



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΕΜΒΟΛΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΕΜΒΟΛΙΑΣΤΙΚΗ ΚΑΛΥΨΗ ΧΡΟΝΙΩΝ ΝΕΦΡΟΠΑΘΩΝ ΚΑΙ ΤΟΥ  
ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ ΤΟΥΣ**

**Μαρία Ζαχαριουδάκη**

**Ειδικότητα-Ιατρός, Ειδικευόμενη Παιδιατρικής**

*Ηράκλειο, Φεβρουάριος 2018*

**Επιβλέποντες:**

- 1. Καθηγητής Ε. Γαλανάκης**
- 2. Αν.Καθηγητής Δ. Κοφτερίδης**
- 3. Αν.Καθηγήτρια Αικ. Σιώμου**

© 2018

Μαρία Ζαχαριουδάκη  
ALL RIGHTS RESERVED

## **Πρόλογος - Ευχαριστίες**

Η παρούσα εργασία αποτελεί διπλωματική εργασία στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών «Εμβολιασμοί και Πρόληψη Λοιμώξεων σε Παιδιά και Εφήβους» της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης. Πριν από την παρουσίαση των αποτελεσμάτων της παρούσας διπλωματικής έρευνας, αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω τους καθηγητές μου και ορισμένους από τους ανθρώπους που συνεργάστηκα και διαδραμάτισαν σημαντικό ρόλο στην εκπόνηση της.

Πρώτο από όλους θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή της διπλωματικής μου εργασίας, Καθηγητή Παιδιατρικής Εμμανουήλ Γαλανάκη για την πολύτιμη καθοδήγηση και υποστήριξη του όχι μόνο για την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής αυτής εργασίας αλλά και σε όλη την ακαδημαϊκή και επαγγελματική μου πορεία έως τώρα. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής, τον Καθηγητή Παθολογίας Διαμαντή Κοφτερίδη με τον οποίο είχα την τιμή να έχω συνεργαστεί ακαδημαϊκώς και στο παρελθόν, καθώς και την Καθηγήτρια Παιδιατρικής με έμφαση στην Παιδιατρική Νεφρολογία Αικατερίνη Σιώμου για την καθοδήγηση τους.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Παιδιάτρο κα Μαρία Μπιτσώρη με την οποία συνεργάστηκα κυρίως για τους παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Ακόμα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Νεφρολογίας Ευγένιο Δάφνη, τον Νεφρολόγο κο Στυλιανού από τη Μονάδα Τεχνητού Νεφρού (MTN) του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Στη συνέχεια, από το Γενικό Νοσοκομείο Ρεθύμνου θα ήθελα να ευχαριστήσω τη Διευθύντρια Νεφρολογικής Κλινικής κα Νταουντάκη, καθώς και την Νεφρολόγο κα Περυσινάκη για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση τους. Από το Γενικό Νοσοκομείο Χανίων θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Διευθυντή της Νεφρολογικής Κλινικής και MTN κο Τζανάκη καθώς και τον κο Καστρινάκη, Γενικό ιατρό και συμφοιτητή μου που βοήθησε στην αρχική επικοινωνία και συνεργασία μου με την MTN του ΓΝΧ. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη Λέκτορα Παιδιατρικής κα Χρυσούλα Περδικογιάννη που παρόλο που δεν είναι στη συμβουλευτική επιτροπή της διπλωματικής μου εργασίας, έχει συμβάλει σε αυτήν έμμεσα μέσω της διδασκαλίας της κατά τη φοίτηση μου στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

---

	Σελίδα
<b>Περίληψη</b>	1-3
<b>Abstract</b>	4-5
<b>Συνοτομογραφίες</b>	6
<b>1. Εισαγωγή / Γενικό μέρος</b>	7-23
1.1. Λόγοι αυξημένης ευπάθειας στις λοιμώξεις στους ασθενείς με ΧΝΝ	8-13
1.1.1 Δημογραφικά και συννοσηρότητες	8-9
1.1.2 Αυξημένη έκθεση στις λοιμώξεις	9
1.1.3 Εξωνεφρική κάθαρση	9
1.1.4 Μειωμένη ανοσολογική απόκριση στους ασθενείς με ΧΝΝ	9-12
1.1.5 Χρόνια ανοσοκατασταλτική αγωγή	13
1.2. Εμβολιασμός στους ασθενείς με ΧΝΝ	13-18
1.3. Λόγοι ανεπαρκούς εμβολιασμού των ασθενών με ΧΝΝ	19-21
1.4. Η στρατηγική “Cocoonig”	21-22
1.5. Στόχος μελέτης και αναμενόμενη κλινική σημασία	22-23
<b>2. Μεθοδολογία</b>	24-27
2.1. Πληθυσμός μελέτης	24
2.2. Μέθοδοι	24-26
2.3. Στατιστική ανάλυση	26
2.4. Συγκατάθεση και ηθικής της έρευνας	27
<b>3. Αποτελέσματα</b>	28-33
3.1. Εμβολιασμός ενηλίκων ασθενών με ΧΝΝ	28-31
3.2. Εμβολιαστική κάλυψη στο περιβάλλον ενηλίκων ασθενών με ΧΝΝ	31
3.3. Εμβολιασμός ανηλίκων ασθενών με ΧΝΝ	31-32
3.4. Εμβολιαστική κάλυψη στο περιβάλλον ανηλίκων ασθενών με ΧΝΝ	33

---

---

<b>4</b>	<b>Συζήτηση</b>	34-45
4.1.	Εμβολιασμός ενηλίκων ασθενών με τελικού σταδίου ΧΝΝ σε αιμοκάθαρση	34-36
4.2.	Εμβολιασμός στους μεταμοσχευμένους ασθενείς	36-38
4.3.	Εμβολιασμός παιδιατρικών ασθενών με ΧΝΝ	38-41
4.4.	Εμβολιαστική κάλυψη στο περιβάλλον ασθενών με ΧΝΝ	41-43
4.5.	Περιορισμοί	43
4.6.	Προοπτικές στο ερευνητικό αυτό πεδίο	44-45
<b>5.</b>	<b>Συμπεράσματα</b>	46-47
<b>6.</b>	<b>Χρηματοδοτήσεις, εγκρίσεις μελέτης</b>	48
<b>7.</b>	<b>Βιβλιογραφία</b>	49-60
<b>8.</b>	<b>Πίνακες</b>	61-62

---

## Περίληψη

Τίτλος εργασίας: Εμβολιαστική κάλυψη χρόνιων νεφροπαθών και του περιβάλλοντος τους

