

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΑΠΟΦΥΓΗ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΩΝ ΓΕΝΙΚΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ
ΚΑΙ ΜΕΤΑΝΑΣΤΩΝ**

**ΣΤΑΜΑΤΙΝΑ-ΜΑΡΙΑ Κ. ΤΣΑΛΙΚΗ
ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ ΤΕ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2019

**ΑΠΟΦΥΓΗ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΩΝ ΓΕΝΙΚΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ
ΚΑΙ ΜΕΤΑΝΑΣΤΩΝ**

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Μ. ΔΙΟΜΗΔΟΥΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ)

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ι. ΜΑΝΤΑΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Γ. ΦΙΛΑΝΤΙΣΗΣ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία και τα συμπεράσματά της σε οποιαδήποτε μορφή αποτελούν συνιδιοκτησία του Τμήματος Νοσηλευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και του φοιτητή. Οι προαναφερόμενοι διατηρούν το δικαίωμα ανεξάρτητης χρήσης και αναπαραγωγής (τμηματικά ή συνολικά) για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να αναφέρεται ο τίτλος, ο επιβλέπων καθηγητής και το εν λόγω τμήμα του ΕΚΠΑ.

Η έγκριση της παρούσας Πτυχιακής Εργασίας από το τμήμα Νοσηλευτικής δεν υποδηλώνει απαραίτητως και αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος.

Ο/Η υποφαινόμενος / η δηλώνω υπεύθυνα ότι η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία είναι εξ' ολοκλήρου δικό μου έργο και συγγράφηκε ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών του Τμήματος Νοσηλευτικής. Δηλώνω υπεύθυνα ότι κατά τη συγγραφή ακολούθησα την πρότυπη ακαδημαϊκή δεοντολογία αποφυγής λογοκλοπής. Έχω επίσης αποφύγει οποιαδήποτε ενέργεια που συνιστά παράπτωμα λογοκλοπής. Γνωρίζω ότι η λογοκλοπή μπορεί να επισύρει ποινή ανάκλησης του πτυχίου μου.

Υπογραφή

Ονοματεπώνυμο φοιτητή

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΑΠΟΦΥΓΗ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΩΝ ΓΕΝΙΚΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ
ΚΑΙ ΜΕΤΑΝΑΣΤΩΝ

ΣΤΑΜΑΤΙΝΑ-ΜΑΡΙΑ Κ. ΤΣΑΛΙΚΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα μελέτη ασχολήθηκε με το θέμα των εμβολιασμών και ολοκληρώθηκε μέσα από τρία κεφάλαια, όπου πιο αναλυτικά στο πρώτο έγινε γενική αναφορά στους εμβολιασμούς. Πιο αναλυτικά αναφέρθηκε η ιστορική αναδρομή για το θέμα των εμβολίων και των εμβολιασμών γενικότερα, η αποτελεσματικότητα αυτών, οι παρενέργειες και οι τύποι αλλά και τα αδρανοποιημένα και εξασθενημένα εμβόλια όπως και όλα τα υπόλοιπα είδη. Βαρύτητα δόθηκε στην ονοματολογία και την ανάπτυξη ανοσοποίησης. Δεν παραλήφθηκαν τα οικονομικά της ανάπτυξης, οι ευρεσιτεχνίες και τα συντηρητικά. Επίσης εξετάστηκαν και οι εμβολιασμοί στη κτηνιατρική. Η εκτεταμένη ανοσία λόγω του εμβολιασμού είναι σε μεγάλο βαθμό υπεύθυνη για την εξάλειψη σε όλο τον κόσμο ασθενειών όπως η ευλογιά, η πολιομυελίτιδα, η ιλαρά, ο τέτανος κ.λπ.

Ωστόσο, κάποια εμβόλια παραμένουν άπιαστοι στόχοι για πολλές σημαντικές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου του απλού έρπη, της ελονοσίας, της γονόρροιας και του HIV.

Τα παθογόνα για αδρανοποιημένα εμβόλια αναπτύσσονται υπό ελεγχόμενες συνθήκες και θανατώνονται ως μέσο για τη μείωση της μολυσματικότητας και έτσι να προλαμβάνεται η μόλυνση από το εμβόλιο.

Στη συνέχεια το δεύτερο κεφάλαιο εστίασε στην αποφυγή εμβολιασμών στο γενικό πληθυσμό και την αξία των εμβολίων στη πρόληψη ασθενειών. Ακόμα

καταγράφηκαν οι κοινωνικές επιπτώσεις στην υγεία και οι καινοτομίες στα εμβόλια καθώς και η συλλογική ανοσία και ότι έχει να κάνει με την ασφάλεια των εμβολίων. Η ανάπτυξη και η χρήση εμβολίων νέας τεχνολογίας μας βοηθά να καταπολεμήσουμε τις μολυσματικές ασθένειες που προηγουμένως ήταν δύσκολο να αντιμετωπιστούν με εμβολιασμό. Από την στιγμή που αναδύονται συνεχώς νέα στελέχη, η ικανότητά μας να εκσυγχρονίζουμε τα εμβόλια είναι ιδανικά κατάλληλη για την αντιμετώπιση των προκλήσεων των μολυσματικών ασθενειών.

Ο εμβολιασμός μαζών για την πρόκληση ανοσίας πληθυσμών έχει γίνει κοινός και αποδείχθηκε επιτυχής στην πρόληψη της εξάπλωσης πολλών μολυσματικών ασθενειών. Η αντίθεση στον εμβολιασμό έχει προκαλέσει πρόκληση στην ασυλία του πληθυσμού, επιτρέποντας στις ασθένειες που μπορούν να προληφθούν να επιμείνουν ή να επιστρέψουν σε κοινότητες που έχουν ανεπαρκή ποσοστά εμβολιασμού.

Τέλος, το τρίτο και τελευταίο κεφάλαιο αναφέρθηκε στην αποφυγή εμβολιασμών στους μετανάστες. Η εμβολιαστική κάλυψη που αποτυπώνεται στον πίνακα αφορά τις εξορμήσεις εμβολιασμών που έγιναν στην Ελλάδα και προστίθεται στην προϋπάρχουσα κάλυψη στις χώρες προέλευσης, που σύμφωνα με εκτιμήσεις από WHO-UNICEF είναι σχετικά καλή έως μέτρια, καθώς και στους έκτακτους εμβολιασμούς που έγιναν στις χώρες διέλευσης. Η εργασία, έκλεισε με τα συμπεράσματα.

Λέξεις κλειδιά:

Εμβολιασμοί, παθογόνα μικρόβια, μετανάστες, ασυλία, ασθένειες, πρόληψη

**NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS
FACULTY OF NURSING**

**INTERUNIVERSITY POSTGRADUATE PROGRAM IN HEALTH CARE
MANAGEMENT AND HEALTH CARE INFORMATICS**

**DISSERTATION
AVOIDING VACCINATIONS IN THE GENERAL POPULATION
AND MIGRANTS**

BY STAMATINA-MARIA K. TSALIKI

ABSTRACT

The present study dealt with the issue of vaccinations and was completed through three chapters, more specifically in the first, a general reference was made to vaccinations. More specifically, the historical review of the issue of vaccines and vaccinations in general, their effectiveness, side effects and types, as well as inactivated and attenuated vaccines, as well as all other species, was reported. Gravity was given to nomenclature and the development of immunization. Growth, patents and conservatives have not been received. Vaccines in veterinary medicine have also been examined. Extensive immunization due to vaccination is largely responsible for the elimination of diseases such as pox, polio, measles, tetanus, etc. worldwide.

As vaccines became more common, many people began to consider them as data. However, some vaccines remain unintended targets for many important diseases, including simple herpes, malaria, gonorrhoea and HIV. Pathogens for inactivated vaccines are grown under controlled conditions and sacrificed as a means of reducing infectivity and thus preventing infection by the vaccine.

The second chapter then focused on avoiding vaccinations in the general population and the value of vaccines in disease prevention. In addition, social impacts on health and vaccine innovations as well as collective immunity have been recorded and have to do with the safety of vaccines. The development and use of new technology vaccines helps us combat the infectious diseases that were previously

difficult to tackle with vaccination. Since new members are constantly emerging, our ability to modernize vaccines is ideally suited to addressing the challenges of infectious diseases.

Vaccination of masses to cause herd immunity has become common and has proven to be successful in preventing the spread of many infectious diseases. The opposition to vaccination has caused a challenge to the immunity of the population, allowing preventable diseases to persevere or return to communities with poor vaccination rates.

Finally, the third and final chapter referred to the avoidance of vaccinations for migrants. The vaccination coverage shown in the table refers to the vaccinations conducted in Greece and added to the pre-existing coverage in the countries of origin which WHO-UNICEF estimates are relatively good to moderate and to the emergency vaccination in the transit countries. The work ended with the conclusions.

Keywords:

Vaccinations, pathogenic microbes, immigrants, immunity, diseases, prevention

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<u>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</u>	5
<u>ABSTRACT</u>	7
<u>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</u>	11
<u>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	13
1. Γενικά για εμβολιασμούς	14
1.1 Εισαγωγή	14
1.2 Ιστορικό	15
1.3 Αποτελεσματικότητα	21
1.4 Παρενέργειες	23
1.5 Τύποι	23
1.5.1 Αδρανοποιημένα εμβόλια	25
1.5.2 Εξασθενημένα εμβόλια	26
1.5.3 Τοξοειδή εμβόλια	26
1.5.4 Υπομονάδας	27
1.5.5 Σύζευξη	27
1.5.6 Πειραματικά	27
1.5.7 Σθένος	29
1.5.8 Ετεροτυπικά εμβόλια	29
1.6 Ονοματολογία	30
1.7 Ανάπτυξη ανοσοποίησης	31
1.7.1 Πρόσθετα και συντηρητικά	31
1.8 Πρόγραμμα Εμβολιασμού	32
1.9 Οικονομικά της ανάπτυξης	33
1.10 Ευρεσιτεχνίες	34
1.11 Παραγωγή	34
1.11.1 Έκδοχα	36
1.11.2 Ρόλος των συντηρητικών	36
1.12 Συστήματα χορήγησης	37
1.12.1 Πλασμίδια	38
1.13 Εμβολιασμοί στην κτηνιατρική	39
<u>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	40
2. Αποφυγή εμβολιασμών στον γενικό πληθυσμό	41
2.1 Η αξία των εμβολίων στην πρόληψη ασθενειών	41
2.2 Κοινωνικές επιπτώσεις στην υγεία	41
2.3 Οικονομικός αντίκτυπος	42
2.4 Καινοτομίες στα εμβόλια	43
2.5 Συλλογική ανοσία	44

2.6 Εμβολιαστική κάλυψη	46
2.7 Εμβόλια και ασφάλεια	47
3. Αποφυγή εμβολιασμών από τους μετανάστες	48
3.1 Εκτίμηση κινδύνου και προτεραιότητες εμβολιασμού	48
3.2 Σχεδιασμός περαιτέρω δράσεων εμβολιασμού	51
3.3 Περιορισμοί της μελέτης	52
4. Συζήτηση-Περιορισμοί	53
4.1 «Σχεδιασμός Περαιτέρω Δράσεων Εμβολιασμού»	53
4.2 «Προετοιμασία ενός Εμβολιασμένου Πολίτη πριν από ένα Ταξίδι/μία Μετακίνηση»	54
4.3 Συζήτηση-Περιορισμοί	55
4.4 Συμπεράσματα-Προτάσεις	56
<i>Βιβλιογραφία</i>	57

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εμβολιαστική κάλυψη μιας χώρας, είναι ο δείκτης της επάρκειας των υπηρεσιών πρόληψης και της σωστής ενημέρωσης του κοινού (American Academy of Pediatrics 2010), και των υπηρεσιών Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας (Μπαμπάτσικου και συν 2010). Είναι γεγονός ότι οι τοπικές αρχές χρειάζονται ασφαλή στοιχεία προκειμένου να διαμορφωθούν τεκμηριωμένες αποφάσεις πολιτικής για την υγεία (Philip J et al 2010).

Στον ελλαδικό χώρο, έχουν γίνει μελέτες σε Εθνικό επίπεδο υπό το Υπουργείο Υγείας κατά τα έτη 1997, 2001 και το 2006 σε συνεργασία με την ΕΣΔΥ, το ΚΕΕΛΠΝΟ και το Ινστιτούτο του Παιδιού (Παναγιωτόπουλος και συν 2006). Επιπλέον, πολλές μελέτες γίνονται και σε τοπικό επίπεδο (Tsiriga et al 2009, Babatsikou et al 2010, Σπίγγου και συν 2010).

Το Νέο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού που αναθεωρήθηκε το 2008 από την Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμού (ΕΕΕ) όπου προτάθηκαν ορισμένες αλλαγές σύμφωνα με τις τρέχουσες επιδημιολογικές συνθήκες της χώρας, τις διεθνές τάσεις και την κυκλοφορία νέων πολύ σημαντικών για την Δημόσια Υγεία εμβολίων (ΕγκύκλιοςΥ1/Γ.Π.158238,23/1/2008). Ο βασικός εμβολιασμός συμπληρώνεται στα επτά έτη δηλαδή στην 1^η Δημοτικού με το εμβόλιο της φυματίωσης (BCG).

Απαιτείται για την πλήρη ανοσοποίηση και την συλλογική ανοσία είναι η επαναληπτική δόση του εμβολίου διφθερίτιδας, τετάνου και κοκκύτη TdaP που γίνεται στην ηλικία των 11-12 ετών. Ακόμα προστίθεται επίσης το νέο εμβόλιο κατά του HPV το οποίο συνίσταται μόνο στα κορίτσια, από δώδεκα έως 15 ετών. Όλα τα εμβόλια χορηγούνται δωρεάν είτε στη Πρωτοβάθμια Φροντίδα είτε από τα ασφαλιστικά ταμεία.

Ο εμβολιασμός είναι μια από τις πλέον επιτυχημένες και οικονομικά αποδοτικές παρεμβάσεις στην πρόληψη των λοιμωδών νοσημάτων. Η ανοσοποίηση στο παιδικό πληθυσμό εμποδίζει κατ' εκτίμηση 2.5 εκατομμύρια θανάτους παιδιών κάθε χρόνο σε όλες τις ηλικίες από διφθερίτιδα, τέτανο, κοκκύτη, ιλαρά (WHO 2010). Με την τεχνολογική εξέλιξη, δημιουργούνται όλο και πιο πολλά εμβόλια τα οποία προφυλάσσουν από λοιμώδη νοσήματα, αλλά και από «χρόνια νοσήματα» όπως

Ηπατίτιδα Β ή HPV - ιός ανθρωπίνων κονδυλωμάτων (Κρεμαστινού 2007). Χιλιάδες ενηλίκων πεθαίνουν ετησίως και εκατοντάδες χιλιάδες άλλοι νοσηλεύονται εξαιτίας ασθενειών ή αναπηριών που θα μπορούσαν να είχαν προληφθεί με τα εμβόλια. Το κόστος για αυτό είναι γύρω στα 10 δισεκατομμυρίων δολαρίων κάθε χρόνο (Neal et al 2007).

Η εργασία θα ολοκληρωθεί μέσα από τρία κεφάλαια, όπου πιο συγκεκριμένα το πρώτο θα εστιάσει στους εμβολιασμούς γενικά, τα είδη αυτών και την αποτελεσματικότητα, την ονοματολογία, τις ευρεσιτεχνίες και τους εμβολιασμούς στον κλάδο της κτηνιατρικής. Το δεύτερο κεφάλαιο θα τονίσει την αξία των εμβολίων στη πρόληψη ασθενειών αλλά και σε σχέση με την ασφάλεια. Έπειτα το τρίτο κεφάλαιο θα εστιάσει στο θέμα αποφυγής εμβολιασμών στους μετανάστες. Η εργασία τέλος θα ολοκληρωθεί με τα συμπεράσματα.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Γενικά για εμβολιασμούς

1.1 Εισαγωγή

Ο εμβολιασμός είναι η χορήγηση αντιγονικού υλικού (εμβολίου) για την τόνωση του ανοσοποιητικού συστήματος ενός ατόμου για την ανάπτυξη προσαρμοστικής ανοσίας σε παθογόνα μικρόβια (Johnson, Amzat και Martin, 2015). Τα εμβόλια μπορούν να προλάβουν ή να βελτιώσουν τις μολυσματικές ασθένειες.

Η ευλογία ήταν πιθανότατα η πρώτη ασθένεια που προσπάθησε να αντιμετωπίσει ο εμβολιασμός και ήταν η πρώτη ασθένεια για την οποία παρήχθη εμβόλιο. Το εμβόλιο ευλογιάς εφευρέθηκε το 1796 από τον Βρετανό γιατρό Edward Jenner και αν και τουλάχιστον έξι άνθρωποι είχαν χρησιμοποιήσει τις ίδιες αρχές, χρόνια νωρίτερα, ήταν ο πρώτος που δημοσίευσε αποδεικτικά στοιχεία ότι ήταν αποτελεσματικό και παρείχε συμβουλές για την παραγωγή του.

Ο Louis Pasteur προώθησε την έννοια μέσω της εργασίας του στη μικροβιολογία. Η ανοσοποίηση ονομάστηκε εμβολιασμός επειδή προέρχεται από έναν ιό που επηρεάζει τις αγελάδες. Η ευλογία ήταν μια μεταδοτική και θανατηφόρα ασθένεια προκαλώντας το θάνατο στο 60% των μολυσμένων ενηλίκων και πάνω από το 80% των μολυσμένων παιδιών. Όταν η ευλογία εξαλείφθηκε τελικά το 1979, είχε ήδη σκοτώσει περίπου 300-500 εκατομμύρια ανθρώπους τον 20^ο αιώνα (WHO, 2016).

Στην κοινή ομιλία, ο εμβολιασμός και η ανοσοποίηση έχουν παρόμοια σημασία. Οι προσπάθειες εμβολιασμού αντιμετωπίστηκαν με κάποιες αντιπαραθέσεις σχετικά με την επιστημονική, ηθική, πολιτική, ιατρική ασφάλεια και θρησκευτικούς λόγους (Zimmermann, Finn και Curtis, 2018).

Γενικά, η διαδικασία της τεχνητής πρόκλησης ανοσίας, σε μια προσπάθεια να προστατευθεί από μολυσματικές ασθένειες, λειτουργεί με την «εκκίνηση» του ανοσοποιητικού συστήματος με ένα «ανοσογόνο». Η διέγερση των ανοσολογικών αποκρίσεων με έναν μολυσματικό παράγοντα είναι γνωστή ως ανοσοποίηση. Ο εμβολιασμός περιλαμβάνει διάφορους τρόπους χορήγησης ανοσογόνων παραγόντων (Pallikkuth κ.ά., 2018).

Ορισμένα εμβόλια χορηγούνται αφού ο ασθενής έχει ήδη υποστεί ασθένεια. Τα εμβόλια που δόθηκαν μετά την έκθεση σε ευλογία κατά τις πρώτες τρεις

ημέρες αναφέρθηκαν ότι εξασθένησαν σημαντικά την ασθένεια και ο εμβολιασμός μέχρι μία εβδομάδα μετά την έκθεση πιθανόν προσφέρει κάποια προστασία από ασθένεια ή μπορεί να μειώσει τη σοβαρότητα της νόσου.

Ο πρώτος εμβολιασμός κατά της λύσσας δόθηκε από τον Louis Pasteur σε ένα παιδί, αφού είχε δαγκωθεί από ένα σκυλί. Έκτοτε, έχει βρεθεί ότι, σε άτομα με υγιές ανοσοποιητικό σύστημα, τέσσερις δόσεις εμβολίου λύσσας σε διάστημα 14 ημερών, με φροντίδα των τραυμάτων και θεραπεία του δαγκώματος με ανοσοσφαιρίνη λύσσας, το συντομότερο δυνατό μετά την έκθεση, είναι αποτελεσματικό στην πρόληψη.

Άλλα παραδείγματα περιλαμβάνουν τα πειραματικά εμβόλια AIDS, καρκίνου και ασθένειας Alzheimer. Αυτές οι ανοσοποιήσεις στοχεύουν να ενεργοποιήσουν μια ανοσοαπόκριση ταχύτερα και με λιγότερες βλάβες από τη φυσική λοίμωξη. Τα περισσότερα εμβόλια χορηγούνται με υποδερμική ένεση καθώς δεν απορροφώνται αξιόπιστα από τα έντερα. Ωστόσο το εμβόλιο της πολιομυελίτιδας, κάποια τυφοειδή και κάποια εμβόλια χολέρας χορηγούνται από το στόμα προκειμένου να παράγουν ανοσία στο έντερο. Ενώ ο εμβολιασμός παρέχει διαρκές αποτέλεσμα, συνήθως απαιτούνται αρκετές εβδομάδες προκειμένου να αναπτυχθεί, ενώ η παθητική ανοσία (η μεταφορά αντισωμάτων) έχει άμεση επίδραση.

