

ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών**  
**«ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

*Οικονομική Αξιολόγηση του εμβολιασμού ενηλίκων  
έναντι του κοκκύτη στην Ελλάδα*

ΗΛΙΑΣ ΤΕΠΕΡΙΔΗΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΟΤΣΟΠΟΥΛΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2024

## Περίληψη

Ο κοκκύτης είναι μία οξεία μικροβιακή λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, που μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα, ειδικότερα στις ευάλωτες ηλικιακές ομάδες όπως τα βρέφη και οι ηλικιωμένοι με υπάρχουσες χρόνιες παθήσεις. Παλαιότερα, η νόσος θεωρούνταν ότι επηρεάζει κυρίως τον παιδιατρικό πληθυσμό. Ο καθολικός εμβολιασμός των παιδιών και εφήβων μείωσε σημαντικά την επίπτωση της νόσου και των νοσηλειών, όμως η επιδημιολογία της νόσου άλλαξε με την πάροδο του χρόνου, και μετατοπίστηκε και στους ενήλικες όπου θεωρούνται η κύρια δεξαμενή των κρουσμάτων κοκκύτη. Τα τελευταία χρόνια αναδείχτηκε η ανάγκη ανοσοποίησης και του ενήλικου πληθυσμού, με αποτέλεσμα να εφαρμοστούν διάφορες εμβολιαστικές στρατηγικές ενηλίκων, όπως και στην περίπτωση της Ελλάδας. Πέρα από τα οφέλη για την υγεία του ενήλικου πληθυσμού, ο εμβολιασμός έχει και σημαντικά οικονομικά οφέλη.

Ο σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η οικονομική αξιολόγηση του προγράμματος εμβολιασμού ενηλίκων έναντι της διφθερίτιδας του τετάνου και του κοκκύτη που εφαρμόζεται στην Ελλάδα και περιλαμβάνει μία αναμνηστική δόση ανά δεκαετία. Για την πραγματοποίηση της ανάλυσης βασιστήκαμε στην ανάπτυξη ενός δενδρογράμματος, μοντελοποιώντας μια κοορτή ενηλίκων ηλικίας 25 ετών και άνω. Υπολογίστηκαν τα εκτιμώμενα οφέλη και τα κόστη από την εφαρμογή του εμβολιαστικού προγράμματος, καθώς επίσης και ο δείκτης ICER για να διαπιστώσουμε αν η παρέμβαση είναι οικονομικά αποδοτική από την οπτική του κοινωνικού συνόλου. Για την ανάλυση βασιστήκαμε σε δεδομένα του ελληνικού πληθυσμού, όπου αυτά ήταν διαθέσιμα, καθώς επίσης και σε δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία.

Με την εφαρμογή του εμβολιασμού, υπολογίσαμε ότι αποτράπηκαν περίπου 33.021 περιπτώσεις νόσησης, 630 θανάτους, ενώ αποφεύχθηκαν 8.162 νοσηλείες. Ο ICER υπολογίστηκε 6.128 € ανά QALY. Ως εκ τούτου, η εφαρμογή του προγράμματος εμβολιασμού ενηλίκων με το εμβόλιο Tdap με χορήγηση αναμνηστικής δόσης ανά δεκαετία συνδέεται με σημαντικά υγειονομικά οφέλη και είναι Cost – Effective από την οπτική του κοινωνικού συνόλου.

## **Abstract**

Pertussis is an acute bacterial respiratory infection that can lead to significant morbidity and mortality, particularly among vulnerable age groups such as infants and elderly individuals with pre-existing chronic conditions. Historically, the disease was thought to predominantly affect the pediatric population. Universal vaccination of children and adolescents significantly reduced the incidence of the disease and hospitalizations, but over time, the disease's epidemiology shifted, increasingly affecting adults, who are now considered the primary reservoir of pertussis cases. In recent years, the need for immunizing the adult population has become evident, leading to the implementation of various adult vaccination strategies, including those in Greece. Beyond the health benefits for the adult population, vaccination also has considerable economic advantages.

The purpose of this dissertation is to conduct an economic evaluation of the adult vaccination program against diphtheria, tetanus, and pertussis currently implemented in Greece, which includes a booster dose every decade. The analysis is based on the development of a decision tree model, modeling a cohort of adults aged 25 years and older. We estimated the expected benefits and costs of implementing the vaccination program, as well as the ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio), to determine if the intervention is cost-effective from a societal perspective. The analysis utilized data from the Greek population, where available, as well as data from the international literature.

Through the implementation of vaccination, approximately 33,021 cases of illness, 630 deaths, and 8,162 hospitalizations were prevented. The ICER was calculated at €6,128 per QALY. Therefore, the implementation of the adult vaccination program with the Tdap vaccine, administered as a booster dose every decade, is associated with substantial health benefits and is cost-effective from a societal perspective.

## Περιεχόμενα

Περίληψη.....	ii
Περιεχόμενα .....	iii
Εισαγωγή.....	1
Το παθογόνο Bordetella pertussis .....	3
Τα στάδια του κοκκύτη .....	3
Τα κλινικά συμπτώματα του κοκκύτη στους ενήλικες .....	4
Οι επιπλοκές του κοκκύτη στους ενήλικες .....	5
Οι υποκείμενες παθήσεις και ο κοκκύτη.....	6
Επιδημιολογία του κοκκύτη.....	6
Αύξηση των κρουσμάτων κοκκύτη μετά την πανδημία COVID-19 στην Ευρώπη .....	8
Αύξηση των κρουσμάτων κοκκύτη μετά την πανδημία COVID-19 στην Ελλάδα .....	10
Ο ρόλος των ενηλίκων στην μετάδοση της νόσου.....	11
Η αναφερόμενη επίπτωση σε σύγκριση με το πραγματικό φορτίο της νόσου στους ενήλικες.....	11
Μέθοδοι διάγνωση του κοκκύτη.....	12
Οροεπιδημιολογικά δεδομένα του κοκκύτη.....	13
Άμεσο και Έμμεσο κόστος του κοκκύτη στους ενήλικες .....	16
Νοσηλείες σχετιζόμενες με τον κοκκύτη.....	18
Εμβολιαστικά προγράμματα ενηλίκων για τον κοκκύτη στην Ευρώπη .....	20
Σύσταση εμβολιασμού στην Ελλάδα.....	22
Εμβολιαστική κατάσταση του κοκκύτη στην Ελλάδα.....	22
Οικονομική Αξιολόγηση του Εμβολιασμού .....	23
Τύποι Οικονομικής Αξιολόγησης .....	24
Αναλύσεις Κόστους-Αποτελεσματικότητας του εμβολιασμού έναντι του κοκκύτη .....	26
Μεθοδολογία.....	28
Αποτελέσματα.....	30
Συζήτηση.....	32
Βιβλιογραφία.....	34

## **Εισαγωγή**

Ο κοκκύτης, είναι μια οξεία λοιμώδης νόσος που προκαλείται από το Gram-αρνητικό βακτήριο *Bordetella Pertussis*. Τα ξεσπάσματα κοκκύτη περιγράφηκαν για πρώτη φορά τον 16ο αιώνα από τον Guillaume de Baillou. Το βακτήριο απομονώθηκε για πρώτη φορά από τους Jules Bordet και Octave Gengou το 1906. Πριν από τη διάθεση του εμβολίου, ο κοκκύτης ήταν μια συνηθισμένη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας μεταξύ των παιδιών. Σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα του CDC για τις Ηνωμένες Πολιτείες, την περίοδο από το 1940 έως το 1945, αναφέρθηκαν περισσότερα από 1 εκατομμύριο κρούσματα κοκκύτη, με μέσο όρο 175.000 κρούσματα ετησίως (περίπου 150 κρούσματα ανά 100.000 πληθυσμού). Μετά την εισαγωγή του ολοκυτταρικού εμβολίου κατά του κοκκύτη τη δεκαετία του 1940, η επίπτωση του κοκκύτη μειώθηκε σταδιακά, φτάνοντας τα 15.000 αναφερόμενα κρούσματα το 1960 (περίπου 8 ανά 100.000 πληθυσμού). Μέχρι το 1970, η ετήσια επίπτωση ήταν λιγότερα από 5.000 κρούσματα ετησίως και, μεταξύ 1980 και 1990, αναφέρθηκαν κατά μέσο όρο 2.900 κρούσματα ετησίως (περίπου 1 ανά 100.000 πληθυσμού). (Havers et al., n.d.).

Ο καθολικός εμβολιασμός του παιδιατρικού πληθυσμού οδήγησε σε σημαντική μείωση της επίπτωσης και της θνησιμότητας που σχετίζεται με τη νόσο στα βρέφη. Όμως, παρά την εφαρμογή αποτελεσματικών προγραμμάτων εμβολιασμού που αφορούν τον παιδιατρικό πληθυσμό, ο κοκκύτης εξακολουθεί να παραμένει ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας. Η επιδημιολογία της νόσου έχει αλλάξει με την πάροδο του χρόνου, και έχει μετατοπιστεί προς τους εφήβους και τους ενήλικες όπου παρατηρήθηκε μια αναζωπύρωση της νόσου. Στην ετήσια επιδημιολογική του έκθεση, το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (ECDC) ανέφερε 35.627 κρούσματα κοκκύτη για το 2018, με μέση επίπτωση 8,2 κρούσματα ανά 100.000 πληθυσμού, μεταξύ των οποίων το 62% των κρουσμάτων καταγράφηκαν σε άτομα άνω των 15 ετών (European Centre for Disease Prevention and Control, 2020). Στον ενήλικο πληθυσμό, το πραγματικό φορτίο του κοκκύτη υποεκτιμάται σε μεγάλο βαθμό, ενώ και τα ποσοστά εμβολιασμού κατά του κοκκύτη παραμένουν χαμηλά, συμπεριλαμβανομένων των ατόμων με χρόνιες παθήσεις. Ο κοκκύτης υποδιαγιγνώσκεται εν μέρει λόγω των άτυπων ή ηπιότερων κλινικών συμπτωμάτων που εμφανίζονται κατά την νόσηση (Gabutti et al., 2015). Ωστόσο, νεότερα επιδημιολογικά

δεδομένα κατέδειξαν αύξηση στο φορτίο του κοκκύτη μεταξύ των εφήβων και των ενηλίκων. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με διάφορους λόγους, όπως η εξασθένιση της ανοσίας με την πάροδο του χρόνου, η έλλειψη αναμνηστικού εμβολιασμού και οι βελτιωμένες διαγνωστικές μέθοδοι που οδήγησαν σε αυξημένη αναγνώριση της νόσου στους ενήλικες. Η ανοσοποίηση των ενηλίκων μέσω του εμβολιασμού είναι σημαντική, καθότι οι έφηβοι και οι ενήλικες μπορεί να αποτελέσουν πηγή μετάδοσης της νόσου στα βρέφη που δεν έχουν προλάβει να εμβολιαστούν πλήρως κατά του κοκκύτη και τα οποία είναι πιο ευάλωτα στην ανάπτυξη σοβαρής νόσου όταν μολύνονται. Επίσης, οι επιπλοκές του κοκκύτη μπορεί να είναι σοβαρές σε ηλικιωμένους ενήλικες, ιδιαίτερα σε εκείνους με υπάρχουσες χρόνιες παθήσεις, και η ευπάθεια αυτών των ομάδων ενισχύεται περαιτέρω από τη χαμηλή εμβολιαστική κάλυψη κατά του κοκκύτη. Οι στρατηγικές εμβολιασμού ενηλίκων κατά του κοκκύτη μπορεί να είναι το πιο αποτελεσματικό μέτρο για να προστατεύσουν όχι μόνο τα άτομα από τη νόσο και τις επιπλοκές της, αλλά και να παρέχουν έμμεση προστασία στα νεογέννητα μέσω του εμβολιασμού των γονέων, των μεγαλύτερων αδελφών και των εργαζομένων στον τομέα της υγείας, (Wiley et al., 2013)

Τα συνδυασμένα εμβόλια τετάνου, διφθερίτιδας και ακυτταρικού κοκκύτη (Tdap) είναι επί του παρόντος ευρέως διαθέσιμα για τον εμβολιασμό παιδιών, εφήβων και ενηλίκων. Η ασφάλεια και η ανοσογονικότητα των εμβολίων Tdap έχει επιβεβαιωθεί από πολυάριθμες κλινικές δοκιμές (Halperin et al., 2011), και τα προγράμματα εμβολιασμού με αναμνηστική δόση ανά δεκαετία συνιστώνται πλέον σε πολλές χώρες. (Cassimos et al., 2020)

Ο εμβολιασμός είναι μια από τις πιο επιτυχημένες παρεμβάσεις δημόσιας υγείας στην ιστορία, με μεγάλο αντίκτυπο στο φορτίο και τη θνησιμότητα που συνδέονται με τις λοιμώδεις ασθένειες. Ο εμβολιασμός έχει επίσης θετικό αντίκτυπο σε πληθυσμούς πέραν αυτών που εμβολιάζονται, μειώνοντας τη μετάδοση λοιμώξεων και μέσω της ανοσίας της αγέλης. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) εκτιμά μέσω του εμβολιασμού σώζονται περίπου 3,5-5 εκατομμύρια ζωές κάθε χρόνο. Κάθε λεπτό, πέντε ζωές σώνονται μέσω του εμβολιασμού παγκοσμίως. (WHO, 2022).

Η πανδημία της νόσου COVID-19 ανέδειξε την αξία του εμβολιασμού των ευάλωτων ενηλίκων πληθυσμών ως προληπτικό μέτρο κατά των λοιμωδών νοσημάτων τα τελευταία χρόνια. Το Διεθνές Συμβούλιο για τον Εμβολιασμό Ενηλίκων (ICAI) τόνισε την επείγουσα ανάγκη για μια παγκόσμια στρατηγική εμβολιασμού ενηλίκων που να καλύπτει τα διαθέσιμα εμβόλια έναντι των διαφόρων παθογόνων πέραν του κορωνοϊού (SARS-CoV-2)

και κάλεσε την παγκόσμια κοινότητα και τους διάφορους ενδιαφερόμενους φορείς να εφαρμόσουν προγράμματα και πολιτικές εμβολιασμού ενηλίκων.(Privor-Dumm et al., 2021)

Εκτός από τα οφέλη για την υγεία, τα προγράμματα εμβολιασμού αποφέρουν και σημαντικά οικονομικά οφέλη καθώς συμβάλλουν στη μείωση των δαπανών υγειονομικής περίθαλψης, αποτρέπουν την υπερφόρτωση των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης, αλλά και μειώνουν τις απώλειες παραγωγικότητας και τις ανισότητες στον τομέα της υγείας μεταξύ του πληθυσμού (Saadatian-Elahi et al., 2016). Τα οικονομικά οφέλη δεν αφορούν μόνο τα συστήματα υγείας και τα κράτη αλλά και τα νοικοκυριά .Ο εμβολιασμός μπορεί να μειώσει το καταστροφικό οικονομικό βάρος των νοικοκυριών (Verguet et al., 2015).

Η επανεμφάνιση της επιδημίας του κοκκύτη, των σοβαρών λοιμώξεων σε πολύ νεαρά βρέφη που δεν έχουν ακόμη εμβολιαστεί, αλλά και σε μεγαλύτερα παιδιά, εφήβους και ενήλικες, είχε ως αποτέλεσμα την ανανέωση της προσοχής των αρχών δημόσιας υγείας ώστε να βελτιωθεί περαιτέρω ο έλεγχος του κοκκύτη και να αξιοποιηθεί με τον καλύτερο τρόπο η προστασία μέσω εμβολιασμού. (WHO, 2015)

### **Το παθογόνο**

Ο αιμόφιλος του κοκκύτη (*Bordetella pertussis*), παράγει σημαντικό αριθμό τοξινών και άλλων βιολογικά δραστικών ουσιών οι οποίες συμβάλλουν στη λοιμογόνο ισχύ του. Οι κυριότερες από αυτές είναι η κοκκυτική τοξίνη (PT) που προκαλεί διέγερση των λεμφοκυττάρων, η νηματοειδής αιμοσυγκολλητίνη (Filamentous Hemagglutinin-FHA), η τραχειακή κυτταροτοξίνη, η περτακτίνη, η αδενυλική κυκλάση και συγκολλητινογόνα. Αυτές οι ουσίες είναι υπεύθυνες για τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου του κοκκύτη. Μια ανοσολογική απόκριση σε μία ή περισσότερες από αυτές τις βιολογικές δραστικές ουσίες επάγει ανοσία μετά τη μόλυνση, ενώ η ανοσία μετά από μόλυνση από *B. pertussis* δεν είναι μόνιμη και μειώνεται με την πάροδο του χρόνου.(Havers et al., n.d.)

