

Πρόλογος

Γεώργιος Π. Χρούσος

Παιδιάτρος-ενδοκρινολόγος· ομότιμος καθηγητής Ιατρικής, ΕΚΠΑ· διευθυντής Ερευνητικού Πανεπιστημιακού Ινστιτούτου Υγείας Μητέρας, Παιδιού και Ιατρικής Ακριβείας· κάτοχος έδρας Εφηβικής Υγείας και Ιατρικής, UNESCO.

Ο θάνατος ενός βρέφους, ενός παιδιού, αλλά και γενικότερα κάθε ανθρώπου ανεξαρτήτως ηλικίας, εξαιτίας μιας νόσου η οποία θα μπορούσε να έχει προληφθεί, συνιστά αναμφισβήτητα τραγικό και ηθικά απαράδεκτο γεγονός. Τα μέσα για την πρόληψη τέτοιων πρόωρων και δυνητικά αποφεύξιμων θανάτων –όπως είναι η χρήση καθαρού πόσιμου νερού, η σωστή και επαρκής διατροφή και η τήρηση των μέτρων υγιεινής– θεωρούνται εύλογα απολύτως απαραίτητα. Εάν όμως θελήσουμε να τα συγκρίνουμε μεταξύ τους με όρους επενδυτικής λογικής και με βάση τον λόγο «κόστους προς όφελος», τότε τα εμβόλια αναδεικνύονται αδιαμφισβήτητοι νικητές.

Τα εμβόλια κατά της χολέρας και της πανώλης είχαν ήδη ανακαλυφθεί πριν από τον Πρώτο Παγκόσμιο Πόλεμο, ενώ εκείνα κατά της φυματίωσης και της διφθερίτιδας κατασκευάστηκαν πριν από τον Δεύτερο. Η τεράστια πρόοδος που συντελέστηκε μεταπολεμικά οδήγησε στα εμβόλια κατά του κοκκύτη και της πολιομυελίτιδας, ενώ τα σημερινά πρότυπα πρακτικής (*standards of practice*) περιλαμβάνουν σειρά εμβολίων τα οποία στη χώρα μας χορηγούνται –τουλάχιστον στα παιδιά– σε ικανοποιητικά ποσοστά ως προς την εμβολιαστική κάλυψη.

Αξίζει να σημειωθεί εδώ ότι ένα πεντασθενές βρεφικό εμβόλιο κοστίζει λιγότερο από ένα ευρώ, ενώ κάθε εμβολιασμένο παιδί συμβάλλει στο να μειωθούν οι πιθανότητες νόσησης των ανεμβολίαστων συνομηλίκων του. Ο λόγος «κόστους προς όφελος» των εμβολιασμών προκύπτει αν συνυπολογίσουμε το κόστος παρασκευής, συντήρησης και διακίνησης των εμβολίων, με τις –κατά το δυνατόν πιο συντηρητικές– εκτιμήσεις γύρω από το κόστος της νοσηρότητας ή/και της θνησιμότητας που εντέλει αποφεύχθηκε. Έτσι, για κάθε 1 ευρώ που επενδύεται στους εμβολιασμούς, εκτιμάται ότι εξοικονομούνται 16 ευρώ, τα οποία αντιστοιχούν στο κόστος νοσηλείας και την

απώλεια μισθών και παραγωγικότητας εξαιτίας της νόσησης και του θανάτου. Λιγότερο συντηρητικοί υπολογισμοί οδηγούν μάλιστα σε μια αναλογία της τάξεως του 1 προς 44 ευρώ. Η καλύτερη οικονομική επένδυση που έχει υπολογιστεί μέχρι σήμερα αφορά το εμβόλιο της ιλαράς, όπου για κάθε 1 επενδύόμενο ευρώ εξοικονομούνται περίπου 58 ευρώ.

Όπως και σε πολλούς άλλους επιστημονικούς τομείς, έτσι και σε αυτόν της κατασκευής εμβολίων υπήρξαν έλληνες επιστήμονες οι οποίοι διαδραμάτισαν πρωταγωνιστικό ρόλο. Το 1714, οι γιατροί Ιάκωβος Πυλαρινός και Εμμανουήλ Τιμόνης δημοσίευσαν την πρώτη παγκοσμίως περιγραφή εμβολίου (κατά της ευλογιάς) στο αγγλικό περιοδικό *Philosophical Transactions*.^{*} Η συγκεκριμένη δημοσίευση έγινε περίπου μισόν αιώνα πριν από εκείνη του άγγλου γιατρού Edward Jenner, που αφορούσε μια εξελιγμένη εκδοχή του ίδιου εμβολίου.

Από τον 18ο αιώνα μέχρι τις μέρες μας έχει συντελεστεί βέβαια τεράστια πρόοδος στους εμβολιασμούς, ιδιαίτερα μάλιστα κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Στις χώρες με υψηλά εισοδήματα, η εμβολιαστική κάλυψη υπερβαίνει πλέον το 95% του πληθυσμού, ενώ σε εκείνες με χαμηλά εισοδήματα η κατάσταση έχει αισθητά βελτιωθεί, με την κάλυψη το 2016 να ανέρχεται σε ποσοστό γύρω στο 80%, από περίπου 50% που καταγραφόταν το 2000. Επίσης, καινούργια εμβόλια αναπτύσσονται με ταχείς ρυθμούς και τίθενται στην υπηρεσία της ανθρωπότητας, ενάντια σε νέες επιδημίες που οφείλονται σε νόσους όπως οι Έμπολα, Ζίκα και Covid-19. Νέες τεχνολογίες παραγωγής εμβολίων εφαρμόζονται ολοένα και πιο συχνά, με προεξάρχουσα την τεχνολογία που χρησιμοποιεί mRNA ή DNA για την έκφραση οποιασδήποτε πρωτεΐνης. Η συγκεκριμένη τεχνολογία διακρίνεται, μεταξύ άλλων, για την επιστημονική της «απλότητα» και για τις υποσχέσεις που αφήνει όσον αφορά την πιθανή θεραπευτική εφαρμογή της ενάντια και σε άλλες νόσους, όπως είναι οι αυτοάνοσες παθήσεις, διάφορες μορφές καρκίνου και τα γενετικά νοσήματα.

Δεν θα πρέπει ωστόσο να ξεχνάμε ότι, όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και τα εμβόλια παρουσιάζουν παρενέργειες. Θα ήταν συνεπώς αφελές να μην λάβουμε υπόψη μας την –έστω μικρή– πιθανότητα ένα καλό και αποτελεσματικό εμβόλιο να εμφανίσει κάποια –ενίοτε σοβαρή– παρενέργεια. Κατά τη διάρκεια της πανδημίας Covid-19, με τη βοήθεια νέων τεχνολογιών

* Βλ. Timonius, E., «An account, or history, of the procuring the smallpox by incision, or inoculation; as it has for some time been practised at Constantinople», *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* (1714-1716), 29: 72-82.

επικοινωνίας και ανάλυσης δεδομένων μεγάλης κλίμακας, είχαμε τη δυνατότητα να παρακολουθήσουμε την εφαρμογή των καινούργιων εμβολίων σε πραγματικό χρόνο και μάλιστα με εξαιρετική επάρκεια. Πέρα από τις εντυπωσιακά ταχύτατες διεργασίες μέσω των οποίων δημιουργήθηκαν τα καινούργια εμβόλια, είχαμε την ευκαιρία να ελέγξουμε τόσο την αποτελεσματικότητα όσο και τις παρενέργειές τους. Ο λόγος «κόστους προς όφελος» για όλα τα εμβόλια κατά της Covid-19 που χρησιμοποιήθηκαν στη χώρα μας αποδείχθηκε απόλυτα ικανοποιητικός: υψηλή αποτελεσματικότητα, ελάχιστες σοβαρές παρενέργειες και απειροελάχιστοι θάνατοι, που φυσικά δεν συγκρίνονται με τις θανατηφόρες επιπτώσεις της νόσου από την οποία τα εμβόλια αυτά μας προστατεύουν.