Της: Μαρίας Ζαχαριουδάκη

Επιβλέποντες: Ε. Γαλανάκη, Δ. Κοφτερίδης, Αικ.Σιώμου

Ημερομηνία: Φεβρουάριος 2018

**Εισαγωγή** Οι λοιμώξεις αποτελούν μια από τις κυριότερες αιτίες θνητότητας και νοσηρότητας στους ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο (XNN). Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν αυξημένη ευπάθεια στις λοιμώξεις λόγω ανοσολογικής δυσλειτουργίας, μακροχρόνιας ανοσοκαταστολής, συννοσηροτήτων και αυξημένης έκθεσης. Επομένως, ο εμβολιασμός σε αυτούς είναι ιδιαίτερα σημαντικός. Ωστόσο, οι επιφυλάξεις που αφορούν κυρίως στην ασφάλεια των εμβολίων σε αυτούς τους ασθενείς οδηγούν σε χαμηλή εμβολιαστική κάλυψη, παρά τα βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν την ασφάλεια των περισσότερων εμβολίων, με εξαίρεση τα εμβόλια που περιέχουν ζώντα εξασθενημένα στελέχη. Η στρατηγική «cocooning» στοχεύει στην προστασία ευάλωτων ασθενών από λοιμώδη νοσήματα μέσω εμβολιασμού ατόμων του στενού τους περιβάλλοντος. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αποτύπωση της εμβολιαστικής κάλυψης των ασθενών με XNN και του οικογενειακού τους περιβάλλοντος, και η αξιολόγηση των συνθηκών εφαρμογής της στρατηγικής του «cocooning».

**Μεθοδολογία** Ο πληθυσμός της μελέτης περιλαμβάνει ενήλικους ασθενείς με XNN τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση και ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού. Η καταγραφή έγινε σε τρεις Μονάδες Τεχνητού Νεφρού (MTN Γενικού Νοσοκομείου Ρεθύμνου, Γενικού Νοσοκομείου Χανίων, Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου). Επίσης μελετήθηκαν οι ανήλικοι ασθενείς με XNN σταδίου >II, με νεφρωσικό σύνδρομο και μετά από μεταμόσχευση νεφρού που παρακολουθούνται στην Κρήτη.

Επιπροσθέτως, μελετήθηκε η εμβολιαστική κάλυψη των ατόμων στο άμεσο περιβάλλον των ασθενών αυτών. Η καταγραφή της εμβολιαστικής κάλυψης πραγματοποιήθηκε μέσω συνέντευξης και ανασκόπησης των ιατρικών τους αρχείων. Η επάρκεια εμβολιασμού αξιολογήθηκε με σύγκριση με τις συστάσεις του εθνικού προγράμματος εμβολιασμού. Προσδιορίστηκαν τα ποσοστά εμβολιασμού με τα διαστήματα εμπιστοσύνης και συγκρίθηκαν με αντίστοιχα σε εθνικό και διεθνές επίπεδο.

**Αποτελέσματα** Μελετήθηκαν 285 ασθενείς με ΧΝΝ, 265 ενήλικες (220 σε αιμοκάθαρση και 45 μεταμοσχευμένοι) και 20 ανήλικοι. Στους ασθενείς με ΧΝΝ σε αιμοκάθαρση, μέση ηλικία 66,6 έτη, η εμβολιαστική κάλυψη ήταν για ηπατίτιδα Β 98,6%, γρίπη 79,5%, πνευμονιόκοκκο 58,6%, διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη (TdaP) 35%, έρπητα ζωστήρα 29,6% και ιλαρά 29,4% (92,2% άνοσοι). Το ιστορικό ανεμοβλογιάς ήταν ασαφές, κανείς δεν είχε εμβολιαστεί. Από τους 45 μεταμοσχευμένους ασθενείς, μέση ηλικία 54,2 έτη, 31,1% είχαν εμβολιαστεί για γρίπη, 13,3% για πνευμονιόκοκκο και 2% για TdaP. Από το σύνολο των 20 ανηλίκων ασθενών με ΧΝΝ, 35% ήταν εμβολιασμένοι για γρίπη, 100% για ηπατίτιδα Β, 100% για DTaP και 20% για TdaP, 100% για το συζευγμένο εμβόλιο του πνευμονιόκοκκου (PCV13) και 22% για το πολυσακχαριδικό (PPSV23), 82,3% για ηπατίτιδα Α, 70% πλήρως για ιλαρά και 75% για ανεμοβλογιά. Η εμβολιαστική κάλυψη των 182 ενηλίκων στο περιβάλλον ενηλίκων ασθενών με ΧΝΝ ήταν 28,5% για γρίπη, 12,3% για πνευμονιόκοκκο, 0% για TdaP και έρπητα ζωστήρα. Τα ποσοστά εμβολιασμού ήταν υψηλά για τα περισσότερα εμβόλια στους 104 ανήλικους στο περιβάλλον ενηλίκων με ΧΝΝ (ηπατίτιδα Β 100%, ιλαρά 85,6%, ανεμοβλογιά 87,5%, πνευμονιόκοκκο 96,1%, ηπατίτιδα Α 86,5%, DTaP 100%), ενώ ήταν χαμηλά για γρίπη 7,5% και 63,4% για TdaP. Ο εμβολιασμός των 31 ενηλίκων στο περιβάλλον ανηλίκων με ΧΝΝ ήταν ανεπαρκής (γρίπη 3%, 0% TdaP, πνευμονιόκοκκος 0%). Οι περισσότεροι δεν γνώριζαν τις συστάσεις εμβολιασμού που αφορούν στους ασθενείς με ΧΝΝ για τον ετήσιο εμβολιασμό για γρίπη σε αυτούς και την οικογένεια τους.

**Συμπεράσματα** Οι ασθενείς με ΧΝΝ σε αιμοκάθαρση παρουσίασαν ικανοποιητικά ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης για γρίπη και πνευμονιόκοκκο, υψηλότερα από αυτά που έχουν

περιγραφεί έως τώρα στη βιβλιογραφία όμως χαμηλότερα από τα επιθυμητά. Ωστόσο, οι ενήλικοι μεταμοσχευμένοι ασθενείς παρουσίασαν ανεπαρκή ποσοστά εμβολιασμού για όλα τα υπό μελέτη εμβόλια. Οι ανήλικοι ασθενείς με ΧΝΝ παρουσίασαν ικανοποιητικά ποσοστά εμβολιασμού για τα περισσότερα εμβόλια, εκτός από τον εμβολιασμό για την γρίπη. Η αύξηση των ποσοστών εμβολιαστικής κάλυψης σε αυτούς τους ασθενείς είναι ένα από τα κυριότερα μέτρα πρόληψης που πρέπει να ενδυναμωθούν. Η προώθηση της εμβολιαστικής στρατηγικής cocooning φαίνεται επιβεβλημένη καθώς ο εμβολιασμός των υγιών ατόμων στο περιβάλλον τους φάνηκε ανεπαρκής.