1.2 Ιστορικό

Η πιο μεγάλη επίτευξη του προηγούμενου αιώνα ήταν η εφεύρεση και χρήση των εμβολίων. Οι μικροβιακές και ιογενείς λοιμώξεις αντιμετωπίζονται με τα εμβόλια και λειτουργούν ως ασπίδα πρωτογενούς προφύλαξης από μερικές μορφές καρκίνου.

Σημαντική ήταν η προσφορά των αρχαίων ιστορικών της Ελλάδας όπως ο Όμηρος, ο Θουκυδίδης, ο Αριστοτέλης, στην αναφορά των διαφόρων νόσων, αλλά καταλυτική ήταν η συμβολή των Ελλήνων ιατρών όπως ο Ιπποκράτης, ο Αρεταίος, ο Γαληνός, ο Αιγινήτης, στην αναγνώριση και αντιμετώπιση τους.

Επίσης ραγδαίο ρόλο έπαιξαν δύο Πέρσες ιατροί και φιλόσοφοι ο Rhazes, (Al-Razi) και ο Avicenna, (Abu Ali Sina) οι οποίοι αναφερθήκαν λεπτομερώς σε διάφορες ασθένειες μεταξύ 9-11 αιώνα μ. Χ. (Κοτέλη, 2006).

Η οικονομικοπολιτική ζωή της ανθρωπότητας επηρεάστηκε σημαντικά από τις μεγάλες επιδημίες. Ο χρυσός αιώνας των Αθηνών τέλειωσε με τον μεγάλο λοιμό ο

οποίος είναι υπεύθυνος και για τον θάνατο του Περικλή από τυφοειδή πυρετό. Η επιδημία πανώλης στη Ευρώπη έγινε αιτία για την κατάργηση του φεουδαρχισμού και την απαρχή της γεωργικής επανάστασης. Έχει σημειωθεί επίσης ότι κατά τη διάρκεια μεγάλων πολέμων, από την αρχαιότητα μέχρι τον Β΄ παγκόσμιο πόλεμο, τα θύματα από τις επιδημίες ήταν πιο πολλά από τους πεσόντες στο πεδίο της μάχης (Stewart & Devlin, 2006).

Ακόμα πρέπει να αναφερθεί η χρήση μικροβίων από τον 15^ο αιώνα έως σήμερα, ως βιολογικό όπλο από ποικίλες δυνάμεις.

Εκατομμύρια Αζτέκων υποχρεώθηκαν τον 16^ο αιώνα από Ισπανούς στρατιώτες, να φιλήσουν την αναπαράσταση της σταύρωσης του Χριστού κατά την προσπάθειά τους να τους εκχριστιανίσουν. Ο τελικός απολογισμός ήταν 2 εκατομμύρια Αζτέκων να χάσουν τη ζωή του από ευλογιά.



Εικόνα 1.1: Παλιό χειρόγραφο που δείχνει Αζτέκους με ευλογιά (16^{ος} αιώνας)

Κατά τον 18^ο αιώνα, στη Ευρώπη απεβίωσαν πάνω από 60 εκατομμύρια άτομα. Το ένα τρίτο που επέζησε έμειναν τυφλοί.

Η διαπίστωση ότι όσοι επιβίωναν από τη νόσο δεν την ξαναπερνούσαν, έδωσε την αφορμή στους Κινέζους να υιοθετήσουν την παλαιότερη τεκμηριωμένη χρήση του ευλογιασμού, που χρονολογείται από τον 15^ο αιώνα. Εφάρμοσαν μία μέθοδο «ρινικής εμφύσησης» με την εμφύσηση κονιοποιημένου υλικού ευλογιάς στα ρουθούνια. Μία Βουδίστρια καλογοριά (1022-1063), πήρε ξύσματα από κρούστες ευλογιάς, τα έβαλε σε σκόνη και τα έριχνε με φύσημα στη μύτη υγιών ανθρώπων (Variolation).

Διάφορες τεχνικές εμφύσησης έχουν καταγραφεί καθ' όλη την διάρκεια του 16^{ου} και 17^{ου} αιώνα στην Κίνα (Foster, 2014). Δύο αναφορές σχετικά με την κινεζική πρακτική του εμβολιασμού ελήφθησαν από την Βασιλική Εταιρεία του Λονδίνου το 1700, μία από τον Δρ. Martin Lister, ο οποίος έλαβε μια έκθεση από έναν υπάλληλο της Εταιρείας Ανατολικών Ινδιών που ήταν εγκατεστημένος στην Κίνα και η άλλη από τον Clopton Havers (Engelke κ.ά., 2015).

Την εν λόγω πρακτική εφάρμοσαν πολλές χώρες της Ασίας μέχρι το 1800. Στη αυτό έγινε έως το 1710 και αποτελούσε σημαντική πρακτική μέχρι την ανακάλυψη του εμβολίου. Η συχνότητα εμφάνισης της ευλογιάς ελαττώθηκε κατά 10 φορές παρ' όλο που με αυτή τη μέθοδο το 2-3% των νοσοούντων απεβίωναν. Εδώ θα πρέπει να αναφερθεί ότι η λέξη vaccine προέρχεται από την Λατινική λέξη vacca που σημαίνει αγελάδα. Αργότερα ο Pasteur χρησιμοποίησε την λέξη vaccine για όλα τα εμβόλια.

Το πρώτο εμβόλιο σύμφωνα με την ιστορία της Ιατρικής είναι το εμβόλιο εναντίον της ευλογιάς το 1796 από τον Βρετανό παθολόγο Edward Jenner (1749-1823) (Riedel, 2005). Ο Jenner αν και είναι ο πρώτος που εφάρμοσε συστηματικά τον εμβολιασμό εναντίον της ευλογιάς, πρωτοπόροι ήταν και οι Έλληνες ιατροί Εμμανουήλ Τιμόνης (1669-1720), από τη Χίο και Ιάκωβος Πυλαρινός (1659-1718), από την Κεφαλονιά (Μπαρτζόκας, & Μαρκέτος, 1997).

Η πρώτη επιστημονική κλινική εφαρμογή του εμβολιασμού, επονομαζόμενη «ευλογιασμός», δημοσίευσαν οι δύο ιατροί, το 1714 στο Αγγλικό περιοδικό *Philosophical Transactions* vol. 29, 1714-1716, pg. 72-82. Ο μεν πρώτος με τον τίτλο «*An account or history of the procuring the small-pox by incision or inoculation as it has for some time been practiced at Constantinople*», ο δε δεύτερος με τον τίτλο «*A new and safe method of procuring the small pox by transplantation*».

Η μέθοδος του εμβολιασμού των δύο Ελλήνων ιατρών, διαδόθηκε και εφαρμόστηκε από πολλούς ιατρούς στην Ευρώπη και το 1721 άρχισε η εφαρμογή του στη Βοστώνη από τον ιατρό Zabdiel Boylston (Χρυσάνθης, 1989). Στο βιβλίο του το 1798 ο Edward Jenner ανέφερε την χρήση υγρού από φλύκταινες αγελάδων, που αποτέλεσε πρόδρομο του δαμαλισμού (Χρυσάνθης, 1989). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, (ΠΟΥ) της Γενεύης το 1980 ανακοίνωσε την πλήρη εξάλειψη του ιού της ευλογιάς παγκόσμια οπότε σταμάτησε και το εμβόλιο (WHO, 1980). Πλέον στη σημερινή εποχή διατηρούνται ιοί ευλογιάς σε δύο εργαστήρια, ένα στο CDC στην Ατλάντα των Η.Π.Α και ένα στο Research Institute for Viral Preparations στο Novosibirsk στη Ρωσία (Lakhani, 1999).

Πριν από την εισαγωγή του εμβολιασμού με υλικό από περιπτώσεις δαμαλίτιδας (ετεροτυπική ανοσοποίηση), η ευλογιά μπορούσε να προληφθεί με σκόπιμο εμβολιασμό με τον ιό της ευλογιάς, που αργότερα αναφέρθηκε ως ευλογιασμός προκειμένου να διακριθεί από τον εμβολιασμό κατά της ευλογιάς. Οι πρώτες ενδείξεις της πρακτικής του εμβολιασμού για την ευλογιά εμφανίζονται στην Κίνα τον 10ο αιώνα (Lehmann και Joseph, 2015).

Κατά τα τέλη της δεκαετίας του 1960, ενώ μαθήτευε ως χειρουργός / φαρμακοποιός, ο Edward Jenner έμαθε ότι οι εργαζόμενοι στις φάρμες γαλακτοκομικών προϊόντων δεν ασθενούσαν ποτέ από την συχνά θανατηφόρα ή παραμορφωτική ασθένεια της ευλογιάς, επειδή είχαν ήδη τον ιό της δαμαλίτιδας, η οποία έχει μια πολύ ήπια επίδραση στον άνθρωπο. Το 1796, ο Jenner έλαβε πύον από το χέρι ενός γαλακτοπαραγωγού με ευλογιά και το έξιωσε στο χέρι ενός 8χρονου αγοριού, του James Phipps, και έξι εβδομάδες αργότερα εμβολίασε το αγόρι με την ευλογιά, παρατηρώντας αργότερα ότι δεν κόλλησε ευλογιά (Petrosky κ.ά., 2015; Huebner, 2016). Ο Jenner συνέχισε τις σπουδές του και το 1798 ανέφερε ότι το εμβόλιό του ήταν ασφαλές σε παιδιά και ενήλικες και θα μπορούσε να μεταφερθεί από χέρι σε χέρι μειώνοντας την εξάρτηση από τις μολυσμένες αγελάδες (Cabrera-Perez, Badovinac και Griffith, 2017). Δεδομένου ότι ο εμβολιασμός με τον ιό της δαμαλίτιδας ήταν πολύ πιο ασφαλής από τον εμβολιασμό της ευλογιάς (Davenport, Satxhell και Shaw-Taylor, 2018), ο τελευταίος, αν και εξακολουθεί να ασκείται ευρέως στην Αγγλία, απαγορεύτηκε το 1840 (Baarda και Sikora, 2015).



Εικόνα 1.2: Edward Jenner

25 Caswell.

The man, in order to discover the progress of the infection, I selected a healthy boy about eight years old for the purpose of inoculation for the Cow-pox. The matter was taken from a suppurated sore on the hand of a dairy maid. She was infected by her Master's Cow and inoculated on the 15th of May 1796, into the arm of the Boy, by means of two superficial incisions, each about three quarters of an inch long. On the 7th day he complained of uneasiness in the arched, on which it became a little disty, lost his appetite, and had a slight head-ach. During the whole of this day he was perfectly indisposed, & had rather a restless night; but on Tuesday following he was perfectly well. The appearance, and progress of the incisions to a state of maturation, were pretty much the same as observed in a similar manner by variolous matter. The only difference, I perceived, was, that the edges opened rather a darker hue, and that the effluviae spreading round the incisions, took on rather more than variolous look, than as commonly happens. I then variolous matter has been made use of for the same purpose.

Εικόνα 1.3: Χειρόγραφο του πρώτου εμβολιασμού του Jenner

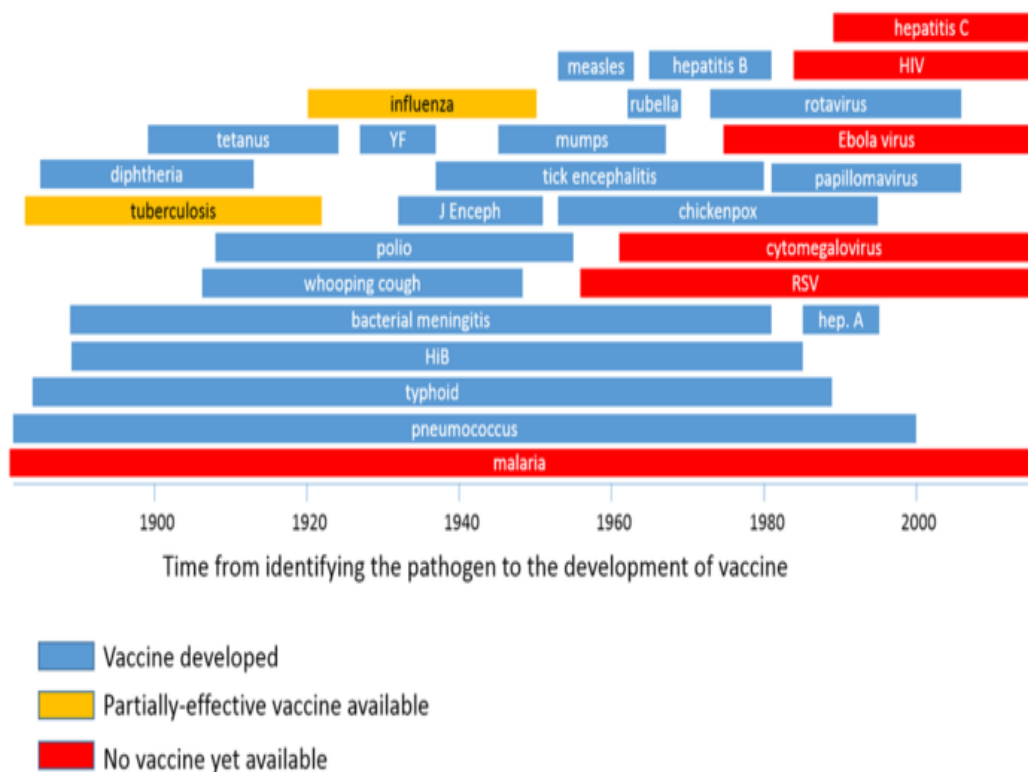


Εικόνα 1.4: Γαλλικό έντυπο του 1896 που σηματοδοτεί την εκατονταετηρίδα του εμβολίου του Jenner

Τα εμβόλια δεύτερης γενιάς εισήχθησαν την δεκαετία του 1880 από τον Louis Pasteur ο οποίος ανέπτυξε εμβόλια για την χολέρα και τον άνθρακα (Henrickson κ.ά., 2018) και από τα τέλη του 19^{ου} αιώνα τα εμβόλια θεωρήθηκαν ζήτημα εθνικού κύρους και υιοθετήθηκαν νόμοι υποχρεωτικού εμβολιασμού (Kaever κ.ά., 2016).

Τον 20^ο αιώνα αναπτύχθηκαν αρκετά επιτυχημένα εμβόλια, συμπεριλαμβανομένων αυτών κατά της διφθερίτιδας, της ιλαράς, της παρωτίτιδας και της ερυθράς. Τα σημαντικά επιτεύγματα περιλαμβάνουν την ανάπτυξη του εμβολίου κατά της πολιομυελίτιδας την δεκαετία του 1950 και την εξάλειψη της ευλογιάς κατά την διάρκεια της δεκαετίας του 1960 και της δεκαετίας του 1970. Ο Maurice Hilleman ήταν ο πιο παραγωγικός από τους κατασκευαστές εμβολίων στον 20^ο αιώνα. Καθώς τα εμβόλια έγιναν πιο συνηθισμένα, πολλοί άνθρωποι άρχισαν να τα θεωρούν δεδομένα. (Shamsi and Torabi, 2018).

Χρονοδιάγραμμα



Εικόνα 1.5: Χρονοδιάγραμμα εμβολίων

1.3 Αποτελεσματικότητα

Ιστορικά, τα εμβόλια είναι τα πιο αποτελεσματικά μέσα για την καταπολέμηση και την εξάλειψη μολυσματικών ασθενειών. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμοί στην αποτελεσματικότητά τους (Simon, Hollander και McMichael, 2015). Μερικές φορές, η προστασία αποτυγχάνει επειδή το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή απλά δεν ανταποκρίνεται επαρκώς ή δεν ανταποκρίνεται καθόλου. Η έλλειψη ανταπόκρισης συνήθως προκύπτει από κλινικούς παράγοντες όπως ο διαβήτης, η χρήση στεροειδών, η μόλυνση από τον ιό HIV ή η ηλικία. Μπορεί επίσης να αποτύχει για γενετικούς λόγους εάν το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή δεν περιλαμβάνει στελέχη Β-λεμφοκυττάρων που μπορούν να παράγουν αντισώματα κατάλληλα για την αποτελεσματική αντίδραση και σύνδεση με τα αντιγόνα που σχετίζονται με το παθογόνο.

Ακόμη και αν ο ξενιστής αναπτύξει αντισώματα, η προστασία μπορεί να μην είναι επαρκής. Ακόμη και μια μερική, καθυστερημένη ή ασθενής ανοσία, όπως αυτή που προκύπτει από την διασταυρωμένη ανοσία σε ένα στέλεχος διαφορετικό από το στέλεχος-στόχο, μπορεί να μετριάσει μια μόλυνση, με αποτέλεσμα το χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας, την χαμηλότερη νοσηρότητα και την ταχύτερη ανάρρωση.

Τα ανοσοενισχυτικά χρησιμοποιούνται συνήθως για την ενίσχυση της ανοσολογικής απόκρισης, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους (50-75 ετών και άνω), των οποίων η ανοσολογική αντίδραση σε ένα απλό εμβόλιο μπορεί να έχει εξασθενήσει (Hojj κ.ά., 2015). Το εμβόλιο ιλαράς του Maurice Hilleman εκτιμάται ότι αποτρέπει 1 εκατομμύριο θανάτους ετησίως (WHO, 2017).

Η αποτελεσματικότητα ή η απόδοση του εμβολίου εξαρτάται από πολλούς παράγοντες:

- την ίδια την ασθένεια (για ορισμένες ασθένειες ο εμβολιασμός αποδίδει καλύτερα από ότι για άλλες)
- το στέλεχος του εμβολίου (ορισμένα εμβόλια είναι ειδικά ή τουλάχιστον αποτελεσματικότερα έναντι συγκεκριμένων στελεχών ασθενειών)
- εάν το πρόγραμμα εμβολιασμού έχει τηρηθεί σωστά.
- την ιδιοσυγκρασιακή ανταπόκριση στον εμβολιασμό, καθώς μερικά άτομα δεν ανταποκρίνονται σε ορισμένα εμβόλια, πράγμα που σημαίνει ότι δεν παράγουν αντισώματα ακόμη και μετά από σωστό εμβολιασμό.

- διάφοροι παράγοντες όπως η εθνικότητα, η ηλικία ή η γενετική προδιάθεση (Winter, Cherry και Harriman, 2016).

Εάν ένα εμβολιασμένο άτομο αναπτύξει την ασθένεια για την οποία έχει εμβολιαστεί (διαφυγή λοίμωξης), η ασθένεια είναι πιθανότερο να είναι λιγότερο μολυσματική από ότι στα μη εμβολιασμένα άτομα (Clemmons κ.ά., 2015). Τα παρακάτω αποτελούν σημαντικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα ενός προγράμματος εμβολιασμού:

1. Προσεκτική μοντελοποίηση για την πρόβλεψη της επίδρασης που θα έχει μια εκστρατεία ανοσοποίησης στην επιδημιολογία της νόσου μεσοπρόθεσμα έως μακροπρόθεσμα
2. Συνεχόμενη παρακολούθηση της σχετικής ασθένειας μετά την εισαγωγή του νέου εμβολίου
3. Διατήρηση υψηλών ποσοστών ανοσοποίησης, ακόμη και όταν μια ασθένεια έχει γίνει σπάνια.

Το 1958, υπήρχαν 763.094 περιπτώσεις ιλαράς στις Ηνωμένες Πολιτείες με 552 θανάτους (Gastanaduy κ.ά., 2017). Μετά την εισαγωγή νέων εμβολίων, ο αριθμός των περιπτώσεων μειώθηκε σε λιγότερο από 150 ετησίως. Στις αρχές του 2008, υπήρχε υποψία για 64 περιπτώσεις ιλαράς. Πενήντα τέσσερις από αυτές τις λοιμώξεις συνδέονταν με εισαγωγές από άλλες χώρες, μολονότι μόνο το 13% αποκτήθηκε στην πραγματικότητα εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών. Τα 63 από τα 64 άτομα είτε δεν είχαν ποτέ εμβολιαστεί κατά της ιλαράς είτε δεν ήταν σίγουρο εάν είχαν εμβολιαστεί (Bahl κ.ά., 2014).

