



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΕΜΒΟΛΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Χρόνος εμβολιασμού
πρόωρων και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών**

Βασιλική Κώτσιρα

Ειδικευόμενη Παιδιατρικής

Ηράκλειο, Φεβρουάριος 2021

Επιβλέποντες:

- 1. Χρυσούλα Περδικογιάννη**
Επίκουρος Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Πανεπιστημίου Κρήτης
- 2. Λένα Δημητρίου**
Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Εργαστηριακής Έρευνας, Πανεπιστήμιο Κρήτης
- 3. Δέσποινα Γκέντζη**
Επίκουρος Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

Πρόλογος - Ευχαριστίες

Τα νεογνά που γεννιούνται πρόωρα παρουσιάζουν αυξημένη ευπάθεια σε λοιμώξεις. Σημαντική πρόληψη παρέχει η ανοσοποίηση, που πρέπει να γίνεται με βάση το πρόγραμμα εμβολιασμού, που ακολουθείται στα τελειόμηνα. Κατά πόσο, όμως, ακολουθείται το ίδιο πρόγραμμα, ξεκινώντας και ακολουθώντας τον εμβολιασμό με βάση τη συνιστώμενη χρονολογική ηλικία;

Αναζητώντας την απάντηση στο ερώτημα αυτό, εδόθη το έναυσμα για τη μελέτη αυτή, η οποία με κατέκλυσε με στιγμές συγκίνησης και αγάπης. Δε θα είχε ξεκινήσει χωρίς την προτροπή του Διευθυντή της Παιδιατρικής κλινικής, ΠΑΓΝΗ κ. Γαλανάκη, που παρά τις δυσκολίες, είχε πίστη στην προσπάθειά μου. Δε θα είχε ολοκληρωθεί εύκολα, χωρίς τα μέλη της τριμελούς επιτροπής μου, τα οποία και ευχαριστώ εκ βάθους καρδιάς, για τη πολύτιμη βοήθειά τους και τα στοχευμένα σχόλιά τους. Ευχαριστίες παραθέτω στο Τμήμα Νεογνολογικής κλινικής-MENN, τη διευθύντρια κ Χατζηδάκη και το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό για τις ώρες κοντά τους, κατά τη συλλογή των δεδομένων μου, καθώς και στους συμφοιτητές μου, για τις ευχάριστες στιγμές που μοιραστήκαμε κατά τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος. Ζητώ συγγνώμη για την πιθανή ενόχληση και ένα τεράστιο ευχαριστώ στους γονείς, που συμμετείχαν στη μελέτη αυτή. Δεν μπορώ να ξεχάσω τους κύριους πρωταγωνιστές μου, τα πρόωρα νεογνά, αυτούς τους μικρούς μαχητές ή ζωνηρά νήπια, όπως αναφέρονταν κατά τη συνομιλία με τους γονείς, που χωρίς αυτά δε θα είχε ύπαρξη η εργασία αυτή. Αν και μακριά, ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην οικογένειά μου, που πάντα πιστεύει σε μένα και με στηρίζει. Τέλος, δε θα μπορούσα να παραλείψω τις αγαπημένες μου φίλες, που είναι πάντα δίπλα μου, ιδιαιτέρως την κ Κακατσάκη, με την οποία μοιραζόμαστε τις ίδιες ανησυχίες.

Εγκάρδια ευχαριστώ,

Τον πατέρα μου, το φύλακα άγγελό μου, σε κάθε μου βήμα.

Τη μητέρα μου, τη γυναίκα πρότυπο για μένα.

Το μικρό μου αδερφό, το αστέρι της καρδιάς μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | Σελίδα |
|--|-----------|
| Περίληψη..... | 1 |
| Abstract..... | 3 |
| Συντομογραφίες..... | 5 |
| 1. Εισαγωγή / Γενικό μέρος | |
| 1.1. Εμβολιασμός στα πρόωρα νεογνά..... | 7 |
| 1.2. Ανοσολογική απάντηση στα πρόωρα νεογνά..... | 8 |
| 1.2.1 Κυτταρική ανοσία | |
| 1.2.2 Χυμική ανοσία | |
| 1.2.3 Παραγωγή αντισωμάτων | |
| 1.3. Μετάβαση από το ενδομήτριο στο εξωμήτριο περιβάλλον..... | 10 |
| 1.4. Το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού στην Ελλάδα..... | 10 |
| 1.5. Δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία..... | 12 |
| 1.6. Σκοπός της μελέτης..... | 14 |
| 2. Μεθοδολογία / πληθυσμός και μέθοδοι | |
| 2.1. Σχεδιασμός της μελέτης και ζητήματα δεοντολογίας..... | 17 |
| 2.2. Πληθυσμός στόχος και δείγμα πληθυσμού..... | 17 |
| 2.3. Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού | 17 |
| 2.4. Διεξαγωγή της μελέτης και συλλογή των δεδομένων..... | 18 |
| 2.5. Στατιστική ανάλυση..... | 19 |
| 3. Αποτελέσματα | |
| 3.1. Γενικά χαρακτηριστικά νεογνών..... | 22 |
| 3.2. Αποτελέσματα ανάλυσης δεδομένων..... | |
| 3.2.1 Εμβόλιο Διφθερίτιδας-Τετάνου-Κοκκύτη-Πολιομυελίτιδας-Αιμόφιλου Ινφλουέντζας-Αδρανοποιημένο πολιομυελίτιδας-Ηπατίτιδας Β & μονοδύναμο Ηπατίτιδας Β..... | 22 |
| 3.2.2 Εμβόλιο Πνευμονιόκοκκου..... | 23 |
| 3.2.3 Εμβόλιο Μηνιγγιτιδόκοκκου C | 23 |
| 3.2.4 Εμβόλια Ιλαράς-Ερυθράς-Παρωτίτιδας & Ανεμευλογιάς..... | 23 |
| 3.2.5 Εμβόλιο Ροταϊού..... | 24 |
| 3.2.6 Εμβόλιο Γρίπης..... | 24 |
| 3.2.7 Εμβόλιο Ηπατίτιδας Α..... | 25 |
| 3.2.8 Εμβόλιο Μηνιγγιτιδόκοκκου Β | 25 |
| 3.2.9 Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι Αναπνευστικού Συγκυτιακού ιού (RSV)..... | 25 |
| 3.2.10 Βαθμολογία κατανομής χορήγησης εμβολίων εντός και εκτός χρονικών ορίων και συσχέτιση με χαρακτηριστικά των νεογνών..... | 25 |
| 4. Συζήτηση..... | 29 |
| 4.1. Περιορισμοί μελέτης..... | 33 |
| 4.2. Μέλλον / Προοπτικές..... | 34 |
| 4.3. Συμπεράσματα..... | 35 |
| 5. Βιβλιογραφία | 37 |
| 6. Πίνακες και Εικόνες | 42 |

Περίληψη

Τίτλος εργασίας: Χρόνος εμβολιασμού πρόωρων και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών

Της: Βασιλική Κώτσιρα

Επιβλέπουσα: Χρυσούλα Περδικογιάννη, Παιδίατρος, Επίκουρος Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης

Ημερομηνία: Φεβρουάριος 2021

Περίληψη

Εισαγωγή Η προωρότητα είναι παγκόσμιο φαινόμενο, με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών και σημαντική ευπάθεια στις λοιμώξεις. Σημαντικό μέτρο πρόληψης αποτελεί ο εμβολιασμός, με την εμβολιαστική κάλυψη να αυξάνεται, με την πάροδο των ετών. Ωστόσο, μείζονος σημασίας είναι ο χρόνος εμβολιασμού των πρόωρων, που πρέπει να πραγματοποιείται στη συνιστώμενη χρονολογική ηλικία, ακολουθώντας το πρόγραμμα εμβολιασμού των τελειόμηνων νεογνών. Η έναρξη χορήγησης των εμβολίων συστήνεται στην ηλικία των 6 εβδομάδων, χωρίς καθυστέρηση, με δεδομένα να αποδεικνύουν την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και την ανοσογονικότητα των εμβολίων στα πρόωρα και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά.

Μεθοδολογία/ Σκοπός Προς αξιολόγηση του χρόνου εμβολιασμού των πρόωρων και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών, συλλέχθηκαν στοιχεία από το βιβλίο καταγραφής των νεογνών, που νοσηλεύτηκαν στη Νεογνολογική κλινική-Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο, στο Ηράκλειο Κρήτης, τη χρονική περίοδο 2016 έως 2018. Μετά από τηλεφωνική επικοινωνία με τους γονείς και την αποστολή του εντύπου ενημέρωσης, η συγκατάθεσή τους ισοδυναμούσε με την αποστολή των ζητούμενων στοιχείων μέσω μέσων κοινωνικής δικτύωσης, mail ή fax. Τα στοιχεία που ζητήθηκαν αφορούσαν τα φύλλα καταγραφής των εμβολίων, με τον αριθμό των δόσεων και τις ημερομηνίες χορήγησής τους, από το Βιβλιάριο Υγείας των παιδιών. Από το βιβλίο καταγραφής των νεογνών συλλέχθηκαν και αξιολογήθηκαν τα δεδομένα: η ημερομηνία γέννησης, η διάρκεια νοσηλείας, η διάρκεια κύησης, το βάρος γέννησης, πιθανή νοσηρότητα και παρουσία αδερφών στην οικογένεια. Στα δεδομένα που

συλλέχθηκαν, έγινε σύγκριση και ανάλυση με τη χρήση του προγράμματος IBM SPSS 26.0 και ως αποδεκτό επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε $p < 0,05$.

Αποτελέσματα Συμμετείχαν 419 πρόωρα νεογνά, εκ των οποίων 310 με χαμηλό βάρος γέννησης. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον εμβολιασμό με βάση το φύλο, τη νοσηρότητα ή τις εβδομάδες κύησης. Οριακά μη σημαντική συσχέτιση εμβολιασμού εκτός χρονικών ορίων παρατηρήθηκε με το χαμηλό βάρος γέννησης ($p=0.054$). Σχεδόν το σύνολο τους (>99%) ήταν εμβολιασμένα μέχρι τους 12 μήνες και (>80%) στις 1^{ες} δόσεις των εμβολίων μέχρι τους 24 μήνες. Ορίζοντας ως χρονική καθυστέρηση του εμβολιασμού τη χορήγηση του εμβολίου, μεγαλύτερη των 7 ημερών, από τη συνιστώμενη ημερομηνία χορήγησης, αυξανόμενο ποσοστό καθυστέρησης καταγράφηκε για την 3^η και 4^η δόση DTaP-IPV-Hib-HepB, την 1^η δόση της VAR και σε όλες τις δόσεις του PCV13 και του Rota. Εκτιμήθηκε λοιπόν ότι το 58,5% των δόσεων έγιναν εκτός χρονικών ορίων ($p<0,05$).

Συμπεράσματα Πρόκειται για μονοκεντρική μελέτη, στην οποία τα νεογνά που συμμετείχαν παρουσιάζουν αυξημένη εμβολιαστική κάλυψη, αλλά με σημαντικό ποσοστό καθυστέρησης χορήγησης σχεδόν σε όλες τις δόσεις των εμβολίων. Κρίνεται αναγκαία η επαγρύπνηση και η συνεχής ενημέρωση για τα οφέλη του εμβολιασμού των πρόωρων και χαμηλού βάρους γέννησης εντός χρονικών ορίων, όπως ορίζονται από το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού και όπως ακολουθείται στα τελειόμηνα νεογνά.

Λέξεις κλειδιά:

Εμβολιασμός, ανοσοποίηση, πρόωρα νεογνά, χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά

Abstract

Title: Timing of immunization of premature and low birth weight neonates

By: Vasiliki Kotsira

Supervisor: Chrisoula Perdikogianni

Date: February 2021

Abstract

Introduction: Prematurity is a global phenomenon, with these newborns being at increased risk of complications and significant susceptibility to infections. Vaccination is an important preventive measure and over the years vaccination coverage increases. However, it is important that vaccination of preterm infants being performed on their chronological age, following the vaccination schedule at 6 weeks of age, without delay. Evidence demonstrates the safety, efficacy and immunogenicity of vaccines in preterm and low birth weight infants.

Methodology/ Aim: To evaluate the vaccination time of premature and low birth weight infants, data were collected from the Registry of the Neonatology Clinic – Neonatal Intensive Care Unit, in University General Hospital, in Heraklion city of Crete, for the period 2016-2018. After telephone communication with the parents the information form was sent and as consent was considered the reply via social media, mail or fax. The requested information, with the number of doses and dates of administration of the vaccines were extracted from the record sheets of the vaccines of the Child Health Booklet. The date of birth, the duration of the newborn's hospitalization, the gestational age, the birth weight, possible morbidity and the presence of siblings in the family were recorded from the newborn registration book. The collected data were compared and analyzed using the IBM SPSS 26.0 program and the acceptable significance level was set at $p < 0.05$.

Results: Four hundred, nineteen preterm infants participated; three hundred and ten of them had low birth weight. No difference was observed in vaccination based on sex, morbidity or weeks of gestation. Low birth weight correlated, although marginally, to the outdated vaccination ($p=0.054$). Almost all ($>99\%$) of the neonates were fully vaccinated up to 12 months of age and $>80\%$ for the first dose of vaccines up to 24 months. Defining as “delay in vaccination” any later than 7 days of the recommended

date of administration, delay was recorded for the 3rd and 4th doses of DTaP-IPV-Hib-HepB, the 1st dose of VAR and all doses of PCV13 and Rota. It was therefore estimated that a significantly higher percentage (58,5%) of the doses were made beyond recommended time points ($p < 0.05$).

Conclusions: This is a single-center study of vaccination coverage of preterm and/or low birth weight neonates. All had sufficient vaccination coverage, but with significant delay for almost all doses of vaccines. It is necessary to be vigilant and constantly informed about the benefits of vaccination of preterm and low birth weight neonates within time limits, as defined by the National Vaccination Program, exactly as followed in full-term infants.

Key words:

vaccinations, immunization, preterm neonates, low birth weight neonates

Συντομογραφίες

| | |
|-----------------------|---|
| ACIP | Advisory Committee on Immunization Practices |
| BCG | Εμβόλιο Bacillus Calmette-Guerin |
| CDC | Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Λοιμώξεων |
| Anti-HBs | Αντισώματα έναντι του αντιγόνου επιφανείας Ηπατίτιδας Β |
| DTaP | Εμβόλιο Διφθερίτιδας-Τετάνου-ακυτταρικό του Κοκκύτη |
| DTaP-IPV- Hib-HepB | Εμβόλιο συζευγμένο Διφθερίτιδας-Τετάνου-ακυτταρικό του Κοκκύτη-Αιμόφιλου της ινφλουέντζας-αδρανοποιημένο της πολιομυελίτιδας-Ηπατίτιδας Β |
| HbsAg | Αντιγόνο επιφανείας Ηπατίτιδας Β |
| HBIG | Ανοσοσφαιρίνη ειδική για την Ηπατίτιδα Β |
| HepA | Εμβόλιο Ηπατίτιδας Α |
| HepB | Εμβόλιο Ηπατίτιδας Β |
| IgA/ IgG | Ανοσοσφαιρίνη Α/ Ανοσοσφαιρίνη G |
| IL-6/1β/10 | Ιντερλευκίνη-6/1β/10 |
| IFN-a | Ιντερφερόνη α |
| 4CMenB | Εμβόλιο πολυδύναμο Μηνιγγιτιδόκοκκου ορότυπου Β |
| MCC | Εμβόλιο συζευγμένο Μηνιγγιτιδόκοκκου ορότυπου C |
| MCV4 | Εμβόλιο τετραδύναμο συζευγμένο Μηνιγγιτιδόκοκκου οροτύπων A, C, W135, Y |
| MMR | Εμβόλιο Ιλαράς-Ερυθράς-Παρωτίτιδας |
| MMRV | Εμβόλιο συζευγμένο Ιλαράς-Ερυθράς-Παρωτίτιδας-Ανεμευλογιάς |
| PSSV23 | Εμβόλιο 23δύναμο Πολυσακχαριδικό του Πνευμονιόκοκκου |
| RSV | Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού |
| TGF-β | Αυξητικός παράγοντας β |
| Var | Εμβόλιο Ανεμευλογιάς |
| RV(Rota) | Πόσιμο εμβόλιο Ρότα-ιού |
| ΕΠΕ | Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού |
| 95% ΔΕ | 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (Confidence interval) |
| MENN | Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών |
| ΠΑΓΝΗ | Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου |
| TM | Τελειόμηνο νεογνό |
| XB | Χαμηλό βάρος |
| XBΓ | Χαμηλό βάρος γέννησης |

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παγκοσμίως 1 στα 10 νεογνά γεννιούνται πρόωρα, όπως αυτό ορίζεται με διάρκεια κύησης μικρότερη των 37 εβδομάδων (1). Σημαντικό ποσοστό των πρόωρων νεογνών γεννιέται με χαμηλό βάρος γέννησης, με βάρος μικρότερο των 2.500 γραμμαρίων.

Τα πρόωρα νεογνά, ανάλογα με τη διάρκεια της κύησης ταξινομούνται σε:

- εξαιρετικά πρόωρα, με διάρκεια κύησης μικρότερη των 28 εβδομάδων
- πολύ πρόωρα στις 28-32 εβδομάδες
- όψιμα πρόωρα στις 32-37 εβδομάδες (2)

Με βάση το βάρος γέννησης τα νεογνά διακρίνονται σε:

- χαμηλού βάρους γέννησης (1500-2499γρ)
- πολύ χαμηλού βάρους (1000-1499γρ)
- εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης (<1000γρ)

1.1 Εμβολιασμός στα πρόωρα νεογνά

Οι επιπλοκές της προωρότητας αυξάνονται όσο μειώνεται η διάρκεια κύησης με αυξημένη ευπάθεια στις λοιμώξεις. Η ευπάθεια στις λοιμώξεις οφείλεται κυρίως στην ανεπαρκή ανοσιακή απάντηση του νεογνού αλλά και στη μειωμένη διαπλακουντιακή μεταφορά αντισωμάτων. Ωστόσο, υπάρχουν λοιμώξεις που δύνανται να προληφθούν με τον εμβολιασμό, όπως είναι η διεισδυτική πνευμονικοκοκκική νόσος και ο κοκκύτης (3), που στα πρόωρα νεογνά παρουσιάζουν περισσότερες επιπλοκές (4). Η επίπτωση του κοκκύτη είναι αυξημένη σε ηλικία μικρότερη των 2 μηνών, ιδίως για τα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά (5) και του πνευμονιόκοκκου σε ηλικία μικρότερη των 6 μηνών. Ο εμβολιασμός είναι σημαντικό μέτρο πρόληψης και δεν αρκεί απλώς να πραγματοποιηθεί, αλλά σημαντικό είναι το χρονικό περιθώριο έναρξης και χορήγησης των δόσεων, που συστήνονται, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης. Αποδεικνύεται ότι ακόμα και τα πολύ πρόωρα νεογνά (< 31 εβδομάδων), με πιθανά μειωμένη απάντηση στα αντιγόνα των εμβολίων, σε σχέση με τα τελειόμηνα (TM) νεογνά, είναι ικανά να παράγουν αντισώματα σε προστατευτικούς τίτλους (6) και να επάγουν ανοσιακή μνήμη (7). Τα πρόωρα νεογνά παρουσιάζουν ανοσολογική απόκριση σχεδόν στο επίπεδο των TM νεογνών, με μικρές διαφορές, ανάλογα το εκάστοτε εμβόλιο (6). Το Κέντρο Ελέγχου Λοιμώξεων (CDC) και το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού (ΕΠΕ) συστήνει ο εμβολιασμός στα πρόωρα να πραγματοποιείται με βάση τη χρονολογική τους ηλικία, όπως στα TM νεογνά, ανεξάρτητα από τη διάρκεια κύησης ή το βάρος γέννησης (8). Η εξαίρεση αφορά στο εμβόλιο της ηπατίτιδας Β, ανάλογα με τη φορία ή όχι της μητέρας, που χορηγείται από

τη γέννηση και του εμβολίου BCG (9). Τα αντισώματα που παράγονται έναντι των αντιγόνων των εμβολίων είναι συχνά βραχύβια, με αποτέλεσμα στα πρόωρα να απαιτούνται επιπρόσθετες αναμνηστικές δόσεις, μετά την ηλικία των 12 μηνών (5). Αν και είναι δύσκολο να υπολογιστεί ο κίνδυνος παρενεργειών στα πρόωρα νεογνά, φαίνεται ότι δεν αυξάνεται περισσότερο από τα ΤΜ (4) και λόγω επιπλοκών της ίδιας της προωρότητας, κρίνεται σκόπιμο το νεογνό που εμβολιάζεται να είναι αιμοδυναμικά σταθερό (4,9). Νεογνά που παρουσίασαν επιπλοκές όπως άπνοια και βραδυκαρδία, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να ξανά εμφανίσουν τις πρώτες 48-72 ώρες μετά τον εμβολιασμό, γεγονός που παρατηρήθηκε κυρίως με το ολοκυτταρικό του κοκκύτη, που έχει αντικατασταθεί από το ακυτταρικό του κοκκύτη (6). Συνεπώς συστήνεται η ποσότητα των εμβολίων να χορηγείται ολόκληρη και να μη χωρίζεται σε δόσεις (6,9).