### **Τα στάδια του κοκκύτη**

Σε μη ανοσοποιημένα άτομα η πορεία της νόσου διακρίνεται σε 3 στάδια. Το πρώτο στάδιο, που ονομάζεται καταρροϊκό στάδιο, ξεκινά μετά από περίοδο επώασης 7-10 ημερών (εύρος:

4-28 ημέρες) με μη ειδικά συμπτώματα, όπως ρινόρροια, φτέρνισμα και άτυπο βήχα, ενώ συνήθως οι ασθενείς δεν εμφανίζουν πυρετό ή θα εμφανίσουν χαμηλό πυρετό. Συνήθως, στο στάδιο αυτό τα συμπτώματα είναι παρόμοια με αυτά των μη ειδικών λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού, με αποτέλεσμα να διαφεύγει η διάγνωση του κοκκύτη. Σε αυτή την φάση, η νόσος είναι πολύ μεταδοτική. Το δεύτερο στάδιο, ονομάζεται παροξυσμικό στάδιο, χαρακτηρίζεται από τα συγκεκριμένα συμπτώματα του κοκκύτη, όπως ο σπασμωδικός βήχας, και ο έμετος. Οι παροξυσμοί σε αυτό το στάδιο μπορεί να οδηγήσουν σε εγκεφαλική υποξία, να προκαλέσουν επιληπτικές κρίσεις, εγκεφαλοπάθεια ή και αιφνίδιο θάνατο, ο οποίος επέρχεται λόγω πνευμονικής υπέρτασης, που οδηγεί σε καρδιακή ανεπάρκεια και shock. Κατά τη διάρκεια του τρίτου σταδίου ανάρρωσης, οι κρίσεις βήχα μειώνονται σε συχνότητα, ωστόσο ο βήχας μπορεί να μετατραπεί σε χρόνια και να διαρκέσει μήνες. Τα περιστατικά νεογνών και μη εμβολιασμένων βρεφών συχνά εμφανίζουν ως μοναδικά συμπτώματα τον μη ειδικό βήχα και την άπνοια. Σε μεγαλύτερα, εμβολιασμένα παιδιά σχολικής ηλικίας, εφήβους και ενήλικες, τα συμπτώματα μπορεί να ποικίλλουν. Ο κοκκύτης στους ενήλικες συχνά συνδέεται με μια μακρά ασθένεια και ο επίμονος βήχας είναι συχνά παροξυσμικός και έχει μέση διάρκεια περίπου έξι εβδομάδες. Συχνά συνοδεύεται από πνιγμό, εμετό και συριγμό. Για τον κοκκύτη χρησιμοποιούνται διάφοροι ορισμοί. Ο ορισμός του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) απαιτεί 21 ημέρες ή περισσότερο παροξυσμικού βήχα, ορίζοντας έτσι μια σοβαρή πορεία της νόσου. (WHO, 2014) (Petridou, 2019)

### **Τα κλινικά συμπτώματα του κοκκύτη στους ενήλικες**

Τα κλινικά συμπτώματα της νόσου διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία, την κατάσταση εμβολιασμού και το ιστορικό προηγούμενης λοίμωξης από κοκκύτη (Warrell et al., 2010). Σε μία μελέτη των De Serres et al. στο Quebec του Καναδά μελετήθηκαν τα κλινικά συμπτώματα και οι επιπλοκές του κοκκύτη σε 664 εφήβους και ενήλικες. Η μέση διάρκεια του βήχα ήταν 10 εβδομάδες στους εφήβους και 12 εβδομάδες στους ενήλικες. Συνολικά, το 97% των ασθενών παρουσίασαν βήχα για 3 ή περισσότερες εβδομάδες και το 52% των ασθενών για 9 ή περισσότερες εβδομάδες. Η παρόξυνση (αφορούσε το 99% των περιπτώσεων) διήρκεσαν για 3 ή περισσότερες εβδομάδες στο 73% των περιπτώσεων. Άλλα κύρια συμπτώματα ήταν η άπνοια μετά από βήχα (87%), συριγμός (69%) και ο έμετος μετά από βήχα (65%). Το 6% των εφήβων και το 5% των ενηλίκων είχαν μόνο 1 κύριο



σύμπτωμα, ενώ 4 ή περισσότερα κλασικά συμπτώματα κοκκύτη παρουσίασαν το 50% των εφήβων και το 43% των ενηλίκων, αντίστοιχα. Τα άλλα συμπτώματα ήταν η ρινόρροια (49%), η φαρυγγίτιδα (46%), η εφίδρωση (32%), ο πυρετός (31%) και η κόπωση (21%). Εκτός από τα επεισόδια εφίδρωσης, που αυξήθηκαν με την ηλικία, η συχνότητα των συμπτωμάτων και η διάρκεια του βήχα δεν διαφοροποιήθηκαν σημαντικά με την ηλικία (De Serres et al., 2000).

### Οι επιπλοκές του κοκκύτη στους ενήλικες

Στην ίδια μελέτη αναφέρθηκαν και οι επιπλοκές από τον κοκκύτη. Οι αναφερόμενες επιπλοκές ήταν ιγμορίτιδα (13%), ωτίτιδα (4%), ακράτεια ούρων (4%), πνευμονία (4%), απώλεια βάρους (3%), κάταγμα πλευρών (2%) και λιποθυμία (2%). Το ποσοστό των περιπτώσεων με μία ή περισσότερες επιπλοκές ήταν μεγαλύτερο στους ενήλικες σε σύγκριση με τους εφήβους (28% έναντι 16%,  $P < .001$ ). Η ιγμορίτιδα αυξανόταν ελαφρώς με την ηλικία, και παρουσιάστηκε στο 11% των εφήβων και στο 13% με 17% των ενηλίκων ( $P = .16$ ). Η πνευμονία εμφανίστηκε στο 2% των ασθενών ηλικίας κάτω των 30 ετών, και στο 5% με 9% των ενηλίκων ηλικίας 30 ετών και άνω ( $P = .004$ ). Η πνευμονία είναι μια συχνή επιπλοκή στους ενήλικες και υπάρχει αύξηση των περιστατικών πνευμονίας ανάλογα με την ηλικία των ασθενών με λοίμωξη από κοκκύτη. Οι ηλικιωμένοι έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν πνευμονία ως επιπλοκή του κοκκύτη, και περίπου 12% των ενηλίκων που νοσούν χρειάζονται νοσηλεία. Εκτός από 1 ασθενή, η ακράτεια ούρων εμφανίστηκε μόνο σε γυναίκες και αυξήθηκε σημαντικά με την ηλικία, φτάνοντας το 34% στις γυναίκες ηλικίας 50 ετών και άνω ( $P < .001$ ). Το κάταγμα πλευρών αναφέρθηκε αποκλειστικά από γυναίκες, και αφορούσε το 1% των εφήβων και το 4% των ενηλίκων. Τέλος το ποσοστό των ασθενών με ωτίτιδα (4%) ή απώλεια βάρους (3%) ήταν παρόμοιο σε κάθε ηλικιακή ομάδα. (De Serres et al., 2000)

Υπάρχουν επίσης αναφορές για αποκόλληση των καρωτίδων αρτηριών, όπου πρόκειται για μια σπάνια αλλά πιθανή σοβαρή επιπλοκή του κοκκύτη που μπορεί να συμβεί λόγω έντονων επεισοδίων βήχα. Η αποκόλληση της καρωτίδας είναι μια πάθηση κατά την οποία τα στρώματα της καρωτίδας διαχωρίζονται. Αυτό δυναμικά επηρεάζει τη ροή του αίματος σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου και μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλικό επεισόδιο. (Skowronski et al., 2003)

Η καθυστερημένη διάγνωση και αντιμετώπιση της νόσου μπορεί να οδηγήσει συχνότερα σε επιπλοκές και χρονιότητα στους ενήλικες, αν και συχνά είναι λιγότερο σοβαρές από ότι στα βρέφη, μπορεί να υποφέρουν από σοβαρές επιπλοκές του κοκκύτη (Rothstein & Edwards, 2005).

### **Οι υποκείμενες παθήσεις και ο κοκκύτη.**

Οι ενήλικες με ΧΑΠ έχουν αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν από κοκκύτη και να νοσηλευτούν. Επίσης η ΧΑΠ φαίνεται συνδέεται με αυξημένη διάρκεια και σοβαρότητα των συμπτωμάτων του κοκκύτη, ενώ η λοίμωξη από κοκκύτη μπορεί επίσης να προκαλέσει εξάρσεις της ΧΑΠ. Παράλληλα ο κοκκύτης αύξησε τη χρήση υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης (HCRU) και το κόστος άμεσης ιατρικής περίθαλψης (DCM) σε άτομα με ΧΑΠ. Μελέτες έχουν δείξει, ότι η ύπαρξη μιας χρόνιας ασθένειας μειώνει τα ποσοστά προστασίας έναντι του κοκκύτη. Χρόνιες παθήσεις όπως η ΧΑΠ, καταστέλλουν τους μηχανισμούς φυσικής ανοσίας στον πνεύμονα μέσω φλεγμονής και βλάβης των ιστών. Ποιο συγκεκριμένα από μελέτη σε ενήλικες άνω των 18 ετών, η ύπαρξη χρόνιων παθήσεων μείωσαν τις πιθανότητες ύπαρξης οροθετικών επιπέδων αντισωμάτων κατά του κοκκύτη (>38 IU/ml) (Tanriover et al., 2014).

Οι Liu et al, διεξήγαγαν μία πληθυσμιακή προοπτική μελέτη κοόρτης ενηλίκων ηλικίας άνω των 45 ετών (μέσος όρος 62,8 ετών) στην Αυστραλία, και φάνηκε πως ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), το προϋπάρχον άσθμα και η χρήση φαρμάκων ήταν παράγοντες κινδύνου νόσησης από κοκκύτη.(Liu et al., 2012)

### **Επιδημιολογία του κοκκύτη**

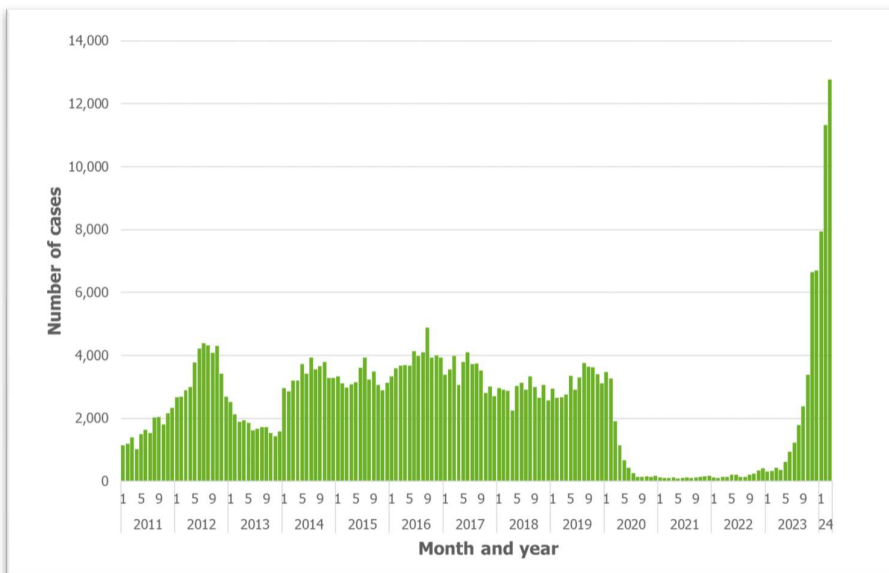
Ο κοκκύτης είναι μια ενδημική νόσος στην ΕΕ και παγκοσμίως. Κάθε τρία έως πέντε χρόνια, αναμένονται μεγαλύτερες επιδημίες ακόμα και στις χώρες με υψηλή εμβολιαστική κάλυψη. Παλαιότερα, η νόσος θεωρούνταν ότι επηρεάζει κυρίως τον παιδιατρικό πληθυσμό. Ωστόσο, σε χώρες όπου ο εμβολιασμός κατά του κοκκύτη έχει εφαρμοστεί εδώ και πολλά χρόνια, έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου τα τελευταία 20 χρόνια. Σε κοινωνίες με υψηλή εμβολιαστική κάλυψη έχει πλέον μετατραπεί σε ασθένεια των εφήβων και των ενηλίκων.(Forsyth et al., 2005)

Σε αντίθεση με την εποχή πριν από τον εμβολιασμό, οι έφηβοι και οι ενήλικες θεωρούνται πλέον η κύρια δεξαμενή για τον κοκκύτη. Διάφορες μελέτες έχουν εξετάσει την επίπτωση σε εφήβους και ενήλικες ,και διαπιστώθηκε ότι κυμαίνεται μεταξύ 170 - 550 περιπτώσεων ανά 100.000 κατοίκους ετησίως ανεξάρτητα από την μεθοδολογική προσέγγιση κάθε μελέτης και των διαφορετικών εμβολιαστικών προγραμμάτων στα διάφορα κράτη. (Wirsing von König & Riffelman, 2007)

Σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νόσων (ECDC) για το 2018, 30 χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης και του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου ανέφεραν 35.627 περιπτώσεις κοκκύτη. Πέντε χώρες (Γερμανία, Κάτω Χώρες, Νορβηγία, Ισπανία και Ηνωμένο Βασίλειο) αντιπροσώπευαν το 72% όλων των κρουσμάτων. Η επίπτωση της νόσου ήταν 8,2 ανά 100 000 κατοίκους στο σύνολο των χωρών της ΕΕ/ΕΟΧ. Το 47% των περιπτώσεων ήταν ηλικίας 30 ετών και άνω , το 15% ήταν ηλικίας 15-29 ετών, ενώ το 62% των περιπτώσεων ηλικίας άνω των 14 ετών. Στις χώρες που ανέφεραν υψηλή επίπτωση της νόσου, οι ενήλικες (ηλικίας  $\geq 18$  ετών) αντιπροσώπευαν μεγάλο ποσοστό των κρουσμάτων (Αυστρία 50%, Δανία 49%, Ολλανδία 58%, Νορβηγία 51%). Ενώ οι χώρες που ανέφεραν την χαμηλότερη επίπτωση της νόσου (κάτω από ένα κρούσμα ανά 100 000 κατοίκους), χαμηλά ποσοστά κρουσμάτων μεταξύ ενηλίκων αναφέρθηκαν στην Ελλάδα (11%) και τη Ρουμανία (5%), ενώ υψηλό ποσοστό σημειώθηκε στην Ουγγαρία. Η υψηλότερη επίπτωση παρατηρήθηκε στα βρέφη ηλικίας κάτω του ενός έτους (44,4 περιπτώσεις ανά 100 000 κατοίκους), ακολουθούμενα από τους εφήβους ηλικίας 10–14 ετών (22,0/100.000). Τα βρέφη ήταν η ηλικιακή ομάδα με την μεγαλύτερη επίπτωση του κοκκύτη σε όλα τα κράτη μέλη εκτός από την Εσθονία και τη Νορβηγία. Τα υψηλότερα ποσοστά σε βρέφη αναφέρθηκαν στην Αυστρία (180,4 περιπτώσεις ανά 100 000 κατοίκους), ακολουθούμενη από την Ισλανδία (146,6), τη Σλοβενία (123,6) και τη Δανία (121,5). Τα βρέφη αποτελούσαν το 6% όλων των περιπτώσεων που αναφέρθηκαν. Στο σύνολο των κρουσμάτων στην βρεφική ηλικία , γνωστός ήταν ο μήνας ηλικίας για το 87% των περιπτώσεων ,όπου το 65% ήταν κάτω των έξι μηνών και το 45% ήταν κάτω των τριών μηνών. Αναφορικά με το φύλλο , η επίπτωση στις γυναίκες ήταν υψηλότερη σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Η συνολική επίπτωση ήταν 8,7 περιπτώσεις ανά 100 000 κατοίκους για τις γυναίκες και 7,0 περιπτώσεις ανά 100 000 κατοίκους για τους άνδρες. (ECDC, 2018.)