Λέξεις κλειδιά: εμβολιασμός, εμβολιαστική κάλυψη, χρόνια νεφρική νόσος, αιμοκάθαρση, μεταμόσχευση νεφρού, νεφροπαθείς, λοιμώξεις, εμβολιασμός στο περιβάλλον



### **Abstract**

Title: Vaccination status of patients with chronic renal disease and their close contacts

By: Maria Zacharioudaki

Supervisors: E. Galanakis, D. Kofteridis, A. Siomou

Date: February 2018

**Background:** Chronic kidney disease (CKD) and renal transplant patients although particularly vulnerable to vaccine-preventable infections due to defective immunity/immunosuppression, increased exposure to infections, and comorbidities, are often undervaccinated due to safety concerns. Cocooning strategy, aiming for protection through immunization of close contacts, although recommended, has not been yet officially adopted for CKD population.

**Aim:** In this study we evaluated the vaccination status of patients with CKD and of their close contacts in order to investigate the premises for implementation of cocooning strategy.

**Methods:** A multicenter prospective cohort study was conducted on haemodialysed and renal transplant adult patients and on paediatric patients with CKD. An interview-based survey was conducted on regular follow-up and vaccination status of patients and their household contacts was recorded through interview and vaccination records.

**Results:** Data were obtained from 285 patients CKD, 265 adults (45 transplants and 220 haemodialysed) and 20 paediatric CKD patients. Of the 220 haemodialysed patients, mean age 66.6 years, 98.6% were vaccinated for hepatitis B (HepB), 79.5% for influenza, 58.6% for pneumococcal vaccine, tetanus-diphtheria-acellular pertussis (TdaP) 35% and 29.6% for herpes zoster, measles 29.4% (92.2% were immune due to age). The patients had unknown history of previous varicella infection and none was vaccinated. The vaccination status of adult transplant patients, mean age 54.2 years, was inadequate (influenza 31.1%, pneumococcal 13.3% and TdaP 2%). Of the 20 paediatric patients with CKD mean age 10.9, 100% were fully vaccinated for HepB, 35% for influenza, 100% for the conjugate

pneumococcal vaccine PCV13 and 22% for polysaccharide PPSV23, 100% for DTaP and 20% for Tdap, 85% HepA, 75% varicella and 70% measles.

Vaccination rates of the 104 children contacts were high for most recommended vaccines (Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis, HepB, 100%, measles 85.6%, varicella 87.5%, pneumococcal 96.1%) even for non-reimbursed ones such as hepatitis A (86.5%), except for influenza (7.5%) and booster Tdap (63.4%). However, the rates of 182 adult contacts were low (influenza 28.5%, pneumococcal 12.3%, Tdap 0%, herpes zoster 0%). Vaccination coverage of 31 adult contacts of paediatric CKD patients was inadequate for all the recommended vaccines (influenza 3%, Tdap 0%, pneumococcal 0%). Most patients and families were unaware of vaccination guidelines for CKD patients and the particular interest of annual influenza vaccination for their family.

**Conclusion:** Paediatric CKD patients were adequately vaccinated except for influenza and booster Tdap. Transplant patients were inadequately vaccinated for all recommended vaccines. Although vaccination rates of haemodialysed patients were higher from those reported in the literature, were still lower from those recommended. Increasing vaccination coverage rates in these patients is one of the main preventive measures to be strengthened. Vaccination coverage of adult close contacts was inadequate. In our area of practice, the adherence of families to childhood vaccination recommendations confers greatly to the protection of CKD family-members. Targeted cocooning policies could motivate vaccination among families and address the weaning of vaccination adherence after childhood and the confusion regarding influenza vaccination yielding to considerably low immunization rates among CKD patients and their families.

Key words: vaccination; vaccination status; vaccination coverage; renal disease; end stage renal disease; renal transplants; cocooning strategy

### Συντομογραφίες

XNN: χρόνια νεφρική νόσος

DTaP: εμβόλιο διφθερίτιδας τετάνου κοκκύτη παιδικής ηλικίας έως 7 ετών,

TdaP:εμβόλιο διφθερίτιδας τετάνου κοκκύτη για άνω των 7 ετών

MMR: εμβόλιο ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας

GFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης

PAMPS: σχετιζόμενα με το κάθε παθογόνο μοριακά πρότυπα

PRRs: οι υποδοχείς αναγνώρισης των μοριακών προτύπων

MHC: αντιγόνα του Μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας

MICA: αντιγόνα του Μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τάξης I που σχετίζονται με την αλυσίδα A

HLA: αντιγόνα των ανθρώπινων λευκοκυττάρων

IL: ιντερλευκίνη

HepB: ηπατίτιδα B

LPS: λιποπολυσακχαρίτες

MTN: μονάδα τεχνητού νεφρού

## 1. Εισαγωγή

Χρόνια νεφρική νόσος (XNN) χαρακτηρίζεται η νεφρική βλάβη που διαρκεί για περισσότερο από 3 μήνες, όπως ορίζεται από λειτουργικές ή δομικές ανωμαλίες του νεφρού με ή χωρίς έκπτωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR), πιστοποιημένη με ιστοπαθολογικές ανωμαλίες ή δείκτες νεφρικής βλάβης συμπεριλαμβανομένων ανωμαλιών στη σύσταση του αίματος ή των ούρων ή ανωμαλιών στις απεικονιστικές μεθόδους, ή GFR μικρότερο από  $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  για περισσότερο από 3 μήνες, με ή χωρίς νεφρική βλάβη.<sup>1</sup> Ο XNN αντικατέστησε τον όρο Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια έτσι ώστε να περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς με δομική ή λειτουργική ανωμαλία των νεφρών με επιπτώσεις στην υγεία, όπως και τους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο αλλά φυσιολογικό ρυθμό σπειραματικής διήθησης και τους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση του νεφρού. Η XNN ταξινομείται σε 5 στάδια βάσει της προόδου της νόσου. Αναλυτικότερα XNN σταδίου I υπάρχει νεφρική βλάβη με φυσιολογικό GFR ( $\text{GFR} \geq 90 \text{ ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ ), XNN σταδίου II νεφρική βλάβη με ήπια μείωση του GFR ( $\text{GFR} = 60-89 \text{ ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ ), XNN σταδίου III μέτρια μείωση του GFR ( $\text{GFR} = 30-59 \text{ ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ ), σταδίου IV σοβαρή μείωση του GFR ( $\text{GFR} = 15-29 \text{ ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ ), σταδίου V νεφρική ανεπάρκεια με  $\text{GFR} < 15 \text{ ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$  και ανάγκη για εξωνεφρική κάθαρση.<sup>1</sup>