1.2 Ανοσολογική απάντηση στα πρόωρα νεογνά

1.2.1 Κυτταρική ανοσία

Η κυτταρική απάντηση του νεογνού είναι ικανοποιητική, αν και συγκριτικά με τους ενήλικες παρουσιάζει μειωμένη ικανότητα πολλαπλασιασμού, παραγωγής κυτταροκινών (IL-6, IL-1β, IFN-α), κυτταροτοξικότητας και βοήθειας από τα Β-κύτταρα. Το νεογνό παρουσιάζει μειωμένη οψωνική δραστηριότητα, λόγω μειωμένων οψονινών (IgG, C3-C4 παράγοντες του συμπληρώματος), ενώ μειωμένο αριθμό παρουσιάζουν τα μονοπύρηνα φαγοκύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα (10,11). Η φυσική ανοσία επικεντρώνονται στην άμυνα έναντι των εξωκυττάρων παθογόνων, κύρια απειλή μετά την επαφή με το εξωμήτριο περιβάλλον. Αυτές οι ανοσιακές απαντήσεις είναι μειωμένες στα πρόωρα νεογνά, αν και φαίνεται αυξημένη παραγωγή της IL-10 και του TGF-β, στα πρόωρα νεογνά, χωρίς να συμμετέχουν, ωστόσο, στην ανοσιακή απάντηση στα εμβόλια (12).

1.2.2 Χυμική ανοσία

Το ανοσοποιητικό σύστημα λειτουργεί από την 8^η εβδομάδα της εμβρυϊκής ζωής (5), με τα άωρα Β-λεμφοκύτταρα να ανευρίσκονται στο ήπαρ και τα άωρα Τ-λεμφοκύτταρα στο θύμο αδέν. Ωστόσο το νεογνό πρέπει να δεχτεί ισχυρά αντιγονικά ερεθίσματα ώστε να ωριμάσουν τα Β-κύτταρα σε πλασματοκύτταρα, που θα εκκρίνουν ανοσοσφαιρίνες και τα Τ-κύτταρα σε δραστικά κύτταρα, που θα εκκρίνουν κυτταροκίνες, κάτι που συμβαίνει μετά τη γέννηση. Η ωρίμανση της έμφυτης ανοσίας και του μηχανισμού της αντισωματικής απάντησης γίνεται σταδιακά ως τα 2 έτη της ζωής. Στην ηλικία των 2 μηνών, που ξεκινά ο εμβολιασμός, τα πρόωρα νεογνά

παρουσιάζουν χαμηλότερο αριθμό λεμφοκυττάρων, T- & B-λεμφοκυττάρων και T-βοηθητικών κυττάρων και ποσοστό CD4/CD8, συγκριτικά με τα τελειόμηνα νεογνά. Στην ηλικία των 7 μηνών, με την ολοκλήρωση του πρωταρχικού σχήματος εμβολιασμού, παραμένουν τα ίδια ευρήματα, εκτός από τον αριθμό των B-κυττάρων, που είναι συγκρίσιμος, με τα TM νεογνά. Επιπλέον, καθώς η διαφοροποίηση του υποδοχέα των B-κυττάρων δεν έχει ολοκληρωθεί πριν το 3^ο τρίμηνο, ο αριθμός των αντιγόνων, που δύναται να αναγνωρίσουν τα B-κύτταρα είναι μειωμένος, κάτι που υπερνικάται με την έκθεση στα αντιγόνα των εμβολίων. Συνεπώς, για ένα πρόωρο νεογνό, η πρόωμη έκθεση σε αντιγόνα, πιθανώς έχει καλύτερη ανοσολογική απόκριση (5,12).

1.2.3 Παραγωγή αντισωμάτων

Στη γέννηση, αν και το πρόωρο νεογνό παρουσιάζει μειωμένη παραγωγή αντισωμάτων, ανιχνεύονται IgG αντισώματα, που έχουν διέλθει από τη μητέρα, στο έμβρυο κατά τη διάρκεια της κύησης. Πρόκειται για ενεργητική μεταφορά μητρικής IgG, μέσω ειδικών υποδοχέων για το Fc (fragment crystallizable) τμήμα της ανοσοσφαιρίνης και είναι η μόνη που μπορεί να διέλθει τον πλακούντα, ενώ υποδιπλασιάζεται ως τις 30 ημέρες ζωής του νεογνού, λόγω καταβολισμού των υποτάξεών της. Ωστόσο, για τα πρόωρα νεογνά, η προστασία αυτή είναι μειωμένη ή απύσχα, αν αναλογιστούμε ότι η ενεργητική μεταφορά των μητρικών αντισωμάτων, δια μέσου του πλακούντα, ξεκινά την 17^η εβδομάδα και φτάνει στα μέγιστα επίπεδα μετά την 32^η εβδομάδα της κύησης (13). Τα αντισώματα, εφόσον η μητέρα έχει εμβολιαστεί, δύναται να παρέχουν προστασία ως την ηλικία των 6 μηνών, ενώ έκτοτε φθίνουν και παράλληλα το νεογνό με αργό ρυθμό συνθέτει τη δική του IgG, φτάνοντας στα επίπεδα του ενήλικα στην ηλικία των 10 ετών (14). Η παρουσία μειωμένων μητρικών αντισωμάτων, πιθανά παρέχει πλεονέκτημα στην απάντηση στα εμβόλια, με μειωμένη δέσμευση αντιγονικού επίτοπου – αντισωμάτων (5).

Η παραγωγή ειδικών αντισωμάτων έναντι των εμβολίων δε διαφέρει σημαντικά από αυτή των τελειόμηνων, γι' αυτό και οι εμβολιασμοί αρχίζουν με βάση τη χρονολογική και όχι τη διορθωμένη ηλικία. Το νεογνό αποκτά από τη μητέρα του αντισώματα, που αφορούν τους ιούς της πολιομυελίτιδας, παρωτίτιδας, ιλαράς, ερυθράς και ανεμευλογιάς και ορισμένων μικροβίων όπως του κοκκύτη, διφθερίτιδας και τετάνου. Τα αντικαταστά αντισώματα είναι μακρόβια και προστατεύουν το νεογνό κατά τους πρώτους μήνες ζωής, ενώ έναντι των μικροβίων είναι βραχύβια και προστατεύουν για λίγες εβδομάδες. Έτσι, αντισώματα έναντι κοινών παθογόνων όπως αιμόφιλος,

πνευμονιόκοκκος βρίσκονται σε χαμηλούς τίτλους, ελλείπουν τελείως ή ανήκουν στην τάξη IgM ανοσοσφαιρινών ή στις υποτάξεις IgG2 & IgG4 (15), που διέρχονται σε μικρές ποσότητες τον πλακούντα, οπότε το νεογνό παρουσιάζει ευπάθεια στους συγκεκριμένους παθογόνους μικροοργανισμούς.

1.3 Μετάβαση από το ενδομήτριο στο εξωμήτριο περιβάλλον

Το ενδομήτριο περιβάλλον δεν θεωρείται απαλλαγμένο από ξένα αντιγόνα, εντούτοις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης υπάρχει ανοσιακή ανοχή στα μητρικά και τα εαυτό αντιγόνα (13) και ταυτόχρονα το έμβρυο προετοιμάζεται για το εξωμήτριο περιβάλλον. Κατά τη γέννησή τους, τα νεογνά παρουσιάζουν ανώριμο ανοσοποιητικό ποιοτικά, όσο και ποσοτικά, με το πρόωρο νεογνό να παρουσιάζει αυξημένη ευπάθεια σε λοιμώξεις (16), ιδίως από κοκκύτη και πνευμονιόκοκκο. Η προστασία τους πρώτους μήνες ζωής παρέχεται από το μητρικό θηλασμό και τα μητρικά αντισώματα, με την προϋπόθεση, ότι είναι σε τίτλους ικανοποιητικούς, για να προστατεύσουν το νεογνό. Το μητρικό γάλα συνεισφέρει στη χυμική ανοσία, με την παρουσία αυξημένης IgA στο πύαρ, στην τοπική ανοσία στους βλεννογόνους και στον αποικισμό του εντερικού βλεννογόνου, με συμβιωτικά βακτήρια (17). Η ACIP συστήνει τον εμβολιασμό των εγκύων έναντι του κοκκύτη, σε κάθε εγκυμοσύνη, στις 28-32 εβδομάδες, της κύησης, καθώς φαίνεται ότι η ανοσία, φυσική ή επίκτητη, φθίνει με την αύξηση της ηλικίας (18) και έναντι της γρίπης, σε όλη τη διάρκεια της κύησης, καθώς τα βρέφη, μικρότερα των 6 μηνών δεν μπορούν να εμβολιαστούν και εμφανίζουν αυξημένη νοσηρότητα σε ηλικία μικρότερη του ενός έτους (19). Οι ανωτέρω εμβολιασμοί συστήνονται σε όλα τα άτομα του στενού περιβάλλοντος του νεογνού (20), ξεκινώντας από την εγκυμονούσα ή ανεμβολίαστη λεχωίδα, πριν την έξοδο από το μαιευτήριο (21), με στόχο την προστασία του νεογνού μέσω της τακτικής «κουκούλι», με σκοπό τη μείωση της νοσηρότητας του οικείου περιβάλλοντος. Στα νοσηλευόμενα νεογνά, η παρατεταμένη νοσηλεία, η χρήση αντιβιοτικών και κορτικοστεροειδών αλλά και η διαταραχή του προστατευτικού φραγμού του δέρματος, καθώς και η καισαρική τομή, με μειωμένο αποικισμό του γαστρεντερικού συστήματος και του ρινοφάρυγγα, συμβάλουν στον κίνδυνο λοιμώξεων και τη μειωμένη ανοσιακή απάντηση (12).

1.4 Το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού στην Ελλάδα (σχήμα)

Σύμφωνα με το εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού της χώρας μας, ο εμβολιασμός ξεκινά στην χρονολογική ηλικία των 6 εβδομάδων, με εξαίρεση τα εμβόλια BCG και έναντι ηπατίτιδας B, που μπορούν να χορηγηθούν στη γέννηση. Στη χώρα μας ο εμβολιασμός

είναι προαιρετικός και τα εμβόλια διατίθενται χωρίς επιβάρυνση των γονέων, εκτός από το εμβόλιο έναντι του μηνιγγιτιδόκοκκου B, που χορηγείται χωρίς κόστος σε παιδιά με παράγοντες κινδύνου.

Σε νεογνό μητέρας θετικής για αυστραλιανό αντιγόνο, το εμβόλιο της ηπατίτιδας B χορηγείται παράλληλα με γ-σφαιρίνη (HBIG), ιδανικά εντός 12 ωρών, από τη γέννηση. Σε νεογνό μητέρας με άγνωστο ιολογικό προφίλ χορηγείται η 1^η δόση του εμβολίου εντός 12 ωρών και αν στον έλεγχο είναι θετική για το αυστραλιανό αντιγόνο είναι απαραίτητη η χορήγηση γ-σφαιρίνης, εντός 7 ημερών. Στην περίπτωση πρόωρου νεογνού, με βάρος γέννησης μικρότερο των 2kg, η πρώτη δόση δεν υπολογίζεται και χορηγείται το σχήμα των 3 δόσεων (συνολικά 4 δόσεις) (19). Σε νεογνά μητέρων, που είναι φορείς, μετά τη συμπλήρωση του σχήματος των 3 δόσεων, διενεργείται έλεγχος των anti-Hbs και HbsAg στην ηλικία 9-12 μηνών (19). Σε παιδιά θετικών μητέρων, αν τα αντισώματα είναι σε επίπεδα χαμηλότερα των 10 mUI/ml, επαναλαμβάνεται μία δόση του εμβολίου και γίνεται επανέλεγχος των anti-HBs (22).

Η πρόληψη της φυματίωσης συστήνεται με τον εμβολιασμό στη γέννηση (σε νεογνά με διάρκεια κύησης > 34 εβδομάδων) έως την ηλικία των 5 ετών, σε βρέφη ή παιδιά, που ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου, όπως αυτές ορίζονται στο ΕΠΕ. Στη χορήγηση του BCG, η ανοσιακή απάντηση πραγματοποιείται μέσω της ιντερφερόνης-γ, απάντηση ώριμη σε επίπεδα ενήλικα και ανεξάρτητης της παρουσίας μητρικών αντισωμάτων καθώς και της T & B κυτταρικής απάντησης (5, 7).

Το εμβόλιο διφθερίτιδας-τετάνου-ακυτταρικό κοκκύτη (DTaP) μπορεί να χορηγηθεί από την ηλικία των 6 εβδομάδων, με σχήμα 2-4-6 μηνών και αναμνηστική δόση στην ηλικία 15-18 μηνών. Συνήθως χορηγείται ως πολυδύναμο εμβόλιο, συζευγμένο με Αιμόφιλο (Hib), αδρανοποιημένο της Πολιομυελίτιδας (IPV) και Ηπατίτιδα B (HepB), που δύναται να χορηγηθούν από την ηλικία των 6 εβδομάδων.

Το εμβόλιο έναντι του πνευμονιόκοκκου, που κυκλοφορεί στην Ελλάδα, είναι συζευγμένο- 13δύναμο και περιλαμβάνει και τους ορότυπους 3, 6 A και 19 A, σημαντικοί για την επιδημιολογία των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων στη χώρα μας. Μπορεί να χορηγηθεί από την ηλικία των 6 εβδομάδων, με τα πρόωρα να ακολουθούν το σχήμα 3+1 δόσεων, στους 2-4-6 μήνες ζωής και επαναληπτική δόση στην ηλικία των 12 μηνών. Αυτή η αναμνηστική δόση στην ηλικία των 12 μηνών φαίνεται ότι προσφέρει συγκρίσιμο τίτλο αντισωμάτων με τα τελειόμηνα, για όλους τους ορότυπους (23,24).

Το εμβόλιο μηνιγγιτιδόκοκκου, συζευγμένο μονοδύναμο οροομάδας C χορηγείται με μία δόση στην ηλικία των 12 μηνών (25).

Πρωταρχικής σημασίας για την προστασία του βρέφους, από την ιλαρά, παίζουν τα μητρικά αντισώματα, που είναι μειωμένα στα πρόωρα νεογνά (26). Το εμβόλιο ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας συστήνεται από την ηλικία των 12 μηνών, με δύο δόσεις τόσο για τα πρόωρα όσο και ΤΜ νεογνά. Η 1^η δόση χορηγείται στην ηλικία των 12 μηνών και η δεύτερη σε ηλικία 24-48 μηνών ή νωρίτερα, αρκεί να έχει περάσει διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων. Σε καταστάσεις επιδημίας ή περιπτώσεις ταξιδιού σε ενδημική χώρα, μπορεί να χορηγηθεί στην ηλικία των 6 μηνών, όμως θα πρέπει οι δύο δόσεις να επαναληφθούν μετά τους 12 μήνες, λόγω μειωμένης ανοσογονικότητας σε ηλικία <9 μηνών (5,26). Το εμβόλιο της ανεμευλογιάς, εφόσον το βρέφος δεν έχει νοσήσει, συστήνεται στην ηλικία των 12 μηνών, με τη 2^η δόση να χορηγείται στην ηλικία των 24-48 μηνών ή έστω 3 μήνες από την 1^η δόση. Μπορεί να χορηγηθεί ως τετραδύναμο με το εμβόλιο ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας (MMRV) με την 1^η δόση στους 12-15 μήνες και 2^η στους 24-48 μήνες.

Το εμβόλιο της ηπατίτιδας Α, με μικρότερη ηλικία χορήγησης τους 12 μήνες, συστήνεται στα 2-4 έτη, σε 2 δόσεις με ελάχιστο μεσοδιάστημα 6 μηνών.

Σημαντική νοσηρότητα μπορεί να προκαλέσει η λοίμωξη από ροταϊό, σε νεογνά μικρότερα των 12 μηνών, με αφυδάτωση και νεκρωτική εντεροκολίτιδα (27). Προστασία παρέχεται με το πόσιμο εμβόλιο του ρότα ιού, που δύναται να χορηγηθεί από τις 6 εβδομάδες και με ολοκλήρωση του σχήματος στους 6 μήνες ζωής. Στην Ελλάδα διατίθενται το μονοδύναμο (RV1), που συστήνεται στους 2 και 4 μήνες και το πενταδύναμο (RV5), που χορηγείται στους 2-4-6 μήνες ζωής. Προτιμάται η χορήγηση, μετά την έξοδό τους από τη μονάδα νεογνών, προς αποφυγή θεωρητικού κινδύνου οριζόντιας διασποράς (28).

Το εμβόλιο της γρίπης χορηγείται από την ηλικία των 6 μηνών, σε βρέφη αυξημένου κινδύνου με ολόκληρη τη δόση του τετραδύναμου αντιγριπικού. Όταν ο εμβολιασμός ξεκινά σε ηλικία μικρότερη των 9 ετών απαιτούνται δύο δόσεις με μεσοδιάστημα 28 ημερών και έκτοτε ετήσιο εμβολιασμό με μία δόση του εμβολίου.

Σε νεογνά με παράγοντες κινδύνου συνιστάται και το εμβόλιο μηνιγγιτιδόκοκκου ορομάδας Β, με δυνατότητα χορήγησης μετά την ηλικία των 6 εβδομάδων (22,29).

1.5 Δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία

Αν και υπάρχουν λίγες μελέτες για το χρονοδιάγραμμα εμβολιασμού στα πρόωρα και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά, φαίνεται ότι μέχρι την ηλικία των 24 μηνών, τόσο τα πρόωρα, όσο και τα ΤΜ νεογνά, έχουν ολοκληρώσει ισότιμα το πρωταρχικό σχήμα εμβολιασμού (30). Η έναρξη του εμβολιασμού, δε διαφοροποιείται από τα ΤΜ νεογνά

και δε διορθώνεται με βάση το βάρος γέννησης. Εξαιρέση αποτελεί το εμβόλιο της ηπατίτιδας Β, ενώ επιπρόσθετες δόσεις απαιτούνται στα πρόωρα με στόχο την ενίσχυση της ανοσιακής απάντησης και μακροχρόνιας προστασίας τους.