## Αύξηση των κρουσμάτων κοκκύτη μετά την πανδημία COVID-19 στην Ευρώπη

Λόγω της αύξησης των κρουσμάτων κοκκύτη που αναφέρθηκαν , το ECDC ζήτησε από τις χώρες της ΕΕ/ΕΟΧ να παράσχουν δεδομένα επιτήρησης για τον κοκκύτη για όλο το 2023 και για τους τέσσερις πρώτους μήνες του 2024, προκειμένου να ποσοτικοποιηθεί και να αξιολογηθεί η αύξηση σε όλη την ΕΕ/ΕΟΧ. Το 2023 αναφέρθηκαν 25.130 κρούσματα κοκκύτη, και επιπλέον 32.037 κρούσματα αναφέρθηκαν μεταξύ 1 Ιανουαρίου και 31 Μαρτίου 2024 (Γράφημα 1). Αυτή η αύξηση των κρουσμάτων σημειώθηκε μετά από μια περίοδο πολύ χαμηλής επίπτωσης του κοκκύτη λόγω της πανδημίας COVID-19, από τα μέσα του 2020 έως το τέλος του 2022. Στα χρόνια μεταξύ 2012-2019, κατά μέσο όρο αναφέρονταν 38.145 κρούσματα κοκκύτη κάθε χρόνο από τις χώρες της ΕΕ/ΕΟΧ, με υψηλό αριθμό κρουσμάτων το 2016 (41.026) και το 2019 (34.468). Αν και ο αριθμός των κρουσμάτων που αναφέρθηκαν το 2023 είναι κάτω από τον μέσο όρο της περιόδου 2012-2019, μια απότομη αύξηση παρατηρήθηκε στο δεύτερο εξάμηνο του έτους (Γράφημα 1). Μόνο τους πρώτους τρεις μήνες του 2024, ο αριθμός των αναφερόμενων κρουσμάτων είναι παρόμοιος με αυτόν που είχε αναφερθεί σε προηγούμενα έτη σε διάστημα 12 μηνών. Επίσης έχει αναφερθεί αύξηση των κρουσμάτων κοκκύτη σε πολλές χώρες παγκοσμίως, συμπεριλαμβανομένων της Αυστραλίας, της Βραζιλίας, της Βολιβίας , του Καναδά , της Κίνας, του Ισραήλ , του Μαυροβουνίου , της Σερβίας , των Ηνωμένων Πολιτειών και της Αγγλίας.(ECDC,2024)

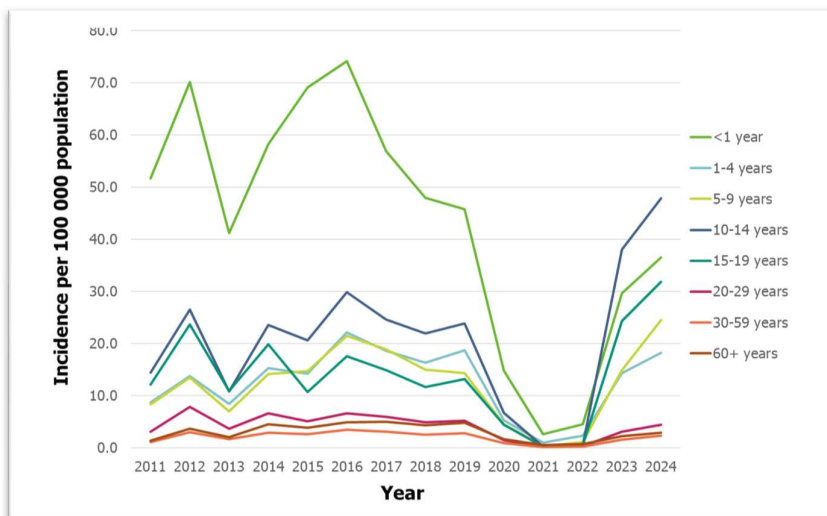


Πηγή : ECDC 2024

Αναφορικά με την επίπτωση του κοκκύτη στις ηλικιακές ομάδες, ιστορικά τα βρέφη ηλικίας κάτω του έτους είχαν τη μεγαλύτερη επίπτωση κοκκύτη στις χώρες της ΕΕ/ΕΟΧ (Σχήμα 2). Το 2023-24, παρατηρήθηκε αύξηση των κρουσμάτων μεταξύ των βρεφών, καθώς και μεγάλες αυξήσεις στις ηλικιακές ομάδες 10-14 και 15-19 ετών, και σε μικρότερο βαθμό στις ηλικιακές ομάδες 5-9 και 1-4 ετών. Η επίπτωση στους ενήλικες (άνω των 20 ετών) παρέμεινε σχετικά χαμηλή.

Το 2023-24, τα βρέφη αντιπροσώπευαν την ηλικιακή ομάδα με τη μεγαλύτερη επίπτωση του κοκκύτη σε 17 χώρες (Αυστρία, Βέλγιο, Βουλγαρία, Κύπρος, Εσθονία, Γερμανία, Ελλάδα, Ουγγαρία, Ιρλανδία, Ιταλία, Λιθουανία, Μάλτα, Κάτω Χώρες, Πορτογαλία, Ρουμανία, Σουηδία, Σλοβακία). Μεταξύ αυτών των χωρών, οι ηλικιακές ομάδες με τη δεύτερη και τρίτη μεγαλύτερη επίπτωση διέφεραν σημαντικά μεταξύ παιδιών ηλικίας 1-4 ετών, 5-9 ετών, 10-14 ετών και εφήβων (15-19 ετών).

Τρεις χώρες παρατήρησαν τη μεγαλύτερη επίπτωση σε παιδιά ηλικίας 10-14 ετών ακολουθούμενη από εφήβους ηλικίας 15-19 ετών (Κροατία, Δανία, Λουξεμβούργο), και δύο χώρες είχαν τη μεγαλύτερη επίπτωση σε εφήβους ηλικίας 15-19 ετών ακολουθούμενη από παιδιά ηλικίας 10-14 ετών (Τσεχία, Σλοβενία). Στην Ισπανία, τα βρέφη είχαν τη μεγαλύτερη επίπτωση το 2023, ωστόσο, στις αρχές του 2024, τα παιδιά ηλικίας 10-14 ετών είχαν τη μεγαλύτερη επίπτωση. Στη Νορβηγία, οι έφηβοι ηλικίας 15-19 ετών είχαν τη μεγαλύτερη επίπτωση το 2023, ενώ το 2024, η επίπτωση ήταν μεγαλύτερη στα παιδιά ηλικίας 10-14 ετών. (ECDC, 2024)



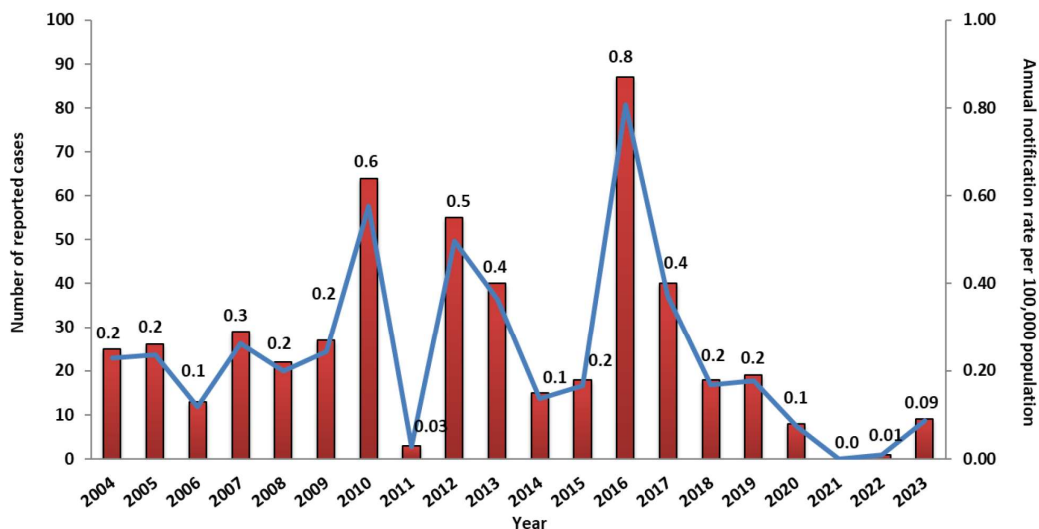
Πηγή : ECDC 2024

## Αύξηση των κρουσμάτων κοκκύτη μετά την πανδημία COVID-19 στην Ελλάδα

Σύμφωνα με τα στοιχεία του ΕΟΔΥ αύξηση των κρουσμάτων κοκκύτη παρατηρήθηκε και στην Ελλάδα μετά την πανδημία COVID-19. Πιο συγκεκριμένα, από τις αρχές του έτους 2024 και μέχρι τις 30.05.2024 έχουν δηλωθεί στον ΕΟΔΥ 230 κρούσματα κοκκύτη, ενώ κατά το έτος 2023 είχαν δηλωθεί μόλις 9 κρούσματα. Αναφορικά με τις ηλικιακές ομάδες που εντοπίστηκαν τα κρούσματα κοκκύτη, τα 133 (57,8%) αφορούν παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών ενώ 58 (25,2%) αφορούν βρέφη κάτω των 12μηνών. Τέλος, 34 (14,8%) αφορούν βρέφη ηλικίας κάτω των 2 μηνών, 2 από τα οποία κατέληξαν ενώ τουλάχιστον τρία χρειάστηκαν νοσηλεία σε Μονάδας Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) και Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). (ΕΟΔΥ, 2024)

Η αύξηση κατά τους πέντε πρώτους μήνες το έτος 2024 είναι σημαντική αν λάβουμε υπόψιν ότι την περίοδο 2004-2021 δηλώθηκαν μέσω του συστήματος υποχρεωτικής δήλωσης στο Τμήμα Επιδημιολογικής Επιτήρησης του ΕΟΔΥ συνολικά 509 κρούσματα κοκκύτη.

**Figure 1.** Time trend of pertussis reported cases and annual notification rate /100,000 population in Greece, 2004-2023



Πηγή : EODY 2023 1

Η αύξηση των κρουσμάτων κοκκύτη πιθανώς συνδέεται με τη μη έγκαιρη ανοσοποίηση ορισμένων ηλικιακών ομάδων καθώς και τη χαμηλότερη κυκλοφορία του παθογόνου κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19.

### **Ο ρόλος των ενηλίκων στην μετάδοση της νόσου.**

Ο κοκκύτης μεταδίδεται είτε αερογενώς με την εισπνοή σταγονιδίων, είτε με άμεση επαφή αντικειμένων μολυσμένων από εκκρίσεις ασθενών. Είναι πολύ μεταδοτικός, καθώς νοσεί το 80% των ατόμων που θα εκτεθούν στη νόσο.

Το επιδημιολογικό μοτίβο που παρατηρείται στους εφήβους και στους ενήλικες είναι ένα θέμα ανησυχίας, διότι αυτές οι ηλικιακές ομάδες θεωρούνται ως η κύρια πηγή μετάδοσης του κοκκύτη στα βρέφη, τα οποία αναπτύσσουν τη σοβαρότερη μορφή της νόσου. (European Centre for Disease Prevention and Control, 2020)

Έχει αναφερθεί, ότι ένα πρωτογενές κρούσμα κοκκύτη μπορεί να προκαλέσει περίπου 12-17 νέα κρούσματα κατά τη διάρκεια της περιόδου της λοίμωξης, μια μολυσματικότητα που είναι συγκρίσιμη με αυτή της ιλαράς και υψηλότερη από τη γρίπη, την παρωτίτιδα, την ερυθρά, την πολιομυελίτιδα και την ευλογιά . Επιπλέον, οι εξάρσεις του κοκκύτη συμβαίνουν περιοδικά, κάθε τρία με πέντε χρόνια. (Kandeil et al., 2019)

Σε μία διεθνή πολυκεντρική μελέτη των Wendelboe et al σε νοσοκομεία της Γαλλίας ,Γερμανίας , Αμερικής και Καναδά , εξέτασαν την πηγή μετάδοσης του κοκκύτη σε βρέφη ηλικίας κάτω των 6 μηνών , και φάνηκε πως τα μέλη της οικογένειας αποτέλεσαν την κύρια πηγή μετάδοσης . Πιο συγκεκριμένα , το 76 - 83% των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων βρεφικής ηλικίας η μόλυνση φαίνεται να προήλθε από μέλη της οικογένειας. Οι γονείς αντιπροσώπευαν το 55% των περιπτώσεων μετάδοσης, ακολουθούμενοι από αδέρφια (16%), θείες/θείους (10%), φίλους/ξαδέλφια (10%), παππούδες (6%) και οικιακούς βοηθούς (2%). (Wendelboe et al., 2007)

### **Η αναφερόμενη επίπτωση σε σύγκριση με το πραγματικό φορτίο της νόσου στους ενήλικες**

Ο κοκκύτης σε μεγάλο βαθμό υποδηλώνεται , ειδικότερα στον ενήλικο πληθυσμό. Το γεγονός αυτό οφείλεται σε διάφορους παράγοντες. Ειδικότερα, τα κρούσματα σε ενήλικες

μπορεί να χαθούν λόγω της αντίληψης του κοκκύτη ως μια παιδικής ασθένειας και επομένως να περάσουν απαρατήρητα. Τα κρούσματα μπορεί επίσης να μην αναφέρονται χωρίς εργαστηριακή επιβεβαίωση, ενώ και οι διαγνωστικές εξετάσεις μπορεί να στερούνται ευαισθησίας. Η επιβεβαίωση με καλλιέργεια ή PCR γενικά δεν είναι δυνατή σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 3–4 εβδομάδων μετά την έναρξη της λοίμωξης και επίσης δεν είναι διαθέσιμες σε όλες τις χώρες. Τέλος, οι μέθοδοι για τη διάγνωση και την εργαστηριακή επιβεβαίωση δεν είναι τυποποιημένες (Tan, 2005).

Επιπλέον, τα αναφερόμενα κρούσματα κοκκύτη ανά τα κράτη εξαρτώνται από τη φύση του συστήματος αναφοράς κάθε χώρας σε παγκόσμιο επίπεδο, και σε ορισμένες χώρες ο κοκκύτης δεν είναι υποχρεωτικά δηλώσιμη νόσος. Επομένως, οι μεγάλες διαφορές που παρατηρούνται στους αριθμούς αναφερθέντων κρουσμάτων κοκκύτη μεταξύ χωρών οφείλονται κυρίως στα προγράμματα επιτήρησης κάθε χώρας και όχι τόσο σε επιδημιολογικούς παράγοντες του κοκκύτη. Για παράδειγμα, το ποσοστό αναφοράς του κοκκύτη στην Ελβετία ήταν 70 φορές υψηλότερο από ότι στη γειτονική Αυστρία, παρόλο που είχαν παρόμοια προγράμματα εμβολιασμού. (Celentano et al., 2005)

Οι αναφερόμενες περιπτώσεις κοκκύτη φαίνεται να αποτελούν ένα μόνο τμήμα του πραγματικού φορτίου της νόσου στους ενήλικες και στους εφήβους. Σε πολλές περιπτώσεις η πλειοψηφία των κρουσμάτων κοκκύτη είτε δεν αναγνωρίζεται ως κοκκύτης κυρίως λόγω των άτυπων συμπτωμάτων του, είτε δεν αναζητάτε εργαστηριακά, ως αίτιο χρόνιου βήχα, είτε δεν δηλώνεται. Πολλές μελέτες οροεπιπολασμού σε διάφορες χώρες έχουν δείξει πως η πραγματική συχνότητα του κοκκύτη ήταν σημαντικά υψηλότερη από την κλινικά αναφερόμενη συχνότητα.