Αν και οι πολίτες της χώρας μας υποδέχθηκαν στην πλειονότητά τους θετικά τα εμβόλια κατά της Covid-19 και ως εκ τούτου εμβολιάστηκαν, εντούτοις μια μειονότητα συμπολιτών μας τα αντιμετώπισαν είτε με δισταγμό είτε ακόμη και με αρνητική προδιάθεση. Ανάλογες αντιδράσεις εκδηλώθηκαν σε όλες τις άλλες χώρες του κόσμου, με τα χαρακτηριστικά τους να ποικίλλουν τόσο ως προς την αιτιολόγηση της άρνησης όσο και ως προς την εκδηλωθείσα συμπεριφορά. Με δεδομένο ότι ο άνθρωπος είναι μια σύνθετη ύπαρξη, η αντιμετώπιση των συμπολιτών μας που γίνονται αρνητές των εμβολίων πρέπει να εμφορείται από συγκατάβαση και ευγένεια. Δεδομένου ότι οι πιο πολλοί εξ αυτών διακατέχονται από ενδόμυχους φόβους για το άγνωστο ή βασανίζονται από ανεξερεύνητες φοβίες, με την κατάλληλη διαχείριση αλλά και με όπλα τη γνώση και τη λογική είναι δυνατόν να οδηγηθούν σε μεταστροφή του συναισθήματος και της συμπεριφοράς τους. Θα πρέπει άλλωστε να τονιστεί εδώ ότι η επιδημιολογία «επιτρέπει» την ύπαρξη μικρού ποσοστού ανεμβολίαστων ατόμων μέσα σε κάθε κοινωνικό σύνολο. Για τον λόγο αυτό, στον ανά χείρας τόμο δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στο θέμα των πολιτών αυτών, και καταβλήθηκε ειλικρινής προσπάθεια να τους κατανοήσουμε και να τους αντιμετωπίσουμε με τον καλύτερο δυνατό τρόπο, με γνώμονα πάντοτε το κοινό καλό.

Η πανδημία Covid-19 κόστισε αλλά και θα κοστίζει πολύ ακόμη στην ανθρωπότητα. Τα εμβόλια πάντως κατά του SARS-Cov-2 –τα οποία κατασκευάστηκαν ομολογουμένως σε χρόνο ρεκόρ–, όπως και η εμπειρία αλλά και οι γνώσεις που αποκτήσαμε και εξακολουθούμε να αποκτούμε μέσα από τη διαχείριση της πανδημίας, έχουν ήδη αποφέρει πολλά άμεσα, έμμεσα και παράπλευρα οφέλη, τα οποία είναι σίγουρο ότι θα συνεχίσουμε να απολαμβάνουμε τόσο στο εγγύς όσο και στο απώτερο μέλλον. Μεταξύ αυτών συγκαταλέγονται η σωτηρία ανθρώπινων ζωών, η ανακούφιση συνανθρώπων μας

από τον πόνο, η εξοικονόμηση πόρων ανυπολόγιστης αξίας και η κατάκτηση ιδιαίτερα χρήσιμων νέων γνώσεων και τεχνολογιών, που είναι βέβαιο ότι θα βρουν σημαντικές εφαρμογές, καθοριστικές για το μέλλον μας τόσο ως ατόμων όσο και ως είδους.

Το ανά χείρας βιβλίο επιχειρεί λοιπόν μια ευρεία και συνάμα μεστή ανασκόπηση της εξελικτικής πορείας, του επιστημονικού πλαισίου αλλά και της κοινωνικής σημασίας που είχαν, έχουν και θα εξακολουθήσουν να έχουν τα εμβόλια στη ζωή μας. Οι συγγραφείς των κειμένων επικεντρώθηκαν τόσο στο επιστημονικό υπόβαθρο των εμβολίων όσο και στην ηλικιακή, φυλετική, ανοσιακή και ιδιοσυγκρασιακή ιδιαιτερότητα της απόκρισης του ανθρώπινου οργανισμού στον εμβολιασμό. Τα κείμενα είναι γραμμένα σε γλώσσα κατανοητή από τον απλό αναγνώστη, καθότι το βιβλίο απευθύνεται σε ένα ευρύ κοινό, στο οποίο ασφαλώς συγκαταλέγονται γιατροί, επιδημιολόγοι, υγιεινολόγοι, νοσηλευτές, ψυχολόγοι, κοινωνιολόγοι, οικονομολόγοι, φοιτητές κ.ά. Κλείνω με την ευχή ο ανά χείρας τόμος σύντομα να μεταφραστεί στην αγγλική γλώσσα, ώστε να γίνει προσιτός –πέραν της χώρας μας– και στον υπόλοιπο κόσμο.

1

Η αξία των εμβολίων

Μαρία Θεοδωρίδου

Κύρια σημεία

- ▶ Η αξία των εμβολίων που χορηγούνται σε βρέφη, παιδιά και ενήλικες είναι πολύπλευρη, καθώς η χρησιμότητά τους εκτείνεται πέρα από τη δεδομένη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας εξαιτίας λοιμωδών νοσημάτων.
- ▶ Τα εμβόλια δρουν προστατευτικά, δημιουργώντας τις προϋποθέσεις για άμεση ή/και έμμεση ανοσία. Ο ρόλος της έμμεσης ανοσίας έχει υποεκτιμηθεί, όμως οι νέες μέθοδοι αξιολόγησης αναμένεται να αναβαθμίσουν τη σημασία της.
- ▶ Οι εμβολιασμοί συμβάλλουν αφενός στη μείωση της μικροβιακής αντοχής και αφετέρου στην πρόληψη κακοθειών (π.χ. ηπατοκαρκίνωμα, κακοήθειες του γεννητικού συστήματος γυναικών και ανδρών, κακοήθειες του στοματοφάρυγγα).
- ▶ Τα εμβόλια συνδράμουν την οικονομική ανάπτυξη, την κοινωνική ευημερία και την εξάλειψη της φτώχειας. Αποτελούν δημόσιο αγαθό, το οποίο δικαιούται να απολαμβάνει στο σύνολό της η παγκόσμια κοινότητα.

Οι εμβολιασμοί με σκοπό την πρόληψη των λοιμωδών νοσημάτων άσκησαν –από την πρώτη στιγμή που εφαρμόστηκαν–, αλλά και εξακολουθούν να ασκούν, τεράστια ευεργετική επίδραση στην υγεία και την ποιότητα ζωής του ανθρώπου. Η εφαρμογή των προγραμμάτων εμβολιασμού σε βρέφη, παιδιά και ενήλικες, ή σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες (π.χ. κοινότητες Ρομά), αποτελεί θεμέλιο για την πρωτογενή πρόληψη των μεταδοτικών ασθενειών, και έχει συντελέσει καθοριστικά στη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) εκτιμά ότι με τους εμβολιασμούς προλαμβάνονται ετησίως 2-3 εκατομμύρια θάνατοι. Σταθμό στην ιστορία της ανθρωπότητας αποτέλεσε άλλωστε η εξάλειψη της ευλογιάς, που ήταν υπεύθυνη για εκατομμύρια θανάτους, ενώ στο άμεσο μέλλον αναμένεται να επιτευχθεί και η εξάλειψη της πολιομυελίτιδας σε παγκόσμια κλίμακα, δεδομένου ότι μόλις τρία κράτη –το Αφγανιστάν, το Πακιστάν και η Νιγηρία– απομένει να απαλλαγούν από τη νόσο.¹

Παρ' ότι όμως η προσφορά των εμβολίων αναγνωρίζεται ευρύτατα, τα τελευταία –κυρίως– χρόνια έχει καλλιεργηθεί ένα κλίμα αμφισβήτησης της αξίας τους. Τούτο είχε ως αποτέλεσμα, το 2019, ο Π.Ο.Υ. να συμπεριλάβει τη «διστακτικότητα» απέναντι στους εμβολιασμούς στις δέκα σημαντικότερες απειλές για την παγκόσμια υγεία. Κύριοι παράγοντες οι οποίοι συντελούν στη διστακτικότητα ή ακόμη και στην απορριπτική στάση που υιοθετεί μερίδα συνανθρώπων μας απέναντι στα εμβόλια είναι αφενός η απουσία λοιμωδών νοσημάτων στο εσωτερικό της κοινότητας –οπότε ο κίνδυνος από τον οποίο μας προστατεύουν τα εμβόλια εκλείπει, επιτυχία την οποία οφείλουμε ασφαλώς να πιστώσουμε σε αυτά– και αφετέρου η αρνητική δημοσιότητα που εσφαλμένα κατά καιρούς τα περιβάλλει.