Οι λοιμώξεις αποτελούν μία από τις κυριότερες αιτίες θνητότητας στους ασθενείς με XNN τελικού σταδίου και στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού.<sup>2,3,4</sup> Συγκεκριμένα, οι λοιμώξεις αποτελούν τη δεύτερη αιτία θανάτου στους ασθενείς με XNN τελικού σταδίου μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Επίσης, οι λοιμώξεις αποτελούν κύρια αιτία νοσηρότητας στους ασθενείς με XNN σε όλα τα στάδια.<sup>2,3,4</sup> Επομένως, η ανάπτυξη και η εφαρμογή στρατηγικών πρόληψης των λοιμώξεων στους ασθενείς με XNN είναι πολύ σημαντική.<sup>4</sup> Η πρόληψη απειλητικών για τη ζωή βακτηριακών και ιογενών λοιμώξεων μέσω εμβολιασμού αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα επιτεύγματα της σύγχρονης ιατρικής. Τα εμβολιαστικά προγράμματα των παιδιών αλλά και των ενηλίκων έχουν μειώσει σημαντικά τη νοσηρότητα και θνητότητα που οφείλεται σε λοιμώξεις.<sup>5</sup> Εντούτοις υπάρχουν ομάδες του πληθυσμού με ανεπαρκή προστασία, όπως τα πολύ μικρά βρέφη και οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς κάθε ηλικίας. Τα άτομα με χρόνια νεφρική νόσο παρουσιάζουν δυσλειτουργία του

ανοσοποιητικού τους συστήματος, με μικρότερη ικανότητα παραγωγής αντισωμάτων έναντι διάφορων αντιγόνων, χαμηλότερες τιμές τίτλου αντισωμάτων και ταχύτερη μείωση των επιπέδων των αντισωμάτων.<sup>6,7</sup> Οι συχνές επισκέψεις στις υπηρεσίες υγείας αυξάνουν περισσότερο τον κίνδυνο έκθεσης σε λοιμώξεις στους χρόνιους νεφροπαθείς.<sup>5</sup> Επιπροσθέτως οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού λαμβάνουν μακροχρόνια ανοσοκατασταλτική θεραπεία με αποτέλεσμα ακόμη μεγαλύτερη ευπάθεια σε λοιμώξεις.<sup>8</sup> Οι κίνδυνοι αύξησης των επιπλοκών που σχετίζονται με την αιμοκάθαρση ή την απόρριψη του μοσχεύματος από την κινητοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος μετά από εμβολιασμό, αν και δεν υποστηρίζεται από τα υπάρχοντα δεδομένα, είναι ο κυριότερος λόγος επιφύλαξης ασθενών και θεραπόντων ιατρών σχετικά με τον εμβολιασμό των αιμοκαθαιρόμενων και των μεταμοσχευμένων ασθενών.<sup>9,10</sup> Έτσι η εμβολιαστική κάλυψη των ασθενών αυτών είναι συνήθως ανεπαρκής. Ακόμη περισσότερο, το θέμα των εμβολίων των αιμοκαθαιρόμενων και μεταμοσχευμένων μπορεί να παραμεληθεί ως λιγότερο σημαντικό καθώς πρόκειται για ασθενείς με πολλά και πολύπλοκα προβλήματα που αντιμετωπίζονται από διάφορες ιατρικές ειδικότητες, πιθανώς χωρίς ιδιαίτερη ενασχόληση με τους εμβολιασμούς, θεωρώντας το θέμα της εμβολιαστικής κάλυψης ως ήσσονος σημασίας.<sup>11,12</sup>

## **1.1 Λόγοι αυξημένης ευπάθειας στις λοιμώξεις στους ασθενείς με ΧΝΝ**

### **1.1.1 Δημογραφικά και συννοσηρότητες**

Στο γενικό πληθυσμό οι ακραίες ηλικίες, βρέφη (0-12 μηνών) και ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικία > 65 ετών) αποτελούν ευπαθείς ομάδες για λοιμώξεις και για επιπλοκές από αυτές. Η ανωριμότητα του ανοσοποιητικού συστήματος στα βρέφη καθώς και οι συννοσηρότητες στους ηλικιωμένους ευθύνονται για την αυξημένη ευπάθεια στις λοιμώξεις σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες. Η νεφρική νόσος αυξάνει σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνητότητα που σχετίζονται με τις λοιμώξεις. Η ΧΝΝ, είτε συνοδεύεται, είτε προκαλείται δευτεροπαθώς από άλλα νοσήματα όπως σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), κληρονομικά νοσήματα (όπως η πολυκυστική νόσος των νεφρών, το σύνδρομο Alport, η νόσος Fabry), νεοπλασμάτα (νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, λέμφωμα), μεταβολικά νοσήματα (κυστίωση, οξάλωση, νεφρασβέσωση, υπερουριχαιμία), αγγειίτιδες (συστηματικός ερυθρεμάτης, λύκος, κοκκιωμάτωση Wegener, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, οξώδης πολυαρτηρίτιδα),

αγγειακή νόσο (ισχαιμική νεφρική νόσο), δυσπρωτεϊναιμίες (αμυλοείδωση, μυέλωμα, κρυσφαιριναιμία, νόσος ελαφρών αλύσων). Στα παιδιά συχνότερα συνυπάρχουν μεταβολικά και κληρονομικά νοσήματα ενώ στους ενήλικες ΣΔ και αγγειακή νόσος.<sup>13-16</sup> Οι παραπάνω συννοσηρότητες αυξάνουν περισσότερο την ευπάθεια στις λοιμώξεις.<sup>16</sup>

### **1.1.2 Αυξημένη έκθεση στις λοιμώξεις**

Οι ασθενείς με ΧΝΝ επισκέπτονται συχνά τους χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας με αποτέλεσμα την αυξημένη έκθεση σε λοιμώξεις.<sup>16</sup> Δεν έχει περιγραφεί σαφής συσχέτιση του αριθμού των επισκέψεων με τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων, ωστόσο περιγράφεται ότι η πρόοδος της ΧΝΝ συνεπάγεται αυξημένες επισκέψεις και αυξημένα ποσοστά νοσηλείας. Η έναρξη της εξωνεφρικής κάθαρσης, περιτοναϊκή ή αιμοδιύλιση, που συνεπάγεται αύξηση των επισκέψεων στους χώρους παροχής υγείας (τουλάχιστον 3 φορές κάθε εβδομάδα) αυξάνει την έκθεση σε λοιμώδη νοσήματα.