Οι βακτηριακές νόσοι συνέβαλαν στην εξάλειψη της ευλογιάς, μιας από τις πιο μεταδοτικές και θανατηφόρες ασθένειες στον άνθρωπο. Άλλες ασθένειες όπως η ερυθρά, η πολιομυελίτιδα, η ιλαρά, η παρωτίτιδα, η ανεμοβλογιά και ο τυφοειδής πυρετός δεν είναι σχεδόν τόσο κοινές όσο πριν εκατό χρόνια. Εφόσον η μεγάλη πλειοψηφία των ανθρώπων εμβολιάζεται, είναι πολύ πιο δύσκολο να εμφανιστεί μια ασθένεια, πόσο μάλλον να εξαπλωθεί. Αυτή η επίδραση ονομάζεται ανοσία αγέλης. Η πολιομυελίτιδα, η οποία μεταδίδεται μόνο μεταξύ ανθρώπων, έχει στοχευθεί με μια εκτεταμένη εκστρατεία εξάλειψης, η οποία έχει οδηγήσει τον περιορισμό της σε περιοχές τριών χωρών μόνο (Αφγανιστάν, Νιγηρία και Πακιστάν) (Abbott, 2017). Ωστόσο, η δυσκολία προσέγγισης όλων

των παιδιών καθώς και οι πολιτισμικές παρανοήσεις έχουν υπονομεύσει την αναμενόμενη εξάλειψή της αρκετές φορές.

Τα εμβόλια βοηθούν επίσης στην πρόληψη της ανάπτυξης ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά. Για παράδειγμα, μειώνοντας σημαντικά την εμφάνιση πνευμονίας που προκαλείται από το *Streptococcus pneumoniae*, τα προγράμματα εμβολίων μείωσαν σημαντικά τον επιπολασμό μολύνσεων ανθεκτικών στην πενικιλίνη ή σε άλλα αντιβιοτικά πρώτης γραμμής (Maglione κ.ά., 2014).

1.4 Παρενέργειες

Ο εμβολιασμός που πραγματοποιείται κατά την διάρκεια της παιδικής ηλικίας είναι γενικά ασφαλής. Οι παρενέργειες είναι γενικά ήπιες, εάν εμφανιστούν. Ο ρυθμός των παρενεργειών εξαρτάται από το εκάστοτε εμβόλιο (Grohskopf κ.ά., 2017). Ορισμένες συχνές παρενέργειες περιλαμβάνουν πυρετό, πόνο γύρω από το σημείο της ένεσης και μυϊκούς πόνους. Επιπλέον, μερικά άτομα μπορεί να είναι αλλεργικά σε συστατικά του εμβολίου (Hartwig κ.ά., 2017). Το εμβόλιο ιλαράς, ερυθράς και παρωτίτιδας σπάνια συσχετίζεται με εμπύρετες καταστάσεις (Brint κ.ά., 2015). Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εξαιρετικά σπάνιες. Το εμβόλιο κατά της ανεμοβλογιάς σπάνια συσχετίζεται με επιπλοκές στα άτομα με ανοσοανεπάρκεια και τα εμβόλια έναντι του ροταϊού συσχετίζονται μέτρια με την εγκολεασμό (Sorensen and Andreassen, 2016).

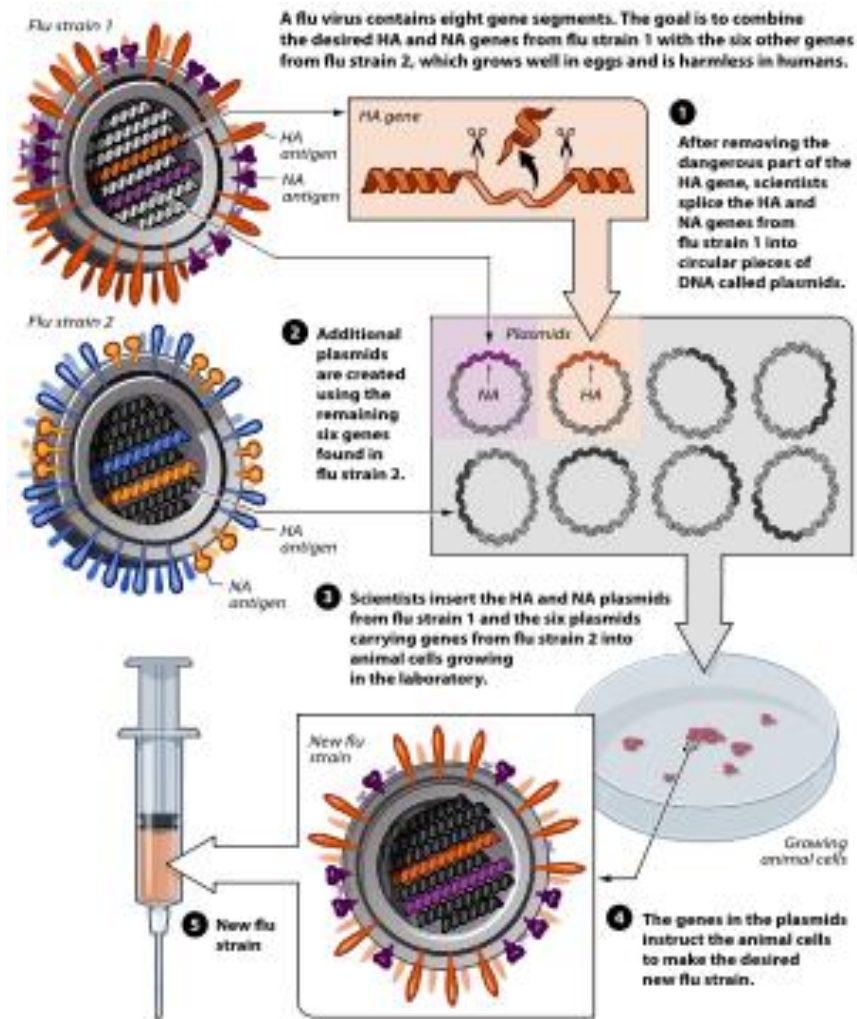
1.5 Τύποι

Υπάρχουν διάφορα είδη εμβολίων που αντιπροσωπεύουν τις διαφορετικές στρατηγικές που χρησιμοποιούνται για την μείωση του κινδύνου ασθένειας διατηρώντας ταυτόχρονα την ικανότητα πρόκλησης ευεργετικής ανοσοαπόκρισης (Bordin και Cohen, 2015).

Vaccine



Εικόνα 1.6: Τεχνική χορήγησης εμβολίων



Εικόνα 1.7: Ανάπτυξη εμβολίου κατά της γρίπης των πτηνών με τεχνικές αντίστροφης γενετικής

1.5.1 Αδρανοποιημένα εμβόλια

Ορισμένα εμβόλια περιέχουν αδρανοποιημένους, αλλά μολυσματικούς, μικροοργανισμούς που έχουν καταστραφεί με χημικά, θερμότητα ή ακτινοβολία. Τα παραδείγματα περιλαμβάνουν το εμβόλιο της πολιομυελίτιδας, το εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Α, το εμβόλιο κατά της λύσσας και μερικά εμβόλια κατά της γρίπης (Delves κ.ά., 2017).

1.5.2 Εξασθενημένα εμβόλια

Ένα αδρανοποιημένο εμβόλιο είναι ένα εμβόλιο που αποτελείται από σωματίδια ιού, βακτήρια ή άλλα παθογόνα που έχουν αναπτυχθεί σε καλλιέργεια και στη συνέχεια θανατώνουν το μικρόβιο χρησιμοποιώντας μια μέθοδο όπως η θερμότητα ή με τη χρήση της φορμαλδεΐδη. Αντίθετα, τα ζωντανά εμβόλια (τα οποία είναι σχεδόν πάντοτε εξασθενημένα εμβόλια) χρησιμοποιούν παθογόνους παράγοντες που είναι ακόμα ζωντανοί (αλλά σχεδόν πάντα εξασθενίζουν, δηλαδή αποδυναμώνουν). Τα παθογόνα για αδρανοποιημένα εμβόλια αναπτύσσονται υπό ελεγχόμενες συνθήκες και θανατώνονται ως μέσο για τη μείωση της μολυσματικότητας (λοιμοτοξικότητα) και έτσι να προλαμβάνεται η μόλυνση από το εμβόλιο.

Τα αδρανοποιημένα εμβόλια ταξινομούνται περαιτέρω ανάλογα με τη μέθοδο που χρησιμοποιείται για την αδρανοποίηση του ιού. Εμβόλια ιών που χρησιμοποιούν ολόκληρο το σωματίδιο του ιού, καταστρέφονται πλήρως με θερμότητα, χημικά ή ακτινοβολία. Οι υπομονάδες εμβολίων παράγονται με τον καθαρισμό των αντιγόνων που διεγείρουν καλύτερα το ανοσοποιητικό σύστημα προκειμένου να προκαλέσουν απόκριση στον ιό, ενώ απομακρύνονται άλλα συστατικά απαραίτητα προκειμένου να αναπαραχθούν, που μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Επειδή οι αδρανοποιημένοι ιοί τείνουν να παράγουν ασθενέστερη απόκριση από το ανοσοποιητικό σύστημα από ό, τι οι ζωντανοί ιοί, πολλαπλές "αναμνηστικές" ενέσεις μπορεί να απαιτούνται προκειμένου να παρέχουν αποτελεσματική ανοσοαπόκριση έναντι του αδρανοποιημένου παθογόνου. Τα εξασθενημένα εμβόλια είναι συχνά προτιμότερα για τους γενικά υγιείς ανθρώπους, επειδή μια εφάπαξ δόση είναι συχνά ασφαλής και πολύ αποτελεσματική. Ωστόσο, μερικοί άνθρωποι δεν μπορούν να λάβουν εξασθενημένα εμβόλια επειδή ο παθογόνος παράγοντας θέτει υπερβολικό κίνδυνο για αυτούς (για παράδειγμα, ηλικιωμένους ή άτομα με ανοσοανεπάρκεια). Για αυτούς τους ασθενείς, ένα απενεργοποιημένο εμβόλιο μπορεί να προσφέρει προστασία (Mitchell κ.ά., 2015).

1.5.3 Τοξοειδή εμβόλια

Τα τοξοειδή εμβόλια δημιουργούνται από αδρανοποιημένες τοξικές ενώσεις οι οποίες δημιουργούν την ασθένεια και όχι τον μικροοργανισμό. Τα

παραδείγματα αυτού του είδους εμβολίου αναφέρονται κυρίως στο εμβόλιο κατά του τετάνου και της διφθερίτιδας. Τα τοξοειδή εμβόλια είναι αρκετά αποτελεσματικά.

1.5.4 Υπομονάδας

Με την πρωτεϊνική υπομονάδα αντί να εισαχθεί ένας αδρανοποιημένος ή εξασθενημένος μικροοργανισμός σε ένα ανοσοποιητικό σύστημα (το οποίο θα συνιστά εμβόλιο «ολικού παράγοντα»), ένα κομμάτι του μπορεί να δημιουργήσει μια ανοσοαπόκριση. Τα παραδείγματα αφορούν i) το εμβόλιο υπομονάδας κατά του ιού της Ηπατίτιδας Β ii) το εμβόλιο σωματιδίων όμοια με τον ιό (VLP) κατά του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV).

1.5.5 Σύζευξη

Ορισμένα βακτήρια καλύπτονται εξωτερικά από πολυσακχαρίτες που είναι ελάχιστα ανοσογόνα. Συσχετίζοντας αυτές τις εξωτερικές επενδύσεις με πρωτεΐνες (π.χ. τοξίνες), το ανοσοποιητικό σύστημα είναι δυνατόν να οδηγηθεί στην αναγνώριση του πολυσακχαρίτη ως πρωτεϊνικό αντιγόνο. Η εν λόγω προσέγγιση χρησιμοποιείται στο εμβόλιο *Haemophilus influenzae* τύπου Β.

1.5.6 Πειραματικά

Ένας αριθμός καινοτόμων εμβολίων αναπτύσσονται και χρησιμοποιούνται. Ορισμένα από αυτά είναι τα εξής:

- Τα εμβόλια δενδριτικών κυττάρων συνδυάζουν δενδριτικά κύτταρα με αντιγόνα προκειμένου να παρουσιάσουν τα αντιγόνα στα λευκά αιμοσφαίρια του σώματος, ενισχύοντας έτσι την ανοσολογική αντίδραση (Anguille κ.ά., 2014). Αυτά τα εμβόλια έχουν δείξει μερικά θετικά προκαταρκτικά αποτελέσματα στην θεραπεία όγκων στον εγκέφαλο και επίσης εξετάζονται σε κακοήθες μελάνωμα (Heymann κ.ά., 2015).
- Ανασυνδυασμένος φορέας - συνδυάζοντας την φυσιολογία ενός μικροοργανισμού και του DNA ενός άλλου, μπορεί να δημιουργηθεί ανοσία έναντι ασθενειών που έχουν πολύπλοκες διαδικασίες μόλυνσης. Ένα παράδειγμα είναι το εμβόλιο RSV-ZEBOV που έχει αδειοδοτηθεί στην Merck, το οποίο χρησιμοποιείται από το 2018 για την καταπολέμηση του ιού της έμφολα στο Κονγκό (De La Fuente, Gortazar και Juste, 2016).

- Εμβολιασμός DNA - βρίσκεται σε εξέλιξη μια εναλλακτική, πειραματική προσέγγιση στον εμβολιασμό που ονομάζεται εμβολιασμός DNA, το οποίο δημιουργήθηκε από DNA του μολυσματικού παράγοντα. Ο προτεινόμενος μηχανισμός είναι η εισαγωγή (και η έκφραση, ενισχυμένη με την χρήση ηλεκτροδιάτρησης, που προκαλεί την αναγνώριση στο ανοσοποιητικό σύστημα) ιογενούς ή βακτηριακού DNA σε ανθρώπινα ή ζωικά κύτταρα. Μερικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που αναγνωρίζουν τις πρωτεΐνες που εκφράζονται θα προκαλέσουν επίθεση εναντίον αυτών των πρωτεϊνών και των κυττάρων που τα εκφράζουν. Επειδή αυτά τα κύτταρα ζουν για πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα, αν το παθογόνο που κανονικά εκφράζει αυτές τις πρωτεΐνες συναντάται αργότερα, θα επιτεθούν άμεσα από το ανοσοποιητικό σύστημα. Ένα πιθανό πλεονέκτημα των εμβολίων DNA είναι ότι είναι πολύ εύκολο να παραχθούν και να αποθηκευτούν. Από το 2015, ο εμβολιασμός DNA εξακολουθεί να είναι πειραματικός και δεν έχει εγκριθεί για χρήση σε ανθρώπους.
- Τα εμβόλια πεπτιδίων υποδοχέων T-κυττάρων βρίσκονται σε εξέλιξη για διάφορες ασθένειες χρησιμοποιώντας μοντέλα πυρετού της κοιλιάδας, στοματίτιδας και ατοπικής δερματίτιδας. Αυτά τα πεπτίδια έχουν δείξει ότι ρυθμίζουν την παραγωγή κυτοκίνης και βελτιώνουν την ανοσία που διαμεσολαβείται από τα κύτταρα.
- Η στόχευση αναγνωρισμένων βακτηριακών πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην αναστολή του συμπληρώματος θα εξουδετερώσει τον βασικό μηχανισμό της βακτηριακής λοιμογόνου δράσης (Rampling κ.ά., 2015).

Ενώ τα περισσότερα εμβόλια δημιουργούνται χρησιμοποιώντας αδρανοποιημένες ή εξασθενημένες ενώσεις από μικροοργανισμούς, τα συνθετικά εμβόλια αποτελούνται κυρίως ή εξ ολοκλήρου από συνθετικά πεπτίδια, υδατάνθρακες ή αντιγόνα.



Εικόνα 1.6: Σύστημα ηλεκτροδιάρτησης για πειραματική χορήγηση εμβολίου DNA

1.5.7 Σθένος

Τα εμβόλια μπορεί να είναι μονοσθενή ή πολυσθενή. Ένα μονοσθενές εμβόλιο προορίζεται για την ανοσοποίηση έναντι ενός απλού αντιγόνου ή ενός απλού μικροοργανισμού (Korber κ.ά., 2017). Ένα πολυσθενές εμβόλιο προορίζεται για την ανοσοποίηση έναντι δύο ή περισσότερων στελεχών του ίδιου μικροοργανισμού ή έναντι δύο ή περισσότερων μικροοργανισμών (Thayyil και Jayakrishnan, 2014). Σε ορισμένες περιπτώσεις, ένα μονοσθενές εμβόλιο μπορεί να είναι προτιμότερο για την ταχεία ανάπτυξη μιας ισχυρής ανοσοαπόκρισης (Wootton, Peterson και Lee, 2018).

1.5.8 Ετεροτυπικά εμβόλια

Τα ετεροτυπικά εμβόλια επίσης γνωστά ως ετερόλογα ή εμβόλια Jennerian, είναι παθογόνα άλλων ζώων που είτε δεν προκαλούν ασθένεια είτε προκαλούν ήπια ασθένεια στον οργανισμό που βρίσκεται υπό θεραπεία. Το κλασικό παράδειγμα είναι η χρήση του ιού της δαμαλίτιδας του Jenner για την προστασία κατά της ευλογιάς. Ένα άλλο παράδειγμα είναι η χρήση του αντιφυματικού εμβολίου (BCG) που παρασκευάζεται από *Mycobacterium bovis* για την προστασία κατά της φυματίωσης στους ανθρώπους (Centers for Disease Control and Prevention, 2016).

1.6 Ονοματολογία

Έχουν αναπτυχθεί διάφορες αρκετά τυποποιημένες συντομογραφίες για τα ονόματα εμβολίων, αν και η τυποποίηση δεν είναι σε καμία περίπτωση κεντρική ή παγκόσμια. Για παράδειγμα, τα ονόματα εμβολίων που χρησιμοποιούνται στις Ηνωμένες Πολιτείες έχουν καθιερωμένες συντομογραφίες που είναι επίσης ευρέως γνωστές και χρησιμοποιούνται και αλλού. Ένας εκτεταμένος κατάλογος παρέχεται σε έναν πίνακα που έχει καταρτιστεί και είναι ελεύθερα προσβάσιμος και ο οποίος διατίθεται σε μια ιστοσελίδα των ΗΠΑ για τον έλεγχο και την πρόληψη ασθενειών (Rose, 2017). Η σελίδα εξηγεί ότι οι συντμήσεις τυποποιήθηκαν από κοινού από το προσωπικό των Κέντρων Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων, το ACIP Work Group, τον εκδότη της εβδομαδιαίας έκθεσης για την νοσηρότητα και την θνησιμότητα (MMWR), τον εκδότη του βιβλίου με τίτλο *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*, τα μέλη του ACIP και άλλους οργανισμούς του ACIP (Khrisnan, Ong και Panigoro, 2015). Μερικά παραδείγματα είναι η σύντμηση «DTaP» για τα τοξοειδή εμβόλια διφθερίτιδας και τετάνου και το ακυτταρικό εμβόλιο κοκκύτη, η σύντμηση «DT» για τα τοξοειδή διφθερίτιδας και τετάνου και «Td» για τα τοξοειδή τετάνου και διφθερίτιδας.

Στην σελίδα σχετικά με τον εμβολιασμό κατά του τετάνου, το CDC εξηγεί περαιτέρω ότι «τα γράμματα ανά περίπτωση περιέχουν τις δόσεις πλήρους αντοχής των τοξοειδών διφθερίτιδας (D) και τετάνου (T) και του εμβολίου κοκκύτη (P). Τα μικρά γράμματα «d» και «p» υποδηλώνουν μειωμένες δόσεις διφθερίτιδας και κοκκύτη που χρησιμοποιούνται στα σκευάσματα εφήβων / ενηλίκων. Το «a» στα DTaP και Tdap σημαίνει «ακυτταρικό», ότι δηλαδή το συστατικό του κοκκύτη περιέχει μόνο ένα μέρος του οργανισμού του κοκκύτη (Stevens κ.ά., 2017).

Ένας άλλος κατάλογος καθιερωμένων συντομογραφιών εμβολίων που βρίσκεται στην σελίδα του CDC ονομάζεται «Ακρωνύμια και συντμήσεις εμβολίων», με συντμήσεις που χρησιμοποιούνται στα αρχεία ανοσοποίησης των ΗΠΑ (Pfaff κ.ά., 2018). Το σύστημα των Ηνωμένων Πολιτειών που έχει υιοθετηθεί έχει κάποιες συμβάσεις για την σειρά των λέξεων των ονομασιών εμβολίων, τοποθετώντας πρώτα τα ουσιαστικά ονόματα και τα επίθετα μετά.