Ως γνωστόν, οι ιδιότητες που προϋποτίθενται για την αδειοδότηση ενός εμβολίου είναι η ανοσογονικότητα, η χαμηλή αντιδραστικότητα, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια. Όμως οι ιδιότητες αυτές αντιπροσωπεύουν μέρος μόνο και όχι το πλήρες εύρος της αξίας των εμβολίων. Οι διάφορες τυχαιοποιημένες μελέτες (iRCTs) περιορίζονται στο να αξιολογούν τη μείωση της νοσηρότητας από συγκεκριμένα παθογόνα και την άμεση προστασία του εμβολιασμένου, υποεκτιμώντας έτσι όσα έμμεσα οφέλη προκύπτουν από τα εμβόλια, αλλά και τη σημασία τους για τη δημόσια υγεία.²

Σύμφωνα με τα νέα κριτήρια αξιολόγησης των εμβολίων, πέραν της αποτελεσματικότητας και της ανοσογονικότητας, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και οφέλη όπως η εξάλειψη των επιπτώσεων από τις νόσους που προλαμβάνονται, η μείωση της θνησιμότητας σε ηλικίες κάτω των πέντε ετών και η αποφυγή των μη αιτιολογικώς διαγνωσμένων κλινικών συνδρόμων. Η δημιουργία δυναμικών μοντέλων ή ερευνητικών μελετών με ιχνηλάτη εμβόλιο γνωστής αποτελεσματικότητας (vaccine probe vaccine), όπως είναι π.χ. το συζευγμένο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο, θα συμβάλουν στην ανάδειξη του πλήρους εύρους της θετικής επίδρασης των εμβολίων στην κοινότητα.³

Η Ehreth Jennifer εκτιμά ότι κάθε χρόνο περίπου 6.000.000 θάνατοι προλαμβάνονται παγκοσμίως χάρη στους εμβολιασμούς. Επιπλέον, στις ΗΠΑ έχει παρατηρηθεί μείωση της τάξεως του 99% στη συχνότητα εμφάνισης εννέα λοιμωδών νοσημάτων, για τα οποία εδώ και δεκαετίες ισχύει σύσταση εμβολιασμού, και ταυτόχρονα μείωση τόσο της θνησιμότητας όσο και των δυσμενών επιπτώσεων από αυτά. Ιδιαίτερα σημαντική είναι επίσης η προστασία ειδικών ομάδων πληθυσμού, που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να προσβληθούν από λοιμώδεις νόσους, όπως π.χ. οι έγκυες (που κινδυνεύουν από την ερυθρά) ή άτομα με κακοήθειες και ευρισκόμενα σε ανοσοκαταστολή.⁴

Τα εμβόλια όμως δεν προστατεύουν μόνο τους εμβολιαζόμενους, καθώς ταυτόχρονα μειώνουν και τον κίνδυνο μετάδοσης της νόσου στα μη εμβολιασμένα μέλη της κοινότητας. Το φαινόμενο μείωσης της επίπτωσης μιας νόσου σε ποσοστό μεγαλύτερο από το ποσοστό του πληθυσμού που εμβολιάστηκε αποδίδεται στην έμμεση προστασία ή τη συλλογική ανοσία. Παραδείγματα έμμεσης προστασίας αποτελούν ο εμβολιασμός έναντι του Αιμόφιλου της Ινφλουέντζας (Hib) και ο εμβολιασμός έναντι της πολιομυελίτιδας με εμβόλιο που περιέχει ζώντες εξασθενημένους ιούς (τύπου Sabin), το οποίο επιτυγχάνει την ανοσοποίηση περισσότερων ατόμων από όσα εμβολιάζονται, μέσω της διασποράς των ιών του εμβολίου από τον εμβολιαζόμενο στο περιβάλλον. Επιπλέον, στοχευμένοι εμβολιασμοί ατόμων ή πληθυσμών μπορούν να αποτρέψουν τη νόσηση ευάλωτων ομάδων εντός της κοινότητας (π.χ. ο εμβολιασμός για τη γρίπη ή τον κοκκύτη ατόμων που ανήκουν στο περιβάλλον των ευπαθών νεογνών).

Ιδιαίτερη σημασία έχει επίσης το να γνωρίζουμε ότι τόσο η άμεση όσο και η έμμεση προστασία με την πραγματοποίηση εμβολιασμών έχει συμβάλει καθοριστικά στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης από την ηλικία των 50 ετών το 1900 σε ηλικίες άνω των 80 ετών σήμερα. Έρευνες αναφέρουν ότι ο εμβολιασμός των ηλικιωμένων με το εμβόλιο της γρίπης μείωσε κατά 20% τη νοσηρότητα από καρδιακά και εγκεφαλικά επεισόδια, και κατά 50% τη θνησιμότητα σε ολόκληρο το ηλικιακό φάσμα.

Πέραν όμως της πρόληψης, τα οφέλη από τα εμβόλια εκτείνονται και στο πεδίο της αντιμικροβιακής θεραπείας. Ως γνωστόν, το μεγαλύτερο πρόβλημα που αντιμετωπίζουμε σήμερα κατά την αντιμετώπιση των λοιμώξεων είναι η μικροβιακή αντοχή. Ως εκ τούτου, η μείωση των λοιμώξεων στην κοινότητα μέσω της πρόληψής τους διά των εμβολιασμών ελαττώνει τις ανάγκες χορήγησης αντιμικροβιακών φαρμάκων, μειώνοντας ταυτόχρονα την πιθανότητα ανάπτυξης ανθεκτικών μικροβιακών στελεχών. Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι η σύσταση που δόθηκε στις ΗΠΑ το 2000 για γενικό εμβολιασμό των βρεφών με το συζευγμένο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση κατά 57% της διεισδυτικής νόσου από στελέχη ανθεκτικά στην πενικιλίνη. Επιπλέον, θα πρέπει να γνωρίζουμε ότι η σύγχρονη επιστημονική έρευνα έχει στραφεί και στην ανάπτυξη εμβολίων για παθογόνα που έχουν γίνει ανθεκτικά στα αντιβιοτικά, όπως π.χ. ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος. Ενδέχεται λοιπόν η πρόοδος των σχετικών ερευνών να συμβάλει μελλοντικά στην αντιμετώπιση του προβλήματος της μικροβιακής αντοχής.

Μια άλλη –ανεκτίμητη– προσφορά των εμβολίων σχετίζεται με την πρόληψη διαφόρων μορφών καρκίνου. Ο εμβολιασμός για την πρόληψη της ηπατίτιδας Β οδήγησε στη μείωση των λοιμώξεων αλλά και των επιπλοκών της, όπως είναι η χρονιότητα, η κίρρωση και ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος. Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι τα εμβόλια για τους ιούς των ανθρώπινων θηλωμάτων (Human Papilloma-Virus) προλαμβάνουν τα οξυτενή κονδυλώματα αλλά και κακοήθειες του γεννητικού συστήματος γυναικών και ανδρών, καθώς και τον καρκίνο του στοματοφάρυγγα, ο οποίος τα τελευταία χρόνια εμφανίζει αξιοσημείωτη έξαρση. Η αξία της ενεργητικής ανοσοποίησης στο κεφάλαιο των κακοηθειών κρίνεται ανυπολόγιστη, κυρίως σε σχέση με την ανθρώπινη ζωή αλλά και ως προς τα εθνικά συστήματα υγείας.