Ο εμβολιασμός με το μονοδύναμο HepB, δύναται να ξεκινήσει στη γέννηση ανάλογα με τη φορία ή όχι της μητέρας (HBsAg). Σε νεογνά μητέρας με άγνωστο ιολογικό προφίλ ή HBsAg(+), που εμβολιάστηκαν στη γέννηση και είχαν ΒΓ μικρότερο των 2kg, ακολουθείται σχήμα 4 δόσεων, χωρίς να υπολογίζεται η δόση, που χορηγήθηκε (19,31). Η διαφοροποίηση αυτή υφίσταται λόγω μειωμένης αντισωματικής απάντησης που παρουσιάζει το νεογνό βάρους μικρότερο των 2kg (9) και η οποία φθάνει στα επίπεδα των TM νεογνών, μετά την ηλικία του 1 μήνα (32). Ακολουθώντας το σχήμα των 4 δόσεων και τη χορήγηση HBIG, μειώνεται ο κίνδυνος κάθετης μετάδοσης και επιτυγχάνεται αντισωματική απάντηση σε υψηλότερα και προστατευτικά επίπεδα, χωρίς να διαφέρει μεταξύ των πολύ ΧΒΓ και ΧΒΓ νεογνών (31,33,34).

Στην ηλικία των 6 εβδομάδων συστήνεται η έναρξη εμβολιασμού με το συζευγμένο εμβόλιο DTaP-IPV-Hib-HepB (6,35). Ακόμα και στα εξαιρετικά πρόωρα αποδεικνύεται ορομετατροπή σε επίπεδα συγκρίσιμα με τα TM νεογνά (36). Σε μελέτη που διενεργήθηκε με το εξαδύναμο συζευγμένο εμβόλιο, ακολουθώντας το σχήμα των 3 δόσεων (2-4-6 μηνών), τα πρόωρα και ΧΒΓ νεογνά παρουσίασαν >98.7% ορομετατροπή για τα τοξοειδή του τετάνου και της διφθερίτιδας, τη νηματοειδή αιμοσυγκολλητίνη και περτακτίνη του κοκκύτη, ενώ χαμηλότερα επίπεδα από τα TM νεογνά παρουσίασαν για το τοξοειδές του κοκκύτη (26,37). Διαπιστώνεται, ωστόσο, ότι τα επίπεδα είναι προστατευτικά και συγκρίσιμα με των TM νεογνών, μετά την αναμνηστική δόση στους 12 μήνες ζωής (6,36,38). Σχετικά με το αδρανοποιημένο της πολιομυελίτιδας, παρουσιάζουν ορομετατροπή και επαρκή ανοσιακή απάντηση και για τους 3 ορότυπους, με το σχήμα των 3 δόσεων έως τους 6 μήνες ζωής (37). Ακολουθώντας το ίδιο σχήμα, ισοδύναμη ανοσογονικότητα μεταξύ πρόωρων και TM νεογνών, παρουσιάζεται και για τον αιμόφιλο (Hib) (26).

Το 13δύναμο εμβόλιο του πνευμονιόκοκκου (PCV13) αποδεικνύεται ένα καλώς ανεκτό και ασφαλές εμβόλιο για τα πρόωρα νεογνά. Ο εμβολιασμός ξεκινά στις 6 εβδομάδες, όπως στα TM, με τα πρόωρα να παρουσιάζουν χαμηλότερη ανοσιακή απάντηση σε κάποιους ορότυπους, ιδίως τον 6 και 13 (23). Ωστόσο, αν και η παραγωγή αντισωμάτων είναι χαμηλότερη, προσφέρουν προστασία και ισοδυναμούν με τα επίπεδα στα TM νεογνά, μετά την ολοκλήρωση του σχήματος των 3 δόσεων (2-4-6 μηνών) και της αναμνηστικής δόσης στους 12 μήνες ζωής (>97% προστατευτικά αντισώματα για τους περισσότερους ορότυπους) (24,39).

Απάντηση ανάλογη των ΤΜ νεογνών, παρουσιάζεται και για τους εμβολιασμούς, που ξεκινούν στους 12 μήνες ζωής. Μελέτη, έπειτα από εμβολιασμό με το μονοδύναμο του Μηνιγγιτιδόκοκκου C, ανάδειξε υψηλότερο αριθμό προστατευτικών αντισωμάτων από τα ΤΜ νεογνά, αν και αφορούσε μικρό αριθμό συμμετεχόντων πρόωρων νεογνών (25). Μετά το 1^ο έτος συστήνεται και ο εμβολιασμός με τα εμβόλια MMR & Var. Μελετήθηκαν εξαιρετικά πρόωρα νεογνά (<29 εβδομάδων κύησης) και ΤΜ, με συγκρίσιμα αποτελέσματα (40), ενώ σε μελέτη, όπου VLBW νεογνά (<1500gr) και ΤΜ νεογνά εμβολιάστηκαν με MMR στους 12 μήνες και με μονοδύναμο Var στους 15 μήνες, οδήγησε σε παρόμοιο προστατευτικό τίτλο αντισωμάτων (41).

Παρά τις συστάσεις, ωστόσο, ο εμβολιασμός στα πρόωρα και ΧΒΓ νεογνά συχνά καθυστερεί. Τα αίτια είναι πολλά και αποτελούν πιθανά σημεία παρέμβασης, με σκοπό τη βελτίωση του χρονοδιαγράμματος εμβολιασμού. Η διστακτικότητα των γονέων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των εμβολίων στα πρόωρα νεογνά και ο φόβος των πιθανών παρενεργειών είναι από τους συχνότερους λόγους (4). Η άρνηση των γονέων, ιδίως σε νεογνά με συνοσηρότητα, από το καρδιοαναπνευστικό και με παρατεταμένη νοσηλεία σε μονάδα παρακολούθησης νεογνών, οδηγεί σε καθυστερημένη έναρξη του εμβολιασμού. Συχνά θεωρούνται ευάλωτα, ιδίως τα νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης, με συνοδό έναρξη του εμβολιασμού, όταν αυξηθεί το σωματικό τους βάρος (42). Η παρουσία αδερφών στην οικογένεια, καθώς και η περίοδος ηρεμίας μετά τη νοσηλεία στη μονάδα νεογνών, αποτελούν επιπλέον αίτια. Από την πλευρά των γονέων, η έλλειψη ενημέρωσης για τα οφέλη του εμβολιασμού (43), ο μη προγραμματισμός μετά την έξοδο από το νοσοκομείο και η μειωμένη επικοινωνία γονέων-ιατρού, συμβάλουν στην καθυστέρηση των πρώτων εμβολιασμών (42).

Εν κατακλείδι, η καθυστέρηση έναρξης των εμβολιασμών οδηγεί στη μη ολοκλήρωση του εμβολιαστικού σχήματος στην ώρα του, δεδομένου του μεσοδιαστήματος των 4 εβδομάδων, μεταξύ δύο εμβολίων, αυξάνοντας τον κίνδυνο λοιμώξεων. Συνεπώς, λοιμώξεις που προλαμβάνονται με τον εμβολιασμό επιμένουν, με τον κίνδυνο επιδημιών (44), ιδίως όταν η επίπτωση της νόσου είναι κοντά στην συνιστώμενη ηλικία εμβολιασμού.

1.6 Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι ο χρόνος εμβολιασμού σε πρόωρα και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά σε τοπικό επίπεδο, ώστε να συμπεράνει αν καθυστέρησαν ή όχι οι εμβολιασμοί, με βάση τη συνιστώμενη χρονολογική ηλικία χορήγησης των εμβολίων,

σε ποια εμβόλια και σε ποιες δόσεις αυτών. Θα υπολογιστεί η εμβολιαστική κάλυψη και θα εξεταστεί αν το βάρος γέννησης, το φύλο, ο αριθμός των παιδιών στην οικογένεια και η πιθανή συνοσηρότητα, σχετίζονται με τον εμβολιασμό εκτός χρονικών ορίων.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 Σχεδιασμός της μελέτης

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη, στην οποία περιλήφθηκαν πρόωρα και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά, που γεννήθηκαν και/ ή νοσηλεύτηκαν στην Νεογνολογική κλινική- MENN, στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο του Ηρακλείου Κρήτης, τη χρονική περίοδο 1/1/2016 έως και 31/12/2018. Στην Κρήτη υπάρχουν δυο μονάδες νοσηλείας νεογνών και νοσηλεύουν νεογνά <30 ημερών, από όλη την Κρήτη, καθώς και από τη Νοτιοανατολική νησιωτική Ελλάδα, όπως Ρόδο, Κάρπαθο, Κω.

Κατά την εισαγωγή των νεογνών στην Κλινική καταγράφονται τα στοιχεία τους, που αφορούν την ημερομηνία γέννησης, τις ημερομηνίες εισόδου/ εξόδου, τη διάρκεια κύησης, το βάρος γέννησης, συνοδό νοσηρότητα και τηλέφωνα επικοινωνίας με τους γονείς σε βιβλίο καταγραφής νοσηλευόμενων νεογνών, που φυλάσσεται από το τμήμα MENN. Έπειτα από αίτηση στην Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας, ΠΑΓΝΗ και έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου (Αρ. Πρωτ. 13338), εδόθη η δυνατότητα πρόσβασης στα ανωτέρω δεδομένα. Τα στοιχεία κρατήθηκαν με εχεμύθεια, καθ' όλη τη διάρκεια και πέραν της μελέτης, διατηρώντας το ιατρικό απόρρητο και την ανωνυμία των συμμετεχόντων.

2.2 Πληθυσμός στόχος και δείγμα πληθυσμού

Την περίοδο 2016-2018 στην Νεογνολογική κλινική και Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών νοσηλεύτηκαν 722 πρόωρα νεογνά εκ των οποίων 498 χαμηλού βάρους γέννησης, από τα οποία τα 39 απεβίωσαν, πριν την έξοδό τους από το τμήμα MENN και 2 νεογνά μετά την έξοδό τους από το Νοσοκομείο, λόγω συγγενούς όγκου εγκεφάλου και εκσεσημασμένης προωρότητας αντίστοιχα. Ο πληθυσμός στόχος ήταν 682 πρόωρα νεογνά, εκ των οποίων 459 νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης.

2.3 Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού από τη μελέτη

Πρόωρα νεογνά (<37 εβδομάδων) και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά (<2.500gr), που νοσηλεύτηκαν τη χρονική περίοδο από 1^η Ιανουαρίου 2016 έως και 31^η Δεκεμβρίου 2018 στη Νεογνολογική κλινική & MENN, του ΠΑΓΝΗ. Αποκλείστηκαν τα νεογνά, που δεν ήταν εφικτή η επικοινωνία με τους γονείς, λόγω ανεπαρκών ή μη αληθών στοιχείων τηλεφωνικής επικοινωνίας, είτε λόγω γλώσσας (μετανάστες) (104 νεογνά), είτε αδυναμίας να χρησιμοποιήσουν ηλεκτρονικά μέσα, ώστε να στείλουν τα ζητούμενα στοιχεία (8 νεογνά). Δεν έστειλαν τα ζητούμενα στοιχεία γονείς 120 νεογνών, παρά την αρχική προθυμία τους για συμμετοχή και πολλαπλές υπενθυμίσεις,

καθώς επίσης αρνητικοί ήταν γονείς να παραχωρήσουν προσωπικά δεδομένα 25 νεογνών. Σε όλα αυτά τα νεογνά αναφέρεται πλήρης εμβολιαστική κάλυψη, σύμφωνα με τις οδηγίες του παιδίατρου τους. Τέλος, αποκλείστηκαν νεογνά τα οποία δεν έχουν εμβολιαστεί καθόλου, καθότι η μελέτη αφορά πιθανότητα καθυστέρησης του εμβολιασμού και όχι αναζήτηση αιτιών μη ανοσοποίησης (4 νεογνά).

2.4 Διεξαγωγή της μελέτης και συλλογή των δεδομένων

Από το βιβλίο καταγραφής των νοσηλευόμενων νεογνών συλλέχθηκαν στοιχεία που αφορούσαν το φύλο του νεογνού, την ημερομηνία γέννησης, τη διάρκεια κύησης, το βάρος γέννησης, την ημερομηνία εξόδου, τη συνοδό νοσηρότητα (χειρουργική παρέμβαση, νεκρωτική εντεροκολίτιδα, αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας, βρογχοπνευμονική δυσπλασία, καρδιοπάθεια και επεισόδιο σπασμών) και το τηλέφωνο επικοινωνίας. Κατόπιν τηλεφωνικής επικοινωνίας με τους γονείς και συγκατάθεσής τους, απεστάλη το έντυπο ενημέρωσης-συγκατάθεσης μέσω ηλεκτρονικής αλληλογραφίας, στο οποίο περιλαμβάνονταν τα στοιχεία του ερευνητή καθώς και ο σκοπός της έρευνας. Ζητήθηκε το φύλλο των εμβολιασμών, με την ημερομηνία χορήγησης και τον αριθμό των δόσεων, ενώ ερωτήθηκαν για την ύπαρξη άλλων παιδιών στην οικογένεια. Τα εμβόλια που χορηγούνται, καταγράφονται με την ημερομηνία χορήγησης και την υπογραφή του παιδίατρου στο Βιβλιάριο Υγείας του κάθε παιδιού. Στην παρούσα μελέτη, η συγκατάθεση των γονέων για συμμετοχή τους στη μελέτη, ισοδυναμούσε με την αποστολή των ζητούμενων στοιχείων. Η μελέτη αφορά όλα τα εμβόλια που χορηγούνται από τη γέννησή τους, συμπεριλαμβανομένου του μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού, ξεκινώντας με τον βασικό εμβολιασμό στην ηλικία των 2 μηνών, σύμφωνα με το ΕΠΕ της χώρας μας. Η καταγραφή των εμβολίων και η σύγκρισή τους με την ημερομηνία γέννησης, αφορά όλα τα εμβόλια ως την ηλικία των 24 μηνών, προκειμένου να έχει ολοκληρωθεί το βασικό σχήμα εμβολιασμού.

Τα δεδομένα συλλέχθηκαν με τη συγκατάθεση των γονέων και αποστολή φωτογραφίας/ αντίγραφου των φύλλων εμβολιασμού των παιδιών, από το βιβλιάριο υγείας, μέσω ηλεκτρονικής αλληλογραφίας. Για να διατηρηθεί η ανωνυμία των συμμετεχόντων τα δεδομένα αυτά αφορούσαν μόνο τις ημερομηνίες των εμβολίων, από το βιβλιάριο υγείας του παιδιού, χωρίς να καταγράφονται άλλα προσωπικά στοιχεία. Σε φόρμα excel καταγράφηκαν οι ημερομηνίες χορήγησης των εμβολίων διφθερίτιδα-τετάνου-κοκκύτη, αιμόφιλου, αδρανοποιημένου της πολιομυελίτιδας και ηπατίτιδας Β, πνευμονιόκοκκου, μονοδύναμου συζευγμένου μηνιγγιτιδόκοκκου C,

ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας, ανεμευλογιάς, ηπατίτιδας Α, ρότα ιού, μηνιγγιτιδόκοκκου Β, γρίπης και το μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (Palivizumab), που χορηγείται σε νεογνά με ειδικά κριτήρια. Η σύγκριση έγινε μεταξύ των ημερομηνιών εμβολιασμού και της ημερομηνίας γέννησης, με αποτέλεσμα τον ακριβή αριθμό ημερών που μεσολάβησαν. Καταγράφηκε επιπλέον η διάρκεια νοσηλείας, για τα νεογνά που παρέμειναν νοσηλεύόμενα περισσότερο των 6 εβδομάδων, με έναρξη του εμβολιασμού, ενώ νοσηλεύονταν και ήταν αιμοδυναμικά σταθερά. Καταγράφηκε ο συνολικός αριθμός των δόσεων έως την ηλικία των 12 και 24 μηνών, εκτιμώντας την εμβολιαστική κάλυψη αντίστοιχα. Ταυτόχρονα αξιολογήθηκαν και παράγοντες που πιθανώς συμβάλουν στην καθυστέρηση των εμβολιασμών, όπως είναι η διάρκεια νοσηλείας του νεογνού, η συνοδός νοσηρότητα και η ύπαρξη άλλων παιδιών στην οικογένεια. Ως καθυστέρηση χορήγησης ενός εμβολίου ορίστηκε το διάστημα μεγαλύτερο ή ίσο των 7 ημερών, από τη συνιστώμενη χρονολογική ηλικία χορήγησης.

2.5 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η ανάλυση έγινε με τη χρήση του προγράμματος IBM SPSS 26.0. Ακολούθησαν εκτιμήσεις συχνοτήτων περιγραφικών χαρακτηριστικών των νεογνών της μελέτης. Για τη σύγκριση των κατανομών απόλυτων και σχετικών συχνοτήτων υπολογίστηκαν αντίστοιχα και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% ΔΕ). Για τον υπολογισμό της βαθμολογίας (scoring) χορήγησης εκτός χρονικών ορίων 16 δόσεων των 7 εμβολίων, ελήφθησαν οι περιπτώσεις που ήταν έως και μια εβδομάδα εκτός των προθεσμιών εμβολιασμού και διαχωρίστηκαν σε διακριτή μορφή (0: εντός των χρονικών ορίων, 1: εκτός ή καθόλου χορήγηση δόσης εφόσον χρονικά μπορούσε να γίνει). Ακολούθησε συνάθροιση τους ως συνδυαστική βαθμολογία (composite score) με ελάχιστο 0 και μέγιστο 16. Στη συνέχεια με γραμμικό μετασχηματισμό τροποποιήθηκε το άθροισμα τους σε κλίμακα 0 – 100, όπου υψηλή βαθμολογία υποδηλώνει μη ακολουθία χορήγησης εντός των χρονικών ορίων ή καθόλου χορήγηση. Η κατανομή της βαθμολογίας ελέγχθηκε στην κανονικότητα της με ιστόγραμμα συχνοτήτων και με τη μέθοδο Blom (QQ plot). Ακολούθησαν συγκριτικοί έλεγχοι της βαθμολογίας μέσω ανάλυσης διακύμανσης (anova), Student t, Mann-Whitney & Kruskal-Wallis ως προς τις κατηγορίες των περιγραφικών χαρακτηριστικών των νεογνών (το φύλο, το έτος γέννησης, τη διάρκεια κύησης κλπ). Τέλος, μέσω πολλαπλής γραμμικής

παλινδρόμησης (multiple linear regression) ελέγχθηκε σε πολυμεταβλητό επίπεδο η εξάρτηση της βαθμολογίας χορήγησης εκτός χρονικών ορίων με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των νεογνών (το φύλο, το έτος γέννησης, τη διάρκεια κύησης κλπ) προκειμένου να εντοπιστούν δημογραφικοί ή άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με τη χρονική υστέρηση των σχετικών εμβολιασμών. Ως αποδεκτό επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το 0,05.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3. Αποτελέσματα

3.1 Γενικά χαρακτηριστικά νεογνών

Στη μελέτη συμμετείχαν 419 νεογνά, εκ των οποίων 310 είχαν χαμηλό βάρος γέννησης. Το 50,6% ήταν άρρενα και η κατανομή των πρόωρων γεννήσεων για το έτος 2016 ήταν 30,1%, για το έτος 2017, 35,6% και για το έτος 2018, 34,3% (**Πίνακας 1**). Το εύρος των εβδομάδων κύησης κυμαίνονταν από 25 έως 36 εβδομάδες και το 82,6% των νεογνών γεννήθηκαν όψιμα πρόωρα (32-37 εβδομάδων). Αντίστοιχα, το βάρος γέννησης κυμάνθηκε από 600 έως 3.920 γραμμάρια και το 13,1% των νεογνών γεννήθηκε με πολύ χαμηλό βάρος (<1500gr). Το 21,0% νοσηλεύτηκε πλέον των 30 ημερών, η πλειοψηφία (76,2%) των νεογνών είχαν 1-2 αδέρφια ενώ 5,5% διαγνώστηκε τουλάχιστον με ένα συνοδό νόσημα.