1.7 Ανάπτυξη ανοσοποίησης

Το ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει τους εμβολιακούς παράγοντες ως ξένους, τους καταστρέφει και τους «θυμάται». Όταν συναντάται η λοιμογόνος παραλλαγή ενός παράγοντα, ο οργανισμός αναγνωρίζει την πρωτεϊνική επικάλυψη στον ιό και έτσι είναι έτοιμος να ανταποκριθεί με: (1) την εξουδετέρωση του παράγοντα στόχο πριν εισέλθει στα κύτταρα και (2) την αναγνώριση και καταστροφή των μολυσμένων κυττάρων πριν αυτός ο παράγοντας μπορεί να πολλαπλασιαστεί σε τεράστιους αριθμούς.

Όταν δύο ή περισσότερα εμβόλια αναμειγνύονται ένα από τα συστατικά του εμβολίου είναι πιο ισχυρό από τα άλλα και εμποδίζει την ανάπτυξη και την ανοσολογική απόκριση στα άλλα συστατικά. Αυτό το φαινόμενο παρατηρήθηκε αρχικά στο τρισθενές εμβόλιο πολιομυελίτιδας Sabin, όπου η ποσότητα του ιού του οροτύπου 2 στο εμβόλιο έπρεπε να μειωθεί προκειμένου να μην παρεμποδιστεί η «πρόσληψη» των ιών του οροτύπου 1 και 3 (Bauer κ.ά., 2015). Αυτό το φαινόμενο έχει επίσης βρεθεί ότι αποτελεί πρόβλημα με τα εμβόλια κατά του δάγκειου πυρετού που εξετάζονται επί του παρόντος, όπου ο οροτύπος DEN-3 βρέθηκε να υπερισχύει και να καταστέλλει την απόκριση στους οροτύπους DEN-1, -2 και -4 (Geier κ.ά., 2017).

1.7.1 Πρόσθετα και συντηρητικά

Τα εμβόλια συνήθως περιέχουν ένα ή περισσότερα πρόσθετα, που χρησιμοποιούνται για την ενίσχυση της ανοσοαπόκρισης. Το τοξοειδές τετάνου, για παράδειγμα, συνήθως προσροφάται σε στυπτηρία. Αυτό παρουσιάζει το αντιγόνο με τέτοιο τρόπο ώστε να παράγει μια μεγαλύτερη δράση από το απλό υδατικό διάλυμα του τοξοειδούς του τετάνου. Οι άνθρωποι που παρουσιάζουν μια ανεπιθύμητη αντίδραση στο προσροφημένο τοξοειδές του τετάνου μπορεί να λάβουν το απλό εμβόλιο όταν χρειαστεί.

Κατά την προετοιμασία για την εκστρατεία στον Περσικό Κόλπο το 1990, χρησιμοποιήθηκε εμβόλιο ολόκληρου κυττάρου κοκκύτη ως ανοσοενισχυτικό κατά του άνθρακα. Αυτό παράγει μια ταχύτερη ανοσοαπόκριση από το να χορηγείται μόνο το εμβόλιο για τον άνθρακα, το οποίο είναι ωφέλιμο εάν επικρατήσει η έκθεση.

Τα εμβόλια μπορούν επίσης να περιέχουν συντηρητικά για την πρόληψη της μόλυνσης με βακτήρια ή μύκητες. Μέχρι πρόσφατα, η θιμεροσάλη χρησιμοποιήθηκε σε πολλά εμβόλια που δεν περιέχουν ζωντανό ιό. Από το 2005, το μόνο εμβόλιο για παιδιά στις ΗΠΑ που περιέχει θιμεροσάλη σε ποσότητες μεγαλύτερες από ίχνη είναι το εμβόλιο της γρίπης (MacDonald, 2015), το οποίο συνιστάται σήμερα μόνο για παιδιά με ορισμένους παράγοντες κινδύνου (Erbelding κ.ά., 2018). Τα εμβόλια κατά της γρίπης μίας δόσης που έχουν εφαρμοστεί στο Ηνωμένο Βασίλειο δεν κατονομάζουν την θειομεροσάλη στα συστατικά. Τα συντηρητικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε διάφορα στάδια παραγωγής εμβολίων και οι πιο εξελιγμένες μέθοδοι μέτρησης θα μπορούσαν να ανιχνεύσουν ίχνη αυτών στο τελικό προϊόν, όπως και στο περιβάλλον και στον πληθυσμό στο σύνολό του (Kobayashi κ.ά., 2015).

1.8 Πρόγραμμα Εμβολιασμού

Προκειμένου να παρέχεται η καλύτερη προστασία, συνιστάται ο εμβολιασμός των παιδιών μόλις αναπτυχθεί επαρκώς το ανοσοποιητικό τους σύστημα προκειμένου να ανταποκριθεί σε συγκεκριμένα εμβόλια, ενώ επιπλέον απαιτούνται πρόσθετες «ενισχυτικές» δόσεις προκειμένου να επιτευχθεί «πλήρης ανοσία». Αυτό έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη πολύπλοκων προγραμμάτων εμβολιασμού. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η Συμβουλευτική Επιτροπή για τις Ανοσοποιητικές Πρακτικές, η οποία συνιστά προσθήκες του προγράμματος στα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων, συνιστά τον εμβολιασμό των παιδιών κατά (Jain κ.ά., 2015): της ηπατίτιδας Α, της ηπατίτιδας Β, της πολιομυελίτιδας, της παρωτίτιδας, της ίλαράς, της ερυθράς, της διφθερίτιδας, του κοκκύτη, του τετάνου, του HiB, της ανεμοβλογιάς, του ροταϊού, της γρίπης, της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου και της πνευμονίας (Stokley κ.ά., 2014).

Ένας μεγάλος αριθμός εμβολίων και ενισχυτικών (σε 24 ενέσεις από την ηλικία των δύο ετών) οδήγησε σε προβλήματα με την επίτευξη της πλήρους συμμόρφωσης. Προκειμένου να καταπολεμηθούν τα μειωμένα ποσοστά συμμόρφωσης, έχουν δημιουργηθεί διάφορα συστήματα ειδοποιήσεων και τώρα κυκλοφορούν στην αγορά διάφορες ενέσεις συνδυασμού (π.χ. εμβόλιο

συζευγμένου με πνευμονοκόκκα και εμβόλιο MMRV), οι οποίες παρέχουν προστασία έναντι πολλαπλών ασθενειών.

Εκτός από τις συστάσεις για εμβολιασμούς και ενισχυτικές δόσεις για βρέφη, πολλά ειδικά εμβόλια συνιστώνται για άλλες ηλικίες ή για επαναλαμβανόμενες ενέσεις καθ' όλη την διάρκεια ζωής, συνήθως για ιλαρά, τέτανο, γρίπη και πνευμονία. Οι έγκυες γυναίκες εξετάζονται συχνά για συνεχή αντίσταση στην ερυθρά. Ο εμβολιασμός για τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων συνιστάται στις ΗΠΑ (από το 2011) (Sipp, Frazer και Rasko, 2018) και το Ηνωμένο Βασίλειο (από το 2009) (Lehmann και Joseph, 2015). Οι συστάσεις για τον εμβολιασμό σε ηλικιωμένους επικεντρώνονται στην πνευμονία και την γρίπη, οι οποίες είναι πιο θανατηφόρες σε αυτήν την ομάδα. Το 2006, εισήχθη το εμβόλιο κατά του έρπητα ζωστήρα, μια ασθένεια που προκαλείται από τον ιό της ανεμοβλογιάς, η οποία συνήθως επηρεάζει τους ηλικιωμένους.

1.9 Οικονομικά της ανάπτυξης

Μια πρόκληση στην ανάπτυξη εμβολίων είναι το οικονομικό. Πολλές από τις ασθένειες που απαιτούν την ανάπτυξη εμβολίων, συμπεριλαμβανομένου του HIV, της ελονοσίας και της φυματίωσης, παρουσιάζονται κυρίως στις φτωχές χώρες. Οι φαρμακευτικές εταιρείες και οι εταιρείες βιοτεχνολογίας έχουν ελάχιστα κίνητρα να αναπτύξουν εμβόλια για αυτές τις ασθένειες, επειδή υπάρχει μικρό δυναμικό κερδών. (Liu κ.ά., 2016).

Το μεγαλύτερο μέρος των εμβολίων που αναπτύσσονται μέχρι σήμερα βασίζονται στην χρηματοδότηση από τις κυβερνήσεις, τα πανεπιστήμια και τους μη κερδοσκοπικούς οργανισμούς (Gibson κ.ά., 2016). Πολλά εμβόλια υπήρξαν ιδιαίτερα οικονομικά αποδοτικά και ωφέλιμα για την δημόσια υγεία (Newall κ.ά., 2014). Ο αριθμός των εμβολίων που πράγματι χορηγούνται αυξήθηκε δραματικά τις τελευταίες δεκαετίες (Hein και Moon, 2016). Αυτή η αύξηση, ιδίως στον αριθμό των διαφορετικών εμβολίων που χορηγούνται στα παιδιά πριν από την είσοδο στα σχολεία, μπορεί να οφείλεται σε εντολές της κυβέρνησης και όχι σε οικονομικά κίνητρα.

1.10 Ευρεσιτεχνίες

Οι πατέντες στις διαδικασίες ανάπτυξης εμβολίων μπορούν επίσης να θεωρηθούν ως εμπόδιο στην ανάπτυξη νέων εμβολίων. Λόγω της ασθενούς προστασίας που προσφέρεται μέσω ενός διπλώματος ευρεσιτεχνίας για το τελικό προϊόν, η προστασία της καινοτομίας όσον αφορά στα εμβόλια γίνεται συχνά μέσω των διαδικασιών πατέντας που χρησιμοποιούνται για την ανάπτυξη νέων εμβολίων καθώς και της προστασίας του απορρήτου (Hein και Moon, 2016).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, το μεγαλύτερο εμπόδιο στην τοπική παραγωγή εμβολίων στις λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες δεν είναι τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας, αλλά οι σημαντικές απαιτήσεις εμπειρογνομosύνης στον τομέα της χρηματοδότησης, της υποδομής και του ανθρώπινου δυναμικού που απαιτούνται για την είσοδο στην αγορά. Τα εμβόλια είναι σύνθετα μίγματα βιολογικών ενώσεων και αντίθετα με την περίπτωση των φαρμάκων, δεν υπάρχουν πραγματικά γενόσημα εμβόλια.

Το εμβόλιο που παράγεται από μια νέα εγκατάσταση πρέπει να υποβληθεί σε πλήρεις κλινικές δοκιμές ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, παρόμοιες με αυτές που υποβάλλονται τα εμβόλια που παρήχθησαν από τον αρχικό κατασκευαστή. Για τα περισσότερα εμβόλια, έχουν κατοχυρωθεί συγκεκριμένες διεργασίες με πατέντες. Αυτές μπορούν να καταστρατηγηθούν με εναλλακτικές μεθόδους κατασκευής, αλλά αυτό απαιτεί υποδομή και κατάλληλο εργατικό δυναμικό. Στην περίπτωση μερικών σχετικά νέων εμβολίων, όπως το εμβόλιο για τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων, τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας ενδέχεται να επιβάλλουν πρόσθετα εμπόδια (Mahammadi, 2015).

1.11 Παραγωγή

Η παραγωγή εμβολίων έχει πολλά στάδια. Αρχικά, δημιουργείται το ίδιο το αντιγόνο. Οι ιοί αναπτύσσονται είτε σε πρωτογενή κύτταρα όπως σε αυγά κοτόπουλου (π.χ. για την γρίπη) είτε σε συνεχείς κυτταρικές σειρές όπως καλλιεργημένα ανθρώπινα κύτταρα (π.χ. για την ηπατίτιδα Α) (Lewis κ.ά., 2017). Τα βακτήρια αναπτύσσονται σε βιοαντιδραστήρες (π.χ. *Haemophilus influenzae* τύπου b). Παρομοίως, μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη που προέρχεται από τους ιούς ή τα βακτήρια μπορεί να δημιουργηθεί σε ζυμομύκητες, βακτήρια ή κυτταροκαλλιέργειες. Αφού δημιουργηθεί το αντιγόνο, απομονώνεται από τα

κύτταρα που χρησιμοποιήθηκαν για την παραγωγή του. Ένας ιός μπορεί να χρειαστεί να αδρανοποιηθεί, ενδεχομένως χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Οι ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες χρειάζονται πολλές εργασίες που περιλαμβάνουν υπερδιήθηση και χρωματογραφία στήλης. Τέλος, το εμβόλιο διαμορφώνεται με προσθήκη προσθέτων, σταθεροποιητών και συντηρητικών όπως απαιτείται. Το ανοσοενισχυτικό ενισχύει την ανοσοαπόκριση του αντιγόνου, οι σταθεροποιητές αυξάνουν την διάρκεια αποθήκευσης και τα συντηρητικά επιτρέπουν την χρήση φιαλιδίων πολλαπλών δόσεων (Milian και Kamen, 2015). Τα συνδυασμένα εμβόλια είναι πιο δύσκολα να αναπτυχθούν και να παραχθούν λόγω πιθανών ασυμβατοτήτων και αλληλεπιδράσεων μεταξύ των αντιγόνων και άλλων εμπλεκόμενων συστατικών (Cernuschi κ.ά., 2018).

Οι τεχνικές παραγωγής εμβολίων εξελίσσονται. Τα καλλιεργημένα κύτταρα θηλαστικών αναμένεται να γίνουν ολοένα και πιο σημαντικά, σε σύγκριση με τις συμβατικές επιλογές, όπως τα αυγά κοτόπουλου, λόγω της μεγαλύτερης παραγωγικότητας και της χαμηλής επίπτωσης προβλημάτων μόλυνσης. Η τεχνολογία ανασυνδυασμού που παράγει γενετικά αποτοξινωμένο εμβόλιο αναμένεται να αυξηθεί σε δημοτικότητα στην παραγωγή βακτηριακών εμβολίων που χρησιμοποιούν τοξοειδή. Τα συνδυασμένα εμβόλια αναμένεται να μειώσουν τις ποσότητες των αντιγόνων που περιέχουν και έτσι να μειώσουν τις ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις χρησιμοποιώντας μοριακά πρότυπα σχετιζόμενα με παθογόνα (Hotez, Bottazzi και Strych, 2016). Το 2010, η Ινδία παράγαγε το 60% των εμβολίων στον κόσμο αξίας περίπου 900 εκατομμυρίων δολαρίων (778 εκατομμύρια ευρώ) (Kocourkova κ.ά., 2017).



Εικόνα 1.7 Προετοιμασία παραγωγής εμβολίων

1.11.1 Έκδοχα

Εκτός από το ίδιο το δραστικό εμβόλιο, τα ακόλουθα έκδοχα και παραμένοντες παρασκευαστικές ενώσεις υπάρχουν ή μπορούν να υπάρχουν σε παρασκευάσματα εμβολίων (FDA, 2014):

- Τα άλατα ή οι γέλες αλουμινίου που προστίθενται ως πρόσθετα. Τα πρόσθετα προστίθενται προκειμένου να προωθήσουν μια νεότερη, πιο ισχυρή απόκριση και πιο επίμονη ανοσοαπόκριση στο εμβόλιο και επιτρέπουν την χαμηλότερη δοσολογία εμβολίου.
- Τα αντιβιοτικά προστίθενται σε ορισμένα εμβόλια για την πρόληψη της ανάπτυξης βακτηρίων κατά την παραγωγή και αποθήκευση του εμβολίου.
- Η πρωτεΐνη των αυγών υπάρχει στα εμβόλια γρίπης και κίτρινου πυρετού καθώς παρασκευάζονται χρησιμοποιώντας αυγά κοτόπουλου. Μπορεί να υπάρχουν και άλλες πρωτεΐνες.
- Η φορμαλδεΰδη χρησιμοποιείται για την απενεργοποίηση βακτηριακών προϊόντων στα τοξοειδή εμβόλια. Η φορμαλδεΰδη χρησιμοποιείται επίσης για την απενεργοποίηση ανεπιθύμητων ιών και για την θανάτωση βακτηρίων που μπορεί να μολύνουν το εμβόλιο κατά την διάρκεια της παραγωγής.
- Το όξινο γλουταμινικό νάτριο (MSG) και η 2-φαινοξυαιθανόλη χρησιμοποιούνται ως σταθεροποιητές σε μερικά εμβόλια προκειμένου να βοηθήσουν το εμβόλιο να παραμείνει αμετάβλητο όταν εκτίθεται σε θερμότητα, φως, οξύτητα ή υγρασία.
- Η θιμεροσάλη είναι ένα αντιμικροβιακό που περιέχει υδράργυρο και προστίθεται στα φιαλίδια του εμβολίου που περιέχουν περισσότερες από μία δόσεις για την πρόληψη της μόλυνσης και της ανάπτυξης δυνητικά επιβλαβών βακτηρίων. Λόγω της διαμάχης που περιβάλλει την θιμεροσάλη έχει απομακρυνθεί από τα περισσότερα εμβόλια εκτός από το εμβόλιο πολλαπλής χρήσης για την γρίπη, όπου μειώθηκε σε επίπεδα έτσι ώστε μία δόση να περιέχει λιγότερο από 1 μικρογραμμάριο υδραργύρου, επίπεδο παρόμοιο με την βρώση 10 γραμμαρίων κονσερβοποιημένου τόνου (Υπο κ.ά., 2015).

1.11.2 Ρόλος των συντηρητικών

Πολλά εμβόλια χρειάζονται συντηρητικά για την πρόληψη σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η λοίμωξη από σταφυλόκοκκο, η οποία σε ένα

περιστατικό του 1928 σκότωσε 12 από τα 21 εμβολιασμένα παιδιά με ένα εμβόλιο διφθερίτιδας που δεν είχε συντηρητικό (Geier κ.ά., 2018). Διατίθενται διάφορα συντηρητικά, όπως θειομερσάλη, φαινοξυαιθανόλη και φορμαλδεΐδη. Η θειομερσάλη είναι πιο αποτελεσματικό συντηρητικό έναντι των βακτηριδίων, έχει καλύτερη διάρκεια ζωής και βελτιώνει την σταθερότητα, την ισχύ και την ασφάλεια του εμβολίου, αλλά στις ΗΠΑ, την Ευρωπαϊκή Ένωση και σε μερικές άλλες εύπορες χώρες, δεν χρησιμοποιείται πλέον ως συντηρητικό στα παιδικά εμβόλια προληπτικά λόγω της περιεκτικότητάς της σε υδράργυρο (Larson και Mnookin, 2016). Παρόλο που έχουν αμφισβητηθεί οι ισχυρισμοί ότι η θειομερσάλη συμβάλλει στον αυτισμό, δεν υπάρχουν πειστικά επιστημονικά στοιχεία που να υποστηρίζουν αυτούς τους ισχυρισμούς (Ebensen, Morr και Guzman, 2017).

1.12 Συστήματα χορήγησης

Η ανάπτυξη νέων συστημάτων χορήγησης αυξάνει την ελπίδα ότι τα εμβόλια θα είναι ασφαλέστερα και πιο αποτελεσματικά. Οι έρευνες περιλαμβάνουν λιποσώματα και ISCOM (σύμπλεγμα διεγέρσεως ανοσίας) (Chou κ.ά., 2016).

Σημαντικές εξελίξεις στις τεχνολογίες χορήγησης εμβολίων περιλαμβάνουν εμβόλια με χορήγηση από το στόμα. Οι πρώτες προσπάθειες χορήγησης εμβολίων από το στόμα απεδείχθησαν αρκετά υποσχόμενες, αρχής γενομένης από τον 20ό αιώνα, σε μια εποχή όπου η πιθανότητα ενός αποτελεσματικού αντισυλληπτικού εμβολίου από το στόμα ήταν αμφιλεγόμενη (Khan, 2015). Μέχρι την δεκαετία του 1930 υπήρχε αυξανόμενο ενδιαφέρον για την προφυλακτική αξία ενός εμβολίου από του στόματος κατά του τυφοειδούς πυρετού για παράδειγμα (Khan, 2015).