Πέρα όμως από τις γνωστές πτυχές της ευεργετικής δράσης των εμβολίων, θα πρέπει να επισημάνουμε ότι υπάρχουν επιπλέον θέματα προς διερεύνηση, όπως οι μη ειδικές (Non Specific Effects, NSEs) ή οι ετερόλογες (heterologous effects ή off target effects) δράσεις τους.⁵

Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, εμβόλια που περιέχουν ζώντες μικροοργανισμούς (π.χ. το BCG, το εμβόλιο της πολιομυελίτιδας [με ζώντες ιούς], το εμβόλιο της ιλαράς κ.ά.) αυξάνουν σε βαθμό μεγαλύτερο του αναμενομένου –για το συγκεκριμένο παθογόνο– τη μείωση της συνολικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η ειδική αυτή ετερόλογη δράση προκαλείται μέσω της ανοσοτροποποίησης, με αποτέλεσμα το ανοσιακό σύστημα να ανταποκρίνεται σε ευρύτερο φάσμα λοιμώξεων. Ο Π.Ο.Υ. εκτιμά ότι το εν λόγω θέμα απαιτεί περαιτέρω μελέτη και τεκμηρίωση, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η πρόσθετη αυτή δράση των εμβολίων, που είναι πιθανό να επιφέρει σημαντικές αλλαγές στη στρατηγική των εμβολιασμών.⁶

Τέλος, η αξιολόγηση των εμβολίων από οικονομική σκοπιά αποτελεί ένα νέο πεδίο έρευνας, εντός του οποίου θα πρέπει να ληφθούν υπόψη όλες οι άλλες –πέραν της αποτελεσματικότητας– παράμετροι. Κατά την αποτίμηση του κέρδους που αποκομίζει μια χώρα από τους εμβολιασμούς, θα πρέπει να συνυπολογίζονται τα έμμεσα οφέλη που προκύπτουν στην υγεία τόσο των εμβολιασμένων όσο και των μη εμβολιασμένων πληθυσμών. Όπως αποδεικνύεται μέσα από οικονομικές μελέτες, η δαπάνη για την εφαρμογή προγραμμάτων εμβολιασμού που στοχεύουν στη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από τις λοιμώξεις αποτελεί άριστη μακροχρόνια επένδυση και μία από τις πλέον αποδοτικές οικονομικές παρεμβάσεις στον τομέα της δημόσιας υγείας. Τα εμβόλια συμβάλλουν έτσι καθοριστικά στην υγεία, την κοινωνική ευημερία και την εξάλειψη της φτώχειας τόσο σε ατομικό όσο και σε συλλογικό επίπεδο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα οφέλη από τους εμβολιασμούς είναι πολύπλευρα, δεδομένου ότι δεν σχετίζονται μόνο με τον έλεγχο των λοιμωδών νόσων και τη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας. Με τα εμβόλια αυξάνεται το προσδόκιμο επιβίωσης και βελτιώνεται η ποιότητα ζωής των ανθρώπων. Η ευεργετική τους δράση ασκείται άμεσα, με την προστασία των εμβολιαζομένων, αλλά και έμμεσα, αφού παράλληλα προστατεύονται και τα μη εμβολιασμένα μέλη της κοινότητας. Τα προγράμματα εμβολιασμού βρεφών, παιδιών, ενηλίκων, αλλά και ειδικών πληθυσμιακών ομάδων, τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες, μειώνουν τις ανισότητες ως προς την ιατρική φροντίδα και τη φτώχεια, και αυξάνουν τις ευκαιρίες για εκπαίδευση και ανάπτυξη. Τα εμβόλια αποτελούν εντέλει ένα δημόσιο αγαθό, το οποίο δικαιούνται να απολαμβάνουν οι κοινωνίες όλου του κόσμου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ

1. F. E. André, R. Booy, H. L. Bock, J. Clemens, S. K. Datta, T. J. John, B. W. Lee, S. Lolekha, H. Peltola, T. A. Ruff, M. Santosham & H. J. Schmitt, «Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide», *Bulletin of the World Health Organization* (2008), 86(2): 140-146.
2. M. Saadatian-Elahi, O. Horstick, R. F. Breiman, B. D. Gessner, D. J. Gubler, J. Louis, U. D. Parashar, R. Tapia, V. Picot, J.-A. Zinsou & C. B. Nelson, «Beyond efficacy: The full public health impact of vaccines», *Vaccine* (2016), 34(9): 1139-1147.
3. D. R. Feikin, J. A. G. Scott & B. D. Gessner, «Use of vaccines as probes to define disease burden», *Lancet* (2014), 383(9930): 1762-1770.
4. J. Ehreth, «The global value of vaccination», *Vaccine* (2003), 21: 596-600.
5. L.C.J. de Bree, V.A.C.M. Koeken, L.A.B. Joosten, P. Aaby, C. S. Benn, R. van Crevel & M. G. Netea, «Non specific effects of vaccines: Current evidence and potential implications», *Seminars in Immunology* (2018), 39: 35-43.
6. P. Aaby, H. Ravn & C. Benn, «The WHO Review of the Possible Nonspecific Effects of Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine», *The Pediatric Infectious Disease Journal* (2016), 35(11): 1247-1257.

2

Η ιστορία των εμβολίων και η φιλοσοφία που τα διέπει

Άννα Δάλλα

Κύρια σημεία

- ▶ Η ιστορία των εμβολίων συνυφαίνεται άμεσα με την ιστορία των λοιμωδών νοσημάτων.
- ▶ Στις αρχές του 18ου αιώνα, οι έλληνες γιατροί Πυλαρινός και Τιμόνης δοκιμάζουν και εντέλει επιβεβαιώνουν τη θεραπευτική αξία του ευλογιασμού, μέθοδο την οποία εφάρμοζαν, τουλάχιστον δύο αιώνες νωρίτερα, πρακτικοί γιατροί σε διάφορα μέρη του κόσμου.
- ▶ Στα τέλη του 18ου αιώνα, ο άγγλος γιατρός Έντουαρντ Τζέννερ συλλαμβάνει την ιδέα του δαμαλισμού, τον οποίο εφαρμόζει σε ευρεία κλίμακα, χωρίς όμως να τύχει αναγνώρισης από την επιστημονική κοινότητα. Το 1840, τα ευρήματα του Τζέννερ γίνονται εντέλει αποδεκτά, με αποτέλεσμα να καταργηθεί στην Αγγλία η μέθοδος του ευλογιασμού και αντ' αυτού να εφαρμοστεί ο εμβολιασμός κατά της ευλογιάς, που σταδιακά υιοθετούνταν σε χώρες όπως η Ρωσία και η Αμερική.
- ▶ Το 1885 ο Λουί Παστέρ δοκιμάζει σε άνθρωπο το εμβόλιο κατά της λύσσας. Τη δεκαετία του 1950 ανακαλύπτεται το εμβόλιο κατά της πολιομυελίτιδας και τη δεκαετία του 1960 το εμβόλιο κατά της ιλαράς. Το 1979 εξαλείφεται η ευλογιά. Το 1974, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας καθιερώνει το πρόγραμμα EPI, στοχεύοντας στον εμβολιασμό των παιδιών σε ολόκληρο τον κόσμο με τα εμβόλια ρουτίνας.
- ▶ Σήμερα κυκλοφορούν περί τα 70 ασφαλή εμβόλια, ενώ διεξάγονται ακατάπαυστα έρευνες για τη δημιουργία ακόμη πιο εξελιγμένων εμβολίων, βασισμένων στις πλέον προηγμένες τεχνολογίες.

Προκειμένου να παρακολουθήσει κανείς καλύτερα την εξέλιξη των εμβολίων και των εμβολιασμών, χρειάζεται να εντρυφήσει πρώτα στη μελέτη της ιστορίας των λοιμωδών νοσημάτων. Και τούτο διότι, ακριβώς αυτά τα νοσήματα είναι που επιχείρησαν να αντιμετωπίσουν με τη βοήθεια των εμβολίων –τόσο στην πρώιμη όσο και στην πιο εξελιγμένη τεχνολογικά εκδοχή τους– αρχικά οι πρακτικοί κι εν συνεχεία οι έχοντες την κατάλληλη επιστημονική κατάρτιση γιατροί.