3.2 Εμβολιασμοί

3.2.1 Εμβόλιο Διφθερίτιδας-Τετάνου-Κοκκύτη, Πολιομυελίτιδας, Αιμόφιλου της Ινφλουέντζας, Ηπατίτιδας B & μονοδύναμο εμβόλιο Ηπατίτιδας B

Η χορήγηση του συζευγμένου-εξαδύναμου εμβολίου Διφθερίτιδας-Τετάνου-Κοκκύτη, Πολιομυελίτιδας, Αιμόφιλου της Ινφλουέντζας & Ηπατίτιδας B (DTaP-IPV-Hib-HepB) πραγματοποιήθηκε στο σύνολο (100%) των νεογνών ως τους 12 μήνες και 98.6% αυτών έλαβε την 4^η δόση. Η 5^η δόση καταγράφηκε σε νήπια ηλικίας μεγαλύτερης των 4 ετών και αφορά το 5,5% των νεογνών. Ελέγχοντας, ωστόσο, τα εκτός χρονικού προγραμματισμού εμβολιασθέντα νεογνά, στην 1^η δόση παρατηρείται το 28,2% να εμβολιάστηκε πλέον των 2 μηνών (+1 εβδομάδα), με σημαντική αύξηση της καθυστέρησης στις ακόλουθες δόσεις ($p < 0,05$), ιδίως στην 3^η (62%) και 4^η δόση (83.5%) του εμβολίου (**Πίνακας 2**).

Η ανοσοποίηση έναντι της Ηπατίτιδας B γίνεται κυρίως με το συζευγμένο εξαδύναμο εμβόλιο (DTaP-IPV-Hib-HepB). Ως μονοδύναμο χορηγείται στη γέννηση, σε νεογνά με μητέρα φορέα (HbSAg+) ή αγνώστου ιολογικού προφίλ για την ηπατίτιδα B. Η έναρξη του εμβολιασμού με το μονοδύναμο εμβόλιο της ηπατίτιδας B πραγματοποιήθηκε σε μικρό αριθμό νεογνών, με την 1^η δόση να χορηγείται στο 6,2% με μέση ηλικία 7,8 μηνών, η 3^η στο 2.4% με μέση ηλικία 14.5 μηνών και 1,2% των νεογνών έλαβε 4^η δόση στους 13,4 μήνες. Το ποσοστό χορήγησης των επόμενων δόσεων μειώνεται, καθώς τα βρέφη εμβολιάζονταν με το εξαδύναμο συζευγμένο εμβόλιο (DTaP-IPV-Hib-HepB). Τα νεογνά που συνέχισαν να καταγράφονται εμβολιάστηκαν χωριστά με το πενταδύναμο συζευγμένο DTaP-IPV-Hib και το μονοδύναμο εμβόλιο ηπατίτιδας B, με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδες μεταξύ

των δύο δόσεων και ακολουθώντας το σχήμα χορήγησης της ηπατίτιδας Β σε 0-1-6 μήνες, οπότε και παρατηρείται μεγαλύτερη μέση ηλικία χορήγησης στην 3^η, συγκριτικά με την 4^η δόση. Την 4^η δόση έλαβαν μόνο 5 νεογνά, που γεννήθηκαν με βάρος γέννησης μικρότερο των 2 kg και εμβολιάστηκαν πρώτη φορά στη γέννηση. Από τα νεογνά αυτά, δύο έλαβαν υπεράνοση γ-σφαιρίνη έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β, λόγω φορίας της μητέρας και έλαβαν το σχήμα 4 δόσεων HepB (Πίνακας 3).

3.2.2 Εμβόλιο Πνευμονιόκοκκου

Το 98.6% των νεογνών εμβολιάστηκε με τις 3 πρώτες δόσεις του 13δύναμου εμβολίου του πνευμονιόκοκκου (PCV13), έως την ηλικία των 12 μηνών (Πίνακας 4) και το 93.8% εμβολιάστηκε με την 4^η δόση. Ωστόσο η πλειοψηφία των νεογνών εμβολιάστηκε εκτός χρονικών ορίων, με την χαμηλότερη συχνότητα να παρατηρείται στην 1^η δόση (78,5%) και την υψηλότερη στην 4^η (99,2%).

3.2.3 Εμβόλιο Μηνιγγιτιδόκοκκου C

Στην περίπτωση του εμβολίου Μηνιγγιτιδόκοκκου C το σύνολο σχεδόν των νεογνών (98,8%) εμβολιάστηκε στη συνιστώμενη ηλικία, ενώ τα εκτός χρονικού προγραμματισμού ή καθόλου εμβολιασθέντα αφορούσαν συνολικά το 4,8% (Πίνακας 5).

3.2.4 Εμβόλια Ιλαράς-Ερυθράς-Παρωτίτιδας & Ανεμευλογιάς

Στην περίπτωση του εμβολίου Ιλαράς-Ερυθράς-Παρωτίτιδας (MMR) (Πίνακας 6), η 1^η δόση χορηγήθηκε στο 98,6% με μέση ηλικία χορήγησης τους 14,6 μήνες. Σε ηλικία μικρότερη των 15 μηνών εμβολιάστηκε το 51.3%, 15-16 μηνών το 1/3 των νεογνών (29.4%) και πλέον του 17^{ου} μήνα περίπου 1 στα 5 νεογνά (18,0%). Αναλόγως, χορηγήθηκε και το εμβόλιο της Ανεμευλογιάς (VAR) (Πίνακας 7) όπου η 1^η δόση χορηγήθηκε στο 98,3% με μέση ηλικία χορήγησης τους 18,6 μήνες, όπου το 27,7% των νεογνών εμβολιάστηκε σε ηλικία 15-16 μηνών και τα 2/3 των νεογνών (62,8%) πέραν των 17 μηνών.

Αν και η μελέτη αφορά τα χρονικά όρια των εμβολίων έως τους 24 μήνες, ξεχωριστή αναφορά γίνεται στη 2^η δόση MMR και Var, λόγω των τροποποιήσεων των συστάσεων εμβολιασμού. Η έναρξη του εμβολιασμού, σύμφωνα με το ΕΠΕ 2015-2017 έναντι ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας και ανεμευλογιάς ξεκινά στους 12-15 μήνες, με τη 2^η δόση να συστήνεται σε ηλικία 4-6 ετών (29). Λόγω της επιδημίας ιλαράς στην Ελλάδα το έτος 2017 η 1^η δόση χορηγούνταν στους 12 μήνες, με τη 2^η δόση να συστήνεται νωρίτερα, 3 μήνες αργότερα ή σε περίπτωση υψηλού κινδύνου τουλάχιστον 4 εβδομάδες αργότερα από την 1^η δόση. Κατά το έτος 2019 το ΕΠΕ τροποποιήθηκε, με την 1^η δόση να συστήνεται σε ηλικία 12-15 μηνών, και η 2^η δόση σε ηλικία 2-4 ετών.

Διαπιστώθηκε ότι το 73,5% των νεογνών έλαβε το σχήμα των δύο δόσεων MMR, με αντίστοιχη ηλικία τους 22,4 μήνες, με 64,2% των νεογνών να εμβολιάζεται με τη 2^η δόση εντός του 2^{ου} έτους, ακολουθώντας τις συστάσεις κατά την επιδημία της ιλαράς. Με τη 2^η δόση ανεμευλογιάς εμβολιάστηκαν λιγότερο από τα μισά νεογνά (45,7%), με αντίστοιχη ηλικία τους 36,4 μήνες, χωρίς να μπορούμε να αναφερθούμε σε μη εμβολιασμό ή καθυστέρηση. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν για τη 2^η δόση των δύο εμβολίων, τα νεογνά γεννηθέντα το 2018, που δεν είχαν ολοκληρώσει το 2^ο έτος της ηλικίας τους (8,1%) κατά τη διεξαγωγή της μελέτης και τα νεογνά που γεννήθηκαν το 2016 & 2017, όπου οι συστάσεις για τη χορήγηση της 2^{ης} δόση ήταν στην ηλικία 4-6 ετών.

3.2.5 Εμβόλιο Ρότα-ιού

Στον **Πίνακα 8** παρουσιάζεται η συχνότητα χορήγησης του εμβολίου έναντι του Ρότα-ιού (Rota). Τα μισά νεογνά δεν εμβολιάστηκαν καθόλου, ενώ το 50,1% έλαβε την 1^η δόση με μέση ηλικία χορήγησης τους 2,6 μήνες, το 49,6% τη 2^η με αντίστοιχη ηλικία τους 4,7 μήνες, περιλαμβάνοντας τη χορήγηση του μονοδύναμου εμβολίου Rota (RV1), που αποτελείται από σχήμα δύο δόσεων. Η 3^η δόση χορηγείται σε μικρότερο ποσοστό νεογνών (24,8%) στους 6,1 μήνες, όταν εμβολιάζονται με το πενταδύναμο εμβόλιο Rota (RV5), που αποτελείται από το σχήμα 3 δόσεων. Ωστόσο και για τα δύο εμβόλια, σε όλες τις δόσεις παρατηρήθηκε καθυστέρηση του εμβολιασμού, με την 1^η δόση εκτός χρονικών ορίων στο 20,5%, τη 2^η στο 23,9% και την 3^η στο 8,8%, με ποσοστά που αυξάνονται σημαντικά λόγω μη εμβολιασμού.

3.2.6 Εμβόλιο Γρίπης

Στην περίπτωση της χορήγησης του εμβολίου Γρίπης (**Πίνακας 9**) το 58,0% έχει εμβολιαστεί τουλάχιστον με 1 δόση. Για όλα τα παιδιά που εμβολιάζονται 1^η φορά και είναι μικρότερα των 9 ετών συστήνεται η χορήγηση 2 δόσεων με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων, σχήμα που ακολούθησαν σχεδόν όλα τα βρέφη, που εμβολιάστηκαν για πρώτη φορά (95% ΔΕ 53,2- 62,5 και 45,1-54,7).

Συγκρίνοντας τον αριθμό των δόσεων που έχουν λάβει τα παιδιά με βάση την χρονολογία γέννησης, παρατηρείται μη τακτικός ετήσιος αντιγριπικός εμβολιασμός. Μόνο το 13,5 % των νεογνών που γεννήθηκαν το 2016 εμβολιάστηκαν κάθε χρόνο (4-5 δόσεις, για τα έτη 2016-2020), σε σχέση με τα γεννηθέντα το 2018, όπου το 39,6% έχει εμβολιαστεί συνολικά με 2-3 δόσεις, για τα έτη 2018-2020 ($p < 0,001$) (**Πίνακας 9.1**).

3.2.7 Εμβόλιο Ηπατίτιδας Α

Η 1^η δόση της Ηπατίτιδας Α (**Πίνακας 10**) χορηγήθηκε στο 80,9% με μέση ηλικία τους 25,5 μήνες, ενώ η 2^η στο 58,0% με αντίστοιχη ηλικία τους 32,7 μήνες. Το 58,0% του συνόλου των νεογνών εμβολιάστηκε με 2 δόσεις εντός 6 μηνών, το οποίο ορίζεται το ελάχιστο μεσοδιάστημα των δύο δόσεων. Το 22,9% των νεογνών δεν έχει ολοκληρώσει το σχήμα των 2 δόσεων ή δεν έχει λάβει καμία δόση (19.1%), χωρίς να τίθενται εκτός χρονικών ορίων, με την τροποποίηση του ΕΠΕ 2019, όπου συστήνεται η έναρξη του εμβολιασμού στην ηλικία των 2 ετών (22).

3.2.8 Εμβόλιο Μηνιγγιτιδόκοκκου Β

Τέλος από το σύνολο των εμβολίων που καταγράφηκαν στον **Πίνακα 11**, παρουσιάζεται η χορήγηση του εμβολίου του Μηνιγγιτιδόκοκκου Β (MenB). Καθώς αφορούσε δύο σχήματα εμβολιαστικής κάλυψης, τα οποία διαμορφώθηκαν τα τελευταία χρόνια, διαπιστώθηκε ότι η 1^η δόση χορηγήθηκε στο 65,9% με μέση ηλικία χορήγησης τους 15,4 μήνες, η 2^η στο 62,3% στους 17,9 μήνες, η 3^η στο 40,8% στους 25,1 μήνες ενώ η 4^η (1^ο σχήμα εμβολιασμού) έγινε στο 1,7% στους 26,3 μήνες.

Σημειώνεται ακόμα, πλέον όλων των παραπάνω εμβολιασμών ότι βρέθηκε μια περίπτωση νεογνού με εμβολιασμό MCV4, μια περίπτωση εμβολιασμού με PPSV23 και δύο με HBIG - ειδικής ανοσοσφαιρίνης έναντι ηπατίτιδας Β.

3.2.9 Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι Αναπνευστικού Συγκυτιακού ιού (RSV)

Στα πρόωρα νεογνά χορηγείται το μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (Palivizumab) και ο **Πίνακας 12** παρουσιάζει τη συχνότητα χορήγησής του. Εμβολιάστηκαν 89 νεογνά (21,2%), με τις επόμενες δόσεις να έχουν γίνει σε μικρότερο αριθμό νεογνών και σχεδόν ανά μήνα όπως προκύπτει από τις μέσες ηλικίες χορήγησής τους.

3.2.10 Βαθμολογία κατανομής χορήγησης εμβολίων εντός και εκτός χρονικών ορίων & συσχέτιση με τα χαρακτηριστικά των νεογνών

Στην ηλικία των 24 μηνών, σύμφωνα με το ΕΠΕ της χώρας μας, θα πρέπει να έχουν εμβολιαστεί συνολικά με 4 δόσεις DTaP- Hib- IPV, 3 δόσεις Ηπατίτιδας Β, 4 δόσεις πνευμονιόκοκκου (13-δύναμο), 1 δόση μηνιγγιτιδόκοκκου C, 1 τουλάχιστον δόση MMR και 1 Var, 2 ή 3 δόσεις ροταϊού ανάλογα την επιλογή του εμβολίου και 2 δόσεις Ηπατίτιδας Α, με βάση το ΕΠΕ (2015-2017). Όσον αφορά τη γρίπη (έναρξη μεγαλύτερης των 6 μηνών ζωής) είναι 2 δόσεις, εφόσον εμβολιάζονται 1^η φορά και έκτοτε 1 φορά ετησίως.

Στον **Πίνακα 13** παρουσιάζονται συγκεντρωτικά οι συχνότητες κατανομής χορήγησης εντός και εκτός χρονικών ορίων 16 δόσεων (από 7 εμβόλια) στα 419 νεογνά της

μελέτης. Συνολικά, στην πλειοψηφία των 16 δόσεων σημαντικά υψηλότερα ποσοστά νεογνών εμβολιάζονται εκτός χρονικών ορίων, έναντι των εντός χρονικών ορίων ($p < 0,05$). Συγκεκριμένα, περισσότερα από τα μισά νεογνά εμβολιάζονται εκτός χρονικών ορίων στην 3^η δόση (62,5%) και 4^η δόση (83,5%) DTaP-IPV-Hib-HepB, στην 1^η δόση της VAR και σε όλες τις δόσεις του PCV13 και του Rota. Γενικά παρατηρείται μια αύξηση εμβολιασμού εκτός χρονικών ορίων μετά την 1^η δόση σε αρκετά εμβόλια (**Σχήμα 1**).

Από τις περιπτώσεις των νεογνών του πίνακα 13 και εκείνων που εμβολιάστηκαν εκτός χρονικών ορίων, δημιουργήθηκε συνδυαστική βαθμολογία (composite score) με ελάχιστο 0 και μέγιστο 16 ενώ με γραμμικό μετασχηματισμό τροποποιήθηκε το άθροισμα τους σε κλίμακα 0 – 100 (**Σχήμα 2**). Όσο υψηλότερη η βαθμολογία, τόσο εκτός των χρονικών ορίων έγινε ο εμβολιασμός τους. Βρέθηκε μέση τιμή 56,2 που υποδηλώνει μέτρια μη ακολουθία, δηλαδή περίπου οι μισές δόσεις των εμβολίων έγιναν εκπρόθεσμα. Διαπιστώνεται επίσης ότι στις απολήξεις της κατανομής (κοντά στο 0 και κοντά στο 100) δεν υπήρξαν νεογνά, που οδηγεί στην εκτίμηση ότι δεν υπήρξαν νεογνά που να ακολουθήσαν το εμβολιαστικό πρόγραμμα πλήρως εντός των χρονικών ορίων και αντίστοιχα πλήρως εκτός των χρονικών ορίων.

Ελέγχοντας τα επίπεδα της βαθμολογίας χορήγησης εμβολίων εκτός χρονικών ορίων ως προς τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των νεογνών (**Πίνακας 14**), διαπιστώνεται μη σημαντική διαφοροποίησή της ($p > 0,05$). Μεταξύ άλλων ωστόσο, οριακά μη σημαντική μείωση της βαθμολογίας προκύπτει με την αύξηση του σωματικού βάρους γέννησης των νεογνών καθώς εκείνα που γεννήθηκαν < 1500 γραμμάρια βρέθηκαν με μέση βαθμολογία 59,6 έναντι 53,8 εκείνων που γεννήθηκαν $2500+$ γραμμάρια ($p = 0,073$). Αντίστροφα, εκείνα που νοσηλεύτηκαν 0-14 ημέρες είχαν μέση βαθμολογία 54,8 έναντι 57,9 εκείνων που νοσηλεύτηκαν $30+$ ημέρες ($p = 0,231$). Σαράντα-εννέα από τα νεογνά αυτά νοσηλεύτηκαν πέραν των έξι εβδομάδων, ξεκίνησαν τον εμβολιασμό τους κατά τη νοσηλεία τους και εμβολιάστηκαν στο σύνολό τους με τις πρώτες δόσεις DTaP-IPV-Hib-HepB και PCV13. Το 26,5% των νεογνών εμβολιάστηκε με το εμβόλιο DTaP-IPV-Hib-HepB εκτός χρονικών ορίων και το 57,1% με το εμβόλιο PCV13, εμβολιάστηκε εκτός χρονικών ορίων.

Αξιολογήθηκε επίσης η συχνότητα κατανομής των 16 δόσεων, εντός & εκτός χρονικών ορίων (**Σχήμα 3**) στο σύνολο των δόσεων ή σε 7531 καταγραφές τους (419 νεογνά με 16 πιθανές δόσεις εμβολίων). Εκτιμήθηκε λοιπόν ότι 58,5% των δόσεων έγιναν εκτός χρονικών ορίων ($p < 0,05$).