Ένα εμβόλιο από του στόματος κατά της πολιομυελίτιδας αποδείχθηκε αποτελεσματικό όταν οι εμβολιασμοί χορηγήθηκαν σε εθελοντές χωρίς επίσημη εκπαίδευση. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν επίσης αυξημένη ευκολία και αποτελεσματικότητα στην χορήγηση των εμβολίων. Τα αποτελεσματικά εμβόλια από του στόματος έχουν πολλά πλεονεκτήματα. Για παράδειγμα, δεν υπάρχει κίνδυνος μόλυνσης του αίματος. Τα εμβόλια που προορίζονται για χορήγηση από το στόμα δεν χρειάζεται να είναι ρευστά και ως στερεά είναι συνήθως πιο

σταθερά και λιγότερο επιρρεπή σε βλάβες ή αλλοιώσεις από την ψύξη κατά την μεταφορά και αποθήκευση (Battula, Menezes και Hosseini, 2016). Μια τέτοια σταθερότητα μειώνει την ανάγκη για μια «αλυσίδα ψύξης», δηλαδή τους πόρους που απαιτούνται προκειμένου να κρατηθούν τα εμβόλια μέσα σε ένα περιορισμένο εύρος θερμοκρασιών από το στάδιο της παρασκευής μέχρι το σημείο χορήγησης, το οποίο με την σειρά του μπορεί να μειώσει το κόστος των εμβολίων.

Μια προσέγγιση με την χρήση μικροβελόνας, η οποία βρίσκεται ακόμα σε στάδια ανάπτυξης, χρησιμοποιεί «αιχμηρές προεξοχές κατασκευασμένες σε συστοιχίες που μπορούν να δημιουργήσουν οδούς χορήγησης εμβολίων μέσω του δέρματος» (Crichton και Kendall, 2017).

Υπάρχει σε πειραματικό στάδιο ένα σύστημα χορήγησης εμβολίου χωρίς βελόνα (Depelsenaire κ.ά., 2017) το οποίο υποβάλλεται σε δοκιμές σε ζώα (Chen κ.ά., 2015, Crichton et al., 2016). Ένα έμπλαστρο μεγέθους σφραγίδας παρόμοιο με αυτοκόλλητο επίδεσμο περιέχει περίπου 20.000 μικροσκοπικές προβολές ανά τετραγωνικό εκατοστό (Crichton και Kendall, 2017). Αυτή η δερματική χορήγηση πιθανώς αυξάνει την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού, ενώ απαιτεί λιγότερη ποσότητα εμβολίου από την ένεση (Arce-Fonseca κ.ά., 2015).



Εικόνα 1.8 Εμβολιασμός κατά της ερυθράς, Βραζιλία, 2008

1.12.1 Πλασμίδια

Η χρήση πλασμιδίων έχει επικυρωθεί σε προκλινικές μελέτες ως στρατηγική προστατευτικού εμβολιασμού κατά του καρκίνου και λοιμωδών νοσημάτων. Ωστόσο, στις μελέτες σε ανθρώπους, αυτή η προσέγγιση απέτυχε να παράσχει

κλινικά σχετικό όφελος. Η συνολική αποτελεσματικότητα της ανοσοποίησης πλασμιδικού DNA εξαρτάται από την αύξηση της ανοσογονικότητας του πλασμιδίου ενώ ταυτόχρονα θα διορθώνεται για παράγοντες που εμπλέκονται στην ειδική ενεργοποίηση κυττάρων του ανοσοποιητικού τελεστή (Jung και Saif, 2015).

1.13 Εμβολιασμοί στην κτηνιατρική

Οι εμβολιασμοί των ζώων χρησιμοποιούνται τόσο για την πρόληψη των συμβατικών τους ασθενειών όσο και για την πρόληψη της μετάδοσης της νόσου στους ανθρώπους (Schaut κ.ά., 2016). Τόσο τα ζώα που διατηρούνται ως κατοικίδια όσο και τα ζώα που εκτρέφονται εμβολιάζονται τακτικά. Σε μερικές περιπτώσεις, μπορεί να εμβολιάζονται και οι άγριοι πληθυσμοί. Αυτό επιτυγχάνεται μερικές φορές με εμβολιασμένα τρόφιμα που διανέμονται σε μια περιοχή επιρρεπή σε ασθένειες και έχει χρησιμοποιηθεί για την προσπάθεια καταπολέμησης της λύσσας στα ρακούν.

Ο εμβολιασμός κατά της λύσσας των σκύλων μπορεί να απαιτείται από τον νόμο. Άλλα εμβόλια στα σκυλιά περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων την νόσο του Carre, τον κυνικό παρβοϊό, την μολυσματική ηπατίτιδα σκύλου, τον αδενοϊό-2, την λεπτοσπείρωση, μπορντετέλλα, τον ιό παραγρίπης του σκύλου και την νόσο του Lyme.

Έχουν τεκμηριωθεί περιπτώσεις σκόπιμων ή τυχαίων περιστατικών κτηνιατρικών εμβολίων που χρησιμοποιούνται σε ανθρώπους, με μερικές περιπτώσεις εμφάνισης ασθενειών, κυρίως με βρουκέλλωση (Freuling, Muller και Mettenleiter, 2017). Ωστόσο, η αναφορά τέτοιων περιστατικών είναι σπάνια και έχει μελετηθεί ελάχιστα σχετικά με την ασφάλεια και τα αποτελέσματα τέτοιων πρακτικών. Με την εισαγωγή του εμβολιασμού αερολύματος στα κτηνιατρεία για τα ζώα συντροφιάς, η έκθεση των ανθρώπων σε παθογόνους παράγοντες που δεν μεταφέρονται φυσιολογικά στον άνθρωπο, όπως η *Bordetella bronchiseptica*, έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια (Rodriguez, Fernando και Maria Luisa Salas, 2015).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. Αποφυγή εμβολιασμών στον γενικό πληθυσμό

2.1 Η αξία των εμβολίων στην πρόληψη ασθενειών

Ο εμβολιασμός αποτελεί βασικό εργαλείο στην καταπολέμηση των μολυσματικών ασθενειών. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), ο εμβολιασμός έχει μειώσει σημαντικά το βάρος των μολυσματικών νόσων παγκοσμίως (United States Fund for UNICEF, 2018). Τα εμβόλια προστατεύουν το εμβολιασμένο άτομο με άμεση ανοσοποίηση και μπορούν να προστατεύσουν τα μη εμβολιασμένα άτομα μέσω της προστασίας της κοινότητας ή της ανοσίας αγέλης (Andre et al., 2008).

Υπάρχουν καλά τεκμηριωμένες αναφορές που δείχνουν πως ορισμένα εμβόλια μειώνουν την χρήση των αντιβιοτικών μειώνοντας έτσι και την πιθανότητα αντοχής στα αντιβιοτικά (Zhou et al., 2008). Αυτό υποδηλώνει ότι τα εμβόλια μπορούν να διαδραματίσουν ρόλο στην μείωση των λοιμώξεων που είναι ανθεκτικές στα αντιβιοτικά (Andre et al., 2008). Το CDC υποστηρίζει τώρα την χρήση εμβολίων ως εργαλείου για την αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής (Van Panhuis et al., 2013).

2.2 Κοινωνικές επιπτώσεις στην υγεία

Τα εμβόλια μειώνουν δραματικά την απειλή ασθενειών που ήταν κάποτε διαδεδομένες και συχνά θανατηφόρες (U.S. Department of Health and Human Services, 2018). Σήμερα, περισσότεροι άνθρωποι επωφελούνται από τα ασφαλή και αποτελεσματικά εμβόλια και ο κατάλογος των ασθενειών στην πρόληψη των οποίων μπορούν να βοηθήσουν τα εμβόλια συνεχίζει να αυξάνεται.

Τα εμβόλια συμβάλλουν στην μείωση του κόστους υγειονομικής περίθαλψης τόσο για τους ασθενείς όσο και για το ευρύτερο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης μειώνοντας την συχνότητα εμφάνισης ασθενειών που μπορούν να προληφθούν με τον εμβολιασμό (U.S. Department of Health and Human Services, 2018). Οι συνεχιζόμενες επενδύσεις σε νέες τεχνολογίες εμβολίων είναι κρίσιμες για την ανάπτυξη νέων και πιο αποτελεσματικών τρόπων αντιμετώπισης των ιατρικών αναγκών που δεν ικανοποιούνται.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), οι εμβολιασμοί σώζουν ετησίως περίπου 2,5 εκατομμύρια ζωές από λοιμώξεις όπως φυματίωση, διφθερίτιδα, τέτανο, κοκκύτη, πολιομυελίτιδα, ιλαρά, ηπατίτιδα Β και γρίπη τύπου Hib (*Haemophilus influenzae b*) (WHO, UNICEF, World Bank, 2009). Το 2010, περίπου 109 εκατομμύρια παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους εμβολιάστηκαν με τρεις δόσεις εμβολίου διφθερίτιδας-τετάνου-κοκκύτη (DTP3) παγκοσμίως. Αυτά τα παιδιά προστατεύονται από αυτές τις μολυσματικές ασθένειες που μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές συνέπειες όπως ασθένεια, αναπηρία ή θάνατο (World Health Organization, 2018).

2.3 Οικονομικός αντίκτυπος

Η έγκαιρη χρήση του εμβολιασμού και η τήρηση των προγραμμάτων εμβολιασμού του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ προλαμβάνουν την νοσηρότητα και την θνησιμότητα και εξοικονομούν εκατομμύρια δολάρια σε άμεσο και έμμεσο κόστος στο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης κάθε χρόνο (Centers for Disease Control and Prevention, 2011). Η περαιτέρω ανάπτυξη νέων, καινοτόμων εμβολίων μπορεί να συνεχίσει να μειώνει το κόστος. Στις πρόσφατες μελέτες της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Johns Hopkins, εκτιμάται ότι ο αυξανόμενος εμβολιασμός κατά την παιδική ηλικία στην πνευμονιοκοκκική νόσο, την μηνιγγίτιδα και τον ροταϊό θα εκτιμηθεί σε πάνω από 63 δισεκατομμύρια δολάρια (International Vaccine Access Center at Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, 2018). Η ικανότητα αποτροπής 3,7 εκατομμυρίων θανάτων με την χρήση εμβολίων για την πνευμονιοκοκκική νόσο, τα εμβόλια για την γρίπη *Haemophilus influenzae* τύπου b και τα εμβόλια κατά του ροταϊού εκτιμάται ότι ανέρχεται σε 115 δισεκατομμύρια δολάρια για τις χώρες που βρίσκονται σε κίνδυνο (International Vaccine Access Center at Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, 2018).

Μια μελέτη του 2011 διαπίστωσε ότι τα τμήματα υγείας δαπάνησαν πάνω από 2.000 δολάρια ανά περιστατικό κοκκύτη στις κοινότητές τους (Centers for Disease Control and Prevention, 2011). Μόνο το 2010, η Καλιφόρνια ανταποκρίθηκε σε περισσότερες από 9.000 περιπτώσεις κοκκύτη και 10 θανάτους νεογνών. Δεδομένου ότι το μέσο κόστος του εμβολίου κατά του κοκκύτη είναι

3,5 δολάρια, θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί σημαντική εξοικονόμηση κόστους για την θεραπεία περιπτώσεων κοκκύτη με τον εμβολιασμό.

Μια πρόσφατα δημοσιευμένη ανάλυση έδειξε ότι η συνηθισμένη ανοσοποίηση κατά την παιδική ηλικία, στα παιδιά που γεννήθηκαν στις ΗΠΑ το 2009, θα αποτρέψει περίπου 42.000 πρόωρους θανάτους και 20 εκατομμύρια κρούσματα ασθενειών, με καθαρή εξοικονόμηση άμεσων δαπανών ύψους 13,5 δισεκατομμυρίων δολαρίων και συνολικού κοινωνικού κόστους 68,8 δισεκατομμυρίων δολαρίων. Οι άμεσες και κοινωνικές αναλογίες οφέλους-κόστους για τον εμβολιασμό παιδικής ηλικίας με αυτά τα 9 εμβόλια ήταν 3,0 και 10,1 (Zhou et al., 2014).

Σε παγκόσμιο επίπεδο, οι εμβολιασμοί βοηθούν στην εξοικονόμηση δισεκατομμυρίων δολαρίων, αποφεύγοντας τα έξοδα. Η αποφυγή των βραχυπρόθεσμων δαπανών της θεραπείας εξοικονομεί 1,4 δισεκατομμύρια δολάρια και η αποφυγή χαμένων μισθών των φροντιστών εξοικονομεί 313 εκατομμύρια δολάρια, ενώ η αποφυγή του μακροπρόθεσμου κόστους της χαμένης παραγωγικότητας λόγω αναπηρίας και θανάτου μπορεί να προσθέσει εξοικονόμηση περίπου 61 δισεκατομμύρια δολάρια (International Vaccine Access Center at Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, 2018).

Τα ξεσπάσματα λοιμώξεων που μπορούν να προληφθούν με τον εμβολιασμό δεν είναι μόνο επιζήμια για την υγεία των ανθρώπων, είναι επίσης πολύ δαπανηρά. Η διακοπή της εξάπλωσης της λοίμωξης κοστίζει στο κράτος 10.376 δολάρια ανά περίπτωση. Σαράντα οκτώ παιδιά έπρεπε να τεθούν σε καραντίνα με μέσο οικογενειακό κόστος τα 775 δολάρια ανά παιδί (Sugarman, 2010). Εάν τα παιδιά αυτά είχαν εμβολιασθεί, το κόστος που προέκυψε από την θεραπεία της νόσου και τον περιορισμό της εξάπλωσής της θα μπορούσε να είχε αποφευχθεί.

2.4 Καινοτομίες στα εμβόλια

Τα εμβόλια έχουν αποδειχθεί ότι αποτελούν έναν εξαιρετικά αποτελεσματικό τρόπο πρόληψης της νοσηρότητας και της θνησιμότητας που σχετίζονται με τις λοιμώδεις νόσους. Η επιδημιολογική παρακολούθηση του CDC καταδεικνύει από 99 έως 100% μείωση σε διάφορες μολυσματικές ασθένειες που απειλούν την ζωή στις ΗΠΑ, όπως φαίνεται στον προσαρμοσμένο πίνακα παρακάτω.

Πίνακας 2.1 Ο αντίκτυπος των εμβολίων στην νοσηρότητα λοιμωδών νοσημάτων στις ΗΠΑ

	Περίοδος προ του εμβολιασμού Εκτιμώμενη ετήσια νοσηρότητα στις ΗΠΑ *	Οι πιο πρόσφατες αναφορές περιπτώσεων στις ΗΠΑ †	Μείωση %
Διφθερίτιδα	21,053	0 [†]	100%
H. Influenzae	20,000	243 [†]	99%
Ηπατίτιδα Α	117,333	11,049 [‡]	91%
Ηπατίτιδα Β	66,232	11,269 [‡]	83%
Ιλαρά	530,217	61 [†]	99%
Παρωτίτιδα	162,344	982 [†]	99%
Κοκκύτης	200,752	13,506 [†]	93%
Πνευμονιοκοκκική νόσος	16,069	4,167 [‡]	74%
Πολιομυελίτιδα	16,316	0 [†]	100%
Ερυθρά	47,745	4 [†]	99%
Συγγενής ερυθρά	152	1 [†]	99%
Ευλογία	29,005	0 [†]	100%
Τέτανος	580	14 [†]	98%
Ανεμοβλογιά	4,085,120	449,363 [‡]	89%

Προσαρμογή από CDC. JAMA, Νοέμβριος 14, 2007; 298(18):2155–63. † CDC. MMWR, Ιανουάριος 8, 2010; 58(51,52):1458–68. ‡ 2008 εκτιμήσεις, S. pneumoniae εκτιμήσεις από Active Bacterial Core Surveillance.

2.5 Συλλογική ανοσία

Ένα μεγάλο κομμάτι που αφορά τη Δημόσια Υγεία είναι τα εμβόλια. Η συλλογική ανοσία αφορά περιπτώσεις που ένα υψηλό ποσοστό του πληθυσμού προστατεύεται μέσω του εμβολιασμού κατά ενός ιού ή βακτηρίων, καθιστώντας δύσκολη την εξάπλωση μιας νόσου, διότι υπάρχουν λίγοι ευάλωτοι άνθρωποι που έχουν μολυνθεί. Αυτό μπορεί να σταματήσει αποτελεσματικά την εξάπλωση της νόσου σε μια κοινότητα. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό για την προστασία των ανθρώπων που δεν μπορούν να εμβολιαστούν. Αυτό περιλαμβάνει τα παιδιά που είναι πολύ μικρά για εμβολιασμό, τα άτομα με προβλήματα ανοσοποιητικού

συστήματος και εκείνα που είναι πάρα πολύ άρρωστα προκειμένου να λάβουν εμβόλια (όπως μερικοί ασθενείς με καρκίνο). Το ποσοστό του πληθυσμού που πρέπει να ανοσοποιηθεί προκειμένου να επιτευχθεί η ασυλία των ατόμων ποικίλλει για κάθε ασθένεια, αλλά η βασική ιδέα είναι απλή: όταν προστατεύονται αρκετά άτομα, βοηθούν στην προστασία των ευάλωτων μελών της κοινότητάς τους μειώνοντας την εξάπλωση της νόσου.

Ωστόσο, όταν μειώνονται τα ποσοστά ανοσοποίησης, η ασυλία των πληθυσμών μπορεί να καταρρεύσει, οδηγώντας σε αύξηση του αριθμού των νέων περιπτώσεων. Για παράδειγμα, οι εκδηλώσεις ιλαράς στα Ηνωμένα Έθνη και οι επιδημίες κοκίτη στις ΗΠΑ έχουν αποδοθεί στην πτώση της ασυλίας των πληθυσμών. Σε πληθυσμό στον οποίο ένας μεγάλος αριθμός ατόμων είναι άνοσοι, οι αλυσίδες μόλυνσης είναι πιθανόν να διαταράσσονται, πράγμα που εμποδίζει ή επιβραδύνει την εξάπλωση μιας νόσου. Όσο μεγαλύτερη είναι η αναλογία των ατόμων σε μια κοινότητα που είναι άνοσοι, τόσο μικρότερη είναι η πιθανότητα ότι όσοι δεν είναι άνοσοι θα έλθουν σε επαφή με ένα μολυσματικό άτομο.

Η ανοσία μπορεί να αποκτηθεί μέσω της ανάκτησης από μια φυσική λοίμωξη ή μέσω τεχνητών μέσων όπως ο εμβολιασμός. Μερικά άτομα δεν μπορούν να γίνουν ανοσιακά λόγω ιατρικών λόγων και σε αυτή την ομάδα η ασυλία των αγελών είναι μια σημαντική μέθοδος προστασίας. Μόλις επιτευχθεί ένα συγκεκριμένο όριο, η ασυλία των αγελών σταδιακά εξαλείφει μια ασθένεια από έναν πληθυσμό. Αυτή η εξάλειψη, εάν επιτευχθεί σε παγκόσμιο επίπεδο, μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη μείωση του αριθμού των μολύνσεων στο μηδέν, που ονομάζεται εξάλειψη. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιήθηκε για την εξάλειψη της ευλογιάς το 1977 και για την περιφερειακή εξάλειψη άλλων ασθενειών. Η ασυλία των πληθυσμών δεν ισχύει για όλες τις ασθένειες, μόνο αυτές που είναι μεταδοτικές, που σημαίνει ότι μπορούν να μεταδοθούν από το ένα άτομο στο άλλο. Ο τέτανος, για παράδειγμα, είναι μολυσματικός αλλά όχι μεταδοτικός, επομένως δεν ισχύει η ασυλία του πληθυσμού. Ο όρος ασυλία βοοειδών χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1923. Αναγνωρίστηκε ως φυσικό φαινόμενο στη δεκαετία του 1930, όταν παρατηρήθηκε ότι μετά από ένα σημαντικό αριθμό παιδιών είχαν γίνει άνοσα στην ιλαρά, ο αριθμός των νέων λοιμώξεων μειώθηκε προσωρινά, μεταξύ των ευαίσθητων παιδιών. (Neal et al 2007).

2.6 Εμβολιαστική κάλυψη

Η εμβολιαστική κάλυψη για κάθε εμβόλιο ορίζεται ως το ποσοστό των ατόμων που είναι εμβολιασμένα. Η παγκόσμια κάλυψη εμβολιασμού - η αναλογία των παιδιών του κόσμου που λαμβάνουν συνιστώμενα εμβόλια - παρέμεινε η ίδια τα τελευταία χρόνια. Κατά το 2017, περίπου το 85% των βρεφών παγκοσμίως (116,2 εκατομμύρια βρέφη) έλαβε 3 δόσεις εμβολίου διφθερίτιδας-τετάνου-κοκκύτη (DTP3), προστατεύοντάς τα από μολυσματικές ασθένειες που μπορεί να προκαλέσουν σοβαρή ασθένεια και αναπηρία ή να είναι θανατηφόρες. Μέχρι το 2017, 123 χώρες είχαν καλύψει τουλάχιστον το 90% του εμβολίου DTP3.