### **1.1.3 Εξωνεφρική κάθαρση**

Οι ασθενείς σε εξωνεφρική κάθαρση, περιτοναϊκή και αιμοδιύλιση, παρουσιάζουν αυξημένη ευπάθεια στις λοιμώξεις καθώς διαρρηγνύεται ο βασικός φραγμός της φυσικής ανοσίας, το δέρμα, με αποτέλεσμα την αυξημένη ευπάθεια σε λοιμώξεις στο σημείο εισόδου αλλά και σε διεισδυτικές λοιμώξεις όπως η βακτηριαιμία και η περιτονίτιδα.<sup>4</sup> Επίσης η ουραιμία και η ύπαρξη τεχνητών επιφανειών και μεμβρανών στα αγγεία για τη διεκπεραίωση της εξωνεφρικής κάθαρσης έχει παρατηρηθεί ότι αυξάνει την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της προσκόλλησης των κοκκιοκυττάρων που καταλήγει σε λευκοπενία.<sup>7,17</sup> Επιπροσθέτως, αναφέρεται ότι κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης πραγματοποιείται διήθηση και των ανοσοσφαιρινών με αποτέλεσμα μέσω της απώλειας αυτής να προκαλείται υπογαμμασφαιριναιμία.<sup>16,18</sup>

### **1.1.4 Μειωμένη ανοσολογική απόκριση στους ασθενείς με ΧΝΝ**

Η έμφυτη ανοσία περιλαμβάνει την αναγνώριση, την φαγοκυττάρωση και την καταστροφή των παθογόνων, την επαγωγή της φλεγμονής και την αντιγονοπαρουσίαση, ενώ η επίκτητη ανοσία περιλαμβάνει την παραγωγή αντισωμάτων και σχετίζεται με την ανοσολογική μνήμη.<sup>7</sup> Η δυσλειτουργία του ανοσολογικού συστήματος στους ασθενείς με ΧΝΝ είναι αποτέλεσμα κυρίως της ουραιμίας και τις χρόνιας φλεγμονής που προκαλούν μεταβολές τόσο στην

έμφυτη όσο και στην επίκτητη ανοσία.<sup>7,16</sup> Οι ουραιμικές τοξίνες, ο υποσιτισμός, η ενδοκυττάρια συσσώρευση ασβεστίου και η υπερφόρτωση με σίδηρο μειώνουν την αποτελεσματικότητα της ανοσιακής απάντησης, έμφυτης και επίκτητης, και αυξάνουν την ευπάθεια στις λοιμώξεις στους ασθενείς με ΧΝΝ.<sup>7,16,19-22</sup>

#### **Διαταραχές της έμφυτης ανοσίας λόγω ΧΝΝ**

Στην έμφυτη ανοσία συμμετέχουν οι επιθηλιακοί φραγμοί (π.χ. δέρμα), τα φαγοκύτταρα (ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα, μακροφάγα), δενδριτικά κύτταρα και τα φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα (NK). Επίσης συμμετέχουν πρωτεΐνες: οι κυτταροκίνες της έμφυτης ανοσίας, το σύστημα του συμπληρώματος, άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος. Η αναγνώριση των παθογόνων από την έμφυτη ανοσία είναι άμεση και χαρακτηρίζεται από τα σχετιζόμενα με το κάθε παθογόνο μοριακά πρότυπα (PAMPS). Οι υποδοχείς που αναγνωρίζουν τα PAMPS εκφράζονται στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα. Όταν οι υποδοχείς αυτοί αναγνώρισής των μοριακών προτύπων (Pattern Recognition Receptors, PRRs) εντοπίσουν τα PAMPS ενεργοποιούνται τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας. Οι PRRs διακρίνονται σε 3 τάξεις: τους εκκρινόμενους, τους ενδοκυττάριους και τους σηματοδοτικούς.

Η ουραιμία έχει ως αποτέλεσμα την υπερκυτοκιναιμία λόγω της συσσώρευσης προφλεγμονωδών κυτοκινών ως αποτέλεσμα της μειωμένης νεφρικής αποβολής ή/και της αυξημένης παραγωγής που επάγεται από τις τοξίνες της ουραιμίας, του οξειδωτικού στρες, της υπερογκαιμίας και των συννοσηροτήτων.<sup>23,24</sup> Επίσης η ουραιμία σχετίζεται με την ανοσοκαταστολή λόγω της επίδρασης του ουραιμικού περιβάλλοντος στα ανοσοϊκανά κύτταρα. Αναλυτικότερα και οι 3 τάξεις των PRRs της έμφυτης ανοσίας επηρεάζονται στη ΧΝΝ.<sup>7</sup> Στους ασθενείς με ΧΝΝ έχουν παρατηρηθεί σημαντικά αυξημένα επίπεδα λεκτίνης που δεσμεύει την μαννόζη (mannose-binding lectin), η οποία ανήκει στους εκκρινόμενους PRPs.<sup>25</sup> Τα υψηλά επίπεδα λεκτίνης πριν από τη μεταμόσχευση έχουν συσχετιστεί με χειρότερη έκβαση του ασθενούς και απόρριψη μοσχεύματος.<sup>26</sup> Ωστόσο, τα χαμηλά επίπεδα έχουν συσχετιστεί με αυξημένη θνητότητα λόγω λοιμώξεων σε ασθενείς με ΧΝΝ.<sup>27</sup> Η έκκριση των δύο κύριων υποδοχέων φαγοκυττάρωσης των μακροφάγων, των SR-A και CD36 (ενδοκυττάριοι PRPs), είναι αυξημένη στους ασθενείς με ΧΝΝ.<sup>28-30</sup> Αυτό μπορεί να είναι το

αποτέλεσμα της χρόνιας ενεργοποίησης λόγω της χρόνιας φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες στους ασθενείς με ΧΝΝ.<sup>30</sup> Οι σηματοδοτικοί PRRs αναγνωρίζουν τα PAMPS και επάγουν την έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με την ανοσιακή απόκριση, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων που εκφράζουν τις κυττοκίνες. Στους σηματοδοτικούς PRRs ανήκει και η οικογένεια των υποδοχέων Toll Like Receptor. Η ουραιμία μειώνει την αντιγονοπαρουσιαστική ικανότητα των δενδριτικών κυττάρων μέσω μεταβολών των συνδιεγερτικών μορίων (CD80, CD86), η έκφραση των οποίων ρυθμίζεται από τους TLRs. Έτσι θεωρείται ότι οι διαταραχές των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων οφείλονται σε μεταβολές των TLRs. Πράγματι έχει βρεθεί ότι η έκφραση του TLR4 είναι σημαντικά ελαττωμένη στους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου και έχει συσχετιστεί με αυξημένη ευπάθεια στις λοιμώξεις. Η ελαττωμένη έκφραση TLR4 έχει ακόμα συσχετιστεί με μειωμένη σύνθεση TNF- $\alpha$ , ιντερλευκίνης-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8 ως απόκριση στην ενεργοποίηση από τους λιποπολυσακχαρίτες (LPS). Στους ασθενείς σε αιμοκάθαρση εκτός από την ουραιμία, οι ενδοτοξίνες που περιέχονται στο διάλυμα της αιμοκάθαρσης, μέσω της συνεχούς ενεργοποίησης, προκαλούν ελαττωμένη έκφραση των TLR4.<sup>20</sup>