Από όλα τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τους και μετά από την πιθανή αλληλεπίδραση τους, δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση της βαθμολογίας χορήγησης εμβολίων εκτός χρονικών ορίων με κάποιο χαρακτηριστικό (**Πίνακας 15**). Οριακή εξαίρεση αποτελεί το βάρος γέννησης των νεογνών, όπου η αύξηση της βαθμολογίας και κατά συνέπεια η αδυναμία εμβολιαστικής κάλυψης με συνέπεια στα χρονικά όρια, σχετίζεται οριακά μη σημαντικά με το χαμηλό βάρος γέννησης των νεογνών ($\beta=-0,004$, $p=0,054$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη καταγράφηκε και αξιολογήθηκε το χρονοδιάγραμμα των εμβολιασμών στα πρόωρα και ΧΒΓ νεογνά, που νοσηλεύτηκαν στη Νεογνολογική κλινική -MENN, τη χρονική περίοδο 2016 έως 2018. Το χρονοδιάγραμμα του εμβολιασμού ξεκίνησε να μελετάται τη δεκαετία του 1980, με αποδεκτή την καθυστέρηση έως 30 ημέρες στα περισσότερα εμβόλια (30), ανάλογα την επιδημιολογία της εκάστοτε χώρας. Εντούτοις, το μεγαλύτερο ποσοστό υποστηρίζει ότι κάθε ημέρα καθυστέρησης, από τη συνιστώμενη ηλικία εμβολιασμού αυξάνει τον κίνδυνο λοίμωξης για το βρέφος. Στην παρούσα μελέτη ως όριο καθυστέρησης ορίστηκαν οι 7 ημέρες, πέραν της συνιστώμενης ηλικίας χορήγησης και αναζητήθηκαν απαντήσεις στα ερωτήματα 1. αν καθυστέρησε ο εμβολιασμός, ποιο εμβόλιο αλλά και ποια δόση αφορά 2. αν η καθυστέρηση μπορεί να συσχετιστεί με κάποιον παράγοντα κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων της διάρκειας κύησης, του βάρους γέννησης, της διάρκειας νοσηλείας, αριθμού παιδιών στην οικογένεια, νοσηρότητας και του φύλου και 3. την εμβολιαστική κάλυψη των νεογνών στους 12 και 24 μήνες ζωής.

Στην Ολλανδία, η έναρξη εμβολιασμού με τα εμβόλια DTaP-IPV-Hib-HerB και PCV13 συστήνεται στη χρονολογική ηλικία των 2 μηνών. Την περίοδο 2006-2010, μελετήθηκε ο χρόνος εμβολιασμού με την 1^η δόση DTaP-IPV σε πρόωρα και ΧΒΓ νεογνά, συγκριτικά με τα ΤΜ, ορίζοντας ως χρονική καθυστέρηση, τον εμβολιασμό πέραν των 70 ημερών. Διαπιστώθηκε ότι τα εξαιρετικά ΧΒΓ και εξαιρετικά πρόωρα νεογνά εμβολιάζονταν σε μικρότερο ποσοστό στη συνιστώμενη ηλικία, ενώ παρατηρήθηκε ότι και τα τελειόμηνα και φυσιολογικού βάρους γέννησης νεογνά, εμβολιάστηκαν εκτός χρονικών ορίων σε ποσοστό 18%. Ακόμα και η χορήγηση της πρώτης δόσης προστατεύει τα νεογνά, ιδίως από τον κοκκύτη, ενώ η καθυστέρηση έναρξης, καθυστερεί και τις επόμενες δόσεις, λαμβάνοντας υπόψιν τις 4 εβδομάδες ως ελάχιστο μεσοδιάστημα χορήγησης δύο εμβολίων (45). Γίνεται κατανοητή η σημασία έναρξης του εμβολιασμού αλλά και χορήγησης των επόμενων δόσεων, σύμφωνα με τις συστάσεις, χωρίς χρονική καθυστέρηση. Χωρίς στοιχεία συγκριτικά με ΤΜ νεογνά, διαπιστώθηκε αντίστοιχα, στην παρούσα μελέτη, ότι από την 1^η δόση DTaP-IPV-Hib-HerB και PCV13, τα νεογνά εμβολιάστηκαν εκτός χρονικών ορίων, ακολουθώντας φαινόμενο ντόμινο, με τα ποσοστά εμβολιασμού εκτός χρονικών ορίων να αυξάνουν στις επόμενες δόσεις (**Πίνακας 13**).

Αντίστοιχη μελέτη, που διεξήχθη την περίοδο 2013-2016, στην MENN, στο Ηράκλειο Κρήτης, ανέδειξε καθυστέρηση στις δόσεις που αφορούν το 2^ο έτος ζωής, δηλαδή,

έναντι ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας και ανεμευλογιάς, ενώ πολύ μικρότερη στην πρώτη δόση του εμβολίου διφθερίτιδας-τέτανου-κοκκύτη-αιμόφιλου ινφλουέντζα και πολιομυελίτιδας (46). Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα με τα δεδομένα της μελέτης μας, διαπιστώθηκε καθυστέρηση σε μεγαλύτερο ποσοστό στο 1^ο, συγκριτικά με το 2^ο έτος, συμπεριλαμβάνοντας τα εμβόλια DTaP-IPV-Hib-HepB, PCV13, Rota και σε μικρότερο βαθμό για την πρώτη δόση MMR και Var. Τη χρονική περίοδο, στην οποία μελετήθηκε το χρονοδιάγραμμα εμβολιασμού, οι συστάσεις για τον εμβολιασμό MMR τροποποιήθηκαν, λόγω της επιδημίας ιλαράς στην Ελλάδα (47). Η ισχυρές συστάσεις για τον έγκαιρο εμβολιασμό έναντι της ιλαράς και ο πιθανός φόβος νόσησης, είχε ως αποτέλεσμα υψηλή εμβολιαστική κάλυψη, τόσο για την 1^η όσο και τη 2^η δόση MMR, με χαμηλό ποσοστό καθυστέρησης (**Πίνακας 6**).

Η προωρότητα και το χαμηλό βάρος γέννησης αποτελούν σημαντικά αίτια εμβολιασμού σε μεγαλύτερη ηλικία από τη συνιστώμενη (48,49). Από τη διεξαγωγή της μελέτης μας δε διαπιστώνεται ισχυρή συσχέτιση με αυτούς τους δύο παράγοντες κινδύνου, με εξαίρεση το βάρος γέννησης που παρουσιάζει οριακά μη σημαντική συσχέτιση με τον εμβολιασμό εκτός χρονικών ορίων. Συγκρίνοντας τα νεογνά με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης, με τα νεογνά, που γεννήθηκαν με φυσιολογικό βάρος, παρουσιάζουν μια μικρή μόνο αύξηση στη βαθμολογία χορήγησης των δόσεων, δηλαδή χωρίς σημαντική διαφορά στην πιθανότητα χορήγησης των εμβολίων εκτός χρονικών ορίων.

Σε μελέτη που διεξήχθη στην Καλιφόρνια την περίοδο 1997-2002, αξιολογώντας την εμβολιαστική κάλυψη των νεογνών ως το πρώτο έτος της ζωής, διαπιστώθηκε ότι τα νεογνά με βάρος γέννησης 1500-2499g ήταν εμβολιασμένα με βάση τη χρονολογική τους ηλικία σε ποσοστό 3-15% χαμηλότερα από τα νεογνά με φυσιολογικό ΒΓ. Το ποσοστό αυτό αυξανόταν όσο χαμηλότερο ήταν το ΒΓ, με τα εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά, να έχουν εμβολιαστεί 17-31% χαμηλότερα (50). Κύρια αίτια του μη έγκαιρου εμβολιασμού αποτελούν η πιθανή μειωμένη ανοσογονικότητα και ασφάλεια των εμβολίων ή ανοχή από τα πρόωρα και ΧΒΓ νεογνά (9).

Η έναρξη του εμβολιασμού στους 2 μήνες ζωής, με τα εμβόλια DTaP-Hib-IPV-HepB και PCV13 συστήνεται σε όλα τα νεογνά, με βάση τη χρονολογική τους ηλικία, ανεξάρτητα της διάρκειας κύησης ή του βάρους γέννησης, καθώς τα εμβόλια αποδεικνύονται τόσο ανοσογονικά, όσο και ασφαλή συγκριτικά με τη χορήγηση στα ΤΜ νεογνά (5,9,51,52). Ακόμα και μία δόση DTaP-IPV σε πρόωρα και ΧΒΓ νεογνά επάγει επαρκή ανοσιακή απάντηση και παρέχει μερική προστασία (45), ενώ συζευγμένο με HepB και Hib, επάγει ικανοποιητική παραγωγή αντισωμάτων, σε

προστατευτικό τίτλο, ακόμα και αν ανευρίσκονται σε χαμηλότερα επίπεδα από αυτά των τελειόμηνων νεογνών (5,6). Τα ίδια αποτελέσματα ανευρίσκονται και σε μελέτη εμβολιασμού με το PCV13, τονίζοντας παράλληλα ότι η αναμνηστική δόση στα πρόωρα νεογνά, στην ηλικία πέραν των 12 μηνών θα αυξήσει και θα διατηρήσει τους τίτλους των αντισωμάτων σε προστατευτικά επίπεδα (39,53).

Σε μελέτη που διεξήχθη την περίοδο 2010-2013, τα νεογνά με ΧΒΓ παρουσίαζαν υψηλή εμβολιαστική κάλυψη ως την ηλικία των 12 μηνών, παρότι είχαν λάβει εκτός χρονικών ορίων την 1^η και 3^η δόση του εμβολίου διφθερίτιδας-τέτανου-κοκκύτη. Η καθυστέρηση αυτή συσχετίστηκε με το νεαρό της ηλικίας και το χαμηλό εκπαιδευτικό επίπεδο της μητέρας, καθώς και την απόσταση από το κοντινότερο κέντρο παροχής υπηρεσιών Υγείας (54). Η χρόνια νόσος στα νεογνά και η παρουσία περισσότερων αδερφών στην οικογένεια, αναφέρθηκαν ως πιθανά αίτια καθυστέρησης του εμβολιασμού, χωρίς να αποδεικνύεται σημαντική συσχέτιση μεταξύ τους, τόσο για τη 1^η και 3^η δόση DTaP-IPV-Hib σε ΧΒΓ νεογνά (43,54). Αντίστοιχα δεδομένα ανευρίσκονται και στην μελέτη μας, με τη νοσηρότητα να καταγράφεται μόλις σε 23 από τα 419 νεογνά και την αύξηση των μελών (> 3 παιδιά) στην οικογένεια να αυξάνουν τη βαθμολογία χορήγησης των δόσεων εκτός χρονικών ορίων, αλλά χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά.

Στην ίδια μελέτη, που διεξήχθη στην Ιταλία παρατηρείται ότι η 1^η δόση του εξαδύναμου DTaP-Hib-IPV-HepB και του PCV13, γίνεται σε υψηλότερα ποσοστά σε βρέφη που νοσηλεύονται, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (30,55,56). Το ποσοστό εμβολιασμού εντός χρονικών ορίων μειώνεται, όταν η νοσηλεία αφορά στα εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά σε τμήματα εντατικής θεραπείας νεογνών, πιθανώς λόγω νοσηλείας βρεφών με αιμοδυναμική αστάθεια ή νοσηρότητα (57). Η νοσηλεία, από την άλλη πλευρά, δεν αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα έναρξης εμβολιασμού των νεογνών εντός του νοσοκομείου, εξασφαλίζοντας, παράλληλα, ένα ασφαλές περιβάλλον στα νεογνά υψηλού κινδύνου (58).

Αν και δεν υπήρξε στην παρούσα μελέτη στατιστικά σημαντική συσχέτιση καθυστέρησης του εμβολιασμού με τη διάρκεια νοσηλείας, φαίνεται ότι όσο αυξάνεται, τόσο μειώνεται η πιθανότητα εμβολιασμού εντός χρονικών ορίων. Παρατηρείται, επίσης, ότι ο εμβολιασμός καθυστερεί, αν η συνιστώμενη ηλικία έναρξης του εμβολιασμού συνάδει με την ημερομηνία εξόδου από το νοσοκομείο. Ο ρόλος των νεογνολόγων- παιδιατρών είναι καθοριστικός στην καθοδήγηση των γονέων για την έναρξη του εμβολιασμού, αλλά και τον προγραμματισμό των επόμενων δόσεων, πριν την έξοδό τους από την Κλινική. Σημειώνοντας την ακριβή ημερομηνία χορήγησης των

επόμενων δόσεων και εξηγώντας τη σημασία του έγκαιρου εμβολιασμού, αυξάνεται η πιθανότητα να χορηγηθούν με βάση το προτεινόμενο πρόγραμμα εμβολιασμού, χωρίς καθυστέρηση (3).

Αν και στην παρούσα μελέτη δεν αξιολογείται ο εμβολιασμός στα νήπια, μελέτη εμβολιαστικής κάλυψης σε παιδιά προσχολικής ηλικίας, που διεξήχθη στην Ελλάδα το έτος 2013, χωρίς να μελετά χαρακτηριστικά, όπως η διάρκεια κύησης ή το βάρος γέννησης, παρουσιάζει καθυστέρηση των αναμνηστικών δόσεων, με την πάροδο της ηλικίας (Pavloroulou et al., 2013). Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκαν σημαντικά αυξημένα ποσοστά καθυστέρησης στις αναμνηστικές δόσεις DTaP-IPV-Hib-HepB και PCV13 στους 12 μήνες ζωής, ενώ καταγράφονται νεογνά που δεν έχουν εμβολιαστεί καθόλου με την αναμνηστική (4^η) δόση.

Σε μελέτη που διενεργήθηκε στη Γαλλία, αναζητώντας παράγοντες κινδύνου καθυστέρησης του εμβολιασμού, διαπιστώθηκε ότι η αύξηση της ηλικίας του παιδιού σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα καθυστέρησης του εμβολιασμού (44). Αν και μελετήθηκε ο εμβολιασμός έως 24 μηνών, διαπιστώθηκε με την πάροδο των ετών, ασυνέπεια στον ετήσιο αντιγριπικό εμβολιασμό ιδίως σε νήπια ηλικίας 4 ετών (γεννηθέντα το 2016). Θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν ότι η έναρξη του αντιγριπικού εμβολιασμού δύναται μετά την ηλικία των 6 μηνών, ο εμβολιασμός διενεργείται την περίοδο επιδημικού κύματος γρίπης, περί τα μέσα του Νοεμβρίου, οπότε στη μελέτη μας παρουσιάζονται αυξημένα ποσοστά νεογνών μη εμβολιασμένα ετησίως. Φαίνεται ότι τακτικός αντιγριπικός εμβολιασμός εφαρμόζεται τα πρώτα χρόνια ζωής, παραμελώντας το, με την πάροδο των ετών, ιδίως για τα παιδιά, χωρίς συνοδό νοσηρότητα. Κρίνεται, λοιπόν, επιτακτική η ανάγκη καλύτερης ενημέρωσης των γονέων, τονίζοντας τα οφέλη του εμβολιασμού έναντι της γρίπης και τις επιπλοκές ιδίως στα πρόωρα νεογνά.

Παρότι δεν πρόκειται για μελέτη αξιολόγησης της εμβολιαστικής κάλυψης, διαπιστώνεται και στην παρούσα μελέτη ότι είναι υψηλή, το οποίο μπορεί να επιτευχθεί, ακόμα και αν ο εμβολιασμός γίνει πέραν της συνιστώμενης ηλικίας χορήγησης (60). Έως την ηλικία των 2 ετών, με την προϋπόθεση έναρξης του εμβολιασμού στη συνιστώμενη ηλικία, για το κάθε εμβόλιο, αναμένεται το νήπιο να έχει εμβολιαστεί με 16 δόσεις (από συνιστώμενα 7 εμβόλια). Ωστόσο, σημασία έχει η χορήγηση των εμβολίων να γίνει με βάση τη χρονολογική ηλικία, όπως στα TM νεογνά, μειώνοντας έτσι το χρονικό παράθυρο, που παραμένουν χωρίς προστασία (**Σχήμα 4**). Μετά την καταγραφή 7 εμβολίων (16 δόσεων συνολικά) έως τους 24 μήνες, διαπιστώθηκε ότι περισσότερο από τα μισά νεογνά εμβολιάστηκε εκτός χρονικών

ορίων. Από την τηλεφωνική επικοινωνία με τους γονείς, κατά τη συλλογή των δεδομένων, η καθυστέρηση του εμβολιασμού, γινόταν ίδια βούληση. Οι αιτίες αφορούσαν ιογενείς ή μικροβιακές λοιμώξεις του αναπνευστικού, με συνοδό ή όχι εμπύρετο, ενώ η παρουσία άλλων τέκνων στην οικογένεια, συχνά οδήγησε τον εμβολιασμό των μικρότερων βρεφών, εκτός χρονικών ορίων. Αναφέρθηκαν 3 νεογνά που ξεκίνησαν τον εμβολιασμό στη συνιστώμενη χρονολογική ηλικία, όμως καθυστέρησαν τις επόμενες δόσεις, λόγω εμφάνισης πυρετικών σπασμών.

Αν και ο εμβολιασμός με ένα νέο εμβόλιο, συνήθως εγείρει ανησυχίες και αίσθημα φόβου, ο εμβολιασμός έναντι του μηνιγγιτιδόκοκκου Β καταγράφηκε σε αρκετά νεογνά της μελέτης. Συμπεριλήφθηκε στο βασικό πρόγραμμα εμβολιασμού το 2017 και διατίθεται δωρεάν μόνο για παιδιά με παράγοντες κινδύνου (29). Συγκριτικά με άλλα εμβόλια της μελέτης όπως της γρίπης και Rota, παρουσιάζει υψηλότερη εμβολιαστική κάλυψη, με τα περισσότερα βρέφη να έχουν ολοκληρώσει το σχήμα των συνιστώμενων δόσεων στην ηλικία των 24 μηνών. Αν και η μελέτη αυτή δεν αναζήτησε στοιχεία για την οικονομική κατάσταση της κάθε οικογένειας, που συμμετείχε στη μελέτη, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει το κόστος του εμβολίου, ενώ σημαντική επίδραση πιθανώς έχει και η συνεχής προώθηση του εμβολίου, μέσω των μέσω μαζικής δικτύωσης.

Στην αναζήτηση αντίστοιχης βιβλιογραφίας, διαπιστώθηκε ότι η εμβολιαστική κάλυψη είναι υψηλή, τόσο για το 1^ο όσο και το 2^ο έτος, όμως με σημαντικά ποσοστά καθυστέρησης των εμβολιασμών ήδη από τις πρώτες δόσεις. Παρά την ύπαρξη συσχέτισης των εμβολιασμών εκτός χρονικών ορίων με την προωρότητα και το ΧΒΓ, στην παρούσα μελέτη, δε διαπιστώθηκε συσχέτιση με τα χαρακτηριστικά που μελετήθηκαν, με εξαίρεση την οριακά μη σημαντική συσχέτιση με το βάρος γέννησης. Ωστόσο, ερευνώντας τα αίτια καθυστέρησης του εμβολιασμού σε αυτή την ομάδα νεογνών, θα αποτελούσαν σημείο παρέμβασης και βελτίωσης του εμβολιασμού με βάση τη συνιστώμενη χρονολογική ηλικία.