### **Μέθοδοι διάγνωση του κοκκύτη**

Υπάρχουν δύο τύποι προσέγγισης της διάγνωσης του κοκκύτη, η άμεση και η έμμεση διάγνωση. Η άμεση διάγνωση περιλαμβάνει την ταυτοποίηση του μικροοργανισμού που ευθύνεται για την ασθένεια, είτε με καλλιέργεια είτε με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο (RT-PCR). Η έμμεση διάγνωση ουσιαστικά γίνεται με ορολογική εξέταση και συνίσταται στην ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων στον ορό ενός μολυσμένου ατόμου. Η προτιμώμενη εργαστηριακή μέθοδος είναι η απομόνωση του αιμόφιλου του κοκκύτη σε καλλιέργεια ρινοφαρυγγικών εκκρινμάτων. Η πιθανότητα απομόνωσης του



αιμόφιλου σε καλλιέργεια είναι μικρότερη αν έχει προηγηθεί χορήγηση αντιμικροβιακής θεραπείας ή η λήψη του δείγματος έγινε μετά την 3η εβδομάδα από την έναρξη της νόσου. Διάγνωση του κοκκύτη γίνεται και με PCR που είναι μέθοδος ταχύτερη και περισσότερο ευαίσθητη από την καλλιέργεια. Η μέθοδος θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως επιπρόσθετη της καλλιέργειας και όχι σε αντικατάστασή της. Η PCR επηρεάζεται λιγότερο από την προηγούμενη χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής. Για την ταχεία διάγνωση του κοκκύτη χρησιμοποιείται και η τεχνική του άμεσου ανοσοφθορισμού (DFA) σε επίχρισμα ρινοφαρυγγικών εκκρινμάτων. Η μέθοδος δεν τεκμηριώνει τη διάγνωση γιατί στερείται ικανού βαθμού ευαισθησίας και ειδικότητας. Συγκεκριμένα η αντίδραση θετικοποιείται και σε παρουσία άλλων αιμοφίλων με αντιγονική ομοιότητα (*Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchioseptica*) (EODY, 2024)

Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR), η καλλιέργεια και η μελέτη του ορού αίματος που χρησιμοποιούν ανοσοσφαιρίνη G (IgG) με βάση την τεχνολογία ανοσο-ενζυμικών μεθοδολογιών (ELISA) είναι εργαστηριακές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση του κοκκύτη. Η ορολογική διάγνωση (έμμεση διάγνωση) πρόκειται για μία βιοχημική μέθοδο ανίχνευσης της παρουσίας ενός αντισώματος ή ενός αντιγόνου σε ένα δείγμα. Συνιστάται η χρήση της τοξίνης του κοκκύτη (PT) ως δοκιμαστικού αντιγόνου και η έκφραση των αποτελεσμάτων σε διεθνείς μονάδες (IU/ml) με τη χρήση διεθνών προτύπων βάσει του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ). Μια τετραπλάσια αύξηση της συγκέντρωσης αντι-PT IgG μεταξύ των δειγμάτων γίνεται αποδεκτή ως απόδειξη μίας πρόσφατης λοίμωξης, αλλά δεν υπάρχει επί του παρόντος κάποια γενική οδηγία σχετικά με τα όρια (τιμές cut - off για τα IgG - anti - PT) στις μελέτες του ορού αίματος ενός δείγματος. Τα όρια για την οροθετικότητα κατά του PT IgG καθορίζονται συνήθως με βάση τις οδηγίες του κατασκευαστή για τη δοκιμή ELISA, καθώς και την προηγούμενη εμπειρία. Σε άτομα που δεν έχουν εμβολιαστεί μέσα σε 1 χρόνο από την συλλογή του δείγματος ορού, τιμές της αντι-PT IgG μεταξύ C 62,5 IU/ml έως C 80 IU/ml υποδεικνύουν λοίμωξη από κοκκύτη τους τελευταίους 12 μήνες και τιμές C 100 IU/ml και C 125 IU/ml ως ένδειξη πρόσφατης λοίμωξης και οξείας λοίμωξης, αντίστοιχα. (Macina & Evans, 2021)

### **Οροεπιδημιολογικά δεδομένα του κοκκύτη**

Λόγω της ηπιότερης κλινικής εκδήλωσης της λοίμωξης από κοκκύτη σε ενήλικες συγκριτικά με τον παιδιατρικό πληθυσμό, η νόσος είναι συχνότερα αδιάγνωστη σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Για τον λόγο αυτό, η οροεπιδημιολογία είναι ένα πολύτιμο

συμπλήρωμα για τα προγράμματα επιτήρησης , και μέσω μελετών οροεπιπολασμού που χρησιμοποιούν αντισώματα έναντι της τοξίνης του κοκκύτη (anti-PT IgG) ,προσφέρουν την ευκαιρία να μελετηθεί η κυκλοφορία του κοκκύτη στον πληθυσμό. Πέραν από τον επιδημιολογικό έλεγχο στον ενήλικο πληθυσμό για τη διάγνωση της νόσου , η μέθοδος αυτή είναι χρήσιμη για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας των εμβολίων , την διάρκεια προστασίας τους , αλλά και για τον έλεγχο της ανοσιακής κατάστασης. (Wehlin et al., 2021)

Οι Paragiannis et al . , μελέτησαν τον επιπολασμό του κοκκύτη στην Ελλάδα μετρώντας τα επίπεδα των ειδικών αντισωμάτων IgG ορού έναντι της τοξίνης του κοκκύτη (anti-PT IgG) σε ενήλικες από όλη την Ελληνική επικράτεια. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 1.169 ενήλικες ηλικίας 30 ετών και άνω. Τα δείγματα συλλέχθηκαν από τον Σεπτέμβριο του 2021 έως τον Μάρτιο του 2022 από ένα εθνικό δίκτυο γενικών ιατρών συμπεριλαμβανομένων μικροβιολογικών εργαστηρίων ιδιωτικών και δημόσιων νοσοκομείων και εγκαταστάσεων πρωτοβάθμιας υγειονομικής περίθαλψης από 12 περιοχές της Ελλάδας. Το ποσοστό των συμμετεχόντων με αντισώματα anti-PT IgG υψηλότερα από 50 IU/mL ήταν 3,7%, ενώ το ποσοστό των ενηλίκων που είχαν ειδικά αντισώματα κοκκύτη λιγότερα από 50 IU/mL ήταν άνω του 90%. Τα αποτελέσματα της μελέτης υποδηλώνουν ότι ένας μεγάλος αριθμός ενηλίκων μπορεί να είναι ευάλωτος σε λοίμωξη κοκκύτη παρά τα καθιερωμένα προγράμματα εμβολιασμού στην Ελλάδα αλλά και ότι το επίπεδο ανοσίας της αγέλης στον Ελληνικό ενήλικο πληθυσμό είναι σε χαμηλό επίπεδο. (Paragiannis et al., 2022)

Οι Wehlin et al. μελέτησαν τον οροεπιπολασμό του κοκκύτη σε 14 Ευρωπαϊκές χώρες ,μετρώντας τα επίπεδα αντισωμάτων IgG ορού έναντι της τοξίνης κοκκύτη (anti-PT IgG). Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν δεκατέσσερα εθνικά εργαστήρια, μεταξύ των οποίων στο Βέλγιο, στην Δανία, στην Φινλανδία, στην Ελλάδα, στην Ουγγαρία, στην Ιταλία, στην Λιθουανία, στην Μάλτα, στην Νορβηγία, στην Πολωνία, στην Πορτογαλία, στην Ρουμανία, στην Ισπανία και στην Σουηδία. Κάθε χώρα συνέλεξε περίπου 250 δείγματα (N = 7903) από τις ηλικιακές ομάδες 20-29 ετών (N = 3976) και 30-39 ετών (N = 3927) κατά την περίοδο 2010-2013. Το υψηλότερο ποσοστό ορών με επίπεδα anti-PT IgG μεταξύ 50 και <100 IU/mL, που υποδεικνύουν λοίμωξη κατά τα τελευταία έτη, βρέθηκε στην Πορτογαλία (12,3%) και στην Ιταλία (13,9%). Αν και δεν υπήρξαν καταγεγραμμένες εξάρσεις του κοκκύτη σε αυτές τις δύο χώρες κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης, είναι πιθανό ο κοκκύτης να είχε περάσει απαρατήρητος .Το εύρος οροεπιπολασμού του κοκκύτη στον

ενήλικο πληθυσμό στις δεκατέσσερις χώρες που συμμετείχαν στη μελέτη αυτή ήταν από 2,2% έως 13,9%, ενώ οι πρόσφατες λοιμώξεις ( $\geq 100$  IU/ml) κυμάνθηκαν μεταξύ 0,2% και 5,7%. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι αποκλίσεις των επίσημων αναφερθέντων κρουσμάτων κοκκύτη με τα αποτελέσματα του οροεπιπολασμού σε αυτές τις χώρες. Πιο συγκεκριμένα, η αναφερθείσα επίπτωση κοκκύτη κυμαινόταν από μηδέν έως 90 περιπτώσεις ανά 100.000 πολίτες κατά την περίοδο της μελέτης. Οι χώρες με την υψηλότερη επίπτωση του κοκκύτη ήταν διαφορετικές από τις χώρες με τα υψηλότερα επίπεδα οροεπιπολασμού [π.χ. στην Πορτογαλία, ο οροεπιπολασμός ( $\geq 100$  IU/mL) ήταν 5,8%, ενώ η επίπτωση κατά την περίοδο 2010-2013 κυμάνθηκαν από 0,1- 2,2 ανά 100.000 πολίτες]. Στην περίπτωση της Ελλάδας, 7 βρέθηκαν με επίπεδα IgG αντι-PT μεταξύ 50 και  $< 100$  IU/mL και 11 δείγματα με  $\geq 100$  IU/mL, στο σύνολο των 250 δειγμάτων.

Η μελέτη αυτή κατέληξε ότι η κυκλοφορία του κοκκύτη είναι αρκετά εκτεταμένη σε ενήλικες, κυρίως στην ηλικιακή ομάδα 20-39 ετών, παρά τα καθιερωμένα προγράμματα εμβολιασμού στην Ευρώπη. Δεδομένου ότι σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα υπάρχει μεγάλη πιθανότητα ύπαρξης ενός βρέφους στην οικογένεια, αλλά και του γεγονότος ότι οι ενήλικες θεωρούνται ως η κύρια πηγή λοίμωξης για τα ευάλωτα βρέφη, τονίστηκε η ανάγκη εμβολιασμού της μητέρας όπου θα βοηθούσε στην προστασία τόσο της ίδιας όσο και των νεογνών. Επιπλέον, με βάση τα αποτελέσματά της μελέτης, φάνηκε ότι υπάρχει μια σημαντική υποαναφορά των λοιμώξεων από κοκκύτη στους ενήλικων σε μερικές χώρες. (Wehlin et al., 2021)

Σε μια άλλη εθνική μελέτη οροεπιπολασμού στην Δανία, οι Rønne et al. σύγκριναν την οροεπίπτωση του κοκκύτη σε 3.440 άτομα με την επίσημη επίπτωση του κοκκύτη την περίοδο μεταξύ 2006 και 2008 (χρησιμοποιώντας όριο οροθετικότητας 75 IU/ml). Ενώ η μετρηθείσα οροεπίπτωση ήταν 143 περιπτώσεις ανά 1000 ανθρωποέτη, η αναφερόμενη επίπτωση ήταν μόνο 0,03 ανά 1000 ανθρωποέτη. Η εν λόγω μελέτη έδειξε ότι ο κοκκύτης υποεκτιμάτε σε μεγάλο βαθμό στον ενήλικο πληθυσμό της Δανίας. (Rønne et al., 2014)

Στην Εσθονία, οι Jõgi et al μετρήσανε τα επίπεδα αντι-PT IgG ορού σε δείγμα 3.327 ατόμων ηλικίας 20-99 ετών. Η μελέτη ανέφερε επίσης εκτιμήσεις για 580 περιστατικά ανά 100.000 άτομα σε ενήλικες ηλικίας 20-99 ετών, με τις διαφορές μεταξύ αναφερθέντων και εκτιμώμενων περιστατικών να διαφέρουν από 390 φορές σε άτομα ηλικίας 30-39 ετών σε  $> 8000$  φορές σε  $\geq 80$  ετών.

Σε μια άλλη μελέτη οροεπιπολασμού στην Τσεχία από τους Chlibek et al. , μελετήθηκαν 2.000 δείγματα αίματος για τον έλεγχο αντισωμάτων IgG στον ορό κατά της τοξίνης του κοκκύτη, με την μέθοδο ELISA, προκειμένου να καταδειχθεί αν είχαν οξεία λοίμωξη ή αν είχαν μολυνθεί από κοκκύτη κατά τους τελευταίους 12 μήνες ή νωρίτερα. Τα δείγματα αφορούσαν ενήλικες ηλικίας 18 ετών που δεν είχαν εμβολιαστεί κατά του κοκκύτη τα τελευταία 5 χρόνια. Με βάση τα αποτελέσματα οροεπιπολασμού από αυτήν την μελέτη, εκτιμήθηκε ότι η πραγματική επίπτωση του κοκκύτη θα μπορούσε να είναι έως και 699/100.000 κατοίκους , ενώ κατά την περίοδο της μελέτης, η αναφερθείσα επίπτωση στον ενήλικο πληθυσμό ήταν 0,84/100.000 κατοίκους. Συνεπώς, η πραγματική επίπτωση του κοκκύτη σε ενήλικες στην Τσεχία θα μπορούσε να είναι τουλάχιστον 200 φορές υψηλότερη από την αναφερόμενη επίπτωση. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν την ανάγκη για εμβολιασμό του κοκκύτη στον ενήλικο πληθυσμό της χώρας.(Chlibek et al., 2017)

### **Άμεσο και Έμμεσο κόστος του κοκκύτη στους ενήλικες**

Το φορτίο της νόσου είναι συχνά υψηλότερο στα βρέφη, στα οποία η νόσος του κοκκύτη οδηγεί συχνά σε σοβαρές επιπλοκές και θνησιμότητα. Αποτελεί επίσης σημαντική επιβάρυνση και για την υγεία των εφήβων και των ενηλίκων, στους οποίους η αναφερόμενη επίπτωση του κοκκύτη αυξάνεται. Αν και υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για το άμεσο και έμμεσο κόστος του κοκκύτη, αυτά τα στοιχεία υποδηλώνουν ότι ο κοκκύτης δημιουργεί σημαντική οικονομική επιβάρυνση και δείχνουν ότι το άμεσο ιατρικό κόστος του κοκκύτη εξαρτάται από τον ρυθμό των νοσηλειών και τη σοβαρότητα των επιπλοκών της νόσου και δείχνουν ότι είναι υψηλότερο στα βρέφη. Το έμμεσο κόστος του κοκκύτη φαίνεται επίσης να είναι σημαντικό, ιδίως μεταξύ των ενηλίκων, στους οποίους η ασθένεια μειώνει την παραγωγικότητα της εργασίας, είτε λόγω προσωπικής ασθένειας είτε λόγω απουσίας από την εργασία για τη φροντίδα των παιδιών.(Caro et al., 2005)

Οι άμεσες ιατρικές δαπάνες είναι εκείνες που επικεντρώνονται αποκλειστικά στη χρήση πόρων υγειονομικής περίθαλψης. Για τον κοκκύτη, αυτό θα μπορούσε να περιλαμβάνει τις νοσηλείες, τις επισκέψεις στα επείγοντα περιστατικά και σε ιατρούς, σε εργαστηριακές εξετάσεις και φάρμακα. Οι άμεσες μη ιατρικές δαπάνες μπορούν να περιλαμβάνουν την παροχή πρόσθετης παιδικής φροντίδας ή τα έξοδα ταξιδιού που πραγματοποιούνται για

ιατρικές επισκέψεις. Τυπικά, το άμεσο κόστος του κοκκύτη είναι υψηλότερο σε βρέφη, για τα οποία το φορτίο νόσου είναι σημαντικά μεγαλύτερο και η νοσηλεία είναι πιο συχνή.

Οι έμμεσες δαπάνες του κοκκύτη είναι εκείνες που προκύπτουν από την ασθένεια. Αυτές περιλαμβάνουν το κόστος που σχετίζεται με τον χρόνο που χάνεται από τις κανονικές δραστηριότητες (π.χ., ως συνέπεια των επισκέψεων στο γιατρό) και τη μειωμένη παραγωγικότητα της εργασίας, που μπορεί να προκληθεί είτε από ατομική ασθένεια είτε από ασθένεια σε ένα μέλος της οικογένειας. Οι έμμεσες δαπάνες αναμένεται να είναι σχετικά υψηλότερες σε περιπτώσεις ενηλίκων, στις οποίες η ασθένεια συνδέεται πιο άμεσα με τον χρόνο που χάνεται από αμειβόμενες δραστηριότητες εργασίας, αλλά μπορεί επίσης να είναι υψηλές σε περιπτώσεις βρεφών και μικρών παιδιών, όπου απαιτείται από τους εργαζόμενους γονείς να παραμείνουν στο σπίτι για να φροντίσουν τα παιδιά τους.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, οι Versteeg et al. διεξήγαγαν μια μελέτη κόστους ασθένειας (cost-of-illness study) με σκοπό την εκτίμηση του κόστους του κοκκύτη από την οπτική της κοινωνίας σε ενήλικες ασθενείς ηλικίας άνω των 50 ετών. Η ανάλυση υπολόγισε ότι η συνολική ετήσια οικονομική επιβάρυνση του κοκκύτη είναι περίπου 238 εκατομμύρια λίρες, εκ των οποίων περίπου 159 εκατομμύρια λίρες σε έμμεσες δαπάνες, 66 εκατομμύρια λίρες σε ιατρικές δαπάνες και 13 εκατομμύρια λίρες σε δαπάνες ασθενών. Το κόστος για την ηλικιακή ομάδα 55-59 ετών είχε τον μεγαλύτερο αντίκτυπο στην οικονομική επιβάρυνση, ενώ το μέσο κόστος ανά ασθενή υπολογίστηκε στα £1.526. (Versteeg et al., 2023)

Σε μελέτη ασθενών-μαρτύρων με δεδομένα ενηλίκων ασθενών με κοκκύτη ηλικίας άνω των 45 ετών, οι Leong et al. ανέφεραν μεγαλύτερη χρήση υγειονομικών πόρων στους ενήλικες ηλικίας άνω των 65 ετών σε σύγκριση με εκείνους ηλικίας 45-64 ετών. Ποιο συγκεκριμένα, 4,7 έναντι 1,1 συνταγές χορηγήθηκαν, 2,2 έναντι 0,1 αντιβιοτικά συνταγογραφηθήκαν, και 0,2 έναντι 0,1 εισαγωγές έγιναν στα επείγοντα για τις ηλικιακές ομάδες 65 ετών και άνω και 45-64 ετών αντίστοιχα. (Leong et al., 2020)

Οι McLaughlin et al υπολόγισαν την συνολική οικονομική επιβάρυνση του κοκκύτη στις ΗΠΑ, πολλαπλασιάζοντας την επίπτωση του κοκκύτη με το κόστος ανά ασθενή και ανέφεραν συνολική οικονομική επιβάρυνση \$398 εκατ. για ασθενείς ηλικίας άνω των 50 ετών. Το μέσο κόστος ανά ασθενή υπολογίστηκε να είναι 1.025 δολάρια. Η συγκεκριμένη

μελέτη δεν έλαβε υπόψιν το κόστος του ελεύθερου χρόνου και το κόστος των φροντιστών. (McLaughlin et al., 2015)

Δύο άλλες μελέτες που διεξήχθησαν στις ΗΠΑ, οι οποίες αναφέρθηκαν από τους McGarry et al., μελέτησαν τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του εμβολιασμού κατά του τετάνου, της διφθερίτιδας και του ακυτταρικού κοκκύτη (Tdap) σε ενήλικες ηλικίας άνω των 65 ετών. Στη μελέτη από το 2014, οι McGarry et al. ανέφεραν ότι το κόστος ανά ασθενή ήταν \$99.22 για ήπια λοίμωξη, \$203.13 για μέτριας βαρύτητας λοίμωξη και \$7.221.97 για σοβαρή λοίμωξη από κοκκύτη. (McGarry et al., 2014)

### **Νοσηλείες σχετιζόμενες με τον κοκκύτη**

Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, ο κοκκύτης μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές στους ασθενείς και να χρειαστεί να νοσηλευτούν. Επιπλέον, οι ηλικιωμένοι έχουν το υψηλότερο ποσοστό νοσηλείων λόγω κοκκύτη, μετά τα βρέφη (Clarke et al., 2013). Οι ενήλικες ηλικίας άνω των 65 ετών έχουν 5-8 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να νοσηλευτούν λόγω της λοίμωξης του κοκκύτη σε σύγκριση με εκείνους ηλικίας 45-54 ετών. ( 45-54 ετών 1.00 Odds Ratio , 65-75 ετών 5.38 OR , από 75 ετών και άνω 8.92 OR) (Karki et al., 2015).