Τα δεδομένα παρακολούθησης σε υποεθνικά επίπεδα είναι κρίσιμα προκειμένου να βοηθήσουν τις χώρες να δώσουν προτεραιότητα και να προσαρμόσουν τις στρατηγικές εμβολιασμού και τα επιχειρησιακά τους σχέδια για την αντιμετώπιση των κενών ανοσοποίησης και να προσεγγίσουν όλα τα άτομα με εμβόλια διάσωσης. Το Παγκόσμιο Πρόγραμμα Δράσης για τον Εμβολιασμό (GVAP) είναι ένας οδικός χάρτης για την πρόληψη εκατομμυρίων θανάτων μέσω πιο ισότιμης πρόσβασης σε εμβόλια μέχρι το 2020. Μέχρι στιγμής, η πρόοδος προς την επίτευξη των στόχων του GVAP είναι σε εξέλιξη.

Τον Μάιο του 2017, οι υπουργοί υγείας από 194 χώρες ενέκριναν ένα νέο ψήφισμα για την ενίσχυση της ανοσοποίησης για την επίτευξη των στόχων του GVAP. Το ψήφισμα προτρέπει τις χώρες να ενισχύσουν τη διακυβέρνηση και την ηγεσία των εθνικών προγραμμάτων ανοσοποίησης και να βελτιώσουν τα συστήματα παρακολούθησης και επιτήρησης προκειμένου να εξασφαλίσουν την επικαιροποιημένη πολιτική οδηγιών δεδομένων και τις προγραμματικές αποφάσεις για τη βελτιστοποίηση των επιδόσεων και των επιπτώσεων. Καλεί επίσης τις χώρες να επεκτείνουν τις υπηρεσίες ανοσοποίησης πέρα από την παιδική ηλικία, να κινητοποιήσουν την εγχώρια χρηματοδότηση και να ενισχύσουν τη διεθνή συνεργασία για την επίτευξη των στόχων της GVAP.

Ζητεί από τη Γραμματεία της ΠΟΥ να συνεχίσει να υποστηρίζει τις χώρες για την επίτευξη περιφερειακών και παγκόσμιων στόχων εμβολιασμού. Συνιστά την αύξηση των προσπαθειών υποστήριξης ώστε να βελτιωθεί η κατανόηση της αξίας των εμβολίων και ο επείγων χαρακτήρας της εκπλήρωσης των στόχων του GVAP (American Academy of Pediatrics, 2010), προκειμένου να ελεγχθεί η

εμβολιαστική κάλυψη του παιδικού πληθυσμού μιας χώρας πρέπει να καταγράφεται η κατάσταση σε εθνικό επίπεδο. Υφίσταται ανάγκη για επικαιροποίηση της εικόνας του εμβολιασμού με μελέτες, καταγραφή δεδομένων και των ευπαθών ομάδων (Philip & Singleton, 2008).

2.7 Εμβόλια και ασφάλεια

Ο εμβολιασμός έχει συμβάλει σημαντικά στην παγκόσμια υγεία. Δύο σημαντικές λοιμώξεις, ευλογιά και πανώλη των βοοειδών, έχουν εξαλειφθεί. Η παγκόσμια κάλυψη του εμβολιασμού κατά πολλών σημαντικών μολυσματικών ασθενειών της παιδικής ηλικίας έχει ενισχυθεί κατά πολύ από τη δημιουργία του εκτεταμένου προγράμματος ανοσοποίησης του ΠΟΥ το 1974 και της παγκόσμιας συμμαχίας εμβολιασμού και ανοσοποίησης το 2000. (Thompson et al 2007; Schechter & Grether 2008). Η πολιομυελίτιδα έχει σχεδόν εξαλειφθεί και η επιτυχία στον έλεγχο της ιλαράς είναι ένας άλλος πιθανός στόχος για την εκρίζωση της ασθένειας. Παρά τις επιτυχίες αυτές, περίπου 6,6 εκατομμύρια παιδιά πεθαίνουν κάθε χρόνο και περίπου οι μισοί από αυτούς τους θανάτους προκαλούνται από λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας και της διάρροιας, οι οποίες θα μπορούσαν να προληφθούν με τον εμβολιασμό.

Η αυξημένη ανάπτυξη πρόσφατα αναπτυγμένων εμβολίων πνευμονιοκοκκικού συζεύγματος και ροταϊού θα πρέπει συνεπώς να οδηγήσει σε περαιτέρω μείωση της παιδικής θνησιμότητας. Η ανάπτυξη εμβολίων κατά πιο περίπλοκων λοιμώξεων, όπως η ελονοσία, η φυματίωση και ο ιός HIV, ήταν πρόκληση και τα επιτεύγματα μέχρι στιγμής ήταν μέτρια.

Η τελική επιτυχία ενάντια σε αυτές τις λοιμώξεις μπορεί να απαιτεί συνδυασμούς εμβολιασμών, όπου κάθε συστατικό διεγείρει ένα διαφορετικό σκέλος του ανοσοποιητικού συστήματος. Μακροπρόθεσμα, τα εμβόλια είναι πιθανό να χρησιμοποιηθούν για την πρόληψη ή την τροποποίηση της πορείας ορισμένων μη μολυσματικών ασθενειών. Έχει ήδη σημειωθεί πρόοδος με τα θεραπευτικά εμβόλια κατά του καρκίνου και οι μελλοντικοί δυνητικοί στόχοι περιλαμβάνουν τον εθισμό, τον διαβήτη, την υπέρταση και τη νόσο του Alzheimer (Saad et al 2009).

3. Αποφυγή εμβολιασμών από τους μετανάστες

Οι εισροές από πρόσφυγες, που ζητούν άσυλο και μετανάστες σε ευρωπαϊκές χώρες αυξήθηκαν σημαντικά κατά το 2015, ξεπερνώντας το 1 εκατομμύριο (Committee 2014). Για αυτό το αποτέλεσμα έπαιξε ρόλο η αύξηση των συγκρούσεων και της βίας, και η επιδείνωση των συνθηκών ζωής στις χώρες προέλευσης και ιδιαίτερα στη Συρία (UNHCR 2015) Η Ελλάδα, με την εκτεταμένη θαλάσσια συννοριογραμμή σε μικρή απόσταση από τα Τουρκικά παράλια, ήταν βασική διαδρομή παράσματος. Το έτος 2015 πέρασαν γύρω στου 850000 μετανάστες και πρόσφυγες με κατεύθυνση τη Κεντρική και Βόρεια Ευρώπη, μέσα από τα Βαλκάνια (UNHCR 2015),(ACAPS, 2015)

Τα περιοριστικά μέτρα περιορισμού της εισόδου προσφύγων αιτούντων άσυλο και μεταναστών σε διάφορες χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης και των Βαλκανίων, που κορυφώθηκαν με το κλείσιμο των συνόρων της ΠΓΔΜ με την Ελλάδα στις αρχές Μαρτίου 2016 (FYROM 2016), έχουν οδηγήσει στον εγκλωβισμό σημαντικού αριθμού προσφύγων, αιτούντων άσυλο και μεταναστών σε ελληνικό έδαφος, παρότι ήδη από τον Νοέμβριο 2015 άρχισε να παρατηρείται σταδιακή μείωση των εισροών (UNHCR. 2016). Επιπλέον, η συμφωνία Ευρωπαϊκής Ένωσης και Τουρκίας συνέβαλε στην περαιτέρω μείωση των προσφυγικών εισροών στην Ελλάδα (European Commission 2016). Σημειώθηκε ότι περίπου 150.000 πρόσφυγες, αιτούντες άσυλο και μετανάστες εισήλθαν στη χώρα δια θαλάσσης το 3μηνο Ιανουάριος–Μάρτιος 2016, ενώ περίπου 50.000 βρίσκονταν στην Ελλάδα στα τέλη Μαρτίου του 2016 και περίπου 60.000 περίπου το τελευταίο τρίμηνο του χρόνου (UNHCR. 2016) Η προοπτική της μακράς παραμονής μεγάλου αριθμού προσφύγων, έφτιαξε μια νέα κατάσταση μέσα από την *ανάγκη για οργάνωση σε εμβόλια* στα παιδιά που ζουν σε χώρους διαμονής προσφύγων.

3.1 Εκτίμηση κινδύνου και προτεραιότητες εμβολιασμού

Οι πρόσφυγες, που στο διάστημα του 2016 έχουν αφιχθεί στην Ελλάδα είναι κατά κύριο λόγο από τη Συρία (47%), το Αφγανιστάν (24%), το Ιράκ (15%) και το Πακιστάν (5%), με παιδιά ηλικίας μέχρι 18 ετών .

Εκτίμηση κινδύνου για το 2015 από το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (ECDC) για τα λοιμώδη νοσήματα που αφορούν νεοαφιχθέντες πρόσφυγες, αιτούντες άσυλο και μετανάστες τόνισε τη σημασία των νοσημάτων που μπορούν να προληφθούν με εμβολιασμό. Αναφορικά με την εκτίμηση αυτή, τα κράτη υποδοχής θα πρέπει να μελετούν τη διενέργεια των εξής εμβολίων προτεραιότητας: εμβόλιο για ιλαρά (MMR), για πολιομυελίτιδα, για μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο, για διφθερίτιδα (ECDC, 2015)

Συστηματική εκτίμηση κινδύνου που υλοποιήθηκε για την Ελλάδα αναφορικά με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για τον προσδιορισμό νοσημάτων προτεραιότητας που προλαμβάνονται με εμβολιασμό κατέληξε στο πόρισμα ότι υπάρχει ένδειξη εμβολιασμού των παιδιών για ιλαρά, πολιομυελίτιδα, διφθερίτιδα, λοίμωξη από αιμόφιλο ινφλουέντσας τύπου b και πιθανή ένδειξη εμβολιασμού για πνευμονιόκοκκο (WHO, 2013)

Η εκτίμηση κινδύνου που έγινε περιέλαβε επίσης την ανασκόπηση των διαθέσιμων δεδομένων για την εμβολιαστική κάλυψη των παιδιών στις χώρες προέλευσης. Σύμφωνα με εκτιμήσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, **η εμβολιαστική κάλυψη στις χώρες προέλευσης είναι μέτρια έως σχετικά καλή** (60–90% για τα περισσότερα εμβόλια, δόσεις και ηλικίες· για λεπτομερή στοιχεία εμβολιαστικής κάλυψης στις χώρες προέλευσης.

Επιπλέον, στα κράτη διέλευσης, όπως Ιορδανία, Τουρκία, οργανώνονται κατά καιρούς μεγάλες εκστρατείες «συμπληρωματικού εμβολιασμού» Με εγκύκλιο του Γενικού Γραμματέα Δημόσιας Υγείας (18/03/2016), η οποία εφάρμοσε τη σχετική γνωμοδότηση της **Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών** (09/03/2016), ορίστηκαν τα **εμβόλια προτεραιότητας για τους πρόσφυγες και αιτούντες άσυλο στη χώρα μας**. Κυρίως, ως εμβόλια προτεραιότητας ορίστηκαν τα εμβόλια για ιλαρά, ερυθρά, παρωτίτιδα (MMR), για διφθερίτιδα, τέτανο, κοκκύτη, πολιομυελίτιδα (DTaP-IPV), και για φυματίωση (BCG) στη βρεφική ηλικία, και τονίστηκε ότι πρέπει να υπολογίζεται η διαθεσιμότητα των εμβολίων προκειμένου να γίνονται απρόσκοπτα οι απαιτούμενοι εμβολιασμοί με τα διαθέσιμα εμβόλια. Επίσης, σημειώθηκε σύσταση για εμβολιασμό ενάντια στο μηνιγγιτιδόκκοκο και της γρίπης

Επίσης, τον Απρίλιο του 2016 δημιουργήθηκε «Ομάδα εργασίας για την εποπτεία και τον συντονισμό της εμβολιαστικής κάλυψης των προσφύγων» με στόχο τον συντονισμό της εφαρμογής του προγράμματος εμβολιασμού για όσους περάσουν

χώρους διαμονής προσφύγων, αιτούντων άσυλο και μεταναστών (Υπουργείο Υγείας, 2016)

Το πρόγραμμα εμβολιασμών προτεραιότητας σε χώρους διαμονής προσφύγων, αιτούντων άσυλο και μεταναστών . Οι εμβολιασμοί που έγιναν έως σήμερα εστίασαν στη διενέργεια εμβολιασμών προτεραιότητας σύμφωνα με τις αποφάσεις της Εθνικής Επιτροπής Εμβολισμών και με βάση τη διαθεσιμότητα των εμβολίων στη διεθνή και ελληνική αγορά. Έτσι, στο πλαίσιο του προγράμματος εμβολιασμών προτεραιότητας που εφαρμόστηκε, διενεργήθηκαν εμβολιασμοί για 10 νοσήματα ως εξής:

1) Εμβολιασμός για Ιλαρά-Ερυθρά-Παρωτίτιδα από 12 μηνών έως 15 ετών (εμβόλιο MMR).

2) Εμβολιασμός για Διφθερίτιδα-Τέτανο-Κοκκύτη-Πολιομυελίτιδα ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών, ως Εξαδύναμο εμβόλιο

3) Εμβολιασμός έναντι του Πνευμονιοκόκκου (συζευγμένο εμβόλιο, PCV), σε παιδιά ηλικίας 2 μηνών έως 5 ετών.

Επιπλέον, σε ορισμένα κέντρα εφαρμόστηκε εμβολιασμός για ανεμευλογιά στο πλαίσιο της επέκτασης του προγράμματος εμβολιασμού και με πρόσθετα εμβόλια του Εθνικού Προγράμματος Εμβολιασμών πέραν των εμβολίων προτεραιότητας. Επίσης, σε ορισμένους χώρους διαμονής εφαρμόστηκε εμβολιασμός και έναντι της ηπατίτιδας Α ως μέτρο πρόληψης στον περίγυρο ατόμων που ασθένησαν με τη νόσο, ο οποίος σε ορισμένες περιπτώσεις περιέλαβε το σύνολο των παιδιών (<15 ετών) του χώρου διαμονής.

Ο εμβολιασμός με τα εμβόλια προτεραιότητας έγινε **με τη μορφή εξορμήσεων μαζικού εμβολιασμού** στους χώρους διαμονής προσφύγων και μεταναστών ή στον αστικό ιστό πόλεων υπό τον συντονισμό τους Γενικού Γραμματέα Δημόσιας Υγείας του Υπουργείου Υγείας. Ο εμβολιασμός έγινε κυρίως από μη κυβερνητικές οργανώσεις με εμπειρία στους μαζικούς εμβολιασμούς. Οι μη κυβερνητικές οργανώσεις στις είναι: Γιατροί Χωρίς Σύνορα, Ερυθρός Σταυρός, Γιατροί του Κόσμου, PRAKSIS, WAHA International.

Έχουν πραγματοποιηθεί εξορμήσεις για την εφαρμογή της πρώτης δόσης των εμβολίων που περιλαμβάνονται στο πρόγραμμα εμβολιασμού προτεραιότητας στο σύνολο των χώρων διαμονής προσφύγων/μεταναστών. Πρέπει να αναφερθεί η μεγάλη εξόρμηση εμβολιασμού που έγινε στην Ειδομένη τον Μάιο 2016 από του Γιατρούς Χωρίς Σύνορα, κατά την οποία εμβολιάστηκαν περίπου 3000 παιδιά. Επιπλέον, η ίδια οργάνωση σε συνεργασία με τον Δήμο Αθηναίων, ο οποίος διέθεσε

τον χώρο των Δημοτικών Ιατρείων, πραγματοποίησε εμβολιασμούς παιδιών προσφύγων / μεταναστών που διαμένουν στον αστικό ιστό της Αθήνας.

Η UNICEF έχει χορηγήσει σημαντικό αριθμό εμβολίων στο Υπουργείο Υγείας της Ελλάδας: 50.000 δόσεις εμβολίου για Ιλαρά-Ερυθρά-Παρωτίτιδα (MMR), 11.000 δόσεις εμβολίου για Πνευμονιοκοκκική νόσο (PCV), 1.200 δόσεις εμβολίου για φυματίωση (BCG). Επιπλέον εμβόλια έχουν διαθέσει οι Γιατροί Χωρίς Σύνορα, ο Ερυθρός Σταυρός και οι Γιατροί του Κόσμου. Έγινε συστηματική προσπάθεια ώστε **να μην εμφανιστεί έλλειψη εμβολίων στην ελληνική αγορά** (κατά κύριο λόγο του Εξαδύναμου εμβολίου για Διφθερίτιδα-Τέτανο-Κοκκύτη-Πολιο- μωλίτιδα-Αιμόφιλο ινφλουέντσα τύπου b-Ηπατίτιδα Β). Όσα παιδιά εμβολιάζονται λαμβάνουν **κάρτα εμβολιασμού**, το οποίο –όπως έχει δείξει η εμπειρία– διατηρείται καλά από τη μεγάλη πλειονότητα των οικογενειών. Ο **Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας** έδωσε στην Ελλάδα 26.000 διεθνείς κάρτες σημείωσης εμβολιασμού.

Επίσης, έχει δοθεί έμφαση στην εφαρμογή καθιερωμένων καλών πρακτικών κατά την πραγματοποίηση εξόρμησης εμβολιασμού (Υπουργείο Υγείας, 2016) Οι πρακτικές αφορούν όλες τις πλευρές μιας εξόρμησης, ιδίως την προμήθεια εμβολίων, την μεταφορά τους στο χώρο διενέργειας τις απαραίτητες δράσεις της εξόρμησης τη διαδικασία διενέργειας εμβολιασμού την εξασφάλιση υποδομής για αντιμετώπιση άμεσων ανεπιθύμητων ενεργειών και άλλα συναφή θέματα. Μετά την ολοκλήρωση της εξόρμησης εμβολιασμού σε έναν χώρο διαμονής, ο φορέας που ήταν υπεύθυνος για την πραγματοποίησή της –μη κυβερνητική οργάνωση ή υπηρεσία του ΕΣΥ– αποστέλλει στην Διεύθυνση Δημόσιας Υγείας του Υπουργείου Υγείας αναλυτικό απολογισμό του εμβολιασμού που είχε πραγματοποιηθεί με βάση τυποποιημένο δελτίο, κάτι που άλλωστε αποτελούσε ρητή προϋπόθεση για συμμετοχή ενός φορέα στο πρόγραμμα.

3.2 Σχεδιασμός περαιτέρω δράσεων εμβολιασμού

Οι εμβολιασμοί τόσο σε κέντρα διαμονής προσφύγων, αιτούντων άσυλο και μεταναστών σε μη οργανωμένες δομές συνεχίζονται και έχει αρχίσει η περαιτέρω **επέκταση του εμβολιασμού** με τις επόμενες δόσεις πέραν των εμβολίων προτεραιότητας του προγράμματος που εφαρμόστηκε.

Στην παρούσα φάση δημιουργείται η σταδιακή ένταξη του εμβολιασμού των παιδιών *στο πλαίσιο της κανονικής παροχής πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας*, κατ' αρχάς με τα εμβόλια προτεραιότητας και κατόπιν με τα υπόλοιπα εμβόλια του Εθνικού Προγράμματος Εμβολιασμών, λαμβάνοντας υπόψη και τη διαθεσιμότητα των εμβολίων. Σχεδιάζεται και στη φάση αυτή να συνεχιστεί η παραγωγική συνεργασία με τις μη κυβερνητικές οργανώσεις που έχουν τεχνογνωσία και εμπειρία σε θέματα εμβολιασμών και παρέχουν υπηρεσίες πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας σε χώρους διαμονής ή σε ειδικά ιατρεία στον αστικό ιστό των πόλεων.

Επιπλέον, στη φάση ένταξης του εμβολιασμού των παιδιών στο πλαίσιο της κανονικής παροχής πρωτοβάθμιας φροντίδας, σχεδιάζεται μεγαλύτερη *συμμετοχή των υπηρεσιών υγείας του ΕΣΥ* στην οργάνωση και διενέργεια του εμβολιασμού των παιδιών που μένουν σε χώρους διαμονής προσφύγων/μεταναστών. Ο εμβολιασμός σε βρέφη και μικρά παιδιά που ζουν σε χώρους διαμονής προσφύγων, αποτελεί πρώτο στόχο, για την προστασία των παιδιών, αλλά και για τη συλλογική ανοσία και την προστασία των ατόμων της κοινότητας .