Περιορισμοί της μελέτης

Η μελέτη διεξήχθη μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας με τους γονείς των πρόωρων και ΧΒΓ νεογνών και αποτέλεσε σημαντικό περιορισμό στη συλλογή των δεδομένων. Η αδυναμία ανεύρεσης του συνόλου αυτών, λόγω ανεπαρκών ή λανθασμένων στοιχείων, καθώς και το ζήτημα εμπιστοσύνης και προσωπικών δεδομένων, μείωσε το δείγμα πληθυσμού, που δύναται να συμμετέχει. Σε αρκετά νεογνά, η αποστολή των δεδομένων ήταν ελλιπής ενώ σε άλλες αδύνατη, λόγω δυσκολίας χρήσης των μέσων επικοινωνίας

(e-mail, fax). Η καταγραφή και αξιολόγηση του χρονοδιαγράμματος εμβολιασμού πραγματοποιήθηκε μεταξύ πρόωρων νεογνών, εκ των οποίων μεγάλο ποσοστό είχε χαμηλό βάρος γέννησης, χωρίς να υπάρχει δυνατότητα σύγκρισης με δεδομένα στα ΤΜ νεογνά. Περιορισμό στην αξιολόγηση του χρονοδιαγράμματος εμβολιασμών ως τους 24 μήνες ζωής, αποτέλεσαν νεογνά, τα οποία κατά τη διάρκεια συλλογής των δεδομένων δεν είχαν ολοκληρώσει το 2^ο έτος ζωής. Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν οι ημερομηνίες των εμβολιασμών και συγκεκριμένα χαρακτηριστικά των νεογνών. Έτσι, δεν αναζητήθηκαν στοιχεία για το εκπαιδευτικό επίπεδο των γονέων, το κοινωνικό-οικονομικό προφίλ τους, την περιοχή διαμονής (αγροτική ή αστική) καθώς και την ευκολία ή όχι πρόσβασης σε κέντρα παροχής Υγείας, χαρακτηριστικά που σε διεθνές επίπεδο πιθανώς επηρεάζουν τη συνέπεια στο εκάστοτε εμβολιαστικό πρόγραμμα. Τα συμμετέχοντα νεογνά καταγράφηκαν από τη Νεογνολογική κλινική - MENN, του νοσοκομείου ΠΑΓΝΗ και αφορά μία μονοκεντρική μελέτη, σε τοπικό επίπεδο, χωρίς να υπάρχουν στοιχεία προς σύγκριση από την υπόλοιπη Ηπειρωτική ή Νησιωτική Ελλάδα.

Μέλλον-Προοπτικές

Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η διαρκής ενημέρωση και επαγρύπνηση για τον εμβολιασμό στη συνιστώμενη χρονολογική ηλικία. Θετική επίδραση σε αυτό θα είχε ένα ιατρείο, στο οποίο θα πραγματοποιούνταν παρακολούθηση και εμβολιασμός των πρόωρων νεογνών, όπως λειτουργεί από τους νεογνολόγους-παιδιάτρους του τμήματος Νεογνολογίας-MENN, ΠΑΓΝΗ. Σημαντική επιρροή στο μέλλον θα παρουσίαζαν και τα μέσα μαζικής επικοινωνίας, πιθανώς και εκστρατείες, για την άμεση ενημέρωση και ευαισθητοποίηση των γονέων προς τον εμβολιασμό χωρίς καθυστερήσεις, όχι μόνο των πρόωρων, αλλά και των ΤΜ νεογνών. Τα αποτελέσματα της τρέχουσας μελέτης θα μπορούσαν να συγκριθούν με δεδομένα από νεογνά, χωρίς εντατική παρακολούθηση, καθώς και με τον εμβολιασμό στα τελειόμηνα. Στα νεογνά που καθυστέρησαν τον εμβολιασμό, κρίσιμο σημείο θα ήταν η αναζήτηση νόσου από τις λοιμώξεις που δύναται να προληφθούν με τον εμβολιασμό. Η αναζήτηση διάφορων παραγόντων κινδύνου (εκπαιδευτικό επίπεδο των γονέων, κοινωνικό-οικονομικό προφίλ, περιοχή διαμονής, ευκολία ή όχι πρόσβασης σε κέντρα παροχής υγείας), πιθανώς να οδηγήσει σε συσχέτιση με τον εμβολιασμό εντός ή εκτός χρονικών ορίων.

Η μελέτη αυτή διεξήχθη στην περίοδο της πανδημίας SARS CoV-2, με σημαντική επίδραση στα συστήματα υγείας και τον κατ' οίκον περιορισμό. Η μελέτη των εμβολιασμών στην περίοδο 2020-2021 αλλά και με το πέρας αυτής θα αντανakλούσε

την επίδραση ή όχι στον εμβολιασμό των παιδιών και θα αποτελούσε ένα σημείο έρευνας, συγκριτικά με τη χρονική περίοδο που προηγήθηκε και ακολούθησε.

Συμπεράσματα

Πρόκειται για μονοκεντρική αναδρομική μελέτη παρατήρησης, στην οποία μελετήθηκαν πρόωρα και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά, με σκοπό την αξιολόγηση του χρόνου εμβολιασμού τους. Διαπιστώθηκε υψηλή εμβολιαστική κάλυψη (>99%) έως το 1^ο έτος και > 80% για τις πρώτες δόσεις των εμβολίων του 2^{ου} έτους. Ωστόσο, το μεγαλύτερο ποσοστό των νεογνών εμβολιάστηκε εκτός των συνιστώμενων χρονικών ορίων, για το κάθε εμβόλιο, με μεγαλύτερα ποσοστά να καταγράφονται στην 3^η και 4^η δόση του DTap-IPV-Hib-HepB, στη 1^η δόση της VAR και σε όλες τις δόσεις του PCV13 και του Rota. Στη παρούσα μελέτη εκτιμήθηκε οριακά μη σημαντική συσχέτιση της βαθμολογίας χορήγησης εμβολίων εκτός χρονικών ορίων με το βάρος γέννησης των νεογνών.

Ο εμβολιασμός σε όλα τα νεογνά συστήνεται να ξεκινά με βάση τη χρονολογική τους ηλικία και τις συστάσεις του ΕΠΕ της εκάστοτε χώρας, χωρίς διορθώσεις με βάση τη διάρκεια κύησης ή το βάρος γέννησης. Συστήνεται να ακολουθείται το ίδιο πρόγραμμα εμβολιασμού με τα τελειόμηνα νεογνά, σε αιμοδυναμικά σταθερά πρόωρα και ΧΒΓ νεογνά. Στην περίπτωση που αυτό δε συμβαίνει, αυξάνεται η πιθανότητα λοίμωξης, ιδίως στα πρόωρα νεογνά, από παθογόνα, που προλαμβάνονται με τον εμβολιασμό. Σημαντική είναι η συμβολή των νεογνολόγων & παιδιάτρων, με καθοδήγηση των γονέων. Στο μέλλον, αντικείμενο έρευνας θα αποτελούσε η αναζήτηση μέσω παρέμβασης στο χρονοδιάγραμμα του εμβολιασμού στα πρόωρα και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά, προς βελτίωσή του.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

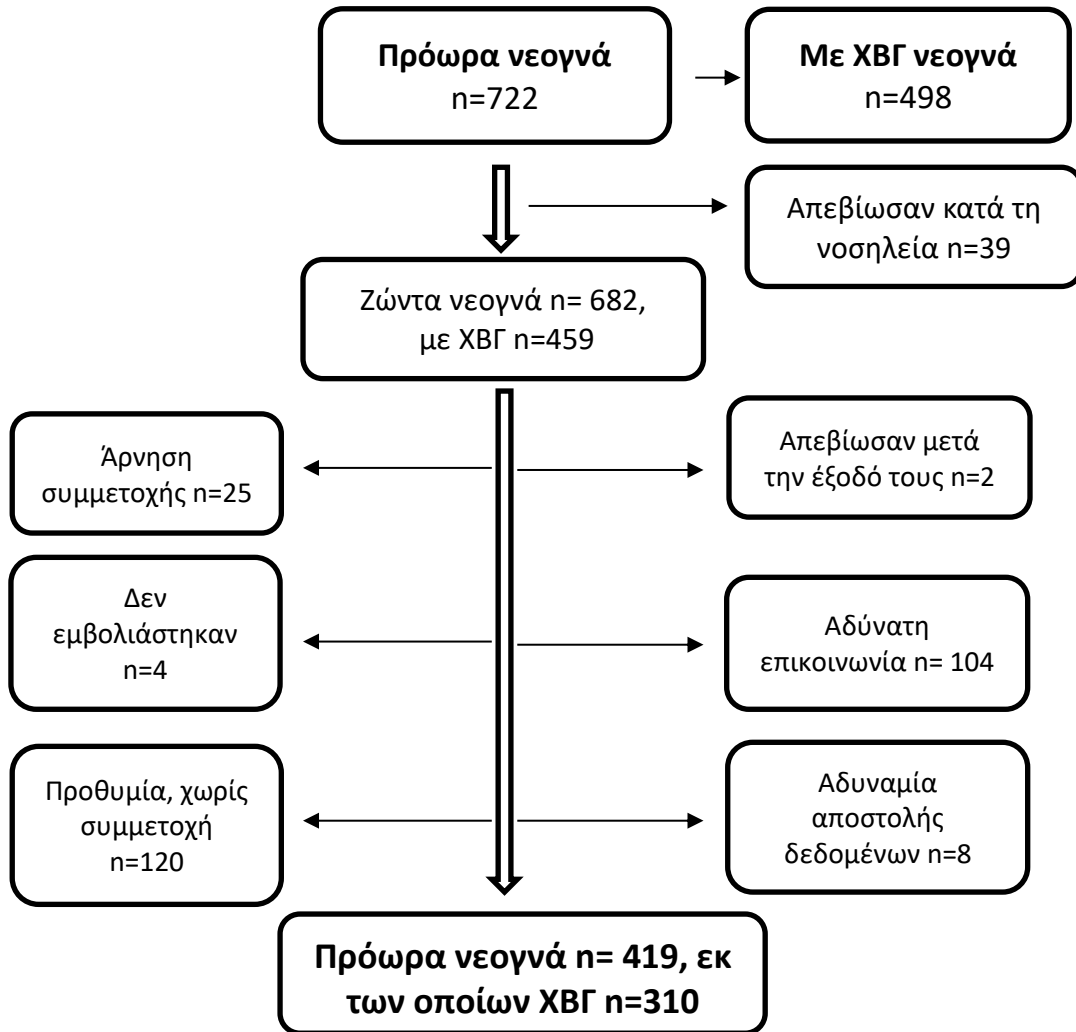
1. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol*. 2017 Nov 1;41(7):387–91.
2. Quinn J-A, Munoz FM, Gonik B, Frau L, Cutland C, Mallett-Moore T, et al. Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine*. 2016 Dec 1;34(49):6047–56.
3. Crawford NW, Barfield C, Hunt RW, Pitcher H, Buttery JP. Improving preterm infants' immunisation status: a follow-up audit. *J Paediatr Child Health*. 2014 Apr;50(4):314–8.
4. Laforgia N, Di Mauro A, Bianchi FP, Di Mauro F, Zizzi A, Capozza M, et al. Are pre-terms born timely and right immunized? Results of an Italian cohort study. *Hum Vaccines Immunother*. 2018 Jun 3;14(6):1398–402.
5. Bonhoeffer J, Siegrist C-A, Heath PT. Immunisation of premature infants. *Arch Dis Child*. 2006 Nov;91(11):929–35.
6. Esposito S, Serra D, Gualtieri L, Cesati L, Principi N. Vaccines and preterm neonates: why, when, and with what. *Early Hum Dev*. 2009 Oct;85(10 Suppl):S43-45.
7. Saso A, Kampmann B. Vaccine responses in newborns. *Semin Immunopathol*. 2017 Nov;39(6):627–42.
8. ACIP Special Situations Guidelines for Immunization | Recommendations | CDC [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 20]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/special-situations.html>
9. Saari TN, American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Immunization of preterm and low birth weight infants. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics*. 2003 Jul;112(1 Pt 1):193–8.
10. Dasari P, Zola H, Nicholson IC. Expression of Toll-like receptors by neonatal leukocytes: TLR expression by neonatal leukocytes. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011 Mar;22(2):221–8.
11. Drossou V, Kanakoudi F, Diamanti E, Tzimouli V, Konstantinidis T, Germenis A, et al. Concentrations of main serum opsonins in early infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995 May;72(3):F172–5.
12. Sharma AA, Jen R, Butler A, Lavoie PM. The developing human preterm neonatal immune system: a case for more research in this area. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2012 Oct;145(1):61–8.
13. Goedicke-Fritz S, Härtel C, Krasteva-Christ G, Kopp MV, Meyer S, Zemlin M. Preterm Birth Affects the Risk of Developing Immune-Mediated Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:1266.
14. Zinkernagel RM. Maternal Antibodies, Childhood Infections, and Autoimmune Diseases. Mackay IR, Rosen FS, editors. *N Engl J Med*. 2001 Nov;345(18):1331–5.

15. Virella G, Silveira Nunes MA, Tamagnini G. Placental transfer of human IgG subclasses. *Clin Exp Immunol*. 1972 Mar;10(3):475–8.
16. Collins A, Weitkamp J-H, Wynn JL. Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Jul;103(4):F391–4.
17. Newburg DS, Walker WA. Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk. *Pediatr Res*. 2007 Jan;61(1):2–8.
18. Gkentzi D, Katsakiori P, Marangos M, Hsia Y, Amirthalingam G, Heath PT, et al. Maternal vaccination against pertussis: a systematic review of the recent literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017 Sep;102(5):F456–63.
19. Gad A, Shah S. Special immunization considerations of the preterm infant. *J Pediatr Health Care Off Publ Natl Assoc Pediatr Nurse Assoc Pract*. 2007 Dec;21(6):385–91.
20. Tan T, Halperin S, Cherry JD, Edwards K, Englund JA, Glezen P, et al. Pertussis immunization in the global pertussis initiative North American region: recommended strategies and implementation considerations. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 May;24(5 Suppl):S83-86.
21. Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, Kretsinger K, Slade BA, Brown KH, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep*. 2006 Mar 24;55(RR-3):1–34.
22. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών (ΕΠΕ) παιδιών και εφήβων 2019 [Internet]. Υπουργείο Υγείας. [cited 2021 Jan 9]. Available from: <https://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/emboliasmoi/ethniko-programma-emboliasmwn-epe-paidiwn-kai-efhbwn/6349-ethniko-programma-emboliasmwn-epe-paidiwn-kai-efhbwn-2019>
23. Martín-Torres F, Czajka H, Center KJ, Wysocki J, Majda-Stanislawski E, Omeñaca F, et al. 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) in Preterm Versus Term Infants. *Pediatrics*. 2015 Apr 1;135(4):e876–86.
24. Sawyer MH, Rathore M. Pneumococcal Vaccines in Preterm Infants: Are More Doses Better? Implications for Other Vaccines. *Pediatrics* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2020 Dec 20];138(3). Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/138/3/e20160975>
25. Collins CL, Ruggeberg JU, Balfour G, Tighe H, Archer M, Bowen-Morris J, et al. Immunogenicity and Immunologic Memory of Meningococcal C Conjugate Vaccine in Premature Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Nov;24(11):966–8.
26. Gagneur A, Pinquier D, Quach C. Immunization of preterm infants. *Hum Vaccines Immunother*. 2015;11(11):2556–63.
27. Sioriki AA, Gkentzi D, Papadimitriou E, Dimitriou G, Karatza A. Vaccinations in Infants Born Preterm: An Update. *Curr Pediatr Rev*. 2020;16(2):148–55.

28. Cortese MM, Parashar UD, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep*. 2009 Feb 6;58(RR-2):1–25.
29. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Παιδιών και Εφήβων 2017 [Internet]. Υπουργείο Υγείας. [cited 2021 Jan 5]. Available from: <https://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/metadotika-kai-mh-metadotika-noshmata/ethnika-programmata-emboliasmwn/5775-ethniko-programma-emboliasmwn-paidiwn-kai-efhbwn-2017>
30. Gras P, Bailly A-C, Lagrée M, Dervaux B, Martinot A, Dubos F. What timing of vaccination is potentially dangerous for children younger than 2 years? *Hum Vaccines Immunother*. 2016 Aug 2;12(8):2046–52.
31. Waitz M, Hopfner R, Hummler HD, Heininger U. Hepatitis B Postexposure Prophylaxis in Preterm and Low-Birth-Weight Infants. *AJP Rep*. 2015 Apr;5(1):e67–72.
32. Huang FY, Lee PI, Lee CY, Huang LM, Chang LY, Liu SC. Hepatitis B vaccination in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997 Sep;77(2):F135-138.
33. Tan CX-T, Chan S-M, Lee L-Y, Ong C, Phua K-B, Aw MM, et al. Serologic Responses After Hepatitis B Vaccination in Preterm Infants Born to Hepatitis B Surface Antigen–Positive Mothers: Singapore Experience. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Aug;36(8):e208–10.
34. Tavares EC, Ribeiro JG, Oliveira LA. Active and passive immunization in the extremely preterm infant. :6.
35. Ugazio AG, Tozzi AE. Vaccinations and Neonatal Immunity. In: Buonocore G, Bracci R, Weindling M, editors. *Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Diseases* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cited 2021 Jan 9]. p. 1–10. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-18159-2_257-1
36. Czajka H, Lauterbach R, Pawlik D. Vaccination of preterm infants by polyvalent vaccines: immunogenicity and safety- review of literature. *Dev Period Med*. 2014 Sep;18(3):360–6.
37. Omeñaca F, Vázquez L, Garcia-Corbeira P, Mesaros N, Hanssens L, Dolhain J, et al. Immunization of preterm infants with GSK’s hexavalent combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine: A review of safety and immunogenicity. *Vaccine*. 2018 Feb 8;36(7):986–96.
38. Slack MH, Cade S, Schapira D, Thwaites RJ, Crowley-Luke A, Southern J, et al. DT5aP-Hib-IPV and MCC vaccines: preterm infants’ response to accelerated immunisation. *Arch Dis Child*. 2005 Apr;90(4):338–41.

39. Kent A, Ladhani SN, Andrews NJ, Scorrer T, Pollard AJ, Clarke P, et al. Schedules for Pneumococcal Vaccination of Preterm Infants: An RCT. *Pediatrics*. 2016 Sep;138(3).
40. D'Angio CT, Boohene PA, Mowrer A, Audet S, Menegus MA, Schmid DS, et al. Measles-Mumps-Rubella and Varicella Vaccine Responses in Extremely Preterm Infants. *PEDIATRICS*. 2007 Mar 1;119(3):e574-9.
41. Ferreira CSM, Perin MCAA, Moraes-Pinto MI de, Simão-Gurge RM, Goulart AL, Weckx LY, et al. Humoral immune response to measles and varicella vaccination in former very low birth weight preterm infants. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. 2018 Feb;22(1):41-6.
42. Hofstetter AM, Jacobson EN, deHart MP, Englund JA. Early Childhood Vaccination Status of Preterm Infants. *Pediatrics*. 2019 Sep;144(3).
43. Upadhyay RP, Chowdhury R, Mazumder S, Taneja S, Sinha B, Martines J, et al. Immunization practices in low birth weight infants from rural Haryana, India: Findings from secondary data analysis. *J Glob Health*. 2017 Dec;7(2):020415.
44. Bailly A-C, Gras P, Lienhardt J-F, Requillart J-C, Vié-le-Sage F, Martinot A, et al. Timeliness of vaccination in infants followed by primary-care pediatricians in France. *Hum Vaccines Immunother*. 2018 Apr 3;14(4):1018-23.
45. Woestenberg PJ, van Lier A, van der Maas NAT, Drijfhout IH, Oomen PJ, de Melker HE. Delayed start of diphtheria, tetanus, acellular pertussis and inactivated polio vaccination in preterm and low birth weight infants in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Feb;33(2):190-8.
46. E-Locus - Ιδρυματικό Καταθετήριο Πανεπιστημίου Κρήτης - Επιτήρηση εμβολιαστικής κάλυψης παιδιών που γεννήθηκαν πρόωρα και με χαμηλό βάρος γέννησης [Internet]. [cited 2021 Feb 3]. Available from: <https://elocus.lib.uoc.gr/dlib/3/e/8/metadata-dlib-1535726860-286554-475.tkl>
47. Επιδημία ιλαράς 2017/18 - Συστάσεις Εμβολιασμού [Internet]. Υπουργείο Υγείας. [cited 2021 Jan 5]. Available from: <https://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/emboliasmoi/alles-systaseis-ths-ethnikhs-epitrophs-emboliasmwn/6360-epidhmi-ilaras-2017-18-systaseis-emboliasmoy>
48. Davis RL, Rubanowice D, Shinefield HR, Lewis N, Gu D, Black SB, et al. Immunization levels among premature and low-birth-weight infants and risk factors for delayed up-to-date immunization status. Centers for Disease Control and Prevention Vaccine Safety Datalink Group. *JAMA*. 1999 Aug 11;282(6):547-53.
49. Langkamp DL, Hoshaw-Woodard S, Boye ME, Lemeshow S. Delays in receipt of immunizations in low-birth-weight children: a nationally representative sample. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001 Feb;155(2):167-72.
50. Batra JS, Eriksen EM, Zangwill KM, Lee M, Marcy SM, Ward JI, et al. Evaluation of vaccine coverage for low birth weight infants during the first year of life in a large managed care population. *Pediatrics*. 2009 Mar;123(3):951-8.