Σε μια μελέτη των Oliveira et al. στην Πορτογαλία, αξιολογήθηκαν οι σχετιζόμενες με τον κοκκύτη νοσηλείες σε δημόσια νοσοκομεία, από το 2000 έως το 2015, για να εκτιμηθούν οι τάσεις, η σοβαρότητα και το κόστος νοσηλείας σε διάφορες ηλικιακές ομάδες. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, συνολικά νοσηλεύτηκαν 2.299 ασθενείς σύμφωνα με καταγραφές της βάσης δεδομένων ACSS. Τα βρέφη αποτελούσαν το 94,4% των νοσηλείων, ενώ τα παιδιά και οι έφηβοι (1-17 ετών) αντιπροσώπευαν το 3,5%, οι ενήλικες (18-64 ετών) το 1,1% ,και οι ηλικιωμένοι (65 ετών) το 1,0% του συνόλου των νοσηλείων που καταγράφηκαν .Ο ετήσιος μέσος όρος ήταν 142,6 νοσηλείες , που αντιστοιχούσε σε περίπου τρεις νοσηλείες την εβδομάδα. Το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας των ασθενών που νοσηλεύτηκαν ήταν 0,7%, 0,8%, 11,5% και 17,4% στις ηλικιακές ομάδες 0-1 μηνών, 18-64 ετών και 65 ετών, αντίστοιχα. Η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν περίπου 7,2 μέρες για τα βρέφη κάτω του έτους , 5,6 μέρες για τα παιδιά 1-17 ετών , 22,5 μέρες για τους ενήλικες 18-65 ετών, 13,4 μέρες για τους ηλικιωμένους (άνω των 65 ετών). Οι συνολικές δαπάνες για νοσηλείες που σχετίζονται με τον κοκκύτη σε διάστημα 16 ετών εκτιμήθηκαν σε 2.698.995 ευρώ. Το μέσο εκτιμώμενο κόστος νοσηλείας ήταν 1.184 ευρώ ( εύρος από 455 έως 103.103 ευρώ ανά

νοσηλεία). Για τις ηλικιακές ομάδες άνω του 1 έτους, το ετήσιο ποσοστό νοσηλείας ήταν 0,080 ανά 100.000 κατοίκους, ενώ τα ποσοστά νοσηλείας σε βρέφη ήταν, κατά μέσο όρο, 1800 φορές υψηλότερα από ό,τι στο γενικό πληθυσμό, αντικατοπτρίζοντας την πιο σοβαρή συμπτωματολογία στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα. Στην συγκεκριμένη μελέτη των Oliveira et al. για τον υπολογισμό του μέσου κόστους νοσηλείας που σχετίζεται με τον κοκκύτη, βασίστηκαν στις υπηρεσίες και τις χρεώσεις σύμφωνα με τα κλειστά ενοποιημένα νοσήλεια, χωρίς να περιλαμβάνονται άλλες άμεσες ή έμμεσες δαπάνες στην ανάλυση. Ως εκ τούτου, η πλήρης οικονομική επιβάρυνση που προκαλείται από τις εισαγωγές στο νοσοκομείο λόγω του κοκκύτη μπορεί να υποεκτιμήθηκε. (Oliveira et al., 2018)

Οι Fernández-Cano et al. μελέτησαν την επίπτωση του κοκκύτη στον πληθυσμό της Ισπανίας σε σχέση με τις νοσηλείες, την θνησιμότητα και τις δαπάνες που σχετίζονταν με την νόσο. Συνολικά 8.331 εισαγωγές σε νοσοκομεία με διάγνωση κοκκύτη καταγράφηκαν στην Ισπανία μεταξύ 1997 και 2011. Η συνολική συχνότητα εισαγωγής στο νοσοκομείο του κοκκύτη ήταν 1,3 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους. Παρόμοια με την παραπάνω μελέτη της Πορτογαλίας, η μεγάλη πλειοψηφία (92%) των νοσηλειών αφορούσε τα παιδιά κάτω του ενός έτους, με συχνότητα 115,2 νοσηλειών ανά 100.000. Υπήρξαν 47 θάνατοι, 37 (79%) στην ηλικιακή ομάδα κάτω του 1 έτους και 6 (13%) στην ομάδα άνω των 65 ετών. Το εκτιμώμενο κόστος νοσηλείας για τον κοκκύτη ήταν 1.841 ευρώ. (Fernández-Cano et al., 2014)

Σε μια μελέτη των Gabutti et al στην Ιταλία, αξιολογήθηκαν οι σχετιζόμενες με τον κοκκύτη νοσηλείες τόσο στα δημόσια αλλά και στα ιδιωτικά νοσοκομεία λαμβάνοντας δεδομένα από την εθνικής βάσης δεδομένων των νοσοκομείων (SDO) για την περίοδο 1999 έως το 2009. Σε αυτή την περίοδο, καταγράφηκαν 7.768 νοσηλείες σχετιζόμενες με τον κοκκύτη, που αντιστοιχούσε σε 633,6 εισαγωγές τον χρόνο. Η πλειονότητα των νοσηλειών (57,4 %) αφορούσε βρέφη ηλικίας <1 έτους με μέση διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο περίπου 6 ημέρες (παρόμοια με την μελέτη της Πορτογαλίας). Για τις ηλικιακές ομάδες άνω του 1 έτους, το ετήσιο ποσοστό νοσηλείας ήταν μεταξύ 1 και 4 ανά 100.000. (Gabutti et al., 2012)

## Εμβολιαστικά προγράμματα ενηλίκων για τον κοκκύτη στην Ευρώπη

Ενώ όλες οι ευρωπαϊκές χώρες εφαρμόζουν προγράμματα εμβολιασμού για τα παιδιά εδώ και δεκαετίες, παρατηρούνται κενά όσον αφορά τα προγράμματα εμβολιασμού για τους ενήλικες. Σε όλες τις χώρες της Ευρώπης εφαρμόζονται προγράμματα εμβολιασμού για τους ενήλικες. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των χωρών όσον αφορά τον αριθμό των εμβολιασμών, τους πληθυσμούς-στόχους και το πλαίσιο εφαρμογής (συνιστώμενοι ή υποχρεωτικοί εμβολιασμοί). Ωστόσο, παρά τα μακροχρόνια προγράμματα εμβολιασμού, στην Ευρώπη σημειώθηκαν αρκετές επιδημίες κοκκύτη κατά την τελευταία δεκαετία. Σε αυτές τις επιδημίες οι ενήλικες επηρεάστηκαν δυσανάλογα με χιλιάδες κοινοποιημένα κρούσματα και δεκάδες θανάτους.(van Hoek et al., 2014).

Σε μελέτη που εξέταζε τα προγράμματα εμβολιασμού ενηλίκων σε 42 ευρωπαϊκά κράτη , ανέφερε πως ο εμβολιασμός κατά της διφθερίτιδας, του τετάνου και του κοκκύτη συστήνεται σε όλους τους ενήλικες σε 10 χώρες (Αυστρία, Κροατία, Τσεχική Δημοκρατία, όπου η τοξοειδής του τετάνου είναι υποχρεωτική, Φινλανδία, Γερμανία, Ελλάδα, Λετονία, Λιχτενστάιν, Πορτογαλία και Ελβετία) και είναι υποχρεωτικός για όλους τους ενήλικες στα δύο (Ιταλία και Σλοβενία). Σε τέσσερις χώρες (Ισλανδία, Ιρλανδία, Σερβία και Ηνωμένο Βασίλειο), το εμβόλιο διφθερίτιδας, τετάνου και κοκκύτη συστήνεται μόνο για ομάδες υψηλού κινδύνου. Το εμβόλιο του κοκκύτη συστήνεται επίσης για ειδικές ομάδες υψηλού κινδύνου στο Βέλγιο και τη Γαλλία, ενώ δεν υπάρχουν αυτή την στιγμή πολιτικές εμβολιασμού για τον κοκκύτη σε 24 χώρες. Σε τρεις χώρες ,ορισμένες δόσεις ή κάποια μόρια του εμβολίου της διφθερίτιδας του τετάνου και του κοκκύτη είναι υποχρεωτικές, ενώ σε ορισμένες άλλες συστήνεται. Στην Ιταλία ειδικότερα, ο εμβολιασμός είναι υποχρεωτικός στην ηλικία των 18 ετών αλλά συστήνονται οι ακόλουθες δόσεις. Στην Τσεχία ο εμβολιασμός κατά του τετάνου είναι υποχρεωτικός για όλους τους ενήλικες ενώ συστήνεται ο εμβολιασμός κατά της διφθερίτιδας και του κοκκύτη. Στην Κροατία ο εμβολιασμός κατά του τετάνου είναι υποχρεωτικός μόνο για ενήλικες άνω των 60 ετών. Ο εμβολιασμός κατά της διφθερίτιδας, του τετάνου και του κοκκύτη συστήνεται κάθε δέκα χρόνια στην Ελλάδα και σε ενήλικες υψηλού κινδύνου μόνο στην Ισλανδία. Ειδικά για άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών, στην Αυστρία γίνονται συστάσεις για εμβολιασμό κάθε πέντε χρόνια και στη Γαλλία για άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών για εμβολιασμό κάθε δέκα χρόνια. Στο Λιχτενστάιν ο εμβολιασμός κατά του τετάνου και της διφθερίτιδας συστήνεται στα 65 έτη και στη συνέχεια κάθε 10 έτη και στην Ισπανία σε ηλικιωμένους άνω των 65 ετών. Catch-



up εμβολιασμοί εφαρμόζονται στη Βοσνία-Ερζεγοβίνη, την Κροατία και την Ελλάδα.(Cassimos et al., 2020)

Η λήψη του εμβολίου Tdap κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συστήνεται για να διασφαλιστεί η καλύτερη προστασία των νεογνών κατά του κοκκύτη . Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα αντισώματα που παράγονται από το εμβόλιο στη μητέρα περνούν στο έμβρυο, προσφέροντας στο νεογέννητο ανοσία κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της ζωής του όπου είναι πιο ευάλωτα σε σοβαρές επιπλοκές από τη νόσο και δεν έχουν προλάβει να εμβολιαστούν(CDC, 2022). Για αυτό τον λόγο αρκετές χώρες έχουν επιλέξει τον εμβολιασμό έναντι του κοκκύτη σε έγκυες γυναίκες . Πιο συγκεκριμένα, το εμβόλιο τετάνου, διφθερίτιδας και ακυτταρικού κοκκύτη (Tdap) συνιστάται σε έγκυες γυναίκες σε εννέα χώρες (Βέλγιο, Τσεχική Δημοκρατία, Γαλλία, Ελλάδα, Ιρλανδία, Ιταλία, Πορτογαλία, Σερβία και Ηνωμένο Βασίλειο). Πρόσθετες συστάσεις υπάρχουν στην Τσεχική Δημοκρατία και την Ελλάδα για τον εμβολιασμό των μητέρων κατά τη λοχεία, αν ο εμβολιασμός παραλείφθηκε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.(Cassimos et al., 2020)

Το συνηθέστερο εμβόλιο που χρησιμοποιείται είναι το εμβόλιο του τετάνου και της διφθερίτιδας (Td) (16 χώρες) ακολουθούμενο από το εμβόλιο Tdap (14 χώρες). Σε πέντε χώρες (Αλβανία, Μαυροβούνιο, Πολωνία, Ισπανία και Ελβετία) συστήνεται μόνο μια δόση του εμβολίου. Στα υπόλοιπα προγράμματα εμβολιασμού, τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων κυμαίνονται από δέκα χρόνια (17 χώρες) έως 20 χρόνια στη Γαλλία, το Λιχτενστάιν και την Πορτογαλία. Η πρώτη δόση του εμβολίου διφθερίτιδας, τετάνου και κοκκύτη χορηγείται σε ενήλικες από 18 έως 65 ετών. Συγκεκριμένα, ο εμβολιασμός σε ηλικία  $\geq 18$  ετών συνιστάται σε 14 χώρες (Αυστρία, Βέλγιο, Βοσνία-Ερζεγοβίνη, Τσεχική Δημοκρατία, Γερμανία, Ελλάδα, Ιταλία, Μολδαβία, Μαυροβούνιο, Βόρεια Μακεδονία, Πολωνία, Πορτογαλία, Ρωσία και Ουκρανία), σε ηλικία  $\geq 25$  ετών σε 12 χώρες (Αλβανία, Λευκορωσία, Βουλγαρία, Κροατία, Κύπρος, Εσθονία, Φινλανδία, Γαλλία, Λετονία, Λιχτενστάιν, Σλοβενία και Ελβετία), και σε ηλικία  $>30$  ετών στη Σερβία και τη Σλοβακία. Τέλος, στην Ισπανία χορηγείται εφάπαξ δόση στην ηλικία των  $\geq 65$  ετών. Μετά την πρώτη αναμνηστική δόση στην ενήλικη ζωή, το ίδιο εμβόλιο χρησιμοποιείται σε όλες τις χώρες εκτός από πέντε. Ειδικότερα, στη Γαλλία μεταβαίνουν από Tdap σε  $>25$  χρόνια σε Td σε  $>45$  χρόνια, στην Ελλάδα από Tdap στα 18 έτη σε Td κάθε 10 έτη, στην Πορτογαλία από Tdp στα 18 έτη σε Td στα 25, 45 και 65 έτη. (Cassimos et al., 2020)

## Σύσταση εμβολιασμού στην Ελλάδα

Ο εμβολιασμός έναντι του κοκκύτη περιλαμβάνεται τόσο στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού παιδιών και εφήβων όσο και στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού ενηλίκων. Στα παιδιά και στους εφήβους ο εμβολιασμός ξεκινά το 2ο μήνα της ζωής και ολοκληρώνεται σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα εμβολιασμού. Ειδικότερα, το εμβόλιο DTaP χορηγείται κατά το 2ο, 4ο, 6ο, 15ο-18ο μήνα της ζωής και στα 4-6 έτη, ενώ το εμβόλιο TdaP χορηγείται στην ηλικία 11-12 ετών, μεταξύ 18-25 ετών και μετά ως αναμνηστική δόση TdaP ανά δεκαετία. Ο εμβολιασμός κατά της διφθερίτιδας, του τετάνου και του κοκκύτη συνιστάται σε όλους τους ενήλικες. Αυτό ισχύει επίσης για το μονοδύναμο εμβόλιο τετάνου. Σε ενήλικες που έχουν πλήρη εμβολιασμό έναντι του τετάνου κατά την παιδική ηλικία προτείνεται μία δόση Tdap ή Tdap-IPV μεταξύ 18 και 25 ετών και μετά αναμνηστική δόση Td ή Tdap ανά δεκαετία. Επιπλέον, οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να εμβολιάζονται σε κάθε κύηση με μια δόση εμβολίου Tdap ή Tdap-IPV, κατά προτίμηση από την 27η έως την 36η εβδομάδα κύησης (ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ, 2024).