Μία από τις πρώτες ιστορικά καταγεγραμμένες επιδημίες είναι αυτή που έπληξε την Αρχαία Αθήνα κατά τη διάρκεια του Πελοποννησιακού Πολέμου. Την περιγράφει ο Θουκυδίδης στις *Ιστορίες* του και σύμφωνα με τους ειδικούς ήταν επιδημία τυφοειδούς πυρετού. Η επόμενη μεγάλη επιδημία ταλαιπώρησε τη Ρωμαϊκή Αυτοκρατορία μεταξύ των ετών 165 και 180 μ.Χ., για να ακολουθήσει άλλη μία, περίπου έναν αιώνα αργότερα (250-271 μ.Χ.). Στα χρόνια του Βυζαντίου, και πιο συγκεκριμένα περί το 541 μ.Χ. επί αυτοκράτορα Ιουστινιανού, ενέσκηψε επιδημία βουβωνικής πανώλης, κατά τη διάρκεια της οποίας εκτιμάται ότι χάθηκε περίπου το 10% του πληθυσμού της Αυτοκρατορίας. Αιώνες αργότερα, μεταξύ των ετών 1346 και 1353, η Ευρώπη χτυπήθηκε από τον λεγόμενο «μαύρο θάνατο» ή «μαύρη πανώλη», την πιο θανατηφόρα καταγεγραμμένη πανδημία στην ιστορία της ανθρωπότητας, η οποία ξεκίνησε από την Ασία. Εξαιτίας της χάθηκαν τόσο πολλοί άνθρωποι, ώστε μετά το πέρας της προέκυψε τεράστια έλλειψη εργατικού δυναμικού στην Ευρώπη. Τούτο συνετέλεσε αφενός στο να αυξηθούν τα ημερομίσθια των εργατών, και αφετέρου να σημειωθούν σπουδαία επιστημονικά επιτεύγματα και αλματώδης πρόοδος της τεχνολογίας. Τον 16ο αιώνα έκαναν την εμφάνισή τους επιδημίες και στην αμερικανική ήπειρο, οι οποίες οφείλονταν σε λοιμώδη νοσήματα που ταξίδεψαν μαζί με τους Ευρωπαίους στον Νέο Κόσμο. Το 1817 εκδηλώθηκαν και εξαπλώθηκαν σε ολόκληρο τον πλανήτη επιδημίες χολέρας, ενώ τη διετία 1889-1890 ενέσκηψε η πρώτη επιδημία γρίπης, την οποία ακολούθησαν η ισπανική γρίπη το 1918-1920, η ασιατική γρίπη το 1957-1958 και η γρίπη H1N1 το 2009-2010. Τα τελευταία χρόνια ενέσκηψαν επίσης διάφορες επιδημίες οφειλόμενες σε ιούς, όπως ο HIV (το γνωστό σε όλους μας AIDS), που εμφανίστηκε το 1981, ο Έμπολα το 2014, ο Ζίκα το 2015 και φυσικά ο κορωνοϊός, που επέφερε την πανδημία της Covid-19 στα τέλη του 2019.

Θα μπορούσε κανείς να υποστηρίξει ότι η ιστορία των εμβολίων ξεκινά στις αρχές του 18ου αιώνα στην Κωνσταντινούπολη, με πρωταγωνιστές δύο Έλληνες που είχαν σπουδάσει ιατρική στο Πανεπιστήμιο της Πάδοβας: τον Ιάκωβο Πυλαρινό (1659-1718) από την Κεφαλονιά και τον Εμμανουήλ Τιμόνη (1669-1720) από τη Χίο. Την εποχή εκείνη εφαρμοζόταν η μέθοδος του ευλογιασμού (*inoculation*), που σύμφωνα με ιατρικά και ιστορικά δεδομένα ήταν ήδη γνωστή και ασκούνταν, τουλάχιστον δύο αιώνες νωρίτερα, σε διάφορες περιοχές της ανατολικής Μεσογείου και της Οθωμανικής Αυτοκρατορίας, αλλά και στην Κίνα, την Ινδία, την Αφρική και τη Μέση Ανατολή. Στην Κωνσταντινούπολη, όπου την υιοθέτησαν και την εξέλιξαν οι δύο Έλληνες επιστήμονες, η μέθοδος του ευλογιασμού πιστεύεται

ότι έφθασε από περιοχές της Θεσσαλίας και της Μακεδονίας, στις οποίες εφαρμοζόταν ήδη από τον 16ο αιώνα κατά τη διάρκεια των φθινοπωρινών μηνών, από γυναίκες οι οποίες ασκούσαν μεθόδους της πρακτικής ιατρικής. Οι πρώτοι όμως που την περιέγραψαν επιστημονικά, τη βελτίωσαν και την εφάρμοσαν ευρύτερα ήταν οι δύο έλληνες γιατροί.

Όλα ξεκίνησαν όταν ο Ιάκωβος Πυλαρινός δέχθηκε στην Κωνσταντινούπολη την επίσκεψη μιας γυναίκας αριστοκρατικής καταγωγής και μητέρας τεσσάρων αγοριών, η οποία ζήτησε τη γνώμη του σχετικά με τον ευλογιασμό και τον ρώτησε για το ενδεχόμενο εφαρμογής του στα παιδιά της. Προκειμένου να σχηματίσει ιδία άποψη, ο Πυλαρινός μελέτησε εμβριθώς την ήδη εφαρμοζόμενη πρακτική μέθοδο της ένθεσης υγρού από φλύκταινες ασθενών που έπασχαν από ευλογία στις παρειές, το μέτωπο και τις παλάμες υγιών παιδιών, ώστε αυτά να νοσήσουν ελαφρώς και έτσι να αποκτήσουν αντισώματα κατά της ευλογιάς. Όταν διαπίστωσε ιδίοις όμμασι ότι δεν επρόκειτο για αντιεπιστημονικές δοξασίες, ο Πυλαρινός υιοθέτησε και βελτίωσε περαιτέρω τη συγκεκριμένη μέθοδο, επιλέγοντας για τους σκαριφισμούς του τον δελτοειδή μυ, ώστε να αποφεύγει περιοχές του σώματος που περιλαμβάνουν τένοντες. Από τη στιγμή μάλιστα που κατέγραψε την επιτυχία της μεθόδου του ευλογιασμού, άρχισε πλέον να την εφαρμόζει ευρύτερα.

Το ίδιο χρονικό διάστημα, και πάλι στην Κωνσταντινούπολη, ο Εμμανουήλ Τιμόνης εμβολίασε τον εξάχρονο γιο της λαίδης Μαίρυν Μόνταγκιου (Mary Wortley Montagu, 1689-1762), ποιήτριας και συζύγου του πρέσβη της Αγγλίας στην Κωνσταντινούπολη. Δεδομένου ότι είχε χάσει τον αδερφό της από την ευλογία, νόσο από την οποία είχε προσβληθεί και η ίδια, η Μαίρυν Μόνταγκιου αποφάσισε να προστατέψει το παιδί της από παρόμοιο κίνδυνο. Μέσα από επιστολές της περιέγραφε μάλιστα τον ευλογιασμό σε οικεία της πρόσωπα στην Αγγλία, βοηθώντας έτσι στο να γίνει ευρύτερα γνωστός στη χώρα της. Παράλληλα, η μέθοδος των Τιμόνη και Πυλαρινού δημοσιεύεται στο λονδρέζικο περιοδικό *Philosophical Transactions* και η μελέτη του Τιμόνη ανακοινώνεται στη Βασιλική Εταιρεία του Λονδίνου. Όταν η λαίδη Μόνταγκιου επέστρεψε στην Αγγλία το 1721, εφάρμοσε τον ευλογιασμό και στην κόρη της, με αποτέλεσμα η μέθοδος να αποκτήσει ακόμα μεγαλύτερη δημοσιότητα. Αργότερα, ο ευλογιασμός διαδόθηκε στην Αμερική και τη Ρωσία, αλλά και στην Ολλανδία, την Ελβετία και τη Γαλλία.

