ρινοφάρυγγα κατά τις πρώτες 2 εβδομάδες του βήχα. Αυτό γιατί τότε υπάρχουν βιώσιμα βακτήρια στον ρινοφάρυγγα. Μετά τις πρώτες 2 εβδομάδες, η ευαισθησία μειώνεται και ο κίνδυνος ψευδώς αρνητικών αυξάνεται.

PCR: Ταχεία δοκιμασία - εξαιρετική ευαισθησία

- Οι διαθέσιμες δοκιμασίες PCR ποικίλουν σε εξειδίκευση
 - Γι' αυτό, λαμβάνεται και καλλιέργεια, τουλάχιστον από μια ύποπτη περίπτωση σε κάθε επιδημική έξαρση κοκκύτη
- Τα αποτελέσματα συνεκτιμώνται με τα κλινικά συμπτώματα και τις επιδημιολογικές πληροφορίες
- Πότε λαμβάνεται από τον ρινοφάρυγγα: 0 - 3 εβδομάδες από έναρξη του βήχα
 - Μετά την 4^η εβδομάδα: βακτηριακό DNA στον ρινοφάρυγγα μειώνεται ταχέως
 - Αυξάνει ο κίνδυνος ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων
- Διαφοροποίηση μεταξύ των ειδών *B. pertussis*: γίνεται με πρωτόκολλα δοκιμασίας PCR που περιλαμβάνουν πολλαπλές αλληλουχίες στόχου
- **Πρόβλημα:** τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα (αναφορές για έως 50%)

Ορολογικές εξετάσεις

- **CDC και FDA** έχουν αναπτύξει ορολογική δοκιμασία εξαιρετικά χρήσιμη για την επιβεβαίωση της διάγνωσης, κατά τη διάρκεια έξαρσης
- **Οι ορολογικές εξετάσεις** είναι πιο χρήσιμες για τη διάγνωση σε μεταγενέστερες φάσεις της νόσου
- **Πότε συλλέγεται δείγμα για ορολογική δοκιμασία:** 2 με 8 εβδομάδες από έναρξη βήχα (οι τίτλοι αντισωμάτων υψηλότεροι)
 - Ωστόσο, γίνονται και σε δείγματα έως και 12 εβδομάδων από την έναρξη του βήχα
- Ορισμένοι συνιστούν επιβεβαίωση με την enzyme-linked immunosorbent assay (**ELISA**) πριν την ανακήρυξη επιδημίας, ως standard μέθοδο

Optimal Timing for Diagnostic Testing (weeks)

Cough Onset



Επιβεβαιωμένη περίπτωση κοκκύτη

1. Οιαδήποτε περίπτωση νόσου με βήχα και απομόνωση της *B. pertussis* σε καλλιέργεια
2. Θετικά κλινικά σημεία της νόσου και επιβεβαίωση με θετική PCR
3. Επιδημιολογική σύνδεση με επιβεβαιωμένη εργαστηριακά περίπτωση

Άλλοι τρόποι διάγνωσης

- **Απεικονιστικός έλεγχος** δεν συμβάλλει στη διάγνωση (μόνο τις επιπλοκές)*
- **Ορολογικός έλεγχος αντισωμάτων** μπορεί να γίνει, αλλά πρέπει να συγκριθεί με νέο έλεγχο σε 1-2 εβδομάδες
- **Το CDC δεν συνιστά τη χρήση του άμεσου ανοσοφθορισμού ρινοφαρυγγικών εκκρίσεων**, παρά το γεγονός ότι τα αποτελέσματα είναι αμέσως ορατά
 - Το test έχει χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα

*Περιφερικές διηθήσεις ή οίδημα με ποικίλη ατελεκτασία
Πύκνωση - δευτερογενούς βακτηριακής λοίμωξης ή σπάνια από την *B pertussis*
Σπάνια πνευμοθώρακας, πνευμομεσοθώρακας ή αέρας στους μαλακούς ιστούς