3.3 Περιορισμοί της μελέτης

Περιορισμό της μελέτης αποτέλεσε ο περιορισμένο χρόνος διεξαγωγής της έρευνας και μελέτης. Ένας ακόμη περιορισμός ήταν η πληθώρα πηγών και η επιλογή των πιο ουσιαστικών και επίκαιρων καθώς και σχετικών με το υπό μελέτη θέμα. Μέσα από την επιλογή των πιο σωστών βιβλιογραφικών πηγών η εργασία οδηγείται στα πιο ασφαλή και επίκαιρα συμπεράσματα.

4. Συζήτηση-Περιορισμοί

4.1 «Σχεδιασμός Περαιτέρω Δράσεων Εμβολιασμού»

Οι παρεχόμενοι εμβολιασμοί τόσο σε νοσηλευτικά ιδρύματα και σε δημόσιες υγειονομικές υπηρεσίες, όσο και σε κέντρα διαμονής προσφύγων, αιτούντων άσυλο και μεταναστών σε μη οργανωμένες δομές συνεχίζονται.

Ενώ πλέον, έχει αρχίσει η περαιτέρω επέκταση των εμβολιαστικών παρεμβάσεων με τις επόμενες προγραμματισμένες φαρμακευτικές δοσολογίες, πέραν των «εμβολίων προτεραιότητας» συγκεκριμένων προγραμμάτων υγειονομικής παρέμβασης.

Στην παρούσα χρονική φάση, πλέον δημιουργείται η σταδιακή ένταξη του εμβολιασμού τόσο των ενηλίκων των παιδιών στο πλαίσιο της κανονικής παροχής πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, κατ' αρχάς με τα εμβόλια προτεραιότητας και κατόπιν με τα υπόλοιπα εμβόλια του Εθνικού Προγράμματος Εμβολιασμών, λαμβάνοντας υπόψη και την διαθεσιμότητα, σε ποσότητα, των εμβολίων.

Σχεδιάζεται και στην χρονική φάση αυτή να συνεχιστεί η παραγωγική συνεργασία με τις μη κυβερνητικές οργανώσεις που έχουν την απαραίτητη τεχνογνωσία και εμπειρία σε θέματα εμβολιασμών και που παρέχουν υπηρεσίες πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας σε χώρους διαμονής ή σε ειδικά ιατρεία στον αστικό ιστό των ευμεγεθών πόλεων.

Επιπλέον, συγκεκριμένα και ειδικά στην φάση της ένταξης του εμβολιασμού των παιδιών στο πλαίσιο της κανονικής παροχής πρωτοβάθμιας φροντίδας, σχεδιάζεται μία μεγαλύτερη συμμετοχή των υπηρεσιών υγείας του Ε.Σ.Υ. στην οργάνωση και διενέργεια του εμβολιασμού των αλλοδαπών παιδιών που μένουν σε χώρους διαμονής εισερχόμενων και φιλοξενούμενων προσφύγων/μεταναστών.

Ο εμβολιασμός σε βρέφη και σε μικρά παιδιά που ζουν σε χώρους διαμονής προσφύγων, αποτελεί έναν πρώτιστο πρώτο στόχο, για την προστασία των ηλικιακά μικρών παιδιών, αλλά και για την συλλογική ανοσία και την προστασία των ατόμων της κοινότητας

4.2 «Προετοιμασία ενός Εμβολιασμένου Πολίτη πριν από ένα Ταξίδι/μία Μετακίνηση»

- **Επίσκεψη στον Εποπτεύοντα Ιατρό:** 4-6 εβδομάδες πριν την Αναχώρηση της
- **Ενημέρωση Πολίτη - Ασθενούς:** συνθήκες υγιεινής, συστάσεις, προληπτικά μέτρα, απαιτούμενοι εμβολιασμοί
- **Προφίλ Ταξιδευόμενου Πολίτη:** ηλικία, παθήσεις, φάρμακα, προηγούμενη εμβολιαστική κάλυψη
- **Εκτίμηση Παραμέτρων Μετακίνησης:** προορισμός, σκοπός, χρονική διάρκεια, μέσα μεταφοράς

«Οι γονείς έχουν ποικίλες αντιλήψεις και απόψεις πάνω στο θέμα των εμβολίων»

Η τελική απόφαση, όμως, σχετικά με τον εμβολιασμό ή όχι των παιδιών τους δεν εξαρτάται αποκλειστικά από του ίδιους τους κηδεμόνες.

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που εμπλέκονται στην διαδικασία της λήψης των αποφάσεων τους και αρκετοί από αυτούς δεν αφορούν άμεσα τους ίδιους τους γονείς.

Η συμμετοχή των επαγγελματιών υγείας, των Μέσων Μαζικής Ενημέρωσης, των κοινωνικών και των πολιτικών φορέων φαίνεται να είναι εξίσου σημαντική.

Η κατανόηση των βαθύτερων ανησυχιών και των προβληματισμών των γονέων πάνω στο θέμα της ανοσοποίησης των παιδιών τους, θα επιτρέψει να αναδειχθούν με καθαρότητα οι λόγοι για τους οποίους οι εμβολιασμοί αμφισβητούνται ακόμα και σήμερα, ώστε άμεσα να σχεδιαστούν νέοι ενδεικτικοί αποτελεσματικοί τρόποι αντιμετώπισης.

Δεν φαίνεται να είναι αρκετή η παράθεση όλο και περισσότερων επιστημονικών δεδομένων υπέρ των εμβολίων ή η δημόσια υποστήριξη τους από επίσημους φορείς.

Χρειάζεται παράλληλα να αντιμετωπίζονται όλοι οι γονείς με σεβασμό και κατανόηση, να τους αφιερώνεται χρόνος και να υφίσταται πάντα μία προσπάθεια να γίνει κατανοητό και να κατατεθεί μία κατανοητή απάντηση στα πραγματικά ερωτήματα τους, ώστε να αποκατασταθεί και η εμπιστοσύνη τους στις οδηγίες και στις συστάσεις που δέχονται από τα συστήματα υγείας και από τους επαγγελματίες υγείας.

Γεγονός πάντως είναι ότι στις χώρες υψηλού εισοδήματος η εμβολιαστική κάλυψη παραμένει ικανοποιητική. Παρόλα αυτά, η σωστή εκτίμηση και

αντιμετώπιση της διστακτικότητας που νιώθουν οι γονείς απέναντι στο θέμα των εμβολιασμών είναι απαραίτητη, ώστε να αποφευχθούν μελλοντικά ζητήματα σχετιζόμενα με την αποδοχή των εμβολίων και με την επανεμφάνιση επικίνδυνων νοσημάτων και επιδημιών.

4.3 Συζήτηση-Περιορισμοί

Οπωσδήποτε και πάντα είναι άξιο αναφοράς του ότι πρέπει να εφαρμοσθούν οι σωστές υγειονομικές πολιτικές εμβολιασμού, ώστε να βελτιωθεί η εμβολιαστική κάλυψη των παιδιών. Είναι απαραίτητο να ληφθούν συγκεκριμένα μέτρα για την ενίσχυση του ρόλου και των δυνατοτήτων των δημόσιων εμβολιαστικών κέντρων, τα οποία καλούνται να καλύψουν τις αυξανόμενες πλέον, ανάγκες των οικονομικά ασθενέστερων κοινωνικών ομάδων. Κάτι τέτοιο γίνεται πλέον και μέσα από κεντρικές πολιτικές πρόληψης, προσαρμοζόμενες στις τοπικές ιδιαιτερότητες.

Η επίσημη ενημέρωση των γονέων και του κοινού γενικότερα επαναλαμβανόμενη και επιστημονικά τεκμηριωμένη είτε αφορά νέα εμβόλια είτε παλαιότερα εμβόλια, διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο τονίζοντας την αναγκαιότητα των εμβολίων για την υγεία του παιδιού.

Είναι απαραίτητο να σχεδιαστούν μέτρα για έναρξη των εμβολίων, κυρίως της ηπατίτιδας Β, του μηνιγγιτιδόκοκκου C και του πνευμονιόκοκκου μέσα από διαρκή εκπαίδευση του προσωπικού των υπηρεσιών υγείας.

Ενώ είναι απαραίτητο και χρήσιμο να αναφερθεί το ότι, η οιαδήποτε υγειονομική-εμβολιαστική παρέμβαση λαμβάνει χώρα για την φροντίδα των παιδιών, η ίδια και παρόμοια παρέμβαση λαμβάνει χώρα και για τους ενήλικες. Η προσέγγιση των εφήβων για τα επαναληπτικά εμβόλια ή τα νέα εμβόλια, είναι πολύ σημαντική με ενδιαφέροντα για εκείνους, μέσω της εφαρμογής προγραμμάτων σχετικά με την «Αγωγής Υγείας & Πρόληψης» είτε στα σχολικά κτίρια, είτε διοργανώνοντας εκδηλώσεις, ημερίδες, συμπόσια κλπ. με την ενεργή συμμετοχή τους. Σημαντικό θεωρείται το να υπάρχει ένα πλήρες σχέδιο δράσης για τις ειδικές ομάδες του πληθυσμού (σ.σ. αλλοδαποί, μετανάστες, τσιγγάνοι κλπ.) εφόσον θεωρούνται μέρος της Ελληνικής Κοινωνίας. Τέλος, η καταγραφή & η αξιολόγηση της εμβολιαστικής κάλυψης είναι απαραίτητη για όλα τα δημόσια κέντρα εμβολιασμού. Για να καταστεί δυνατός ο σχεδιασμός αποτελεσματικών στρατηγικών αντιμετώπισης της

διστακτικότητας αυτής, ιδιαίτερη σημασία έχει η κατανόηση των απόψεων και των αντιλήψεων των γονέων αλλά και των πολιτών πάνω στο θέμα των εμβολιασμών.

4.4 Συμπεράσματα και προτάσεις

Ολοκληρώνοντας τη παρούσα εργασία είναι άξιο αναφοράς ότι πρέπει να εφαρμοσθούν οι σωστές πολιτικές εμβολιασμού ώστε να βελτιωθεί η εμβολιαστική κάλυψη των παιδιών. Είναι απαραίτητο να ληφθούν συγκεκριμένα μέτρα για την ενίσχυση του ρόλου και των δυνατοτήτων των δημόσιων εμβολιαστικών κέντρων, τα οποία καλούνται να καλύψουν τις αυξανόμενες πλέον, ανάγκες των οικονομικά ασθενέστερων κοινωνικών ομάδων. Κάτι τέτοιο γίνεται μέσα από κεντρικές πολιτικές πρόληψης, προσαρμοζόμενες στις τοπικές ιδιαιτερότητες.

Βιβλιογραφία

1. Abbott, A., 2017. Vaccines promoted as key to stamping out drug-resistant microbes. *Nature News*.
2. ACAPS. The Balkan migrant crisis. An introduction. Ανάκτηση από https://www.google.gr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwiHt92Lj_LLAhXMfhoKHVI9CjcQFggbMAA&url=http%3A%2F%2Fdata.unhcr.org%2Fmediterranean%2Fdownload.php%3Fid%3D510&usg=AFQjCNHPnc0hCnvcl_WaEUr6uwH1IzPGiA&sig2=2e6YtZrXotWOkU3_MWV MTA [8.11.2018]
3. Andre, F.E., Booy, R., Bock, H.L., Clemens, J., Datta, S.K., John, T.J., Lee, B.W., Lolekha, S., Peltola, H., Ruff, T.A. and Santosham, M., 2008. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bulletin of the World Health Organization*, 86, pp.140-146.
4. Anguille, S., Smits, E.L., Lion, E., van Tendeloo, V.F. and Berneman, Z.N., 2014. Clinical use of dendritic cells for cancer therapy. *The lancet oncology*, 15(7), :257-267.
5. Arce-Fonseca, M., Rios-Castro, M., del Carmen Carrillo-Sánchez, S., Martínez-Cruz, M. and Rodríguez-Morales, O., 2015. Prophylactic and therapeutic DNA vaccines against Chagas disease. *Parasites & vectors*, 8(1), p.121.
6. Baarda, B.I. and Sikora, A.E., 2015. Proteomics of Neisseria gonorrhoeae: the treasure hunt for countermeasures against an old disease. *Frontiers in microbiology*, 6, p.1190.
7. Bahl, S., Kumar, R., Menabde, N., Thapa, A., McFarland, J., Swezy, V., Tangermann, R.H., Jafari, H.S., Elsner, L., Wassilak, S.G. and Kew, O.M., 2014. Polio-free certification and lessons learned—South-East Asia region, March 2014. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 63(42), p.941.
8. Battula, N., Menezes, V. and Hosseini, H., 2016. A miniature shock wave driven micro- jet injector for needle- free vaccine/drug delivery. *Biotechnology and bioengineering*, 113(11), :2507-2512.
9. Bauer, K., Esquilin, I.O., Cornier, A.S., Thomas, S.J., del Rio, A.I.Q., Bertran-Pasarell, J., Ramirez, J.O.M., Diaz, C., Carlo, S., Eckels, K.H. and Tournay, E., 2015. A phase II, randomized, safety and immunogenicity trial of a re-derived,

- live-attenuated dengue virus vaccine in healthy children and adults living in Puerto Rico. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 93(3), pp.441-453.
10. Bol, K.F., Aarntzen, E.H., Pots, J.M., Nordkamp, M.A.O., van de Rakt, M.W., Scharenborg, N.M., de Boer, A.J., van Oorschot, T.G., Croockewit, S.A., Blokk, W.A. and Oyen, W.J., 2016. Prophylactic vaccines are potent activators of monocyte-derived dendritic cells and drive effective anti-tumor responses in melanoma patients at the cost of toxicity. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 65(3), pp.327-339.
 11. Bordin, A.I. and Cohen, N.D., 2015. Types of Vaccines 29. *Equine Clinical Immunology*, p.279.
 12. Brinth, L., Theibel, A.C., Pors, K. and Mehlsen, J., 2015. Suspected side effects to the quadrivalent human papilloma vaccine. *Dan Med J*, 62(4), p.A5064.
 13. Brotherton, J.M., 2015. HPV prophylactic vaccines: lessons learned from 10 years experience. *Future Virology*, 10(8), pp.999-1009.
 14. Cabrera-Perez, J., Badovinac, V.P. and Griffith, T.S., 2017. Enteric immunity, the gut microbiome, and sepsis: Rethinking the germ theory of disease. *Experimental Biology and Medicine*, 242(2), :127-139.
 15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2011. Local health department costs associated with response to a school-based pertussis outbreak--Omaha, Nebraska, September-November 2008. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 60(1), p.5.
 16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2011. Ten great public health achievements--United States, 2001-2010. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 60(19), p.619.
 17. Centers for Disease Control and Prevention, 2016. Community-Clinical Linkages for the Prevention and Control of Chronic Diseases: A Practitioner's Guide. *Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services*.
 18. Cernuschi, T., Malvolti, S., Nickels, E. and Friede, M., 2018. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine: A global assessment of demand and supply balance. *Vaccine*, 36(4), pp.498-506.

19. Chen, D., Bowersock, T., Weeratna, R. and Yeoh, T., 2015. Current opportunities and challenges in intradermal vaccination. *Therapeutic delivery*, 6(9), pp.1101-1108.
20. Chou, R., Gordon, D.B., de Leon-Casasola, O.A., Rosenberg, J.M., Bickler, S., Brennan, T., Carter, T., Cassidy, C.L., Chittenden, E.H., Degenhardt, E. and Griffith, S., 2016. Management of Postoperative Pain: a clinical practice guideline from the American pain society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' committee on regional anesthesia, executive committee, and administrative council. *The Journal of Pain*, 17(2), pp.131-157.
21. Clemmons, N.S., Gastanaduy, P.A., Fiebelkorn, A.P., Redd, S.B. and Wallace, G.S., 2015. Measles-United States, January 4-April 2, 2015. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 64(14), pp.373-376.
22. Committee on Community of Health Services (2005). Providing care of immigrant, homeless and migrant children. *Pediatrics*;115:1095-1100
23. Committee on Practice and Ambulatory Medicine, 2010. Policy Statement—Increasing Immunization Coverage. *Pediatrics*, pp.peds-2010.
24. Crichton, M.L. and Kendall, M.A.F., 2017. Nanopatches for Vaccine Delivery. In *Micro and Nanotechnology in Vaccine Development* (pp. 343-356).
25. Crichton, M.L., Muller, D.A., Depelsenaire, A.C.I., Pearson, F.E., Wei, J., Coffey, J., Zhang, J., Fernando, G.J. and Kendall, M.A.F., 2016. The changing shape of vaccination: improving immune responses through geometrical variations of a microdevice for immunization. *Scientific reports*, 6, p.27217.
26. Davenport, R.J., Satchell, M. and Shaw-Taylor, L.M.W., 2018. The geography of smallpox in England before vaccination: A conundrum resolved. *Social Science & Medicine*, 206, pp.75-85.
27. De La Fuente, J., Gortázar, C. and Juste, R., 2016. Complement component 3: a new paradigm in tuberculosis vaccine.
28. Delves, P.J., Martin, S.J., Burton, D.R. and Roitt, I.M., 2017. *Essential immunology*. John Wiley & Sons.
29. Depelsenaire, A.C.I., Kendall, M.A.F., Young, P.R. and Muller, D.A., 2017. Introduction to Vaccines and Vaccination. In *Micro and Nanotechnology in Vaccine Development* (pp. 47-62).

30. Depelsenaire, A.C.I., Kendall, M.A.F., Young, P.R. and Muller, D.A., 2017. Introduction to Vaccines and Vaccination. In *Micro and Nanotechnology in Vaccine Development* (pp. 47-62).
31. Ebensen, T., Morr, M. and Guzman, C.A., HELMHOLTZ_ZENTRUM FUER INFEKTIONSFORSCHUNG GMBH, 2017. *Cyclic-dinucleotides and its conjugates as adjuvants and their uses in pharmaceutical compositions*. U.S. Patent 9,597,391.
32. Engelke, L., Winter, G., Hook, S. and Engert, J., 2015. Recent insights into cutaneous immunization: how to vaccinate via the skin. *Vaccine*, 33(37), pp.4663-4674.
33. Erbeding, E.J., Post, D., Stemmy, E., Roberts, P.C., Augustine, A.D., Ferguson, S., Paules, C.I., Graham, B.S. and Fauci, A.S., 2018. A universal influenza vaccine: The strategic plan for the national institute of allergy and infectious diseases. *The Journal of infectious diseases*.
34. European Centre for Disease Prevention and Control. Expert Opinion on the public health needs of irregular migrants, refugees or asylum seekers across the EU's southern and south-eastern borders. Stockholm: ECDC; 2015.
35. European Commission. Fact Sheet. Implementing the EU-Turkey Statement. 15/06/2016. Ανάκτηση από: http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-16-1664_en.htm [12.11.2018]
36. FDA, U., 2014. Mercury Levels in Commercial Fish and Shellfish (1990-2010). [ONLINE] Available at: <http://www.fda.gov/Food/Foodborneillnesscontaminants/Metals/ucm115644>. [8-8-2017].
37. Fenner, F., Henderson, D.A., Arita, I., Jezek, Z. and Ladnyi, I.D., 1988. Smallpox vaccine and vaccination in the intensified smallpox eradication programme. *Smallpox and its eradication*, pp.539-592.
38. Foster, W.D., 2014. *A history of medical bacteriology and immunology*. Butterworth-Heinemann.
39. Frazer, I.H., 2014. Development and implementation of papillomavirus prophylactic vaccines. *The Journal of Immunology*, 192(9), pp.4007-4011.
40. Freuling, C.M., Müller, T.F. and Mettenleiter, T.C., 2017. Vaccines against pseudorabies virus (PrV). *Veterinary microbiology*, 206, pp.3-9.