Τη σκυτάλη στην εξέλιξη των εμβολίων παραλαμβάνει έκτοτε ο άγγλος γιατρός Έντουαρντ Τζέννερ (Edward Jenner), ο οποίος, μαζί με τους Πυλαρινό και Τιμόνη, θα λέγαμε ότι αποτελούν τους πατέρες της ανοσολογίας. Το 1788, έτος κατά το οποίο η επιδημία της ευλογιάς είχε ενσκήψει έντονα

στον τόπο διαμονής και εργασίας του Έντουαρντ Τζέννερ, το Μπέρκλεϋ της Μεγάλης Βρετανίας, ο άγγλος γιατρός είχε παρατηρήσει ότι όσοι συγχωριανοί του είχαν ήδη νοσήσει από δαμαλίτιδα (μια ήπια μορφή ευλογιάς που προσβάλλει τα βοοειδή) δεν προσβάλλονταν από την ευλογιά. Ο Τζέννερ παρουσίασε τις παρατηρήσεις του σε συγχρόνους του σημαντικούς επιστήμονες, οι οποίοι όμως δεν του έδωσαν την απαραίτητη σημασία. Εντούτοις, ο ίδιος έθεσε την αντιμετώπιση της ευλογιάς σκοπό της ζωής του, δεδομένου ότι την εποχή εκείνη από τη συγκεκριμένη νόσο χανόταν το 10% του πληθυσμού στην ύπαιθρο, ενώ στις πιο πυκνοκατοικημένες αστικές περιοχές, όπου οι μολύνσεις ήταν πιο «εύκολες», έχανε τη ζωή του το 20% των κατοίκων (πολλοί εκ των οποίων ήταν παιδιά). Ο Τζέννερ ήταν βέβαιος ότι οι μικροοργανισμοί που προκαλούσαν τη δαμαλίτιδα στο σώμα ενός υγιούς ατόμου θα βοηθούσαν στην αντιμετώπιση ενδεχόμενης μόλυνσής του από την ευλογιά. Χρειαζόταν ωστόσο να αποδείξει όσα είχε παρατηρήσει και τα οποία τον είχαν οδηγήσει στην παραπάνω πεποίθηση. Όταν λοιπόν τον Μάιο του 1796 τον επισκέφθηκε μια νεαρή αγρότισσα που είχε προσβληθεί από δαμαλίτιδα, πήρε υγρό από τις φυσαλίδες του χεριού της και το μετάγγισε στον οκτάχρονο γιο του κηπουρού του Τζέιμς Φιπς (James Phipps), κάνοντας δύο επιφανειακές τομές στον αριστερό του βραχίονα. Ο μικρός Τζέιμς προσβλήθηκε από πολύ ήπιας μορφής δαμαλίτιδα. Όταν έγινε εντελώς καλά, ο Τζέννερ τον εμβολίασε και πάλι, αλλά τούτη τη φορά με τον κανονικό ιό της ευλογιάς. Ο μικρός δεν προσβλήθηκε από την ασθένεια, και έτσι επαληθεύτηκε οριστικά η εγκυρότητα της θεωρίας του Τζέννερ, ο οποίος μάλιστα δεν δίστασε να επαναλάβει το πείραμά του και σε άλλα παιδιά, μεταξύ των οποίων και ο ηλικίας έντεκα μηνών γιος του. Μετά την επιτυχία του πειράματος, πολλοί ήταν εκείνοι που δέχθηκαν άφοβα να εμβολιαστούν από τον Τζέννερ κατά της ευλογιάς. Παρ' όλα αυτά, η βρετανική επιστημονική κοινότητα εξακολουθούσε να μην δίνει τη δέουσα σημασία και προσοχή στις εργασίες και τα συμπεράσματά του. Με το που δημοσιεύθηκε, η εργασία του Τζέννερ δέχθηκε κριτικές από τον Τύπο, αλλά κυρίως πολλές αντιδράσεις τόσο από πρακτικούς γιατρούς, οι οποίοι φρόντιζαν να προωθήσουν τις δικές τους «θεραπείες», όσο και από την επίσημη Εκκλησία, επειδή με τη μέθοδό του το ανθρώπινο σώμα μολυνόταν από ζωικά προϊόντα, πρακτική που την εποχή εκείνη καταδικαζόταν ως αντιχριστιανική. Ο Τζέννερ εντούτοις συνέχισε με επιμονή την επιστημονική του έρευνα και πρακτική. Ήταν μάλιστα εκείνος που εισήγαγε πρώτος τους όρους *virus* (ιός) και *vaccination* (εμβολιασμός). Σταδιακά, και καθώς το εμβόλιο άρχισε να διαδίδεται μέσω των εμβολιασμών που καθημερινά πραγματοποιούσε ο

Τζέννερ αφιλοκερδώς, τα αποτελέσματα των εργασιών του έγιναν δεκτά και από την επιστημονική κοινότητα. Έτσι, το 1840 καταργήθηκε στην Αγγλία η μέθοδος του ευλογιασμού και εφαρμόστηκε επίσημα ο εμβολιασμός κατά της ευλογιάς, με αποτέλεσμα στα μέσα του 19ου αιώνα η συγκεκριμένη νόσος να καταστεί πλέον μια πολύ σπάνια αιτία θανάτου. Παράλληλα θεσπίστηκε ειδικός νόμος (British Vaccination Act), με τον οποίο τα εμβόλια χορηγούνταν δωρεάν σε όλους. Το 1858 ακολούθησε νέος νόμος, με τον οποίο ο εμβολιασμός κατά της ευλογιάς γινόταν υποχρεωτικός για όλα τα παιδιά, ενώ προβλεπόταν πρόστιμο ή ακόμα και φυλάκιση για τους γονείς που δεν θα συνεργάζονταν προς τον σκοπό αυτό. Όπως ήταν αναμενόμενο, οι εν λόγω νόμοι προκάλεσαν έντονες αντιεμβολιαστικές διαμαρτυρίες, που δεν περιορίστηκαν στην Ευρώπη αλλά επεκτάθηκαν και στην Αμερική, ενώ έκτοτε επανεμφανίζονται κάθε φορά που ανακαλύπτεται κάποιο καινούργιο –σωτήριο– εμβόλιο.

Στα διακόσια χρόνια που ακολούθησαν τις εργασίες των Πυλαρινού, Τιμόνη και Τζέννερ, το εμβόλιο κατά της ευλογιάς γνώρισε αλλεπάλληλες βελτιώσεις, με αποτέλεσμα η ευλογιά να γίνει η πρώτη λοιμώδης νόσος την οποία η επιστημονική κοινότητα κατάφερε να εξαλείψει, εν έτει 1979. Χρειάστηκε ωστόσο να περάσουν περίπου 100 χρόνια από τα πειράματα του Τζέννερ, έως ότου ανακαλυφθεί το επόμενο εμβόλιο. Επρόκειτο για το εμβόλιο κατά της λύσσας, το οποίο μελέτησε και πρωτοδοκίμασε σε άνθρωπο το 1885 ο γάλλος βιολόγος Λουί Παστέρ (Louis Pasteur). Το συγκεκριμένο εμβόλιο αναπτύχθηκε από τον αδρανοποιημένο –με τη μέθοδο της ξηρανσης– ιό της λύσσας, που όμως προκαλούσε συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες στον λήπτη. Έκτοτε η μέθοδος της αδρανοποίησης εξελίχθηκε και έγινε πιο αποτελεσματική, εφαρμοζόμενη σε εμβόλια όπως αυτό κατά της πολιομυελίτιδας (που ανακάλυψε ο Γιόνας Σαλκ [Jonas Salk] το 1955), το εμβόλιο κατά της ιλαράς (που ανακάλυψε το 1963 ο αμερικανός Μωρίς Χίλλμαν [Maurice Hilleman], ο οποίος δημιούργησε πολλά ακόμη εμβόλια, κυρίως για παιδικές ασθένειες), τα καινούργια εμβόλια κατά της λύσσας, καθώς και τα εμβόλια της γρίπης, του τυφοειδούς πυρετού, της φυματίωσης κ.ά.

Έτσι λοιπόν φθάνουμε στα τέλη της δεκαετίας του '50, όπου στις πιο πολλές ανεπτυγμένες χώρες τα παιδιά εμβολιάζονταν πια κατά της πολιομυελίτιδας, της διφθερίτιδας, του τετάνου και του κοκκύτη (με το συνδυασμένο εμβόλιο DTP, που κατασκευάστηκε το 1948), ενίοτε δε και κατά της φυματίωσης. Τη δεκαετία του '60, οι θάνατοι παιδιών από μεταδοτικές ασθένειες έπαψαν πλέον να απασχολούν τον ανεπτυγμένο κόσμο, όχι όμως και τις αναπτυσσόμενες χώρες. Στην Αφρική, για παράδειγμα, το 1/3 των παιδιών

δεν έφθαναν καν σε ηλικία 5 ετών, καθότι έχαναν τη ζωή τους από τέτοιες μεταδοτικές ασθένειες, με κυριότερη εξ αυτών την ιλαρά.