Γενική αίματος

- **Λευκοκυττάρωση (15.000-50.000/μL) με απόλυτη λεμφοκυττάρωση αργά στο καταρροϊκό προς παροξυσμικό στάδιο**
 - Μη ειδικό εύρημα, αλλά σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου
- **Απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων <9.400/μL σε βρέφη με υποψία κοκκύτη: σχεδόν όλα έχουν αρνητικό test κοκκύτη***
 - Αυτό δεν συμβαίνει στους εμβολιασμένους ενήλικες*
- **Αριθμός λευκών >100.000 έχει συσχετιστεί με θανάτους****
- **Λευκά >55.000 με πνευμονία ως επιπλοκή: προγνωστικοί παράγοντες θανατηφόρου εκβάσεως****

*Waknine Y. <http://www.medscape.com/viewarticle/777732>. Accessed: January 23, 2013.

*Murray E, et al. September 2009–June 2011. *J Ped Infect Dis*. 2013.

**McNamara LA, et al. *Clin Infect Dis*. 2017 Sep 1. 65 (5):811-818

Αριθμός λευκών σε βρέφη έως 90 ημερών

- Κρίσιμος για εντοπισμό κινδύνου και προσδιορισμό πρόγνωσης:
Επαναλαμβανόμενος έλεγχος
- **WBC >30.000/μL** (στις πρώτες 5 ημέρες από έναρξη βήχα), **ταχυκαρδία** και **ταχύπνοια**: δείκτες σοβαρής λοίμωξης από *B. pertussis*
- Ο αριθμός λευκών σε βρέφη με σοβαρή νόσο αυξάνει ταχύτερα και περισσότερο (μέση τιμή 74.200/μL έναντι 26.900/μL)

Υποστηρικτική αντιμετώπιση

Βασικός πυλώνας της θεραπείας παιδιού με ενεργό λοίμωξη

- Στόχοι της θεραπείας:
 - Περιορισμός του αριθμού των παροξυσμών
 - Έλεγχος της βαρύτητας του βήχα
 - Παροχή οξυγόνου αν χρειαστεί
 - Βελτίωση διατροφής, ανάπαυση και αποκατάσταση
- Οξυγόνο, στήριξη της αναπνοής και μηχανικός αερισμός παρέχονται όσο χρειάζεται
- Βρέφη παρακολουθούνται προσεκτικά για άπνοια, κυάνωση ή υποξία

Εισαγωγή στο νοσοκομείο

Απαιτείται όταν παρουσιάζεται:

- Ναυτία, έμετος, άρνηση για λήψη τροφής
- Σπασμοί ή εγκεφαλοπάθεια
- Παρατεταμένη υποξαιμία στους παροξυσμούς και ανάγκη για οξυγόνο

Επιβάλλεται σε:

- Πρόωρα νεογνά
- Βρέφη 0 - 6 μηνών (πλην >3 μηνών με μέτριους παροξυσμούς)
- Βρέφη ή παιδιά με υποκείμενη πνευμονική, καρδιακή ή νευρομυϊκή νόσο

Σοβαρά πάσχοντες μπορεί να χρειαστούν νοσηλεία σε ΜΕΘ

Φαρμακευτική αγωγή

- Τα **αντιβιοτικά** στο παροξυσμικό στάδιο δεν επηρεάζουν διάρκεια και σοβαρότητα νόσου
- **Εκριζώνουν την *B. pertussis*** από τις αναπνευστικές οδούς και προλαμβάνουν την εξάπλωση
- **Αποτρέπουν δευτερογενή βακτηριακή λοίμωξη**
- **Για ασθενείς όλων των ηλικιών η αζιθρομυκίνη είναι προτιμητέα**
- Ερυθρομυκίνη και κλαριθρομυκίνη ενοχοποιούνται για αυξημένο κίνδυνο υπερτροφικής πυλωρικής στένωσης (αζιθρομυκίνη λιγότερο)
- Ασθενείς ≥ 2 μηνών με υπερευαισθησία στις μακρολίδες: χορηγείται τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη

Πρόγνωση - Επιπλοκές

- **Πρόωρα βρέφη και ασθενείς με υποκείμενη νόσο** (καρδιακή, πνευμονική, νευρομυϊκή ή νευρολογική) διατρέχουν υψηλό κίνδυνο επιπλοκών (πνευμονία, επιληπτικές κρίσεις, εγκεφαλοπάθεια, θάνατος)
- **Μεγαλύτερα παιδιά, έφηβοι, ενήλικοι:** ήπια ή άτυπη νόσος
 - ~1/2 των εφήβων με κοκκύτη βήχουν για ≥ 10 εβδομάδες
 - Επίσταξη, ναυτία και έμετοι, υπόσφαγμα και έλκη του χαλινού
- **Επιπλοκές εφήβων, ενηλίκων:** ανακοπή, διαταραχές ύπνου, ακράτεια, κατάγματα πλευρών και πνευμονία
- **Σπασμοί σε ενηλίκους:** 0,3 - 0,6%

Προφύλαξη

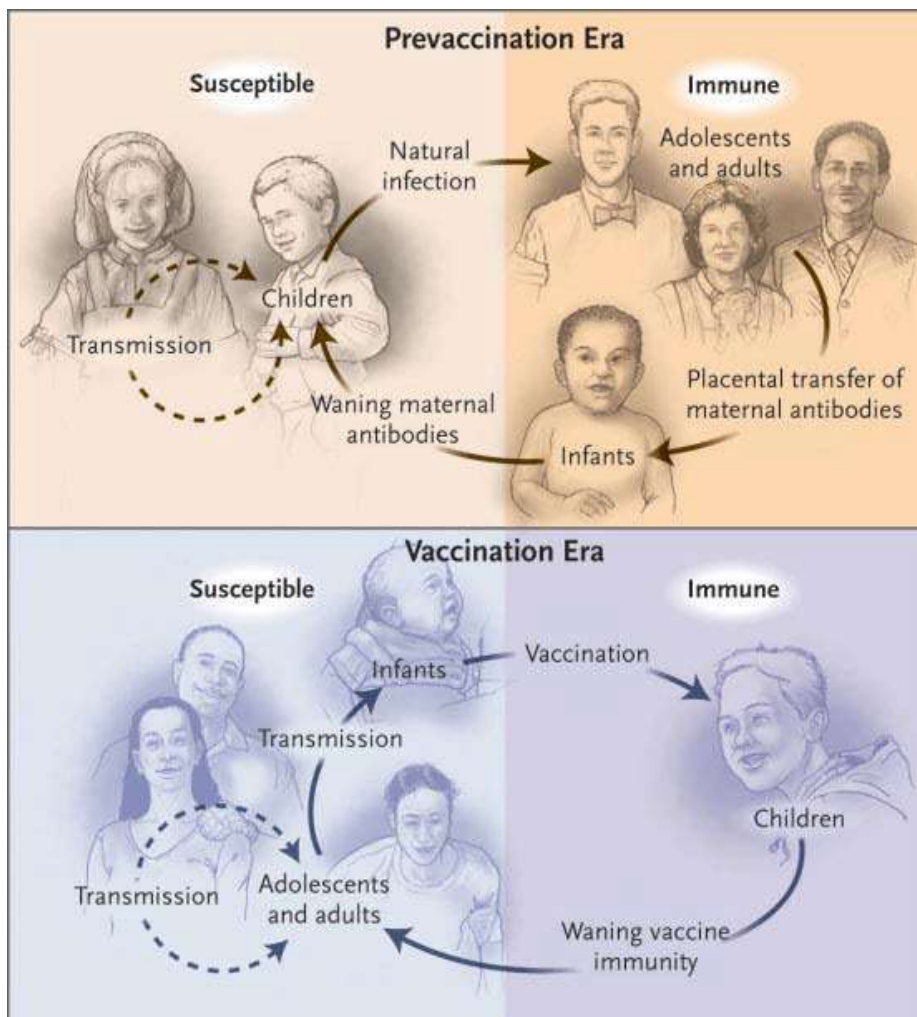
- Αποτελεσματικότητα προφύλαξης για άτομα που ήλθαν σε επαφή με πάσχοντα δεν είναι τεκμηριωμένη
 - Ωστόσο, συνιστάται στα μέλη της οικογένειας και επί στενής επαφής
- Azithromycin (5 ημέρες)
- Erythromycin (14 ημέρες)
- Clarithromycin 7,5 mg/kg/12ω για 14 ημέρες (μη τεκμηριωμένη)