## Εμβολιαστική κατάσταση του κοκκύτη στην Ελλάδα

Σύμφωνα με τα δημοσιοποιημένα στοιχεία του Εθνικού οργανισμού δημόσιας υγείας το 89,5% των παιδιών ηλικίας 6 ετών (Α' Δημοτικού) έχουν λάβει 5 δόσεις DTwP ή DTaP, ενώ 95,8% των παιδιών βρεφονηπιακών σταθμών ηλικίας 2-3 ετών έχουν λάβει 4 δόσεις DTaP (ΕΟΔΥ, 2024). Στοιχεία για τους εφήβους και τους ενήλικες αλλά και τις εγκύους δεν είναι διαθέσιμα, αλλά εκτιμάτε να ότι οι εμβολιαστική κάλυψη σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες είναι αρκετά χαμηλότερη από την επιθυμητή.

Καθότι υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για την εμβολιαστική κάλυψη μεταξύ ενηλίκων στην Ελλάδα, οι Paragiannis et al. διεξήγαν μια μελέτη παρατήρησης με σκοπό να διερευνήσουν την εμβολιαστική κάλυψη για τα εμβόλια που συνιστώνται από το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού στην Ελλάδα για τους ηλικιωμένους άνω των 60 ετών. Στην συγκεκριμένη μελέτη 150 γενικοί ιατροί επιλέχθηκαν με τη χρήση γεωγραφικώς στρωματοποιημένης μεθοδολογίας τυχαίας δειγματοληψίας και συμμετείχαν 2,072 ενήλικες άνω των 60 ετών. Παρότι η εμβολιαστική κάλυψη με το εμβόλιο της γρίπης (83%) και το συζευγμένο και πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (49,5% και 23,5%

αντίστοιχα) ήταν ικανοποιητική η εμβολιαστική κάλυψη για τη διφθερίτιδα, τον τέτανο, τον κοκκύτη και την πολιομυελίτιδα ήταν πολύ χαμηλή. Η εμβολιαστική κάλυψη για το εμβόλιο ενηλίκων Td ναx ήταν 0,30%, για το Tdap-IPV ήταν 0,01% και για το μονοδύναμο εμβόλιο τετάνου ήταν μόνο 0,30%. Στην παρούσα μελέτη υπογραμμίστηκε η ανάγκη ανάληψης πρωτοβουλιών για την βελτίωση της εμβολιαστικής κάλυψης μεταξύ των ηλικιωμένων (Paragiannis et al., 2020).

### **Οικονομική Αξιολόγηση του Εμβολιασμού**

Τα βασικά ζητήματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη πριν από την απόφαση για την εισαγωγή ενός εμβολίου μπορούν να ομαδοποιηθούν σε τρεις τομείς. Το πρώτο κομμάτι αφορά τη νόσο που στοχεύει το εν λόγω εμβόλιο. Εξετάζεται αν το εμβόλιο αποτελεί προτεραιότητα για τη δημόσια υγεία, το μέγεθος του φορτίου της νόσου στην χώρα αλλά και την πιθανή ύπαρξη και αποτελεσματικότητα άλλων στρατηγικών για την πρόληψη και τον έλεγχο της νόσου. Το δεύτερο μέρος σχετίζεται με την ασφάλεια, τις επιδόσεις και άλλα χαρακτηριστικά του εμβολίου, όπως είναι τα οικονομικά και χρηματοοικονομικά χαρακτηριστικά του (κόστος, διαθεσιμότητα και σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας), αλλά και το κατά πόσο η χώρα μπορεί να αναμένει μια αξιόπιστη προμήθεια του εμβολίου. Το τρίτο μέρος που εξετάζεται, σχετίζεται με την ικανότητα του προγράμματος εμβολιασμού και του συστήματος υγείας που το υποστηρίζει να έχουν την δυνατότητα να εισαγάγουν επιτυχώς το εμβόλιο και να μπορούν να συνεχίσουν να το χορηγούν μακροπρόθεσμα.

Ο τομέας της οικονομικής αξιολόγησης εξελίσσεται ταχύτατα την τελευταία δεκαετία καθώς οι προϋπολογισμοί για την υγειονομική περίθαλψη είναι περιορισμένοι, με συνέπεια τα τελευταία χρόνια να έχει προκύψει η ανάγκη εφαρμογής τεκμηριωμένων αποφάσεων πολιτικής. Επομένως, η οικονομική αξιολόγηση έχει αποκτήσει μεγαλύτερη σημασία μεταξύ των φορέων λήψης αποφάσεων, οι οποίοι πρέπει να γνωρίζουν ποιες παρεμβάσεις προσφέρουν την μεγαλύτερη αξία σε σχέση με τους πόρους που δαπανούνται. Αρκετοί οργανισμοί, πολλοί εξ' αυτών μη κερδοσκοπικοί οργανισμοί (π.χ ο WHO, το ίδρυμα Bill και Melinda Gate, Η Επαγγελματική Εταιρεία Οικονομικών Υγείας και Έρευνας Αποτελεσμάτων (ISPOR)) έχουν εκδώσει κατευθυντήριες οδηγίες και οδηγούς τυποποίησης των μεθόδων οικονομικής αξιολόγησης έτσι ώστε τόσο η προσέγγιση στην

ανάλυση όσο και η παρουσίαση των αποτελεσμάτων να είναι αξιόπιστες και συνεπείς.(WHO, 2019)

### **Τύποι Οικονομικής Αξιολόγησης**

Οι μέθοδοι και τα εργαλεία της οικονομικής αξιολόγησης έχουν τις ρίζες τους στο θεμελιώδες πρόβλημα που χαρακτηρίζει την απόφαση των οικονομολόγων, δηλαδή τη λήψη αποφάσεων μεταξύ εναλλακτικών επιλογών σε ένα πλαίσιο περιορισμένων πόρων. Στο πλαίσιο της εθνικής και διεθνούς δημόσιας υγείας, αυτές οι επιλογές συχνά καθορίζονται από τη συζήτηση για το ποιες παρεμβάσεις πρέπει να έχουν προτεραιότητα. Η οικονομική αξιολόγηση συγκρίνει τα κόστη και τα αποτελέσματα τουλάχιστον δύο εναλλακτικών, εκ των οποίων η μία μπορεί να είναι η «μη παρέμβαση». Υπάρχουν διάφοροι τύποι οικονομικής αξιολόγησης, όπως η ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους (CMA), η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (CEA), η ανάλυση κόστους-χρησιμότητας (CUA) και η ανάλυση κόστους-οφέλους (CBA). Αυτές οι διαφορετικές τεχνικές αξιολόγησης εκτιμούν τα κόστη με παρόμοιο τρόπο, αλλά μετρούν τα αποτελέσματα ή τις συνέπειες διαφορετικά. Τα κόστη αναφέρονται στην αξία των ευκαιριών ή των οφελών που χάνονται ως αποτέλεσμα της μη χρήσης των πόρων αλλού. Τα οφέλη μετρούνται από τις συνέπειες ενός προγράμματος υγείας στην ευημερία ή στην υγεία των ανθρώπων.

Η *ανάλυση ελαχιστοποίησης του κόστους* περιλαμβάνει την αξιολόγηση δύο ή περισσότερων παρεμβάσεων που έχουν τα ίδια αποτελέσματα, προκειμένου να διαπιστωθεί ποια είναι η φθηνότερη μέθοδος για την επίτευξη του ίδιου αποτελέσματος. Για παράδειγμα, εάν δύο εμβόλια κατά του ροταϊού είχαν ισοδύναμα επίπεδα αποτελεσματικότητας κατά της σοβαρής γαστρεντερίτιδας, η ανάλυση ελαχιστοποίησης του κόστους θα προσδιόριζε ποιο από τα δύο εμβόλια ήταν το λιγότερο δαπανηρό. Η *ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας* μετρά τα αποτελέσματα με όρους «φυσικών μονάδων». Για παράδειγμα, εάν το αποτέλεσμα που μας ενδιέφερε ήταν η μείωση της παιδικής πνευμονίας, η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας θα μπορούσε να συγκρίνει τα εμβόλια κατά των ασθενειών Hib και πνευμονιόκοκκου, προκειμένου να προσδιορίσει ποιο εμβόλιο απέτρεψε ένα περιστατικό πνευμονίας με το χαμηλότερο κόστος. Η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας επιτρέπει επίσης τη σύγκριση μεταξύ εμβολίων και άλλων παρεμβάσεων υγειονομικής περίθαλψης που στοχεύουν στην αντιμετώπιση της ίδιας κατάστασης, όπως ο εμβολιασμός κατά του

ροταϊού και η διαχείριση της παιδικής διάρροιας με τη χρήση ψευδαργύρου. Η *ανάλυση κόστους-χρησιμότητας* εκτιμά τα αποτελέσματα χρησιμοποιώντας μέτρα χρησιμότητας που αντικατοπτρίζουν τις προτιμήσεις των ανθρώπων. Τα αποτελέσματα εκφράζονται με όρους μέτρησης όπως τα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs) ή τα έτη ζωής προσαρμοσμένα στην αναπηρία (DALYs). Για παράδειγμα, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για να συγκρίνει τα εμβόλια κατά του ροταϊού και Hib όσον αφορά το ποιο εμβόλιο απέτρεψε ένα DALY με το χαμηλότερο κόστος. Ωστόσο, επιτρέπει επίσης τη σύγκριση μεταξύ διαφορετικών παρεμβάσεων στον τομέα της υγείας, όπως παρεμβάσεις για τον έλεγχο του HIV/AIDS, της φυματίωσης και της ελονοσίας. Στην πράξη, έχει υπάρξει μια σύγχυση μεταξύ της ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας και της ανάλυσης κόστους-χρησιμότητας, με την τελευταία να θεωρείται ως επέκταση της πρώτης. Τέλος, υπάρχει η *ανάλυση κόστους-οφέλους*, η οποία εκφράζει τα αποτελέσματα της υγείας με όρους χρηματικών μονάδων. Αυτός ο τύπος ανάλυσης επιτρέπει τη σύγκριση μεταξύ εμβολίων ή άλλων παρεμβάσεων στον τομέα της υγείας ή σε άλλους τομείς, όπως η εκπαίδευση, προκειμένου να προσδιοριστεί ποια παρέχει την μεγαλύτερη απόδοση μιας επένδυσης. Η ανάγκη μέτρησης των αποτελεσμάτων σε χρηματικές μονάδες, συνήθως περιορίζει τη χρήση αυτού του τύπου ανάλυσης στον καθορισμό της πολιτικής υγείας.

Η προτιμώμενη ανάλυση για τη βέλτιστη κατανομή των πόρων υγειονομικής περίθαλψης είναι η ανάλυση κόστους-χρησιμότητας (CUA), η οποία πραγματοποιείται από την οπτική της κοινωνίας. Οι αναλύσεις κόστους-χρησιμότητας στοχεύουν στη μεγιστοποίηση ενός γενικού μέτρου χρησιμότητας στην υγεία (όπως τα QALYs ή τα DALYs) μέσα σε έναν σταθερό προϋπολογισμό υγειονομικής περίθαλψης, διευκολύνοντας έτσι τις συγκρίσεις τόσο μεταξύ των εμβολίων όσο και με τις παρεμβάσεις υγειονομικής περίθαλψης γενικότερα. Αν ληφθούν υπόψη μόνο τα κόστη για τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης, τότε χρησιμοποιείται η προοπτική του πληρωτή ή του παρόχου. Αυτή είναι η στενότερη μορφή ανάλυσης, αλλά είναι ευρέως χρησιμοποιούμενη επειδή αυτοί που κατέχουν τον προϋπολογισμό, έχουν συνήθως ρητή εντολή να μεγιστοποιήσουν τους δείκτες της υγείας μέσα σε έναν δεδομένο προϋπολογισμό. Αν πρέπει να ληφθούν υπόψη τα κόστη που επιβαρύνουν άλλους προϋπολογισμούς (όπως άλλες κυβερνητικές υπηρεσίες, εργοδότες ή τα νοικοκυριά), τότε χρησιμοποιείται η οπτική της κοινωνίας. Φυσικά, οι αναλυτές μπορούν επίσης να επιλέξουν να πραγματοποιήσουν την ανάλυση από διαφορετικές προοπτικές για

να παρέχουν συμπληρωματικές πληροφορίες (π.χ. τόσο από την οπτική του πληρωτή της υγειονομικής περίθαλψης όσο και από την κοινωνική οπτική).(WHO, 2019)

### **Αναλύσεις Κόστους-Αποτελεσματικότητας του εμβολιασμού έναντι του κοκκύτη**

Η επανεμφάνιση του κοκκύτη τις τελευταίες δύο δεκαετίες οδήγησε τις υγειονομικές αρχές να εξετάσουν την εισαγωγή του εμβολίου τετάνου-διφθερίτιδας-ακυτταρικού κοκκύτη (Tdap) στα προγράμματα εμβολιασμού εφήβων και ενηλίκων σε αρκετές χώρες. Προτού αποφασίσουν να συστήσουν και να χρηματοδοτήσουν νέα προγράμματα εμβολιασμού, οι υγειονομικές αρχές λαμβάνουν υπόψη και τις οικονομικές πτυχές των διαφόρων προγραμμάτων. Αρκετές οικονομικές αναλύσεις έχουν δημοσιευθεί από 2000 και μετά σε διάφορες χώρες, που εξετάζουν τις οικονομικές πτυχές της εισαγωγής του Tdap εμβολίου σε εφήβους και ενήλικες βάση διαφόρων στρατηγικών εμβολιασμού, όπως η χορήγηση αναμνηστικής δόσης μία φορά η ανά δεκαετία, ο εμβολιασμός των εγκύων και το cocooning (εμβολιασμός των επαφών των νεογνών, με σκοπό την μείωση της μετάδοσης στα μέλη της οικογένειας ώστε να αποφευχθεί η μόλυνση των νεογνών).

Τα αποτελέσματα των οικονομικών αξιολογήσεων των στρατηγικών εμβολιασμού διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των διαφόρων μελετών. Οι μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν στα οικονομικά μοντέλα, όπως η εκτιμώμενη επίπτωση της νόσου (λόγω ελλιπούς αναφοράς του κοκκύτη σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες), η προστασία της αγέλης μέσω εμβολιασμού, και η εμβολιαστική κάλυψη, είναι ζωτικής σημασίας για τα αποτελέσματα της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας. Επιπρόσθετα, οι διαφορές στις βασικές εκτιμήσεις, όπως η αποτελεσματικότητα του εμβολίου, η εξασθένηση της ανοσίας με την πάροδο του χρόνου, το ιατρικό κόστος και η διάρκεια της ασθένειας, συμβάλουν στις διαφορές που παρατηρούνται στις οικονομικές αξιολογήσεις του εμβολιασμού έναντι του κοκκύτη.