Στους ασθενείς με ΧΝΝ τα μονοκύτταρα έχουν μειωμένη απόκριση στην LPS ενεργοποίηση λόγω της μειωμένης παραγωγής ιντερλευκίνης-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) και παράγοντα νέκρωσης των όγκων- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).<sup>31</sup> Επίσης τα μονοκύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα που έχουν απομονωθεί από ασθενείς με ΧΝΝ ή που καλλιεργούνται σε ουραιμικό ορό, παρουσιάζουν μειωμένη ικανότητα ενδοκύττωσης και μειωμένη ωρίμανση, ιδιότητες που εμπλέκονται τόσο στην αντιγονοπαρουσίαση όσο και στη φαγοκυττάρωση.<sup>7,32,33</sup> Επίσης έχει περιγραφεί ότι η βακτηριοκτόνος ικανότητα των ουδετερόφιλων είναι μειωμένη στους ασθενείς με ΧΝΝ.<sup>34</sup> Μέσω της εξωνεφρικής κάθαρσης κάποιες από αυτές τις επιπτώσεις που είναι αποτέλεσμα της ουραιμίας περιορίζονται. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί ότι και οι διαλυμένες ουσίες που είναι παράγωγα του ουρικού μετά από την εξωνεφρική κάθαρση συμμετέχουν στην ισορροπία απόπτωσης και νέκρωσης των ουδετερόφιλων. Φαίνεται ότι κάποιες από τις ουσίες αυτές καθυστερούν την απόπτωση ενώ άλλες την επιταχύνουν. Όταν αναστέλλεται η απόπτωση, τα ουδετερόφιλα επιβιώνουν περισσότερο και είναι πιο πιθανό να υποστούν νέκρωση, η οποία σχετίζεται με την απελευθέρωση εκατοντάδων προ-φλεγμονωδών κυτοκινών δημιουργώντας



συνθήκες φλεγμονής. Από την άλλη, η επαγωγή της απόπτωσης σχετίζεται με μειωμένη ανοσολογική απόκριση στις λοιμώξεις.<sup>35</sup> Επομένως, παρόλο που τα επίπεδα της ουρίας στο αίμα αποκαθίστανται από την εξωνεφρική κάθαρση, περιορίζοντας έτσι τις επιδράσεις της ουραιμίας στους ιστούς και στην ανοσολογική απόκριση, τα παράγωγα που προκύπτουν από τη διάλυση της ουρίας έχουν σημαντική επίδραση στην ρύθμιση του κύκλου ζωής των ουδετεροφίλων που έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη ανοσολογική απόκριση. Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώνονται και από μελέτες in vivo σε ασθενείς με ΧΝΝ.<sup>36,37</sup>

Επιπροσθέτως, η ΧΝΝ σχετίζεται με υπερκυτοκιναιμία που περιλαμβάνει προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNF- $\alpha$ ), IL-6 και αντι-φλεγμονώδεις κυτοκίνες (IL-10).<sup>7,38</sup>

### **Διαταραχή της επίκτητης ανοσίας**

Οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν επίσης μειωμένη επίκτητη ανοσία. Αυτό καταδεικνύεται από την αυξημένη επίπτωση και σοβαρότητα των λοιμώξεων, από τη μειωμένη αποτελεσματικότητα των εμβολίων και από την αποτυχία της διαδερμικής δοκιμασίας φυματίνης (mantoux test) σε αυτούς τους ασθενείς.<sup>39</sup> Δεδομένα από μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί in vitro δείχνουν ότι τα T-λεμφοκύτταρα παρουσιάζουν μειωμένη ικανότητα πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης όταν αναπτύσσονται σε ουραιμικό περιβάλλον.<sup>40,41</sup> Τα T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα (T-h) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης· τα Th1 ενεργοποιούν τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα, ενώ τα Th2 συμμετέχουν στην χυμική ανοσία που οδηγεί στην παραγωγή αντισωμάτων και ανοσιακής μνήμης.<sup>7</sup> Επίσης, στους ασθενείς με ΧΝΝ και ειδικά στους ασθενείς σε αιμοκάθαρση έχει παρατηρηθεί η ύπαρξη λεμφοπενίας από B-λεμφοκύτταρα και ο κύριος μηχανισμός που έχει συσχετιστεί είναι η αυξημένη ευπάθεια των B-λεμφοκυττάρων στην απόπτωση.<sup>7,42</sup> Ωστόσο, τα κυκλοφορόντα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών στο αίμα και συγκεκριμένα της ολικής IgG (και των υποτάξεων IgG), της ολικής IgM και IgA αναφέρονται να είναι εντός των φυσιολογικών ορίων στους ασθενείς με ΧΝΝ υπό αιμοκάθαρση.<sup>39</sup>

### **Νεφρωσικό σύνδρομο**

Οι ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο, και ιδιαιτέρως τα παιδιά, παρουσιάζουν αυξημένη ευπάθεια στις λοιμώξεις λόγω του οιδήματος και της απώλειας ανοσοσφαιρινών και παραγόντων του συμπληρώματος στα ούρα.<sup>43-46</sup>

### 1.1.5 Χρόνια ανοσοκατασταλτική αγωγή

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού λαμβάνουν δια βίου ανοσοκατασταλτική αγωγή με σκοπό την πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος. Επίσης οι ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο μπορεί να λαμβάνουν χρόνια ανοσοκατασταλτική αγωγή. Η αγωγή αυτή έχει ως αποτέλεσμα την εξασθένηση τόσο της Β και όσο και της Τ κυτταρικής ανοσίας.<sup>7,16,46</sup>