Εμβολιασμός

Το αποτελεσματικότερο μέτρο προφύλαξης

- **Πρόβλημα:** θανατηφόρα επεισόδια σε νεογέννητα πριν εμβολιαστούν
- **Λύση:** Εμβολιασμός νεογεννήτων
 - Άγνωστη η δυνατότητα του ανοσοποιητικού στα <2 μηνών και η ανοχή στον εμβολιασμό

Η Επιδημιολογία του Κοκκύτη πριν και μετά τον εμβολιασμό



Εποχή προ εμβολιασμού: αυξημένη επίπτωση περιστατικών κοκκύτη λειτουργούσε ως αναμνηστικός εμβολιασμός μεταξύ εφήβων και ενηλίκων. Οι ανοσοποιημένες από τη φυσική νόσο μητέρες μετέφεραν αντισώματα μέσω πλακούντα

Εποχή εμβολιασμού: εμβολιασμένα παιδιά είναι προστατευμένα. Αυξημένη ευαισθησία σε εφήβους, ενηλίκους και μικρά βρέφη. Η ανοσία μετά τον εμβολιασμό χάνεται με τον χρόνο. Οι έγκυες δεν μεταφέρουν πια αντισώματα μέσω πλακούντα

Εμβολιασμός

Η καλύτερη άμυνα κατά του κοκκύτη

- **Συστάσεις του CDC για εμβολιασμό:**
- Εμβόλιο DTaP: Συνιστάται στα 2, 4, 6 , 15-18 μηνών και 4-6 ετών
 - Δεν συνιστάται για παιδιά ≥ 7 ετών
- Εμβόλιο Tdap συνιστάται στα:
 - 7-10 ετών που δεν έχουν εμβολιαστεί πλήρως
 - Ως εφάπαξ δόση για εφήβους 11-18 ετών ή ενηλίκους από 19 ετών που δεν είχαν εμβολιαστεί
 - Ανά 10ετία επανάληψη;
 - Στην **έγκυο** γυναίκα ανεξάρτητα από το ιστορικό εμβολιασμού και επανεμβολιασμός σε κάθε επόμενη εγκυμοσύνη

Συστάσεις ACIP για εμβόλιο Tdap

- **11-12 ετών:** όσοι έχουν ολοκληρώσει τον βασικό εμβολιασμό με DTaP και δεν έχουν λάβει αναμνηστική δόση με Td ενηλίκων
- **Έφηβοι 13-18 ετών:** που δεν έχουν λάβει αναμνηστική δόση Td ενηλίκων ή έχουν παρέλθει 5 χρόνια από αυτήν
- **Παιδιά 7-10 ετών:** που δεν έχουν ολοκληρώσει το εμβολιαστικό σχήμα
- **Ενήλικοι:** που έχουν ολοκληρώσει τον βασικό εμβολιασμό, το Tdap πρέπει να αντικαταστήσει μία δόση Td ενηλίκων στο προβλεπόμενο χρονοδιάγραμμα (10 χρόνια μετά την τελευταία δόση Td ενηλίκων)

1. CDC, MMWR, 24 March, 2016. 2. CDC, MMWR, 15 December, 2006. 3. CDC, MMWR, 14 January, 2011.

4. <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/default.htm>, last accessed 5-8-11

***Συμβουλευτική Επιτροπή Εμβολιασμών του CDC**

Συστάσεις ACIP για εμβόλιο Tdap

Αντικατάσταση Td

- Μία δόση Tdap πρέπει να δίνεται σε ενηλίκους κάθε ηλικίας (ακόμη και πάνω από 65 ετών) που δεν έχουν λάβει Tdap στο παρελθόν ή που θα έχουν στο άμεσο μέλλον στενή επαφή με άτομο <12 μηνών
- **Μία δόση Tdap μπορεί να δοθεί σε αντικατάσταση του Td σε κάθε άτομο >65 ετών που δεν έλαβε Tdap στο παρελθόν**
- **Tdap Vaccine Can Be Given Instead of Td, CDC Says (October 2019)**