Το 2012, η Συμβουλευτική Επιτροπή Εμβολιαστικών Πρακτικών (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) του CDC σύστησε τον εμβολιασμό των ενηλίκων άνω των 65 ετών στην Αμερική με μία δόση εφάπαξ του Tdap εμβολίου. Οι McGarry et al κατέληξαν πως ο εμβολιασμός με μία δόση Tdap είχε μια σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας μικρότερη από \$50.000/QALY όταν η συχνότητα εμφάνισης κοκκύτη ήταν μεγαλύτερη από

116 περιπτώσεις/100.000 , τόσο από την οπτική της κοινωνίας αλλά και του συστήματος υγείας. (McGarry et al., 2013)

Οι Lee et al. αξιολόγησαν τα πιθανά οφέλη για την υγεία, τους κινδύνους, και την σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του προγράμματος εμβολιασμού κατά του κοκκύτη για τους Γερμανούς ενήλικες ηλικίας 20-64 ετών .Η μελέτη περιλάμβανε τον εφάπαξ εμβολιασμό με μία δόση και τον εμβολιασμό ανά δέκα χρόνια. Με επίπτωση του κοκκύτη 165 ανά 100.000 κατοίκους, η σχέση κόστους- οφέλους του προγράμματος εμβολιασμού ενηλίκων ήταν 160 Ευρώ ανά κρούσμα που αποτράπηκε ή περίπου 5,800 Ευρώ ανά QALY που εξοικονομήθηκαν από την οπτική της κοινωνίας. Ο λόγος κόστους αποτελεσματικότητας σε περίπτωση αναμνηστικού εμβολιασμού ανά δέκα χρόνια ήταν 200 ευρώ ανά κρούσμα κοκκύτη που αποτράπηκε ή 7200 ευρώ ανά QALY που εξοικονομήθηκε . Τα προγράμματα εμβολιασμού ενηλίκων θεωρήθηκαν οικονομικά αποδοτικά όταν η επίπτωση της νόσου ήταν μεγαλύτερη από 200 ανά 100.000. Στις αναλύσεις των στρατηγικών εμβολιασμού που διενεργήθηκαν από την οπτική του υγειονομικού συστήματος υγείας ( payer perspective ), ο εφάπαξ εμβολιασμός και ο δεκαετής αναμνηστικός εμβολιασμός κόστιζαν περίπου 21.000 και 27.000 ευρώ ανά QALY που εξοικονομήθηκαν, αντίστοιχα. (Lee et al., 2008)

Οι Rozenbaum et al. ανέπτυξαν ένα δυναμικό μοντέλο στο οποίο λήφθηκε υπόψη και η μετάδοση της νόσου στον πληθυσμό, για να αξιολογήσουν την επίδραση τριών διαφορετικών στρατηγικών εμβολιασμού που στόχευαν στον εμβολιασμό των εφήβων ή των ενηλίκων χρησιμοποιώντας μία μόνο αναμνηστική δόση, ένα συνδυασμό εμβολιασμού εφήβων και ενηλίκων και μία αναμνηστική δόση κάθε 10 χρόνια σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες. Η βασική ανάλυση που στόχευε στην εφάπαξ χορήγηση αναμνηστικής δόσης σε εφήβους ηλικίας 12 ετών είχε ως αποτέλεσμα την μείωση των λοιμώξεων από κοκκύτη. Ωστόσο, λόγω της αύξησης του αριθμού των συμπτωματικών λοιμώξεων στους ενήλικες, τα οφέλη σε όρους QALY που κερδήθηκαν και το κόστος που εξοικονομήθηκε στα παιδιά αντισταθμίστηκε εν μέρει. Παρά τις έμμεσες αρνητικές επιδράσεις στον ενήλικο πληθυσμό, η χορήγηση πρόσθετης αναμνηστικής δόσης θεωρήθηκε οικονομικά αποτελεσματική με λόγο κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) 4,200 Ευρώ ανά QALY. Στην δεύτερη περίπτωση , όπου συνδυαστικά χορηγήθηκε μια αναμνηστικής δόσης για εφήβους στην ηλικία των 10 ετών με μία αναμνηστική δόση για ενήλικες (18-30 ετών) είχε πάντα ως αποτέλεσμα ευνοϊκές τιμές ICERs (<D 10.000/QALY). Τέλος, η αναμνηστική δόση κάθε 10 χρόνια είχε ως αποτέλεσμα ICER 16.900 D ανά QALY. (Rozenbaum et al., 2012)

## Μεθοδολογία

Ο σκοπός της εργασίας είναι η διεξαγωγή μίας μελέτης κόστους – αποτελεσματικότητας του εμβολίου Tdap (Diphtheria, Tetanus, Pertussis) για τον ενήλικο πληθυσμό της Ελλάδας. Η οικονομική ανάλυση του εμβολιασμού πραγματοποιήθηκε με στόχο να απαντήσουμε εάν η εφαρμογή ενός τέτοιου προγράμματος μπορεί να θεωρηθεί Cost – Effective συγκριτικά με τη μη εφαρμογή αυτού. Δεδομένου ότι το εμβόλιο Tdap , προστατεύει όχι μόνο από νόσηση από Κοκκύτη αλλά και από τις λοιμώξεις Διφθερίτιδας και Τετάνου , τα αποτελέσματα της ανάλυσης αφορούσαν και τις 3 λοιμώξεις .Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε από την οπτική του κοινωνικού συνόλου (societal perspective) και εξετάστηκε η εμβολιαστική στρατηγική χορήγησης μίας δόσης ανά δεκαετία στους ενήλικες ηλικίας 25 ετών και άνω όπου και συστήνεται στην χώρα μας.

Στην παρούσα οικονομική ανάλυση αναπτύξαμε ένα δενδρόγραμμα βασισμένο σε προηγούμενη οικονομική ανάλυση από τους Carrico et al (Carrico et al., 2023). Μοντελοποιήσαμε έναν πληθυσμό - κοορτή αποτελούμενο από το σύνολο των ενηλίκων ηλικίας 25 ετών και άνω στην Ελλάδα σύμφωνα με τα στοιχεία της ΕΛΣΤΑΤ και τον παρακολουθήσαμε για το υπόλοιπο της ζωής τους. Το δενδρόγραμμα συμπεριελάμβανε 2 υποθετικά σενάρια, ένα κατά το οποίο πραγματοποιήθηκαν οι εμβολιασμοί και ένα κατά το οποίο δεν πραγματοποιήθηκαν. Το μοντέλο λήψης απόφασης περιελάμβανε τις πιθανότητες λοίμωξης , νοσηλείας και θανάτου με ή χωρίς τον εμβολιασμό.

Καθότι τα επιδημιολογικά δεδομένα είναι περιορισμένα για τις παραπάνω ασθένειες στην Ελλάδα , και ειδικότερα για τις πληθυσμιακές ομάδες που εξετάζουμε στην παρούσα ανάλυση, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα επίπτωσης πριν και μετά την χορήγηση του εμβολίου από δημοσιευμένη μελέτη των Carrico et al. που αφορούσαν άλλες χώρες ( για τον τέτανο και τον κοκκύτη δεδομένα από την Πολωνία και για την διφθερίτιδα δεδομένα από το Βέλγιο). Επίσης , τα δεδομένα που χρησιμοποιήσαμε στο μοντέλο σχετικά με την πιθανότητα νόσησης και τα ποσοστά θνητότητας βασίστηκαν στην μελέτη των Carrico et al . Πιο συγκεκριμένα, στην περίπτωση της λοίμωξης από διφθερίτιδα και τέτανο το σύνολο του πληθυσμού θα χρειαστεί να νοσηλευθεί, ενώ στην περίπτωση της λοίμωξης από κοκκύτη το 8% θα νοσηλευθεί. Αναφορικά με την θνητότητα , το 10% , 15% και 0,04% του πληθυσμού θα καταλήξει σε περίπτωση λοίμωξης από διφθερίτιδα, τέτανο και κοκκύτη



αντίστοιχα. (Carrico et al., 2023) . Σχετικά με την εμβολιαστική κάλυψη της κοορτής για το εμβόλιο Tdap , καθότι δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον ενήλικο πληθυσμό της Ελλάδας , υποθέσαμε ένα 10% εμβολιαστική κάλυψη για τις ηλικιακές κοορτές 25-59 ετών και ένα 30% για τις ηλικιακές κοορτές 60-100 ετών. Τα δεδομένα σχετικά με τα ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής κάθε ηλικιακής ομάδας (Quality-Adjusted Life Expectancy) αντλήθηκαν από δημοσιευμένες σχετικές αναλύσεις και αφορούσαν τον πληθυσμό της Αγγλίας. (McNamara et al., 2023)

Για τον υπολογισμό του κόστους εμβολιασμού της κοορτής , χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα της λιανικής τιμής του εμβολίου Boostrix ( GSK) - 16,64 € , και υποθέσαμε ότι η τιμή θα παραμείνει σταθερή καθ' όλη την διάρκεια της παρακολούθησης της κοορτής. Τα δεδομένα σχετικά με το μέσο ετήσιο μικτό εισόδημα από την εργασία και το ποσοστό συμμετοχής στο εργατικό δυναμικό κάθε ηλικιακής ομάδας αντλήθηκαν από τον Εθνικό Φορέα Κοινωνικής Ασφάλισης ( ΕΦΚΑ) με σκοπό τον υπολογισμό της απώλειας εισοδημάτων λόγω θνησιμότητας. (e-EFKA, 2023)

Σχετικά με το κόστος νοσηλειών , υπολογίστηκαν βάση των κλειστών ενοποιημένων νοσηλίων (KEN). Πιο συγκεκριμένα, σε περίπτωση νοσηλείας λόγω λοίμωξης από διφθερίτιδα και κοκκύτη το κόστος υπολογίστηκε με βάση τον ΚΩΔ. KEN: Ω33Α (Μέση ωτίτιδα και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού , κόστος 361,00 €) ενώ σε περίπτωση νοσηλείας λόγω λοίμωξης από τέτανο το κόστος υπολογίστηκε βάση τον ΚΩΔ. KEN: N32M (λοίμωξη νευρικού συστήματος εκτός από ιογενή μηνιγγίτιδα με καταστροφικές (συστηματικές) ή σοβαρές συνυπάρχουσες παθήσεις – επιπλοκές , κόστος 2.000,00 €) (ΛΙΣΤΑ ΚΑΛΥΨΕΩΝ ΣΕ ΔΗΜΟΣΙΑ ΚΑΙ ΙΔΙΩΤΙΚΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑ, 2012.) Τέλος, όλα τα κόστη προεξοφλήθηκαν με επιτόκιο 3% ανά έτος .

Για να ελέγξουμε αν η παρέμβαση ( ο αναμνηστικός εμβολιασμός ανά δεκαετία ) μπορεί να θεωρηθεί Cost-Effective , χρησιμοποιήσαμε τον δείκτη ICER (Incremental Cost Effectiveness-Ratio), δηλαδή τον λόγο της διαφοράς κόστους προς διαφορά αποτελεσματικότητας μεταξύ της εφαρμογής και της μη εφαρμογής της παρέμβασης. Το όριο για να θεωρηθεί μια παρέμβαση Cost-Effective θα πρέπει να βρίσκετε ο ICER μεταξύ 1 έως 3 φορές το κατά κεφαλήν εισόδημα της χώρας. (Kazibwe et al., 2022)

## Αποτελέσματα

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του μοντέλου μας, η ανοσοποίηση με το εμβόλιο Tdap ανά 10 έτη στην κοορτή που συμπεριλάβαμε στην ανάλυση ( 1.418.256 άτομα με μέση ηλικία τα 65 έτη), με την υπόθεση ότι θα εμβολιαστεί το 10% των ενηλίκων 25-59 ετών και το 30% ηλικίας 60-100 ετών, συσχετίστηκε με την αποτροπή συνολικά περίπου 33.021 περιπτώσεων νόσησης, 630 περιπτώσεων θανάτου, ενώ αποφεύχθηκαν 8.162 νοσηλείες. Επίσης, κερδήθηκαν περίπου 11.143 έτη ζωής και 8.496 QALYs συγκριτικά με την εναλλακτική της μη εφαρμογής του εμβολιασμού. (πίνακας 1)

**Πίνακας 1. Εκβάσεις υγείας ανά ασθένεια**

Εμβολιασμός	Αποφευχθέντα περιστατικά λοιμώξεων	Αποφευχθέντες θάνατοι	Αποφευχθείσες νοσηλείες	Κερδισμένα Έτη ζωής	Κερδισμένα QALYs
Διφθερίτιδα	5.787	579	5.787	10.233	7.802
Τέτανος	272	41	272	720	549
Κοκκύτης	26.962	11	2.103	191	145
<b>Σύνολο</b>	<b>33.021</b>	<b>630</b>	<b>8.162</b>	<b>11.143</b>	<b>8.496</b>

Όσο αφορά τα κόστη, το μοντέλο εκτίμησε ότι αποτράπηκαν περίπου 2.439.222 € άμεσα κόστη που σχετίζονται με την νοσηλεία των ασθενών από λοίμωξη διφθερίτιδας, τετάνου και κοκκύτη, και περίπου 120.577.692 € έμμεσα κόστη που σχετίζονται με την απώλεια εισοδημάτων λόγω πρόωρου θανάτου. (πίνακας 2)

**Πίνακας 2. Κόστη που αποφεύχθηκαν από την εφαρμογή του εμβολιασμού**

Εμβολιασμός	Αποφευχθείσα απώλεια εισοδημάτων λόγω αποτρεπτέας θνησιμότητας	Αποφευχθέν υγειονομικό κόστος
Διφθερίτιδα	€ 111.959.215	€ 1.624.028
Τέτανος	€ 7.888.771	€ 422.406
Κοκκύτης	€ 729.706	€ 392.789
<b>Σύνολο</b>	<b>€ 120.577.692</b>	<b>€ 2.439.222</b>

Το συνολικό όφελος από την εφαρμογή του εμβολιασμού στους ενήλικες ηλικίας 25 ετών και άνω ανά δεκαετία υπολογίστηκε περίπου στα 123 εκ. ευρώ, ενώ το κόστος του εμβολιασμού υπολογίστηκε στα 175 εκ. ευρώ. Ο δείκτης ICER χρησιμοποιήθηκε με σκοπό να δούμε αν η παρέμβαση είναι οικονομικά αποδοτική συγκρίνοντας τον με το threshold που ορίσαμε (3xGDP per capita). Ο ICER στην ανάλυση που κάναμε υπολογίστηκε 6.128 € ανά QALY, που είναι σημαντικά χαμηλότερη από το threshold που έχουμε ορίσει. Ως εκ τούτου συμπεραίνουμε πως η εφαρμογή προγράμματος εμβολιασμού για τη διφθερίτιδα τον τέτανο και τον κοκκύτη είναι Cost – Effective συγκριτικά με την εναλλακτική επιλογή, που είναι η μη εφαρμογή του προγράμματος. Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα της ανάλυσης, υπολογίστηκε ο λόγος κόστους-οφέλους για να δούμε αν η επένδυση είναι οικονομικά αποδοτική. Υποθέτοντας την αξία ενός QALY με νομισματικούς όρους στα 30.000 € σύμφωνα με το The Green Book (Tso, 2020.), η αξία των κερδισμένων QALYs με την εφαρμογή του εμβολιαστικού προγράμματος υπολογίστηκε περίπου στα 255 εκ. ευρώ, που αντιστοιχεί σε λόγο κόστους-οφέλους που ισούται με 2,16 (πίνακας 3)

**Πίνακας 3. Αποτελέσματα Οικονομικές Αξιολόγησης**

Συνολικό όφελος παρέμβασης	€	<b>123.016.914,33</b>
Κόστος εμβολιασμού	€	<b>175.079.934,85</b>
Δ Κόστος	€	<b>52.063.020,52</b>
Κερδισμένα Έτη ζωής		<b>11.143</b>
Κερδισμένα QALYs		<b>8.496</b>
ICER/ QALYs	€	<b>6.128</b>
Αξία ανά QALY	€	<b>30.000,00</b>
Αξία των κερδισμένων QALYs	€	<b>254.882.585,03</b>
Λόγος οφέλους - κόστους		<b>2.16</b>

## Συζήτηση

Παρά τα καθιερωμένα εμβολιαστικά προγράμματα ο κοκκύτης εξακολουθεί να παραμένει ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας. Η επιδημιολογία της νόσου έχει αλλάξει με την πάροδο του χρόνου, και έχει μετατοπιστεί προς τους εφήβους και τους ενήλικες όπου παρατηρήθηκε μια αναζωπύρωση της νόσου.

Η ανοσοποίηση των ενηλίκων μέσω του εμβολιασμού είναι σημαντική, όχι μόνο γιατί οι επιπλοκές του κοκκύτη μπορεί να είναι σοβαρές για τους ίδιους, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ενήλικες με υπάρχουσες χρόνιες παθήσεις, αλλά επίσης οι ενήλικες θεωρούνται ως η κύρια πηγή μετάδοσης της νόσου στα βρέφη που δεν έχουν προλάβει να εμβολιαστούν πλήρως κατά του κοκκύτη και τα οποία είναι πιο ευάλωτα.

Το τρέχον πρόγραμμα εμβολιασμού στη Ελλάδα συνιστά τον εμβολιασμό τόσο των παιδιών και των εφήβων αλλά και των ενηλίκων με μια αναμνηστική δόση κάθε 10 χρόνια. Παρά τα υψηλά ποσοστά εμβολιασμού παιδιών ( περίπου 90%) για τη βασική σειρά εμβολιασμών, τα ποσοστά εμβολιασμού στους ενήλικες είναι πολύ χαμηλά και ο κοκκύτης παραμένει ενδημικός στη Ελλάδα. Πολλές χώρες έχουν σημειώσει μια επιδημιολογική μετατόπιση στη μέση ηλικία της λοίμωξης από κοκκύτη, με αυξανόμενο αριθμό κρουσμάτων να αναφέρεται τώρα σε εφήβους και ενήλικες. (De Serres et al., 2000).

Εκτός από τα οφέλη για την υγεία, τα προγράμματα εμβολιασμού αποφέρουν και σημαντικά οικονομικά οφέλη καθώς συμβάλλουν στη μείωση των δαπανών υγειονομικής περίθαλψης, αποτρέπουν την υπερφόρτωση των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης, αλλά και μειώνουν τις απώλειες παραγωγικότητας και τις ανισότητες στον τομέα της υγείας μεταξύ του πληθυσμού.