41. FYROM closes Greek border (09/03/2016). Ανάκτηση από:
www.paneuropeannetworks.com/local-government/fyrom-closes-greek-border/
 [14.11.2018]
42. Gastañaduy, P.A., Paul, P., Fiebelkorn, A.P., Redd, S.B., Lopman, B.A., Gambhir, M. and Wallace, G.S., 2017. Assessment of the Status of Measles Elimination in the United States, 2001–2014. *American journal of epidemiology*, 185(7), pp.562-569.
43. Geier, D.A., Kern, J.K., Homme, K.G. and Geier, M.R., 2017. Abnormal brain connectivity Spectrum disorders following thimerosal administration: A prospective longitudinal case–control assessment of medical Records in the Vaccine Safety Datalink. *Dose-Response*, 15(1), p.1559325817690849.
44. Geier, D.A., Kern, J.K., Homme, K.G. and Geier, M.R., 2018. A Cross-Sectional Study of the Association between Infant Hepatitis B Vaccine Exposure in Boys and the Risk of Adverse Effects as Measured by Receipt of Special Education Services. *International journal of environmental research and public health*, 15(1), p.123.
45. Gibson, E., Begum, N., Martínón-Torres, F., Safadi, M.A., Sackeyfio, A., Hackett, J. and Rajaram, S., 2016. Cost-effectiveness analysis of the direct and indirect impact of intranasal live attenuated influenza vaccination strategies in children: alternative country profiles. *Journal of market access & health policy*, 4(1), p.31205.
46. Grohskopf, L.A., Sokolow, L.Z., Broder, K.R., Walter, E.B., Bresee, J.S., Fry, A.M. and Jernigan, D.B., 2017. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2017-18 Influenza Season. *Mmwr recommendations and reports*, 66(2), pp.3-21.
47. Hajj Hussein, I., Chams, N., Chams, S., El Sayegh, S., Badran, R., Raad, M., Gerges-Geagea, A., Leone, A. and Jurjus, A., 2015. Vaccines through centuries: major cornerstones of global health. *Frontiers in public health*, 3, p.269.
48. Hartwig, S., St Guily, J.L., Dominiak-Felden, G., Alemany, L. and De Sanjosé, S., 2017. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infectious agents and cancer*, 12(1), p.19.

49. Hein, W. and Moon, S., 2016. *Informal norms in global governance: Human rights, intellectual property rules and access to medicines*. Routledge.
50. Henrickson, S.E., Manne, S., Dolfi, D.V., Mansfield, K.D., Parkhouse, K., Mistry, R.D., Alpern, E.R., Hensley, S.E., Sullivan, K.E., Coffin, S.E. and Wherry, E.J., 2018. Genomic Circuitry Underlying Immunological Response to Pediatric Acute Respiratory Infection. *Cell reports*, 22(2), pp.411-426.
51. Heymann, D.L., Chen, L., Takemi, K., Fidler, D.P., Tappero, J.W., Thomas, M.J., Kenyon, T.A., Frieden, T.R., Yach, D., Nishtar, S. and Kalache, A., 2015. Global health security: the wider lessons from the west African Ebola virus disease epidemic. *The Lancet*, 385(9980), pp.1884-1901.
52. Hotez, P.J., Bottazzi, M.E. and Strych, U., 2016. New vaccines for the world's poorest people. *Annual review of medicine*, 67, pp.405-417.
53. Huebner, R., 2016. The Vaccinators: Smallpox, Medical Knowledge, and the “Opening” of Japan.
54. Immunization handbook, 2011. Health ministry New Zealand, [ONLINE] Available at: www.moh.govt.nz/moh/indexmb/immunization-handbook-2011
55. International Vaccine Access Center at Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, 2018. *Vaccines Work: Key Facts and Figures*. [ONLINE] Available at: <http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/resources/vaccine-cost-effectiveness.html>
56. Jain, A., Marshall, J., Buikema, A., Bancroft, T., Kelly, J.P. and Newschaffer, C.J., 2015. Autism occurrence by MMR vaccine status among US children with older siblings with and without autism. *Jama*, 313(15), pp.1534-1540.
57. Johnson, J.L., Amzat, R. and Martin, N., 2015. Herpes zoster ophthalmicus. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 42(3), pp.285-303.
58. Johnson, K., 2017. Furnishing the Skill Which Can Save the Child: Diphtheria, Germ Theory, and Theodicy. *Zygon®*, 52(2), pp.296-322.
59. Jung, K. and Saif, L.J., 2015. Porcine epidemic diarrhea virus infection: Etiology, epidemiology, pathogenesis and immunoprophylaxis. *The Veterinary Journal*, 204(2), pp.134-143.
60. Kaefer, T., Matho, M.H., Meng, X., Crickard, L., Schlossman, A., Xiang, Y., Crotty, S., Peters, B. and Zajonc, D.M., 2016. Linear epitopes in A27 are targets

- of protective antibodies induced by vaccination against smallpox. *Journal of virology*, pp.JVI-02878.
61. Khan, F.A., 2015. *Biotechnology fundamentals*. CRC Press.
 62. Khrisnan, L., Ong, A. and Panigoro, R., 2015. Factors Affecting Mortality in Adult Tetanus Patients. *Althea Medical Journal*, 2(2).
 63. Kobayashi, M., Bennett, N.M., Gierke, R., Almendares, O., Moore, M.R., Whitney, C.G. and Pilishvili, T., 2015. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 64(34), pp.944-947.
 64. Kocourkova, A., Honegr, J., Kuca, K. and Danova, J., 2017. Vaccine ingredients: components that influence vaccine efficacy. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 17(5), pp.451-466.
 65. Korber, B., Hraber, P., Wagh, K. and Hahn, B.H., 2017. Polyvalent vaccine approaches to combat HIV- 1 diversity. *Immunological reviews*, 275(1), pp.230-244.
 66. Lakhani, S., 1992. Early clinical pathologists: Edward Jenner (1749-1823). *Journal of clinical pathology*, 45(9), p.756.
 67. Larson, H.J. and Mnookin, S., 2016. Trust and Confidence in Vaccines: Tales of Three Vaccines, Lessons for Others. In *The Vaccine Book (Second Edition)* (pp. 529-540).
 68. Lehmann, J. and Joseph, S. eds., 2015. *Biochar for environmental management: science, technology and implementation*. Routledge.
 69. Lewis, I., Ottosen, A., Rubin, J., Blanc, D.C., Zipursky, S. and Wootton, E., 2017. A Supply and Demand Management Perspective on the Accelerated Global Introductions of Inactivated Poliovirus Vaccine in a Constrained Supply Market. *The Journal of infectious diseases*, 216(suppl_1), pp.S33-S39.
 70. Liu, H., Frijlink, H.W., Huckriede, A., van Doorn, E., Schmidt, E., Leroy, O., Rimmelzwaan, G., McCullough, K., Whelan, M. and Hak, E., 2016. Influenza vaccine research funded by the European commission FP7-health-2013-innovation-1 project. *Vaccine*, 34(48), pp.5845-5854.
 71. MacDonald, N.E., 2015. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine*, 33(34), pp.4161-4164.
 72. Maglione, M.A., Das, L., Raaen, L., Smith, A., Chari, R., Newberry, S., Shanman, R., Perry, T., Goetz, M.B. and Gidengil, C., 2014. Safety of vaccines

- used for routine immunization of US children: a systematic review. *Pediatrics*, pp.peds-2014.
73. Melief, C.J., van Hall, T., Arens, R., Ossendorp, F. and van der Burg, S.H., 2015. Therapeutic cancer vaccines. *The Journal of clinical investigation*, 125(9), pp.3401-3412.
 74. Milián, E. and Kamen, A.A., 2015. Current and emerging cell culture manufacturing technologies for influenza vaccines. *BioMed research international*, 2015.
 75. Mitchell, D.A., Batich, K.A., Gunn, M.D., Huang, M.N., Sanchez-Perez, L., Nair, S.K., Congdon, K.L., Reap, E.A., Archer, G.E., Desjardins, A. and Friedman, A.H., 2015. Tetanus toxoid and CCL3 improve dendritic cell vaccines in mice and glioblastoma patients. *Nature*, 519(7543), p.366.
 76. Mohammadi, D., 2015. Ebola vaccine trials back on track. *The Lancet*, 385(9964), pp.214-215.
 77. Neal A. Hasley, Edard A. Bolognia, Goil A Bolan, Walter A. Orenstein, Andrew T. Pavia, Will Schaffner (2007). Action to strengthen adult and adolescent immunization coverage in the USA –policy principles of the infections disease society of America. Oxford Journals, Medicine Clinical Infection Disease;44 (12):104-108
 78. Newall, A.T., Reyes, J.F., Wood, J.G., McIntyre, P., Menzies, R. and Beutels, P., 2014. Economic evaluations of implemented vaccination programmes: key methodological challenges in retrospective analyses. *Vaccine*, 32(7), pp.759-765.
 79. Omer, S.B., Salmon, D.A., Orenstein, W.A., Dehart, M.P. and Halsey, N., 2009. Vaccine refusal, mandatory immunization, and the risks of vaccine-preventable diseases. *New England Journal of Medicine*, 360(19), pp.1981-1988.
 80. Pallikkuth, S., De Armas, L.R., Pahwa, R., Rinaldi, S., George, V.K., Sanchez, C.M., Pan, L., Dickinson, G., Rodriguez, A., Fischl, M. and Alcaide, M., 2018. Impact of aging and HIV infection on serologic response to seasonal influenza vaccination. *Aids*, 32(9), pp.1085-1094.
 81. People, H., 2015. 2020. Topics & Objectives–Immunization and infectious diseases, [ONLINE] Available at: <http://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/topic/immunization-and-infectious-diseases/objectives> View in Article. [3-10-2017]

82. Petrosky, E., Bocchini, J.J., Hariri, S., Chesson, H., Curtis, C.R., Saraiya, M., Unger, E.R. and Markowitz, L.E., 2015. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 64(11), pp.300-304.
83. Pfaff, F., Müller, T., Freuling, C.M., Fehlner-Gardiner, C., Nadin-Davis, S., Robardet, E., Cliquet, F., Vuta, V., Hostnik, P., Mettenleiter, T.C. and Beer, M., 2018. In-depth genome analyses of viruses from vaccine-derived rabies cases and corresponding live-attenuated oral rabies vaccines. *Vaccine*.
84. Rampling, T., Ewer, K., Bowyer, G., Wright, D., Imoukhuede, E.B., Payne, R., Hartnell, F., Gibani, M., Bliss, C., Minhinnick, A. and Wilkie, M., 2015. A monovalent chimpanzee adenovirus Ebola vaccine-preliminary report. *N Engl J Med*, 374(17), pp.1635-46.
85. REACH. Situation overview: European migration crisis, Western Balkans. Ανάκτηση από www.reachresourcecentre.info/system/files/resource-documents/reach_eu_situation_overview_european_migration_trends_december_2015_5.pdf [14.11.2018]
86. Riedel, S., 2005, January. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. In *Baylor University Medical Center Proceedings* (Vol. 18, No. 1, pp. 21-25). Taylor & Francis.
87. Rodriguez, F. and Salas, M.L., Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH and Consejo Superior de Investigaciones Cientificas (CSIC), 2015. *Cd2 deficient african swine fever virus as live attenuated or subsequently inactivated vaccine against african swine fever in mammals*. U.S. Patent Application 14/574,665.
88. Rose, K.C., 2017. Adolescent Vaccines: Latest Recommendations, Addressing Barriers, and Improving Vaccine Rates. *NASN School Nurse*, 32(4), pp.217-222.
89. Schaut, R.G., Grinnage-Pulley, T.L., Esch, K.J., Toepp, A.J., Duthie, M.S., Howard, R.F., Reed, S.G. and Petersen, C.A., 2016. Recovery of antigen-specific T cell responses from dogs infected with *Leishmania (L.) infantum* by use of vaccine associated TLR-agonist adjuvant. *Vaccine*, 34(44), pp.5225-5234.
90. Schechter, R. and Grether, J.K., 2008. Continuing increases in autism reported to California's developmental services system: mercury in retrograde. *Archives of General Psychiatry*, 65(1), pp.19-24.

91. Shamsi, N. and Torabi, S.A., 2018. Vaccine Supply Management. In *Operations Research Applications in Health Care Management* (pp. 267-294). Springer, Cham.
92. Simon, A.K., Hollander, G.A. and McMichael, A., 2015. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc. R. Soc. B*, 282(1821), p.20143085.
93. Sipp, D., Frazer, I.H. and Rasko, J.E., 2018. No Vacillation on HPV Vaccination. *Cell*, 172(6), pp.1163-1167.
94. Smith, P.J. and Singleton, J.A., 2008. Vaccination coverage estimates for selected counties: achievement of Healthy People 2010 goals and association with indices of access to care, economic conditions, and demographic composition. *Public Health Reports*, 123(2), pp.155-172.
95. Smith, P.J., Chu, S.Y. and Barker, L.E., 2004. Children who have received no vaccines: who are they and where do they live?. *Pediatrics*, 114(1), pp.187-195.
96. Sørensen, T. and Andersen, P.T., 2016. A qualitative study of women who experience side effects from human papillomavirus vaccination. *Danish medical journal*, 63(12), p.A5314.
97. Stevens, H., Debackere, K., Goldman, M., Mahoney, R.T., Stevens, P. and Huys, I., 2017. Vaccines: Accelerating Innovation and Access. *Glob. Challenges Report. Geneva: WIPO*.
98. Stewart, A.J. and Devlin, P.M., 2006. The history of the smallpox vaccine. *Journal of Infection*, 52(5), pp.329-334.
99. Stokley, S., Jeyarajah, J., Yankey, D., Cano, M., Gee, J., Roark, J., Curtis, R.C. and Markowitz, L., 2014. Human papillomavirus vaccination coverage among adolescents, 2007-2013, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006-2014--United States. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 63(29), pp.620-624.
100. Sugerman, D.E., Barskey, A.E., Delea, M.G., Ortega-Sanchez, I.R., Bi, D., Ralston, K.J., Rota, P.A., Waters-Montijo, K. and LeBaron, C.W., 2010. Measles outbreak in a highly vaccinated population, San Diego, 2008: role of the intentionally undervaccinated. *Pediatrics*, pp.peds-2009.
101. Thayyil, J. and Jayakrishnan, T., 2014. Post-polio eradication: vaccination strategies and options for India. *Healthcare in Low-resource Settings*, 2(2).

102. Thompson, W.W., Price, C., Goodson, B., Shay, D.K., Benson, P., Hinrichsen, V.L., Lewis, E., Eriksen, E., Ray, P., Marcy, S.M. and Dunn, J., 2007. Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years. *New England Journal of Medicine*, 357(13), pp.1281-1292.
103. UNHCR. Daily Report. April 1, 2016. Ανάκτηση από: <http://data.unhcr.org/mediterranean/regional.php> [13.11.2018]
104. UNHCR. Refugees/Migrants Response. Greece FactSheet 01-31 December 2016. Ανάκτηση από: <http://data.unhcr.org/mediterranean/country.php?id=83> [12.11.2018]
105. UNHCR. Total number of sea arrivals. Ανάκτηση από <http://data.unhcr.org/mediterranean/documents.php?page=1&view=grid> [10.11.2018]
106. UNHCR. Worsening conditions inside Syria and the region fuel despair, driving thousands towards Europe. Ανάκτηση από: www.unhcr.org/55eed5d66.html [8.11.2018]
107. United States Fund for UNICEF, (2018). Immunization for All Children: Think BIG. [ONLINE] Available at: <http://www.unicefusa.org/work/immunization/?gclid=CJbx1OK0mr0CFbBj7Aod0noAcg>
108. Uno, Y., Uchiyama, T., Kurosawa, M., Aleksic, B. and Ozaki, N., 2015. Early exposure to the combined measles–mumps–rubella vaccine and thimerosal-containing vaccines and risk of autism spectrum disorder. *Vaccine*, 33(21), pp.2511-2516.
109. Van Panhuis, W.G., Grefenstette, J., Jung, S.Y., Chok, N.S., Cross, A., Eng, H., Lee, B.Y., Zadorozhny, V., Brown, S., Cummings, D. and Burke, D.S., 2013. Contagious diseases in the United States from 1888 to the present. *The New England journal of medicine*, 369(22), p.2152.
110. Who (2010). Global routine vaccination coverage 2010. *Weekly epidemiological record*;46(86) 509-520
111. Who, U.N.I.C.E.F., 2009. World Bank. State of the world’s vaccines and immunization, Geneva. *World Health Organization*, pp.130-145.
112. WHO. Vaccination in acute humanitarian emergencies: a framework for decision making. Geneva: WHO, SAGE. 2013.

113. WHO-UNICEF review of national immunization coverage. Ανάκτηση από:
[http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/wucoveragecount
rylist.html](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/wucoveragecount
rylist.html) [10.11.2018]
114. Winter, K., Cherry, J.D. and Harriman, K., 2016. Effectiveness of prenatal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination on pertussis severity in infants. *Clinical Infectious Diseases*, p.ciw633.
115. Wootton, A., Peterson, V. and Lee, C. eds., 2018. *A Primer for undergraduate research: From groups and tiles to frames and vaccines*. Birkhäuser.
116. World Health Organization ed., 2013. *Global tuberculosis report 2013*. World Health Organization.
117. World Health Organization, 1980. *The global eradication of smallpox. Final Report of the Global Commission for the Certification of Smallpox Eradication* (Vol. 4). Geneva, Switzerland..
118. World Health Organization, 2017. Evaluation of influenza vaccine effectiveness: a guide to the design and interpretation of observational studies.
119. World Health Organization, 2018. World Immunization Week 2012, Quick Facts. [ONLINE] Available at: http://www.who.int/immunization/newsroom/events/immunization_week/2012/further_information/en/index1.html [12-10-2018]
120. Zhou, F., Shefer, A., Kong, Y. and Nuorti, J.P., 2008. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997–2004. *Pediatrics*, 121(2), pp.253-260.
121. Zhou, F., Shefer, A., Wenger, J., Messonnier, M., Wang, L.Y., Lopez, A., Moore, M., Murphy, T.V., Cortese, M. and Rodewald, L., 2014. Economic evaluation of the routine childhood immunization program in the United States, 2009. *Pediatrics*, pp.peds-2013.
122. Zimmermann, P., Finn, A. and Curtis, N., 2018. Does BCG Vaccination Protect Against Nontuberculous Mycobacterial Infection? A Systematic Review and Meta-Analysis. *culture*, 1, p.1.
123. Καραμπερόπουλος. Δ., 2009. Η πρώτη Επιστημονική Εφαρμογή του εμβολιασμού από τους Έλληνες Ιατρούς Εμμ. Τιμόνη και Ιακ. Πυλαρινό (αρχές 18ου αι.) Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών. τόμ. 53, τεύχ. 4, σσ. 347-351

124. Κοτέλη, Α., 2006. Ευλογιά: Μια πανάρχαια νόσος. Ιατρικά Θέματα, 44, pp.80-83.
125. Κρεμαστινού Τζένη (2007). Δημόσια Υγεία-Θεωρία, Πράξη, Πολιτικές. Εκδόσεις Τεχνόγραμμα Αθήνα:325-359
126. Μπαρτζόκας, Χ. και Μαρκέτος, Σ., 1997. Emmanouel Timonis, Jakonos Pylarinos and smallpox inoculation, Journal of Medical Biography, τόμ.5, σελ. 122-123.
127. Παναγιωτόπουλος Π, Σπάλα Γεωργία (2006) Μελέτη εμβολιαστικής κάλυψης κ' φυματικής διαμόλυνσης στην Ελλάδα 2005-2006. Υπουργείο Υγείας, ΕΣΔΥ, Ινστιτούτο του παιδιού, ΚΕΕΛΠΝΟ
128. Υπουργείο Υγείας, Γραφείο Υπουργού. Εγκύκλιος 2393/21.06.2016. Διενέργεια προγράμματος εμβολιασμού σε χώρους φιλοξενίας προσφύγων/μεταναστών (ΑΔΑ ΨΙΨΜ465ΦΥΟ-ΞΚΜ).
129. Υπουργείο Υγείας, Διεύθυνση Δημόσιας Υγείας. Αρ. Πρωτ. Γ1α/Γ.Π.οικ.21373/18.03.2016. Εμβολιασμοί προσφύγων, αιτούντων άσυλο και μεταναστών (ΑΔΑ 63 ΤΚ465 ΦΥΟ-ΠΘΖ).
130. Υπουργείο Υγείας, Διεύθυνση Δημόσιας Υγείας. Αρ. Πρωτ. Γ1α/Γ.Π.οικ.6055/22.01.2015. Πρόγραμμα εμβολιασμών ενηλίκων (ΑΔΑ Ω5Φ6Θ-46Π).
131. Υπουργείο Υγείας, Τμήμα Οργάνωσης και Διοικητικών Οργάνων. Αρ. Πρωτ. Α1β/Γ.Π.οικ.26964/ 11.04.2016. Ομάδα εργασίας για την εποπτεία και τον συντονισμό της εμβολιαστικής κάλυψης των προσφύγων (ΑΔΑ 6ΚΩ1465ΦΥΟ-ΓΗ5).
132. Χρυσάνθης. Κ., 1989. Δημόδης Ιατρική της Κύπρου-Σύμμεικτα, Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής, 6 (3), σελ. 164.