Για την αντιμετώπιση λοιπόν της αυξημένης παιδικής θνησιμότητας, το 1974 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας καθιέρωσε το πρόγραμμα EPI (Expanded Program on Immunization), στοχεύοντας στον εμβολιασμό των παιδιών σε ολόκληρο τον κόσμο με τα εμβόλια ρουτίνας. Έτσι, τη δεκαετία του '80, τα ποσοστά εμβολιασμού των παιδιών στον αναπτυσσόμενο κόσμο πλησίαζαν εκείνα των παιδιών στις ανεπτυγμένες χώρες. Το 1988 ξεκίνησε η προσπάθεια εξάλειψης της πολιομυελίτιδας με τη βοήθεια εμβολίου που χορηγούνταν από το στόμα και το οποίο ανέπτυξε ο πολυνο-εβραϊκής καταγωγής αμερικανός επιστήμονας Άλμπερτ Μπρους Σέιμπιν (Albert Bruce Sabin). Ωστόσο, παρά τον σημαντικό περιορισμό της, η πλήρης εξάλειψη της πολιομυελίτιδας αποδείχθηκε πολύ πιο δύσκολη απ' ό,τι αναμενόταν, με αποτέλεσμα σήμερα η ασθένεια να εξακολουθεί να υφίσταται στη Νιγηρία, το Πακιστάν και το Αφγανιστάν, ενώ κατά καιρούς εξαπλώνεται περαιτέρω σε χώρες όπως το Τσαντ, η Σομαλία και πιο πρόσφατα η Συρία.

Τα τελευταία χρόνια έχουν ανακαλυφθεί, ελεγχθεί και χορηγηθεί πολλά ακόμη εμβόλια. Σήμερα κυκλοφορούν περί τα 70 ασφαλή εμβόλια, και οι έρευνες για καινούργια, πιο εξελιγμένα και βασισμένα στις πλέον προηγμένες τεχνολογίες εμβόλια συνεχίζονται αδιάκοπα. Πολλά εξ αυτών, μάλιστα, στοχεύουν σε μη μεταδοτικές ασθένειες, όπως είναι π.χ. ο καρκίνος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Greenwood, B., «The contribution of vaccination to global health: past, present and future», *Philosophical transactions of the Royal Society of London* (2014), 369(1645): 20130433, doi: 10.1098/rstb.2013.0433
- Καραμπερόπουλος, Δ., «Εμβολιασμός: Η Πρώτη Επιστημονική Εφαρμογή του από τους Έλληνες Ιατρούς Εμμ. Τιμόνη και Ιακ. Πυλαρινό (αρχές 18ου αι.)», *Περιοδικό Δελτίο Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών* (2006), 53(4): 347-351.
- Kyrkoudis, T., G. Tsoucalas, V. Thomaidis, I. Bakirtzis, E. Nalbandi, A. Polychronidis & A. Fiska, «Vaccination of the Ethnic Greeks (Rums) Against Smallpox in the Ottoman Empire: Emmanuel Timonis and Jacobus Pylarinos as Precursors of Edward Jenner», *Erciyes Medical Journal* (2021), 43(1): 100-106, διαθέσιμο στην ηλεκτρονική διεύθυνση: <https://bit.ly/3mUDIA5>
- Tulchinsky, T. H., «Maurice Hilleman: Creator of Vaccines That Changed the World», *Case Studies in Public Health* (2018): 443-470, doi: 10.1016/B978-0-12-804571-8.00003-2

ΧΡΗΣΙΜΟΙ ΣΥΝΔΕΣΜΟΙ

<https://www.historyofvaccines.org>

<https://www.livescience.com/worst-epidemics-and-pandemics-in-history.html>

<https://www.mphonline.org>

3

Τι είναι και πώς λειτουργούν τα εμβόλια;

Κωνσταντίνος Κεσανόπουλος, Ευγενία Λαμπροπούλου,
Αναστασία Μπαρμπούνη

Κύρια σημεία

- ▶ Τα εμβόλια είναι συγκεκριμένα αντιγόνα λοιμωδών παθογόνων παραγόντων, που διεγείρουν τους αμυντικούς μηχανισμούς του οργανισμού, με σκοπό την ανάπτυξη αντίστοιχων αντισωμάτων.
- ▶ Η καταλληλότητα ενός εμβολίου κρίνεται με βάση την ανοσογονικότητά του, την αποτελεσματικότητά του και τις ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλεί.
- ▶ Τα εμβόλια που χρησιμοποιούνται σήμερα για την επίτευξη ενεργητικής ανοσίας διακρίνονται ανάλογα με το είδος και τον αριθμό των μικροοργανισμών που περιέχουν, τον στόχο που πρόκειται να υπηρετήσουν και την οδό χορήγησής τους.

Ο εμβολιασμός είναι ένα από τα πιο επιτυχημένα εγχειρήματα στην ιστορία της παγκόσμιας υγείας, δεδομένου ότι κάθε χρόνο σώζονται εκατομμύρια ζωές από ασθένειες που μπορούν να προληφθούν με τη βοήθεια των εμβολίων. Περισσότερα από 116 εκατομμύρια άτομα –ή, διαφορετικά, το 86% του συνόλου των νεογέννητων βρεφών– εμβολιάζονται ετησίως, αριθμός που παραμένει σταθερός εδώ και μία δεκαετία. Περισσότερες από 20 απειλητικές για τη ζωή ασθένειες μπορούν πλέον να προληφθούν μέσω της ανοσοποίησης, ενώ καινούργια εμβόλια, για ασθένειες όπως ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, η χολέρα και η μηνιγγίτιδα, εισάγονται σε αρκετές χώρες του κόσμου. Επίσης, παρ' ότι κατά το παρελθόν ο εμβολιασμός αφορούσε κατά κύριο λόγο τα παιδιά, σήμερα ολοένα και περισσότερο προστατεύει την υγεία ανθρώπων κάθε ηλικίας. Οι δεσμεύσεις που τηρήθηκαν σχετικά με την έρευνα και την ανάπτυξη οδήγησαν στη δημιουργία καινούργιων εμβολίων για προστασία από ασθένειες όπως η ελονοσία και ο Έμπολα, ενώ πολλά ακόμη εμβόλια βρίσκονται υπό ανάπτυξη για την αντιμετώπιση αναδυόμενων ασθενειών, όπως συνέβη, για παράδειγμα, με την πανδημία Covid-19.¹

Τα εμβόλια είναι ειδικά αντιγόνα λοιμωδών παθογόνων παραγόντων, τα οποία διεγείρουν τους αμυντικούς μηχανισμούς του οργανισμού, με σκοπό την ανάπτυξη αντίστοιχων αντισωμάτων. Η ανοσία που επιτυγχάνεται με τη νόσηση ή την κρυψιμόλυνση ονομάζεται *φυσική ενεργητική ανοσία*, ενώ εκείνη που καθίσταται εφικτή μέσω της χορήγησης εμβολίων ονομάζεται *τεχνητή ενεργητική ανοσία*.

Ενεργός ανοσοποίηση ονομάζεται η χορήγηση ολόκληρου ή μέρους ενός μικροοργανισμού –ή ενός τροποποιημένου προϊόντος του–, διά της οποίας προκαλείται ανοσιακή απόκριση και κλινική προστασία που μιμείται αυτήν της φυσικής μόλυνσης, προκαλώντας μικρό –ή ακόμη και μηδενικό– κίνδυνο. Ορισμένα εμβόλια παρέχουν σχεδόν πλήρη και διά βίου προστασία έναντι ασθενειών, κάποια άλλα παρέχουν προστασία έναντι των πιο σοβαρών εκδηλώσεων ή/και των συνεπειών της λοίμωξης σε περίπτωση που εκτεθεί σε αυτήν άνθρωπος που έχει εμβολιαστεί, και τέλος μερικά ακόμη χορηγούνται περιοδικά, με σκοπό τη διατήρηση της προστασίας. Ένα εμβόλιο κρίνεται κατάλληλο για χορήγηση με βάση την ανοσογονικότητά του, την αποτελεσματικότητά του και τις –όσο το δυνατόν λιγότερες– ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλεί. Η ανοσογονικότητα αναφέρεται στην παραγωγή των ειδικών αντισωμάτων, τα οποία μετρώνται ύστερα από κάθε δόση αλλά και μετά την ολοκλήρωση του εμβολιαστικού σχήματος. Η ανοσιακή απόκριση στον εμβολιασμό εξαρτάται, μεταξύ άλλων, από τον τύπο και τη δόση του αντιγόνου, αλλά και από την ηλικία, τις πιθανές συνυπάρχουσες παθήσεις και το γενετικό υλικό του ατόμου.^{2,3}

Τα εμβόλια που χρησιμοποιούνται σήμερα για την επίτευξη ενεργητικής ανοσίας διακρίνονται ανάλογα με:

- το είδος και το πλήθος των περιεχόμενων μικροοργανισμών·
- τον στόχο που πρόκειται να υπηρετήσουν·
- την οδό χορήγησης.