Συστάσεις εμβολιασμού στην κύηση - ACIP

- Η ACIP συστήνει εμβολιασμό με Tdap σε κάθε κύηση, ανεξάρτητα από το ιστορικό εμβολιασμού
- Για να μεγιστοποιήσει την μητρική αντισωματική απάντηση και την παθητική μεταφορά των αντισωμάτων στο νεογνό
- Ιδανικά στις 27 - 36 εβδομάδες κύησης

Για γυναίκες που δεν εμβολιάζονται με Tdap ή Tdap στην κύηση, συστήνεται να εμβολιασθούν άμεσα μετά τον τοκετό

Συστάσεις ACIP για εμβόλιο Tdap – Cocoon Strategy

- Χορήγηση Tdap, ελάχιστο μεσοδιάστημα μηνός από Td, σε ενηλίκους που προηγουμένως έχουν ολοκληρώσει τον βασικό εμβολιασμό και ανήκουν σε ειδικές ομάδες (τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν την επαφή με τα βρέφη)
 - ✓ Οικογενειακό περιβάλλον βρεφών <12 μηνών (και άτομα > 65 ετών)
 - ✓ Επαγγελματίες υγείας που έρχονται σε επαφή με βρέφη
 - ✓ Προσωπικό βρεφονηπιακών σταθμών
 - ✓ Έγκυες

Διφθερίτιδα

- 2004 με 2017, 2 περιπτώσεις έχουν αναφερθεί στις ΗΠΑ
- 2016 η ΠΟΥ έχει καταγράψει 7,100 περιπτώσεις διφθερίτιδας, αλλά πολλές δεν έχουν καταγραφεί

Κλινική παρουσίαση διφθερίτιδας

- Αναπνευστική διφθερίτιδα
 - Ρινική
 - Φαρυγγική και αμυγδαλική
 - Λαρυγγική
- Δερματική διφθερίτιδα

Καλλιέργεια του *C. diphtheriae*

- gram-θετικός βάκιλος
- Τοξίνη παράγει μόνο (τοξινογόνο) αν ο βάκιλος μολυνθεί (lysogenized) από ειδικό βακτηριοφάγο που φέρει την γενετική πληροφορία για την τοξίνη
- Μόνο τα τοξινογόνα στελέχη μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή νόσο
- Το καλλιεργητικό υλικό πρέπει να περιέχει τελλουρίτη
- Αν απομονωθεί το κορυνοβακτηρίδιο πρέπει να διακριθεί από άλλα στελέχη διφθεροειδών που συνωστίζονται στον στοματοφάρυγγα
- Το *C. diphtheriae* έχει 4 βιότυπους—*gravis*, *intermedius*, *mitis* και *belfanti*
Όλα τα στελέχη μπορούν να παράξουν τοξίνη και να προκαλέσουν σοβαρή νόσο

Συνεπώς όλα πρέπει να ελέγχονται για τοξινογέννηση

Παθογένεση διφθερίτιδας

- Τοξινογόνα στελέχη βακίλων προσβάλλουν τον ρινοφάρυγγα ευάλωτων ατόμων
- Ο μικροοργανισμός παράγει τοξίνη που αναστέλλει τη σύνθεση της κυτταρικής πρωτεΐνης και ευθύνεται για την αποδόμηση των ιστών και την παραγωγή ψευδομεμβρανών
- Η τοξίνη που παράγεται στην περιοχή των μεμβρανών εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος και κατανέμεται στους ιστούς του σώματος προκαλώντας μυοκαρδίτιδα, νευρίτιδα, θρομβοπενία και πρωτεϊνουρία
- Τα μη παράγοντα τοξίνη στελέχη προκαλούν ελαφρά έως μέσης βαρύτητας φαρυγγοαμυγδαλίτιδα αλλά ποτέ ψευδομεμβράνες
 - Σπάνια αναφερόμενες σοβαρές περιπτώσεις, μπορεί να έχουν προκληθεί από τοξινογόνα στελέχη που δεν εντοπίστηκαν χάρη στο μικρό καλλιεργητικό δείγμα