Σκοπός της εργασίας ήταν η εφαρμογή μίας ανάλυσης κόστους – αποτελεσματικότητας, χρησιμοποιώντας ως εισροές στο μοντέλο ελληνικά δεδομένα όπου αυτά ήταν διαθέσιμα, καθώς δεν υπήρχε προηγούμενη δημοσιευμένη οικονομική ανάλυση του προγράμματος εμβολιασμού ενηλίκων έναντι της διφθερίτιδας του τετάνου και του κοκκύτη που να αφορά τον ενήλικο πληθυσμό της Ελλάδας. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης κατέδειξαν σημαντικά οφέλη αναφορικά με τις εκβάσεις υγείας, καθότι αποτράπηκαν περίπου 33.021 λοιμώξεις, 630 περιπτώσεις θανάτου, και 8.162 νοσηλείες. Επιπλέον, ο ICER υπολογίστηκε 6.128 € ανά QALY, που είναι σημαντικά χαμηλότερη από το threshold, και ως εκ τούτου ο εμβολιασμός του ενήλικου πληθυσμού της Ελλάδας με το εμβόλιο Tdap είναι Cost –

Effective. Τα αποτελέσματά συμφωνούν με προηγούμενες οικονομικές αναλύσεις εμβολιασμού ενηλίκων με Tdap σε άλλα κράτη στην Ευρώπη, οι οποίες επίσης βρήκαν ότι ο εμβολιασμός ενηλίκων με μία αναμνηστική δόση ανά δεκαετία είναι οικονομικά αποδοτικός από την οπτική της κοινωνίας. (Lee et al., 2008) (Rozenbaum et al., 2012)

## Βιβλιογραφία

- Caro, J. J., Getsios, D., Payne, K., Annemans, L., Neumann, P. J., & Trindade, E. (2005). Economic burden of pertussis and the impact of immunization. In *Pediatric Infectious Disease Journal* (Vol. 24, Issue 5 SUPPL.).  
<https://doi.org/10.1097/01.inf.0000160929.35004.86>
- Carrico, J., Mellott, C. E., Talbird, S. E., Bento-Abreu, A., Merckx, B., Vandenhoute, J., Benchabane, D., Dauby, N., Ethgen, O., Lepage, P., Luyten, J., Raes, M., Simoens, S., Van Ranst, M., Eiden, A., Nyaku, M. K., & Bencina, G. (2023). Public health impact and return on investment of Belgium's pediatric immunization program. *Frontiers in Public Health*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1032385>
- Cassimos, D. C., Effraimidou, E., Medic, S., Konstantinidis, T., Theodoridou, M., & Maltezou, H. C. (2020). Vaccination Programs for Adults in Europe, 2019. *Vaccines*, 8(1), 34. <https://doi.org/10.3390/vaccines8010034>
- CDC. (2022, December 1). *Pregnancy and Whooping Cough*. National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Division of Bacterial Diseases.
- Celentano, L. P., Massari, M., Paramatti, D., Salmaso, S., Tozzi, A. E., & EUVAC-NET Group. (2005). Resurgence of pertussis in Europe. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 24(9), 761–765. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000177282.53500.77>
- Chlibek, R., Smetana, J., Sosovickova, R., Fabianova, K., Zavadilova, J., Dite, P., Gal, P., Naplava, P., & Lzicarova, D. (2017). Seroepidemiology of whooping cough in the Czech Republic: estimates of incidence of infection in adults. *Public Health*, 150, 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2017.05.012>
- Clarke, M. F., Rasiah, K., Copland, J., Watson, M., Koehler, A. P., Dowling, K., & Marshall, H. S. (2013). The pertussis epidemic: informing strategies for prevention of severe disease. *Epidemiology and Infection*, 141(3), 463–471.  
<https://doi.org/10.1017/S095026881200091X>
- De Serres, G., Shadmani, R., Duval, B., Boulianne, N., Déry, P., Douville Fradet, M., Rochette, L., & Halperin, S. A. (2000). Morbidity of Pertussis in Adolescents and Adults. *The Journal of Infectious Diseases*, 182(1), 174–179.  
<https://doi.org/10.1086/315648>
- Ecdc. (n.d.). *Pertussis Annual Epidemiological Report for 2018 Key facts*.
- Ecdc. (2024). *Increase of pertussis cases in the EU/EEA*. <https://doi.org/10.2900/831122>
- e-EFKA. (2023, July 20). *MONTHLY STATISTICAL EMPLOYMENT BULLETIN*.  
[https://www.efka.gov.gr/sites/default/files/2023-09/apasxolisi\\_12\\_2022.pdf](https://www.efka.gov.gr/sites/default/files/2023-09/apasxolisi_12_2022.pdf)
- EODY. (2024). *Κοκκύτης*. <https://eody.gov.gr/disease/kokkytis/>
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2020). *Pertussis In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018*.
- Forsyth, K., Nagai, M., Lepetic, A., & Trindade, E. (2005). Pertussis immunization in the global pertussis initiative International Region: Recommended strategies and implementation considerations. In *Pediatric Infectious Disease Journal* (Vol. 24, Issue 5 SUPPL.). <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000160921.74004.12>
- Gabutti, G., Azzari, C., Bonanni, P., Prato, R., Tozzi, A. E., Zanetti, A., & Zuccotti, G. (2015). Pertussis. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 11(1), 108–117.  
<https://doi.org/10.4161/hv.34364>

- Gabutti, G., Cristina Rota, M., Bonato, B., Pirani, R., Turlà, G., Cucchi, A., & Cavallaro, A. (2012). Hospitalizations for pertussis in Italy, 1999–2009: Analysis of the hospital discharge database. *European Journal of Pediatrics*, 171(11), 1651–1655.  
<https://doi.org/10.1007/s00431-012-1791-8>
- Halperin, S. A., McNeil, S., Langley, J., Blatter, M., Dionne, M., Embree, J., Johnson, R., Latiolais, T., Meekison, W., Noya, F., Senders, S., Zickler, P., & Johnson, D. R. (2011). Tolerability and antibody response in adolescents and adults revaccinated with tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine adsorbed (Tdap) 4–5 years after a previous dose. *Vaccine*, 29(46), 8459–8465.  
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.07.068>
- Havers, F. P., Moro, P. L., Hariri, S., & Skoff, T. (n.d.). *Chapter 16: Pertussis; Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases 14TH Edition*.
- Kandeil, W., Atanasov, P., Avramioti, D., Fu, J., Demarteau, N., & Li, X. (2019). The burden of pertussis in older adults: what is the role of vaccination? A systematic literature review. *Expert Review of Vaccines*, 18(5), 439–455.  
<https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1588727>
- Karki, S., McIntyre, P., Newall, A. T., MacIntyre, C. R., Banks, E., & Liu, B. (2015). Risk factors for pertussis hospitalizations in Australians aged 45 years and over: A population based nested case–control study. *Vaccine*, 33(42), 5647–5653.  
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.068>
- Kazibwe, J., Gheorghe, A., Wilson, D., Ruiz, F., Chalkidou, K., & Chi, Y.-L. (2022). The Use of Cost-Effectiveness Thresholds for Evaluating Health Interventions in Low- and Middle-Income Countries From 2015 to 2020: A Review. *Value in Health*, 25(3), 385–389. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.08.014>
- Lee, G. M., Riffelmann, M., & Wirsing von Konig, C. H. (2008). Cost-effectiveness of adult pertussis vaccination in Germany. *Vaccine*, 26(29–30), 3673–3679.  
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.04.068>
- Leong, R. N. F., Wood, J. G., Liu, B., McIntyre, P. B., & Newall, A. T. (2020). High healthcare resource utilisation due to pertussis in Australian adults aged 65 years and over. *Vaccine*, 38(19), 3553–3559.  
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.03.021>
- Liu, B. C., McIntyre, P., Kaldor, J. M., Quinn, H. E., Ridda, I., & Banks, E. (2012). Pertussis in Older Adults: Prospective Study of Risk Factors and Morbidity. *Clinical Infectious Diseases*, 55(11), 1450–1456. <https://doi.org/10.1093/cid/cis627>
- Macina, D., & Evans, K. E. (2021). Bordetella pertussis in School-Age Children, Adolescents and Adults: A Systematic Review of Epidemiology and Mortality in Europe. In *Infectious Diseases and Therapy* (Vol. 10, Issue 4, pp. 2071–2118). Adis.  
<https://doi.org/10.1007/s40121-021-00520-9>
- McGarry, L. J., Krishnarajah, G., Hill, G., Masseria, C., Skornicki, M., Pruttivarasin, N., Arondekar, B., Roiz, J., Pelton, S. I., & Weinstein, M. C. (2014). Cost-effectiveness of Tdap vaccination of adults aged ≥65 years in the prevention of pertussis in the US: A dynamic model of disease transmission. *PLoS ONE*, 9(1).  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072723>
- McGarry, L. J., Krishnarajah, G., Hill, G., Skornicki, M., Pruttivarasin, N., Masseria, C., Arondekar, B., Pelton, S. I., & Weinstein, M. C. (2013). Cost-effectiveness analysis of

- Tdap in the prevention of pertussis in the elderly. *PloS One*, 8(9), e67260.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067260>
- McLaughlin, J. M., McGinnis, J. J., Tan, L., Mercatante, A., & Fortuna, J. (2015). Estimated Human and Economic Burden of Four Major Adult Vaccine-Preventable Diseases in the United States, 2013. *Journal of Primary Prevention*, 36(4), 259–273.  
<https://doi.org/10.1007/s10935-015-0394-3>
- McNamara, S., Schneider, P. P., Love-Koh, J., Doran, T., & Gutacker, N. (2023). Quality-Adjusted Life Expectancy Norms for the English Population. *Value in Health*, 26(2), 163–169. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.07.005>
- Oliveira, S. M., Gonçalves-Pinho, M., Freitas, A., Guimarães, H., & Azevedo, I. (2018). Trends and costs of pertussis hospitalizations in Portugal, 2000 to 2015: from 0 to 95 years old. *Infectious Diseases*, 50(8), 625–633.  
<https://doi.org/10.1080/23744235.2018.1457796>
- Papagiannis, D., Rachiotis, G., Mariolis, A., Zafiriou, E., & Gourgoulisanis, K. I. (2020). Vaccination Coverage of the Elderly in Greece: A Cross-Sectional Nationwide Study. *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology = Journal Canadien Des Maladies Infectieuses et de La Microbiologie Medicale*, 2020, 5459793.  
<https://doi.org/10.1155/2020/5459793>
- Papagiannis, D., Thireos, E., Mariolis, A., Katsioulis, A., Gartzonika, K., Malliaraki, N., Agnantis, C., Tsaras, K., Malli, F., Rouka, E. C., Tsiaousi, I., Symvoulakis, E. K., Rachiotis, G., & Gourgoulisanis, K. I. (2022). Pertussis Prevalence in Adult Population in Greece: A Seroprevalence Nationwide Study. *Vaccines*, 10(9).  
<https://doi.org/10.3390/vaccines10091511>
- Pertussis vaccines: WHO position paper - September 2015. (2015). *Releve Epidemiologique Hebdomadaire*, 90(35), 433–458.
- Privor-Dumm, L. A., Poland, G. A., Barratt, J., Durrheim, D. N., Deloria Knoll, M., Vasudevan, P., Jit, M., Bonvehí, P. E., & Bonanni, P. (2021). A global agenda for older adult immunization in the COVID-19 era: A roadmap for action. *Vaccine*, 39(37), 5240–5250. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.082>
- Rønn, P. F., Dalby, T., Simonsen, J., Jørgensen, C. S., Linneberg, A., & Krogh, K. A. (2014). Seroepidemiology of pertussis in a cross-sectional study of an adult general population in Denmark. *Epidemiology and Infection*, 142(4), 729–737.  
<https://doi.org/10.1017/S0950268813002446>
- Rozenbaum, M. H., De Cao, E., & Postma, M. J. (2012). Cost-effectiveness of pertussis booster vaccination in the Netherlands. *Vaccine*, 30(50), 7327–7331.  
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.026>
- Saadatian-Elahi, M., Horstick, O., Breiman, R. F., Gessner, B. D., Gubler, D. J., Louis, J., Parashar, U. D., Tapia, R., Picot, V., Zinsou, J.-A., & Nelson, C. B. (2016). Beyond efficacy: The full public health impact of vaccines. *Vaccine*, 34(9), 1139–1147.  
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.01.021>
- Skowronski, D. M., Buxton, J. A., Hestrin, M., Keyes, R. D., Lynch, K., & Halperin, S. A. (2003). Carotid Artery Dissection as a Possible Severe Complication of Pertussis in an Adult: Clinical Case Report and Review. *Clinical Infectious Diseases*, 36(1), e1–e4.  
<https://doi.org/10.1086/344776>
- Tan, T. (2005). Summary. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 24(5), S35–S38.  
<https://doi.org/10.1097/01.inf.0000160910.17950.59>



- Tanriover, M. D., Soyler, C., Ascioğlu, S., Cankurtaran, M., & Unal, S. (2014). Low seroprevalance of diphtheria, tetanus and pertussis in ambulatory adult patients: the need for lifelong vaccination. *European Journal of Internal Medicine*, 25(6), 528–532. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.04.010>
- Tso, L. : (n.d.). *THE GREEN BOOK Appraisal and Evaluation in Central Government Treasury Guidance*.
- van Hoek, A. J., Campbell, H., Andrews, N., Vasconcelos, M., Amirthalingam, G., & Miller, E. (2014). The Burden of Disease and Health Care Use among Pertussis Cases in School Aged Children and Adults in England and Wales; A Patient Survey. *PLoS ONE*, 9(11), e111807. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111807>
- Verguet, S., Olson, Z. D., Babigumira, J. B., Desalegn, D., Johansson, K. A., Kruk, M. E., Levin, C. E., Nugent, R. A., Pecenka, C., Shrimpe, M. G., Memirie, S. T., Watkins, D. A., & Jamison, D. T. (2015). Health gains and financial risk protection afforded by public financing of selected interventions in Ethiopia: an extended cost-effectiveness analysis. *The Lancet. Global Health*, 3(5), e288-96. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70346-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70346-8)
- Versteeg, J. W., Jamet, N., & Redekop, K. (2023). Cost of illness due to pertussis in adults ≥50 years of age in the United Kingdom. *Vaccine*, 41(47), 6991–6998. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.10.010>
- Warrell, D. A., Cox, T. M., & Firth, J. D. (Eds.). (2010). *Oxford Textbook of Medicine*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780199204854.001.1>
- Wehlin, L., Ljungman, M., Kühlmann-Berenzon, S., Galanis, I., Huygen, K., Pierard, D., Dalby, T., Petridou, E., Molnár, Z., Carollo, M., Ausiello, C. M., Lipnickiene, V., Haider, J., Aase, A., Herstad, T. K., Rastawicki, W., Rio, C., Popovici, O., De Ory Manchon, F., ... Hallander, H. (2021). Pertussis seroprevalence among adults of reproductive age (20–39 years) in fourteen European countries. *APMIS*, 129(9), 556–565. <https://doi.org/10.1111/apm.13165>
- Wendelboe, A. M., Njamkepo, E., Bourillon, A., Floret, D. D., Gaudelus, J., Gerber, M., Grimprel, E., Greenberg, D., Halperin, S., Liese, J., Muñoz-Rivas, F., Teysou, R., Guiso, N., & Van Rie, A. (2007). Transmission of Bordetella pertussis to young infants. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 26(4), 293–299. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000258699.64164.6d>
- WHO. (2014). *World Health Organization. Laboratory manual for the diagnosis of whooping cough caused by Bordetella pertussis/Bordetella parapertussis*.
- WHO. (2019). *B V Immunization, Vaccines and Biologicals WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes EDITION II*. <http://apps.who.int/bookorders>.
- WHO. (2022). *Vaccines and immunization*. [https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1).
- Wiley, K. E., Zuo, Y., Macartney, K. K., & McIntyre, P. B. (2013). Sources of pertussis infection in young infants: A review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine*, 31(4), 618–625. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.11.052>
- Wirsing von König, C. H., & Riffelman, M. (2007). Pertussis: an old disease in new clothes. *Euro Surveillanc : Bulletin Europeen Sur Les Maladies Transmissibles = European*

*Communicable Disease Bulletin*, 12(9), E1-2.

<https://doi.org/10.2807/esm.12.09.00727-en>

ΕΟΔΥ. (2024, June 6). Έξαρση κρουσμάτων κοκκύτη στην χώρα μας. Ανάγκη εμβολιασμού επίνοσων ατόμων και εγκύων γυναικών. <https://Eody.Gov.Gr/Exarsi-Kroysmaton-Kokkyti-Stin-Chora-Mas-Anagki-Emvoliasmoy-Epinoson-Atomon-Kai-Egkyon-Gynaikon/>.

ΛΙΣΤΑ ΚΑΛΥΨΕΩΝ ΣΕ ΔΗΜΟΣΙΑ ΚΑΙ ΙΔΙΩΤΙΚΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑ. (n.d.). [www.infomax.gr](http://www.infomax.gr)

Πετρίδου, Ε., & Petridou, Ε. (2019). *Επιδημιολογική και εργαστηριακή διερεύνηση του κοκκύτη στα παιδιά* [Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Κλινική Α΄ Παιδιατρική Νοσοκομείο Παίδων “η Αγία Σοφία”, Εργαστήριο Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη]. <https://doi.org/10.12681/eadd/45738>

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ. (20224, March 7). *Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων 2024. Χρονοδιάγραμμα και Συστάσεις.*