Τα εμβόλια είναι δυνατόν να περιέχουν:

- Εξασθενημένους παθογόνους μικροοργανισμούς (OPV: πολιομυελίτιδας Sabin· MMR: ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας· VZV: ανεμευλογιάς· BCG: φυματίωσης· RVV: εμβόλιο ροταιϊού)
- Αδρανοποιημένους λοιμώδεις παράγοντες (IPV: αδρανοποιημένο εμβόλιο πολιομυελίτιδας· HAV: εμβόλιο ηπατίτιδας Α)

Σημείωση: Παρ' ότι ενδέχεται τα αδρανοποιημένα εμβόλια να μην προκαλούν το εύρος της ανοσιακής απόκρισης που παρέχεται από ζώντες εξασθενημένους

παράγοντες, εντούτοις η αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα των συγκεκριμένων εμβολίων κατά της διεισδυτικής λοίμωξης είναι υψηλή.

- Τροποποιημένα ατοξικά προϊόντα παθογόνων μικροοργανισμών (τοξοειδές διφθερίτιδας, τοξοειδές τετάνου)
- Τμήματα του λοιμώδους παράγοντα, ανεξάρτητα από την τεχνική παρασκευής τους (HBV: εμβόλιο ηπατίτιδας Β· εμβόλιο γρίπης)
- Πολυσακχαριδικά αντιγόνα (PPV: εμβόλιο πνευμονιόκοκκου· PCV: εμβόλιο πνευμονιόκοκκου· Hib: εμβόλιο αιμόφιλου της γρίπης)

Σημείωση: Τα πολυσακχαριδικά αντιγόνα (πολυσακχαριδικά εμβόλια) συμπεριφέρονται ως ασθενή αντιγόνα, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να δημιουργήσουν κυτταρική μνήμη, αδυναμία που οδήγησε στη δημιουργία των συζευγμένων ή συνδεδεμένων εμβολίων, στα οποία ο πολυσακχαρίτης συνδέεται με πρωτεΐνες-φορείς, όπως τα τοξοειδή της διφθερίτιδας και του τετάνου, της εξωτερικής μεμβράνης του μηνιγγιτιδόκοκκου (outer membrane protein, OMP) και η τεχνητή πρωτεΐνη CRM197.

Εκτός από τους ανοσοποιητικούς και τους συζευκτικούς παράγοντες, στα κύρια συστατικά των εμβολίων συγκαταλέγονται ορισμένες ουσίες που επιτελούν συγκεκριμένους σκοπούς. Τέτοια είναι τα συντηρητικά, οι σταθεροποιητές, πρόσθετα με ανοσοενισχυτική δράση, αντιμικροβιακοί παράγοντες και διαλύτες. Σε περίπτωση που το άτομο το οποίο λαμβάνει το εμβόλιο (ξενιστής) είναι ευαίσθητο σε κάποιο από αυτά τα συστατικά, τότε ενδέχεται να προκύψει αλλεργική αντίδραση.

Τα συντηρητικά περιέχονται στα φιαλίδια πολλαπλών δόσεων ως χαρακτηριστικό ασφαλείας για την πρόληψη της ανάπτυξης βακτηρίων ή μυκήτων. Οι σταθεροποιητές προστίθενται στα εμβόλια προκειμένου να διασφαλιστεί ότι η δραστικότητά τους δεν θα επηρεαστεί από δυσμενείς συνθήκες κατά τη διαδικασία παρασκευής (π.χ. κατάψυξη) ή κατά τη μεταφορά και αποθήκευσή τους. Αν και τα βήματα της διαδικασίας παρασκευής έχουν σχεδιαστεί με στόχο την απομάκρυνση μη απαραίτητων συστατικών (φορμαλδεΰδη, γλουταρaldeΰδη, αντιβιοτικά και συστατικά βακτηριακής ή κυτταρικής καλλιέργειας), ενδέχεται να παραμείνουν μικρές ποσότητες υπολειμμάτων από τα συστατικά αυτά στο τελικό προϊόν, τα οποία και αναφέρονται στην ετικέτα συσκευασίας. Αποστειρωμένο νερό για ενέσιμο διάλυμα, αλατούχο διάλυμα ή πιο πολύπλοκα υγρά εναιώρησης, όπως υγρό καλλιέργειας ιστών, χρησιμοποιούνται συνήθως ως υλικά ανασύστασης. Επομένως, για την ανασύσταση εμβολίων που παρέχονται σε

λυοφιλοποιημένη μορφή, είναι σημαντικό να χρησιμοποιούνται μόνο τα αραιωτικά που παρέχονται από τον παρασκευαστή κάθε εμβολίου. Τέλος, ορισμένα εμβόλια περιέχουν ίχνη αντιβιοτικών όπως η νεομυκίνη, η πολυμυξίνη Β ή η στρεπτομυκίνη, ενώ πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες και φθοροκινολόνες δεν εμπεριέχονται στα εμβόλια.

Τα άλατα αλουμινίου είναι τα πιο συνηθισμένα ανοσοενισχυτικά, και χρησιμοποιούνται στα εμβόλια για περισσότερο από 80 χρόνια. Παρά τη γνωστή κλινική επίδραση των ανοσοενισχυτικών, ο μηχανισμός δράσης τους για διέγερση μιας ανοσοαπόκρισης μέσω απελευθέρωσης κυτοκίνης αποδείχθηκε μόλις πρόσφατα. Εκτός από τη βελτίωση τόσο του μεγέθους όσο και του εύρους της ανοσοαπόκρισης στα αντιγόνα, τα ανοσοενισχυτικά διαθέτουν επίσης το πλεονέκτημα της «εξοικονόμησης αντιγόνου» (*antigen sparing*). Πιο συγκεκριμένα, μια μειωμένη δόση αντιγόνου μπορεί να διεγείρει μια ισοδύναμη ανοσοαπόκριση, επιτρέποντας έτσι τη διαθεσιμότητα περισσότερων δόσεων εμβολίου σε περιπτώσεις κατά τις οποίες εξαιρετικά μεγάλος αριθμός ατόμων απαιτεί ανοσοποίηση, ανάγκη που διαφορετικά θα οδηγούσε σε έλλειψη διαθεσιμότητας εμβολίων (π.χ. πανδημία γρίπης).^{2,3}

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΕΜΒΟΛΙΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΝ ΑΡΙΘΜΟ ΤΩΝ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ

Η διαρκής αύξηση του αριθμού των εμβολίων οδήγησε στην ενσωμάτωση διαφορετικών αντιγόνων με στόχο την ταχύτερη –με τον μικρότερο δυνατό αριθμό ενέσεων και τη μικρότερη οικονομική επιβάρυνση– ανοσοποίηση έναντι πολλών λοιμωδών παραγόντων. Βασική προϋπόθεση όμως αποτελεί η ανοσοπαρέμβαση σε βαθμό που να μην επηρεάζεται η ανοσογονικότητα και η αποτελεσματικότητα του εμβολίου.

Τα εμβόλια συνεπώς μπορούν να διακριθούν σε:

- *μονοδύναμα*, όταν παρασκευάζονται από έναν μόνο μικροοργανισμό, τμήμα του ή τροποποιημένο προϊόν του (π.χ. BCG, HBV)·
- *πολυδύναμα* (διδύναμα, τριδύναμα, τετραδύναμα κ.λπ.), όταν παρασκευάζονται από περισσότερα είδη μικροοργανισμών (MMR), τροποποιημένων προϊόντων τους (εμβόλιο διφθερίτιδας-τετάνου τύπου ενηλίκου Td) ή από περισσότερους τύπους ενός λοιμώδους παράγοντα (συζευγμένα εμβόλια πνευμονιόκοκκου με 13 ή ακόμα και με 23 ορότυπους). Σήμερα θεωρείται πιο σωστό να ονομάζονται πολυδύναμα εκείνα μόνο τα εμβόλια που