### 1.2 Εμβολιασμός στους ασθενείς με ΧΝΝ

Οι ασθενείς με ΧΝΝ αποτελούν μια ετερογενή ομάδα ασθενών που διαφέρουν τόσο λόγω της ηλικίας και του σταδίου νόσου. Αντιστοίχως ποικίλουν και οι ενδείξεις για εμβολιασμό στους ασθενείς αυτούς. Τα περισσότερα εμβόλια φαίνεται να είναι ασφαλή στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου σε εξωνεφρική κάθαρση και λήπτες μοσχευμάτων, ωστόσο πολλά θέματα σχετικά με τον εμβολιασμό των ομάδων αυτών είναι αδιευκρίνιστα.<sup>6,9,10,16</sup> Οι ασθενείς στα αρχικά στάδια της ΧΝΝ, με εξαίρεση τους ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο, δεν παρουσιάζουν σημαντικά επηρεασμένη ανοσιακή απάντηση και εμβολιάζονται σύμφωνα με τις εθνικές συστάσεις εμβολιασμού.<sup>6,9,10,16,47,48</sup> Με την πρόοδο της ΧΝΝ (στάδιο>II), λόγω ελαττωμένης ανοσιακής απάντησης στα εμβόλια, σε αυτούς τους ασθενείς συνίσταται η χορήγηση υψηλότερης δόσης εμβολίου. Επίσης, λόγω της μειωμένης ικανότητας διατήρησης προστατευτικού τίτλου αντισωμάτων σε αυτούς τους ασθενείς προτείνεται η χορήγηση περισσότερων αναμνηστικών δόσεων και ο έλεγχος του τίτλου των αντισωμάτων μετά των εμβολιασμό.<sup>6,9</sup> Ο εμβολιασμός συνιστάται να πραγματοποιείται το συντομότερο δυνατό στην πορεία της χρόνιας νεφρικής νόσου.<sup>49-51</sup>

Οι ασθενείς με ΧΝΝ σε εξωνεφρική κάθαρση μπορούν να εμβολιαστούν με όλα τα εμβόλια που είναι απαραίτητα για την ηλικία τους, λόγω όμως μειωμένης αντισωματικής απάντησης ενδέχεται να μην είναι πλήρως προστατευμένοι.<sup>52</sup> Ωστόσο, ο εμβολιασμός στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού παρουσιάζει περισσότερες ιδιαιτερότητες.<sup>51</sup> Η χυμική ανοσία είναι μειωμένη στους μεταμοσχευμένους σε σχέση με τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Συνιστάται ο εμβολιασμός να πραγματοποιείται όσο το δυνατόν νωρίτερα στην πορεία της νεφρικής νόσου και να έχει ολοκληρωθεί πριν την μεταμόσχευση νεφρού με μεσοδιάστημα τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες.<sup>16,9,16,51</sup> Μετά από

τη μεταμόσχευση νεφρού ο εμβολιασμός μπορεί να ξεκινήσει ξανά μετά από 3-6 μήνες, όταν θεωρείται ότι ο κίνδυνος απόρριψης μοσχεύματος και η ανοσοκαταστολή έχουν μειωθεί.<sup>51,53,54</sup> Τα ζώντα εξασθενημένα εμβόλια αντενδείκνυνται στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού δια βίου καθώς υπάρχει ο κίνδυνος πρόκλησης φυσικής νόσου λόγω της χρόνιας ανοσοκατασταλτικής αγωγής που λαμβάνουν.<sup>51,53,54</sup> Εντούτοις, συστήνεται στους υποψήφιους λήπτες μοσχεύματος η ολοκλήρωση του εμβολιασμού με τα ζώντα εξασθενημένα εμβόλια πριν από τη μεταμόσχευση (έως και 1 μήνα πριν).<sup>51,53,54</sup>

Μετά τη μεταμόσχευση συνιστάται εκτίμηση της εμβολιαστικής κατάστασης, ενδεχομένως επαναληπτικές δόσεις συγκεκριμένων εμβολίων μετά από έλεγχο τίτλου αντισωμάτων, όπως για την ηπατίτιδα Β, και συνέχιση των εμβολιασμών που διενεργούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα.<sup>11,52</sup>

### *Γρίπη*

Ο ετήσιος εμβολιασμός για την εποχική γρίπη συνιστάται στους ασθενείς με ΧΝΝ καθώς θεωρούνται υψηλού κινδύνου για σοβαρή νόσο και επιπλοκές από τη γρίπη.<sup>50,55</sup> Επίσης, ο ετήσιος εμβολιασμός για γρίπη συστήνεται για τα άτομα στο άμεσο οικογενειακό περιβάλλον των ασθενών με ΧΝΝ και στα άτομα που φροντίζουν ασθενείς με ΧΝΝ. Το εμβόλιο της γρίπης έχει περιορισμένη αποτελεσματικότητα αλλά είναι ασφαλές στους ασθενείς με ΧΝΝ.<sup>50,55</sup> Παρόλο που οι ασθενείς με ΧΝΝ θεωρούνται έως ένα βαθμό ανοσοκατεσταλμένοι, ο εμβολιασμός για τη γρίπη μπορεί να είναι αποτελεσματικός.<sup>50,55</sup> Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου- επιτυχής ανάπτυξη προστατευτικού τίτλου αντισωμάτων περιγράφεται 90% στον γενικό πληθυσμό ενώ στους ασθενείς με ΧΝΝ σε αιμοκάθαρση κυμαίνεται μεταξύ 57-90%,<sup>50,56,57</sup> και μεταξύ 15-90% στους ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού.<sup>50,58-65</sup> Στη σύγκριση ασθενών με ΧΝΝ και μεταμοσχευμένων ασθενών, παρά τη μεγαλύτερη ηλικία των ασθενών σε εξωνεφρική κάθαρση, η ανοσολογική απόκριση μετά από εμβολιασμό για την εποχική γρίπη σε αυτούς περιγράφεται να είναι ισχυρότερη με υψηλότερα ποσοστά ορομετατροπής και υψηλότερο προστατευτικό τίτλο αντισωμάτων.<sup>50</sup> Θεωρείται ότι ο λόγος της μειωμένης απόκρισης στον εμβολιασμό των μεταμοσχευμένων ασθενών μπορεί να είναι η ισχυρή ανοσοκατασταλτική αγωγή που λαμβάνουν.<sup>62</sup> Παρόλο που οι ασθενείς με ΧΝΝ ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου για γρίπη η εμβολιαστική κάλυψη παραμένει

ανεπαρκής.<sup>16</sup> Στους μεταμοσχευμένους ασθενείς λόγω του αυξημένου κινδύνου σοβαρής νόσου από γρίπη και των πιθανών επιπτώσεων στο μόσχευμα συνιστάται ο ετήσιος εμβολιασμός για γρίπη με το αδρανοποιημένο εμβόλιο (ΠV) ενώ η χορήγηση του εμβολίου με τους ζώντες εξασθενημένους ιούς αντενδείκνυται (LAIV).<sup>51,63-65</sup> Τα ποσοστά ορομετατροπής κυμαίνονται από 15 έως 93% και εξαρτώνται από το είδος της μεταμόσχευσης, το είδος της ανοσοκατασταλτικής αγωγής και το χρόνο του εμβολιασμού.<sup>50,58-65</sup>