51. D'Angio CT. Active Immunization of Premature and Low Birth-Weight Infants: A Review of Immunogenicity, Efficacy, and Tolerability. *Pediatr Drugs*. 2007;9(1):17–32.
52. Ford-Jones EL, Gold R. Immunizations in Pediatrics: An Update. *Can Fam Physician*. 1990 Sep;36:1555–61.
53. Sawyer MH, Rathore M. Pneumococcal Vaccines in Preterm Infants: Are More Doses Better? Implications for Other Vaccines. *Pediatrics*. 2016 Sep;138(3).
54. O'Leary M, Thomas S, Hurt L, Floyd S, Shannon C, Newton S, et al. Vaccination timing of low-birth-weight infants in rural Ghana: a population-based, prospective cohort study. *Bull World Health Organ*. 2016 Jun 1;94(6):442-451D.
55. Denizot S, Fleury J, Caillaux G, Rouger V, Rozé J-C, Guen CG-L. Hospital initiation of a vaccinal schedule improves the long-term vaccinal coverage of ex-preterm children. *Vaccine*. 2011 Jan 10;29(3):382–6.
56. Red Book, 29th Edition (2012) page XIII [Internet]. [cited 2021 Jan 4]. Available from: <https://reader.aappublications.org/red-book-29th-edition-2012/15>
57. Langkamp DL, Langhough R. Primary care physicians' knowledge about diphtheria-tetanus-pertussis immunizations in preterm infants. *Pediatrics*. 1992 Jan;89(1):52–5.
58. Resch B. Vaccination of Preterm Infants. *J Neonatal Biol*. 2014 Jan 1;03.
59. Pavlopoulou ID, Michail KA, Samoli E, Tsiftis G, Tsoumakas K. Immunization coverage and predictive factors for complete and age-appropriate vaccination among preschoolers in Athens, Greece: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2013 Oct 2;13:908.
60. Wilson K, Hawken S, Henningsen KH, Kwong JC, Deeks SL, Crowcroft NS, et al. On-time Vaccination Coverage in Premature Infants in Ontario, 2002–2009. *Can J Public Health Rev Can Santé Publique*. 2012 Sep;103(5):e359–62.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ**Διάγραμμα Ροής 1.** Επιλογή πληθυσμού και δείγματος αναφοράς της παρούσας μελέτης.

Πίνακας 1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά 419 νοσηλευόμενων νεογνών της μελέτης.

| | | | n | % |
|-----------------------------------|--|--|----------------------|----------|
| Φύλο | | <i>άρρεν</i> | 212 | 50,6 |
| | | <i>θήλυ</i> | 207 | 49,4 |
| Έτος γέννησης | | <i>2016</i> | 126 | 30,1 |
| | | <i>2017</i> | 149 | 35,6 |
| | | <i>2018</i> | 144 | 34,3 |
| Διάρκεια κήσης, εβδομάδες | | <i>μέση τιμή ± τυπ. αποκλ. (ελαχ., μεγ.)</i> | 33,5±2,3 (25, 36) | |
| | | <i><28</i> | 10 | 2,4 |
| | | <i>28-31</i> | 63 | 15,0 |
| | | <i>32-37</i> | 346 | 82,6 |
| Βάρος γέννησης, γρ. | | <i>μέση τιμή ± τυπ. αποκλ. (ελαχ., μεγ.)</i> | 2124±563 (600, 3920) | |
| | | <i><1500</i> | 55 | 13,1 |
| | | <i>1500-2499</i> | 259 | 61,8 |
| | | <i>2500+</i> | 105 | 25,1 |
| Διάρκεια νοσηλείας, ημέρες | | <i>μέση τιμή (διάμεσος) [ελαχ., μεγ.]</i> | 21,3 (17) [0, 126] | |
| | | <i>0-14</i> | 186 | 44,4 |
| | | <i>15-29</i> | 145 | 34,6 |
| | | <i>30+</i> | 88 | 21,0 |
| Αδέρφια | | <i>κανένα</i> | 42 | 10,0 |
| | | <i>1-2</i> | 319 | 76,2 |
| | | <i>3+</i> | 58 | 13,8 |
| Νοσηρότητα | | <i>όχι</i> | 396 | 94,5 |
| | | <i>ναι</i> | 23 * | 5,5 |

* Βρογχοπνευμονική δυσπλασία, Νεκρωτική εντεροκολίτιδα, Αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας, Καρδιοπάθεια, Χειρουργική επέμβαση, Επεισόδιο σπασμών.

Πίνακας 2. Συχνότητα χορήγησης εμβολίου Διφθερίτιδας-Τετάνου-Κοκκύτη, Πολιομυελίτιδας, Αιμόφιλου της Ινφλουέντζας & Ηπατίτιδας Β (DTaP-IPV-Hib-HepB) σε 419 νεογνά της μελέτης.

| | | Διφθερίτιδας, Τετάνου, Κοκκύτη, Πολιομυελίτιδας, Αιμόφιλου & Ηπατίτιδας Β (DTaP-IPV-Hib-HepB) | | | | | | |
|---------------------|----------------|---|----------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------|-----------|--|
| | v | % | Ηλικία, μήνες | Χορήγηση εκτός χρονικών ορίων | | | | |
| | | | μέση τιμή (διάμεσος) | Όρια* | % | 95%ΔΕ | | |
| Χορηγούμενες δόσεις | 1 ^η | 419 | 100,0 | 2,4 (2,1) | >2,0 μήνες | 28,2 | 24,0-32,6 | |
| | 2 ^η | 419 | 100,0 | 4,6 (4,2) | >4,0 μήνες | 48,9 | 44,2-53,7 | |
| | 3 ^η | 419 | 100,0 | 7,1 (6,4) | >6,0 μήνες | 62,5 | 57,8-67,1 | |
| | 4 ^η | 413 | 98,6 | 20,1 (19,1) | <14,1 & >18,0 μήνες ή καθόλου | 83,5 | 79,7-86,9 | |
| | 5 ^η | 23 | 5,5 | 52,3 (51,9) | >24,0 μήνες ή καθόλου | 100,0 | - | |

* Τα όρια μηνών περιλαμβάνουν επιπλέον μια εβδομάδα (+7 ημέρες) π.χ. στον «>2,0 μήνες» που υπερβαίνει τη συνιστώμενη χορήγηση, είναι >67 ημέρες ή >2,23 μήνες.

Πίνακας 3. Συχνότητα χορήγησης εμβολίου Ηπατίτιδας Β (HepB) σε 419 νεογνά της μελέτης.

| | | Ηπατίτιδας Β (HepB) | | | | |
|---------------------|----------------|---------------------|-------|----------------------|--------------|--|
| | N | % | 95%ΔΕ | Ηλικία, μήνες | | |
| | | | | μέση τιμή (διάμεσος) | | |
| Χορηγούμενες δόσεις | 1 ^η | 26 | 6,2 | 4,1-8,6 | 7,8 (8,3) | |
| | 2 ^η | 14 | 3,3 | 1,7-5,0 | 7,8 (9,7) | |
| | 3 ^η | 10 | 2,4 | 1,2-3,8 | 14,5 (17,8) | |
| | 4 ^η | 5 | 1,2 | 0,2-2,4 | 13,4 (13,4)* | |

*Η ηλικία χορήγησης περιέχει ελλείπουσες τιμές.

Πίνακας 4. Συχνότητα χορήγησης εμβολίου 13δύναμου πνευμονιόκοκκου (PCV13) στα 419 νεογνά της μελέτης.

| | | 13δύναμο πνευμονιόκοκκου (PCV13) | | | | | | |
|---------------------|----------------|----------------------------------|----------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------|-----------|--|
| | v | % | Ηλικία, μήνες | Χορήγηση εκτός χρονικών ορίων | | | | |
| | | | μέση τιμή (διάμεσος) | Όρια | % | 95%ΔΕ | | |
| Χορηγούμενες δόσεις | 1 ^η | 419 | 100,0 | 3,3 (3,1) | >2,0 μήνες | 78,5 | 74,4-82,2 | |
| | 2 ^η | 418 | 99,8 | 5,4 (5,1) | >4,0 μήνες ή καθόλου | 85,0 | 81,3-88,1 | |
| | 3 ^η | 413 | 98,6 | 8,1 (7,3) | >6,0 μήνες ή καθόλου | 90,8 | 87,7-93,3 | |
| | 4 ^η | 393 | 93,8 | 17,5 (16,2) | <14,1 & >18,0 μήνες ή καθόλου | 99,2 | 98,0-99,8 | |

Πίνακας 5. Συχνότητα χορήγησης εμβολίου Μηνιγγιτιδόκοκκου C (MCC) στα 419 νεογνά της μελέτης.

| | Μηνιγγιτιδόκοκκος C | | | | | | |
|----------------------------|----------------------|-----|---|-------------------------------|---------------------|-----|---------|
| | v | % | Ηλικία, μήνες μέση τιμή (διάμεσος) | Χορήγηση εκτός χρονικών ορίων | | | 95%ΔΕ |
| | | | | Όρια | % | | |
| Χορηγούμενες δόσεις | 1^η | 414 | 98,8 | 14,1 (13,3) | <12 μήνες ή καθόλου | 4,8 | 2,9-6,9 |

Πίνακας 6. Συχνότητα χορήγησης εμβολίου Ιλαράς, Ερυθράς και Παρωτίτιδας (MMR) στα 419 νεογνά της μελέτης.

| | Ιλαρά-Ερυθρά-Παρωτίτιδα (MMR) | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------------|---------|---|-------------------------------|--|------|-----------|-------------|------------------------|------|-----------|
| | v | % | Ηλικία, μήνες μέση τιμή (διάμεσος) | Χορήγηση εκτός χρονικών ορίων | | | 95%ΔΕ | | | | |
| | | | | Όρια | % | | | | | | |
| Χορηγούμενες δόσεις | 1^η | 413 | 98,6 | 14,6 (13,8) | καθόλου | 1,4 | 0,6-2,9 | | | | |
| | | | | | <15,0 μήνες | 51,3 | 46,5-56,1 | | | | |
| | | | | | στους 15,0 μήνες | 17,7 | 14,2-21,5 | | | | |
| | | | | | στους 16,0 μήνες | 11,7 | 8,9-15,0 | | | | |
| | | | | | στους 17,0 μήνες | 5,3 | 3,4-15,0 | | | | |
| | | | | | 18,0-24,0 μήνες | 11,5 | 8,7-14,8 | | | | |
| | | | | | >24,0 μήνες | 1,2 | 0,5-2,6 | | | | |
| | | | | | 2^η | 308 | 73,5 | 22,4 (20,2) | καθόλου (έως Αυγ. '20) | 26,5 | 22,0-31,0 |
| | | | | | 15-16-17 μηνών η 1η δόση, με 2-4 μήνες η 2η και ηλικία εμβ. <24,0 μηνών | 20,8 | 16,9-24,8 | | | | |
| | | | | | 15-16-17 η 1η δόση, εκτός ορίων των 2-4 μηνών η 2η και ηλικία εμβ. <24,0 μηνών | 43,4 | 38,9-48,2 | | | | |
| 18-24 η 1η δόση, με 2-4 μήνες η 2η και ηλικία εμβ. <24,0 μηνών | 0,7 | 0,1-1,7 | | | | | | | | | |
| 18-24 η 1η δόση, εκτός ορίων των 2-4 μηνών η 2η και ηλικία εμβ. <24,0 μηνών | 5,0 | 3,1-7,2 | | | | | | | | | |
| >24,0 η 2 ^η δόση | 3,6 | 1,9-5,5 | | | | | | | | | |

Πίνακας 7. Συχνότητα χορήγησης εμβολίου Ανεμευλογιάς (VAR) στα 419 νεογνά της μελέτης.

| | | Ανεμευλογιά (VAR) | | | | | |
|---------------------|-----|-------------------|--|--|------|-----------|-------------|
| Χορηγούμενες δόσεις | v | % | Ηλικία, μήνες μέση τιμή (διάμεσος) | Χορήγηση εκτός χρονικών ορίων | | | |
| | | | | Όρια | % | 95%ΔΕ | |
| 1 ^η | 412 | 98,3 | 18,6 (17,2) | καθόλου | 1,7 | 0,8-3,3 | |
| | | | | <15,0 μήνες | 7,9 | 5,6-10,7 | |
| | | | | στους 15,0 μήνες | 10,0 | 7,4-13,2 | |
| | | | | στους 16,0 μήνες | 17,7 | 14,2-21,5 | |
| | | | | στους 17,0 μήνες | 14,1 | 11,0-17,7 | |
| | | | | 18,0-24,0 μήνες | 37,0 | 32,5-41,7 | |
| | | | | >24,0 μήνες | 11,7 | 8,9-15,0 | |
| | | | | 2 ^η | 191 | 45,7 | 36,4 (37,0) |
| | | | | 15-16-17 μηνών η 1η δόση, με 2-4 μήνες η 2η και ηλικία εμβ. <24,0 μηνών | 1,2 | 0,5-2,6 | |
| | | | | 15-16-17 η 1η δόση, εκτός ορίων των 2-4 μηνών η 2η και ηλικία εμβ. <24,0 μηνών | 1,9 | 0,9-3,6 | |
| | | | | 18-24 η 1η δόση, με 2-4 μήνες η 2η και ηλικία εμβ. <24,0 μηνών | 0,5 | 0,1-1,5 | |
| | | | | 18-24 η 1η δόση, εκτός ορίων των 2-4 μηνών η 2η και ηλικία εμβ. <24,0 μηνών | 1,4 | 0,6-2,9 | |
| | | | | >24,0 η 2 ^η δόση | 40,6 | 36,0-45,4 | |

Πίνακας 8. Συχνότητα χορήγησης εμβολίου Ρότα-ιού (Rota) στα 419 νεογνά της μελέτης.

| | | Ροτα-ιός (rota) | | | | |
|---------------------|-----|-----------------|--|-------------------------------|------|-----------|
| Χορηγούμενες δόσεις | v | % | Ηλικία, μήνες μέση τιμή (διάμεσος) | Χορήγηση εκτός χρονικών ορίων | | |
| | | | | Όρια | % | 95%ΔΕ |
| 1 ^η | 210 | 50,1 | 2,6 (2,1) | >2,0 μήνες | 20,5 | 16,9-24,6 |
| | | | | ή καθόλου | 49,9 | 45,1-54,7 |
| 2 ^η | 208 | 49,6 | 4,7 (4,2) | >4,0 μήνες | 23,9 | 20,0-28,1 |
| | | | | ή καθόλου | 50,4 | 45,6-55,1 |
| 3 ^η | 104 | 24,8 | 6,1 (6,1) | >6,0 μήνες | 8,8 | 6,4-11,8 |
| | | | | ή καθόλου | 75,2 | 70,9-79,1 |

Πίνακας 9. Συχνότητα φορών χορήγησης εμβολίου Γρίπης στα 419 νεογνά της μελέτης.

| | Χρονικές φάσεις | Γρίπη | | | Ηλικία, μήνες |
|----------|-----------------|-------|------|-----------|----------------------|
| | | v | % | 95%ΔΕ | μέση τιμή (διάμεσος) |
| Χορήγηση | 1 ^η | 243 | 58,0 | 53,2-62,5 | 22,3 (20,9) |
| | 2 ^η | 209 | 49,9 | 45,1-54,7 | 23,7 (23,3) |
| | 3 ^η | 151 | 36,0 | 31,0-41,1 | 31,7 (30,3) |
| | 4 ^η | 46 | 11,0 | 8,1-14,1 | 36,9 (36,1) |
| | 5 ^η | 11 | 2,6 | 1,2-4,3 | 41,2 (43,7) |

Πίνακας 9.1. Συχνότητα φορών χορήγησης εμβολίου Γρίπης στα 419 νεογνά της μελέτης ως προς τα έτη γέννησης.

| | Έτος γέννησης | Δόσεις Γρίπης στα έτη γέννησης 2016 (4-5), 2017 (3-4) & 2018 (2-3) | | | | p-value |
|--|---------------|--|------|---|------|---------|
| | | Άλλες δόσεις* | | Δόσεις στο 4-5 το 2016, 3-4 το 2017 & 2-3 το 2018 | | |
| | | v | % | v | % | |
| | 2016 | 109 | 86,5 | 17 | 13,5 | |
| | 2017 | 97 | 65,1 | 52 | 34,9 | <0,001 |
| | 2018 | 87 | 60,4 | 57 | 39,6 | |

* Οι «άλλες δόσεις» αφορούν: το 2016 0-3, το 2017 0,1,2,5 και το 2018 0,1,4,5.
Έλεγχος χ^2 .

Πίνακας 10. Συχνότητα χορήγησης εμβολίου Ηπατίτιδας Α (HepA) στα 419 νεογνά της μελέτης.

| | Χορηγούμενες δόσεις | Ηπατίτιδα Α (HepA) | | | | | |
|---------------------|---------------------|--------------------|------|---------------------------------------|-----------------------------------|------|-----------|
| | | v | % | Ηλικία, μήνες μέση τιμή (διάμεσος) | Χορήγηση εκτός χρονικών ορίων | | |
| | | | | | Όρια (συνδυασμός 2 δόσεων) | % | 95%ΔΕ |
| Χορηγούμενες δόσεις | 1 ^η | 339 | 80,9 | 25,5 (25,1) | 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 6 μηνών | 56,8 | 52,0-61,5 |
| | | | | | μια και αναμένεται η 2η | 22,9 | 19,1-27,1 |
| | | | | | καμία | 19,1 | 15,5-23,1 |
| | 2 ^η | 243 | 58,0 | 32,7 (32,1) | 2 δόσεις με μεσοδιάστημα <6 μηνών | 1,2 | 0,5-2,6 |

Πίνακας 11. Συχνότητα χορήγησης εμβολίου Μηνιγγιτιδόκοκκου Β (MenB) στα 419 νεογνά της μελέτης.

| | | Μηνιγγιτιδόκοκκος Β (MenB) | | | | | | | |
|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|------|---|--|--------------------------|------|------------|------|
| | | v | % | Ηλικία, μήνες μέση τιμή (διάμεσος) | Χορήγηση | v | % | 95%ΔΕ | |
| | | | | | | | | | Όρια |
| Χορηγούμενες δόσεις | 1^η | 276 | 65,9 | 15,4 (11,0) | εντός συνιστομένων ορίων σε κάθε σχήμα | 13 | 3,1 | 1,4-4,8 | |
| | | | | | εκτός ορίων σε κάθε σχήμα | 263 | 62,8 | 58,2-67,3 | |
| | | | | | ή καθόλου | 143 | 34,1 | 29,8-38,7 | |
| | 2^η | 261 | 62,3 | 17,9 (14,3) | εντός συνιστομένων ορίων σε κάθε σχήμα | 9 | 2,1 | 1,0-3,6 | |
| | | | | | εκτός ορίων σε κάθε σχήμα | 252 | 60,1 | 55,1-64,9 | |
| | | | | | ή καθόλου | 158 | 37,7 | 32,9-42,7 | |
| | 3^η | 171 | 40,8 | 25,1 (24,5) | εντός συνιστομένων ορίων σε κάθε σχήμα | 52 | 12,4 | 9,5-15,5 | |
| | | | | | εκτός ορίων σε κάθε σχήμα | 118 | 28,2 | 23,6-32,7 | |
| | | | | | ή καθόλου | 249 | 59,4 | 54,7-63,87 | |
| | για το 2 ^ο σχήμα | 4^η | 7 | 1,7 | 26,3 (11,8) | εντός συνιστομένων ορίων | 5 | 71,4 | -- |
| | | | | | | εκτός ορίων | 2 | 28,6 | -- |
| | | | | | | ή καθόλου | - | | |

Δυο σχήματα χορήγησης: α) Σε μικρότερη ηλικία χορήγησης (6 εβδομάδες) στους 2-4-6-12 μήνες ή 4 δόσεις (v=15, 5,4%), β) έναρξη 6 μηνών σε 3 δόσεις όπου οι 2 πρώτες με διαφορά 8 εβδομάδες και η 3η 12-23 μηνών (v=261, 94,6%).

Πίνακας 12. Συχνότητα χορήγησης εμβολίου του Μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (Synagis) σε 89 νεογνά (21,2%) της μελέτης.

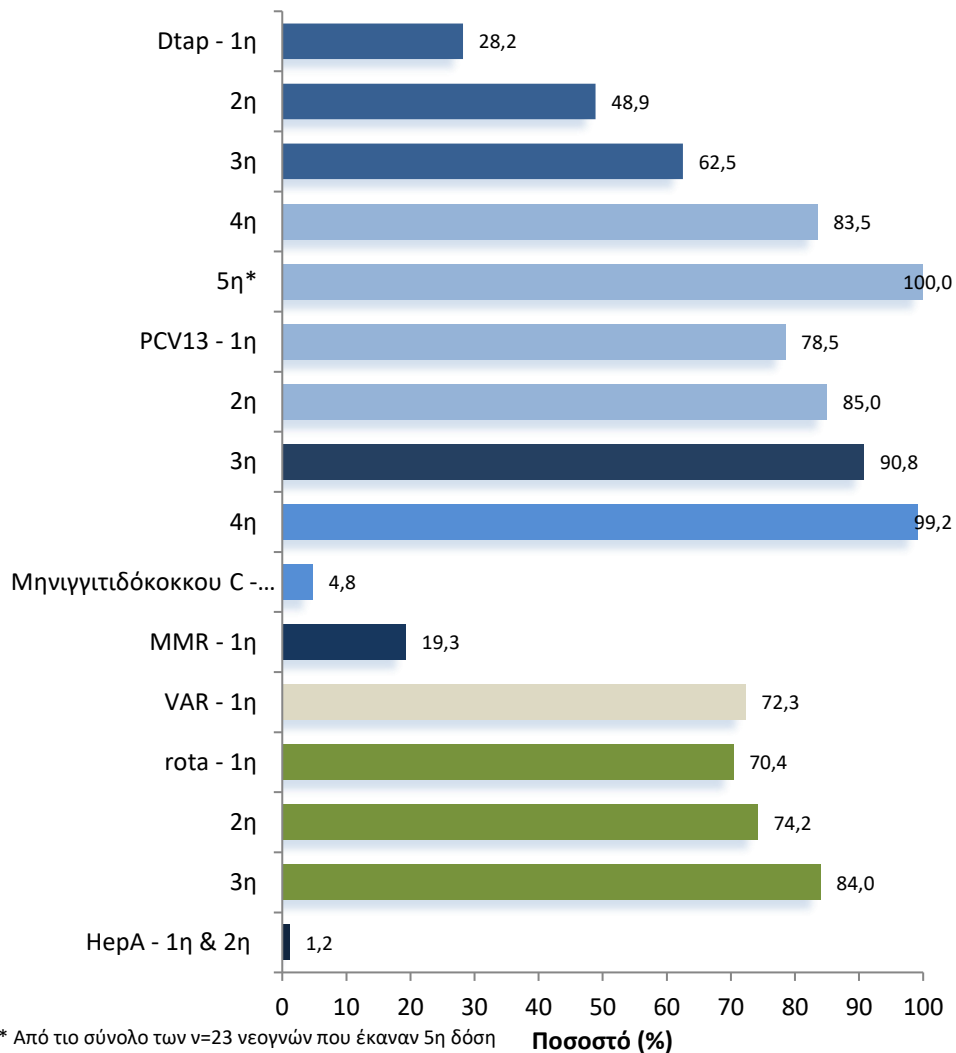
| | | Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (Synagis) | | | | | | | | | | |
|----------------------------|----------------------|---|------|-----------|---|----------------------|------|------|------|------|------|-----|
| | | v | % | 95%ΔΕ | Ηλικία, μήνες μέση τιμή (διάμεσος) | Μήνες Εμβολιασμών, % | | | | | | |
| | | | | | | Οκτ | Νοε | Δεκ | Ιαν | Φεβ | Μαρ | Απρ |
| Χορηγούμενες δόσεις | 1^η | 89 | 21,2 | 17,4-25,1 | 2,6 (1,7) | 4,5 | 46,1 | 3,4 | 13,5 | 3,6 | 12,4 | 3,4 |
| | 2^η | 75 | 17,9 | 14,3-21,7 | 4,2 (3,9) | - | 4,1 | 47,3 | 12,2 | 10,8 | 16,2 | 9,5 |
| | 3^η | 67 | 16,0 | 12,6-19,6 | 6,1 (5,5) | 1,5 | 4,5 | 3,0 | 54,5 | 9,1 | 18,2 | 9,1 |
| | 4^η | 51 | 12,2 | 9,3-15,3 | 8,0 (7,4) | - | 3,9 | 5,9 | 5,9 | 56,9 | 21,6 | 5,9 |

| | | | | | | | | | | | |
|----------------|----|------|----------|-------------|-----|------|-----|------|------|------|------|
| 5 ^η | 42 | 10,0 | 7,2-12,9 | 9,3 (5,6) | - | - | 4,8 | 7,1 | 2,4 | 69,0 | 16,7 |
| 6 ^η | 15 | 3,6 | 1,9-5,5 | 14,1 (12,9) | 6,7 | 26,7 | 6,7 | 13,3 | 20,0 | - | 26,6 |

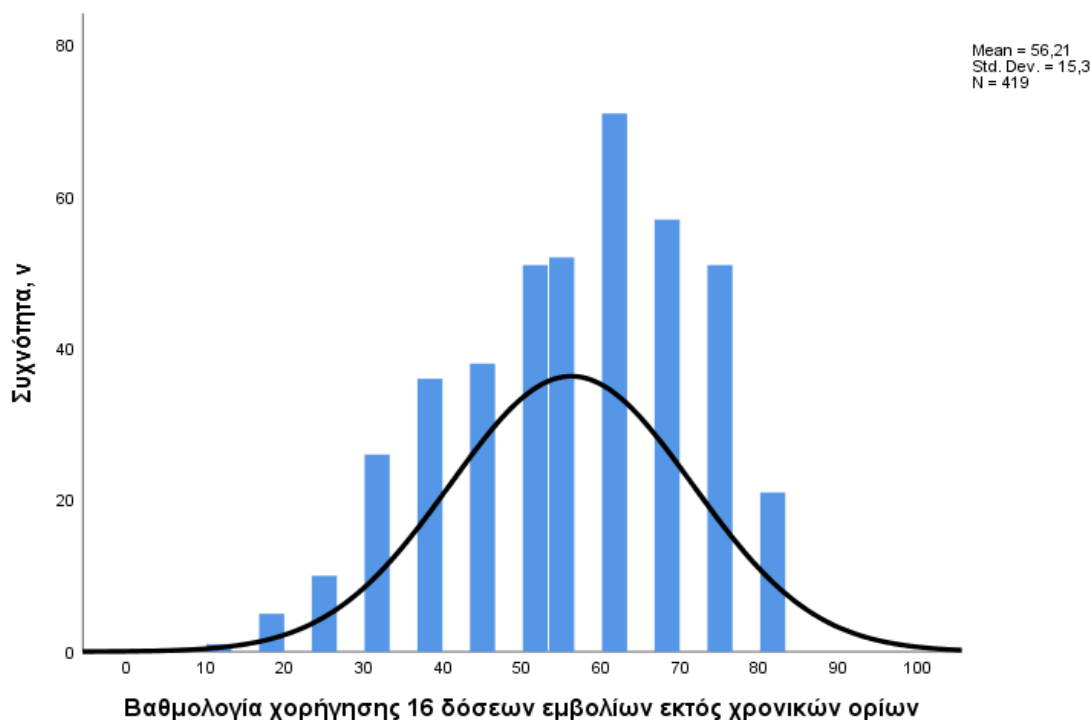
Πίνακας 13. Συχνότητες κατανομής χορήγησης εντός και εκτός χρονικών ορίων 16 δόσεων (7 εμβόλια) στα 419 νεογνά της μελέτης.

| Εμβόλιο | δόσεις | Συνιστώμενα Χρονικά Όρια | | | | | |
|---|--|--------------------------|-------------|------------------|-------|--------------|------------------|
| | | ΕΝΤΟΣ | | | ΕΚΤΟΣ | | |
| | | v | % | 95%ΔΕ | v | % | 95%ΔΕ |
| Διφθερίτιδας, Τετάνου, Κοκκύτη, Πολιομυελίτιδας, Αιμόφιλου & Ηπατίτιδας Β (DTap-IPV-Hib-HepB) | 1 ^η | 301 | 71,8 | 67,4-76,0 | 118 | 28,2 | 24,0-32,6 |
| | 2 ^η | 214 | 51,1 | 46,3-55,8 | 205 | 48,9 | 44,2-53,7 |
| | 3 ^η | 157 | 37,5 | 32,9-42,2 | 262 | 62,5 | 57,8-67,1 |
| | 4 ^η | 68 | 16,5 | 13,1-20,3 | 345 | 83,5 | 79,7-86,9 |
| | 5 ^η | 0 | -- | -- | 23 | 100,0 | -- |
| 13δύναμο πνευμονιόκοκκου (PCV13) | 1 ^η | 90 | 21,5 | 17,8-25,6 | 329 | 78,5 | 74,4-82,2 |
| | 2 ^η | 63 | 15,0 | 11,9-18,7 | 356 | 85,0 | 81,3-88,1 |
| | 3 ^η | 38 | 9,2 | 6,7-12,3 | 374 | 90,8 | 87,7-93,3 |
| | 4 ^η | 3 | 0,8 | 0,2-2,0 | 388 | 99,2 | 98,0-99,8 |
| Μηνιγγιτιδόκοκκου C | 1 ^η | 399 | 95,2 | 92,9-97,0 | 20 | 4,8 | 3,0-7,1 |
| Ίλαράς, Ερυθράς και Παρωτίτιδας (MMR) | 1 ^η | 338 | 80,7 | 76,7-84,2 | 81 | 19,3 | 15,8-23,3 |
| Ανεμευλογιάς (VAR) | 1 ^η | 116 | 27,7 | 23,6-32,1 | 303 | 72,3 | 67,9-76,4 |
| Ρότα-ιού (Rota) | 1 ^η | 124 | 29,6 | 25,4-34,1 | 295 | 70,4 | 65,9-74,6 |
| | 2 ^η | 108 | 25,8 | 21,8-30,1 | 311 | 74,2 | 69,9-78,2 |
| | 3 ^η | 67 | 16,0 | 12,7-19,7 | 352 | 84,0 | 80,3-87,3 |
| Ηπατίτιδας (HepA) | A _{1^η & 2^η} | 414 | 98,8 | 97,4-99,5 | 5 | 1,2 | 0,5-2,6 |

Σχήμα 1. Συχνότητες κατανομής χορήγησης εκτός χρονικών ορίων των 16 δόσεων των επτά εμβολίων στα 419 νεογνά της μελέτης.



Σχήμα 2. Ιστόγραμμα κατανομής συχνοτήτων βαθμολογίας χορήγησης 16 δόσεων (7 εμβόλια) ΕΚΤΟΣ χρονικών ορίων στα 419 νεογνά της μελέτης (κλίμακα 0 – 100, όπου υψηλή βαθμολογία υποδηλώνει μη ακολουθία χορήγησης εντός των χρονικών ορίων).



Πίνακας 14. Βαθμολογία χορήγησης 16 δόσεων (7 εμβόλια) ΕΚΤΟΣ χρονικών ορίων ως προς περιγραφικά χαρακτηριστικά 419 νοσηλευόμενων νεογμών της μελέτης.

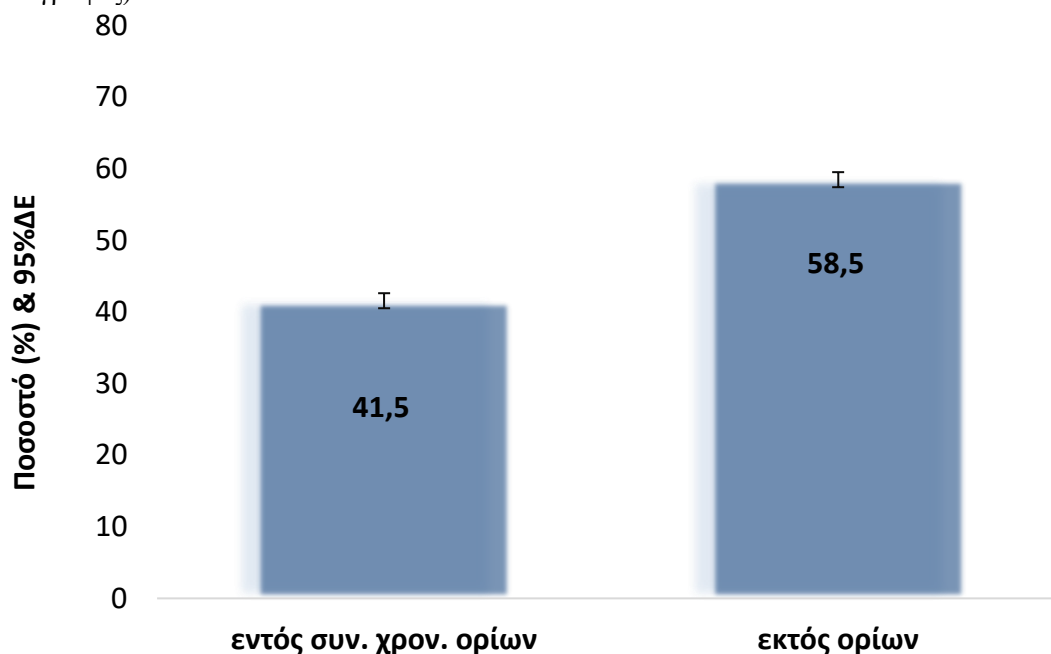
| | | Βαθμολογία χορήγησης 16 δόσεων (7 εμβόλια) ΕΚΤΟΣ χρονικών ορίων | | | |
|-----------------------------------|---------------|---|-----------|-------------|---------|
| | | ν | Μέση τιμή | Τυπ. Απόκλ. | p-value |
| Φύλο | <i>άρρεν</i> | 212 | 56,9 | 15,4 | 0,381 |
| | <i>θήλυο</i> | 207 | 55,6 | 15,3 | |
| Έτος γέννησης | 2016 | 126 | 56,3 | 15,3 | 0,970 |
| | 2017 | 149 | 56,4 | 15,0 | |
| | 2018 | 144 | 56,0 | 15,8 | |
| Διάρκεια κύησης, εβδομάδες | <28 | 10 | 61,9 | 15,1 | 0,262 |
| | 28-31 | 63 | 58,7 | 13,5 | |
| | 32-37 | 346 | 55,6 | 15,6 | |
| Βάρος γέννησης, γρ. | <1500 | 55 | 59,6 | 13,6 | 0,073 |
| | 1500-2499 | 259 | 56,5 | 15,2 | |
| | 2500+ | 105 | 53,8 | 16,2 | |
| Διάρκεια νοσηλείας, ημέρες | 0-14 | 186 | 54,8 | 15,9 | 0,231 |
| | 15-29 | 145 | 56,9 | 15,8 | |
| | 30+ | 88 | 57,9 | 13,1 | |
| Αδέρφια | <i>κανένα</i> | 42 | 53,9 | 16,5 | 0,582 |
| | 1-2 | 319 | 56,4 | 14,8 | |
| | 3+ | 58 | 56,7 | 17,2 | |
| Νοσηρότητα | <i>όχι</i> | 396 | 55,9 | 15,3 | 0,156 |
| | <i>ναι</i> | 23 | 60,6 | 15,4 | |

Έλεγχοι ανάλυσης διακύμανσης, Student t, Mann-Whitney & Kruskal-Wallis.

Πίνακας 15. Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση της βαθμολογίας χορήγησης 16 δόσεων (7 εμβόλια) ΕΚΤΟΣ χρονικών ορίων στα 419 νεογνά της μελέτης, με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τους.

| Προγνωστικοί παράγοντες | Βαθμολογία χορήγησης 16 δόσεων (7 εμβόλια) ΕΚΤΟΣ χρονικών ορίων | | |
|--|--|---------------|---------|
| | μη τυποποιημένοι συντελεστές β | 95%ΔΕ | p-value |
| Φύλο (1: άρρεν, 2: θήλυ) | -1,353 | -1,413, 1,608 | 0,370 |
| Έτος γέννησης (1: 2016, 2: 2017, 3: 2018) | -0,525 | -2,408, 1,358 | 0,584 |
| Διάρκεια κήσης, εβδομάδες (1: <28, 2: 28-31, 3: 32-37) | -0,016 | -4,785, 4,754 | 0,995 |
| Βάρος γέννησης, γραμμάρια | -0,004 | -0,008, 0,000 | 0,054 |
| Διάρκεια νοσηλείας, ημέρες (1: 0-14, 2: 15-29, 3: 30+) | -0,488 | -3,298, 2,322 | 0,733 |
| Αδέρφια (1: κανένα, 2: 1-2, 3: 3+) | 1,951 | -1,140, 5,043 | 0,215 |
| Νοσηρότητα (1: όχι, 2: ναι) | 1,899 | -5,485, 9,284 | 0,613 |

Σχήμα 3. Συχνότητα κατανομής των 16 δόσεων (7 εμβόλια) ΕΝΤΟΣ/ΕΚΤΟΣ χρονικών ορίων στα 419 νεογνά της μελέτης (οι συχνότητες αφορούν τα 419 νεογνά στις 16 δόσεις ή κ=7531 καταγραφές).



Σχήμα 4. Εμβολιαστική κάλυψη 419 νεογνών, 16 δόσεων (7 εμβόλια) στους 12 και στους 24 μήνες.