#### *Πνευμονιόκοκκος (Streptococcus pneumoniae)*

Οι ασθενείς με ΧΝΝ αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για διεισδυτικές λοιμώξεις από τον πνευμονιόκοκκο (πνευμονία, μηνιγγίτιδα, βακτηραιμία) λόγω της μειωμένης ανοσιακής απάντησης που παρουσιάζουν.<sup>16,51,66</sup> Τα παιδιά με νεφρωσικό σύνδρομο και οι ηλικιωμένοι (ηλικία >65 ετών) σε εξωνεφρική κάθαρση παρουσιάζουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρής πνευμονιοκοκκικής νόσου. Επίσης, οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς θα πρέπει να είναι εμβολιασμένοι καθώς μετά τη μεταμόσχευση αυξάνεται ο κίνδυνος για σοβαρή πνευμονιοκοκκική λοίμωξη κατά 12.8 φορές σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό.<sup>66</sup> Στους ασθενείς με ΧΝΝ συνιστάται ο εμβολιασμός με το 13-δύναμο συζευγμένο εμβόλιο (PCV13) και ο συνδυασμός του με την ακόλουθη μετά από 8 εβδομάδες χορήγηση του πολυσακχαριδικού εμβολίου (PPV23) για την κάλυψη περισσότερων οροτύπων.<sup>16,47,48</sup> Για το PPV23 απαιτείται ακολούθως μια επαναληπτική δόση στα 5 χρόνια.<sup>47,48</sup> Το PPV23 συστήνονταν για πολλά χρόνια για τον εμβολιασμό των ασθενών με ΧΝΝ με περιορισμένη αποτελεσματικότητα, για αυτό το λόγο πλέον συστήνεται ο εμβολιασμός με συζευγμένο και πολυσακχαριδικό.<sup>67</sup> Το PCV13 εντάχθηκε πρόσφατα στο Εθνικό Πρόγραμμα εμβολιασμού, με τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία να καταδεικνύουν υπεροχή του συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου ως προς την ανοσογονικότητα έναντι του πολυσακχαριδικού.<sup>16,53,67,68</sup> Το συζευγμένο PCV13 ενεργοποιεί την T-εξαρτώμενη ανοσιακή απόκριση που ακολούθως επάγει την ενεργοποίηση των B-κυττάρων μνήμης προσφέροντας μακροχρόνια προστασία.<sup>51,69</sup> Τα συζευγμένα πνευμονιοκοκκικά εμβόλια φαίνεται να υπερέχουν και σε αποτελεσματικότητα καθώς περιγράφεται στατιστικά σημαντική μείωση της επίπτωσης της διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου στα παιδιά μετά την εισαγωγή

τους στα εμβολιαστικά προγράμματα.<sup>51,70,71</sup> Επίσης τα συζευγμένα εμβόλια παρουσιάζουν ισχυρότερη ανοσογονικότητα έναντι των πολυσακχαριδικών και στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.<sup>67,72,73</sup>

### *Ηπατίτιδα Β*

Οι ασθενείς με ΧΝΝ, ιδιαιτέρως οι ασθενείς σε εξωνεφρική κάθαρση αποτελούν ομάδα αυξημένου κινδύνου για λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β λόγω μεταγίσεων αίματος και πιθανά επιμολυσμένου εξοπλισμού της εξωνεφρικής κάθαρσης.<sup>16</sup> Η τήρηση των μέτρων πρόληψης για την ηπατίτιδα Β στα οποία ανήκουν ο εμβολιασμός, η απομόνωση των ασθενών με ηπατίτιδα Β και του εξοπλισμού αυτών στις ΜΤΝ, η μείωση των μεταγίσεων με τη χορήγηση της ερυθροποιητίνης και ο προσυμπτωματικός έλεγχος ρουτίνας, έχουν καταφέρει να μειώσουν την επίπτωση της ηπατίτιδας Β στους ασθενείς σε εξωνεφρική κάθαρση.<sup>16</sup> Οι ασθενείς που είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση νεφρού και οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς συνιστάται να εμβολιάζονται για ηπατίτιδα Β.<sup>16,51</sup> Επίσης, ο εμβολιασμός είναι ιδιαιτέρως σημαντικός για όλους τους υποψήφιους ασθενείς για μεταμόσχευση καθώς μειώνει τον κίνδυνο λοίμωξης με HepB σε περίπτωση πιθανού μοσχεύματος από anti-HBc+ δότη. Ωστόσο, ο εμβολιασμός με το εμβόλιο HepB παρουσιάζει χαμηλή ανοσογονικότητα και αποτελεσματικότητα στους ασθενείς με ΧΝΝ.<sup>51</sup> Στην πλειοψηφία του γενικού πληθυσμού περιγράφεται επιτυχής ορομετατροπή με προστατευτικό τίτλο αντισωμάτων (>10IU/L) μετά από εμβολιασμό με 3 δόσεις εμβολίου ενώ σε ασθενείς υποψήφιους για μεταμόσχευση κυμαίνεται από 20-37% μετά από εμβολιασμό με υψηλή δόση εμβολίου.<sup>51,74-76</sup> Επίσης, ο προστατευτικός τίτλος αντισωμάτων αναφέρεται σημαντικά χαμηλότερους στους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου και με νεφρωσικό σύνδρομο σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό.<sup>77-79</sup> Για την αύξηση της ανοσογονικότητας του εμβολίου και τη διατήρηση του προστατευτικού τίτλου αντισωμάτων έχουν επιχειρηθεί διάφορες στρατηγικές όπως η ενδοδερμική έγχυση του εμβολίου, η χορήγηση μίας επιπλέον δόσης, η χορήγηση διπλάσιας δόσης και η επανάληψη του εμβολίου είτε ετησίως είτε όποτε ο τίτλος αντισωμάτων είναι μικρότερος από τον προστατευτικό τίτλο.<sup>16,51</sup>

Οι ασθενείς με ΧΝΝ και οι ασθενείς προ και μετά τη μεταμόσχευση νεφρού συστήνεται να εμβολιάζονται με υψηλή δόση εμβολίου HepB.<sup>51,53</sup> Έχει παρατηρηθεί πτώση του τίτλου των

αντισωμάτων μετά τη μεταμόσχευση.<sup>51,53</sup> Εντούτοις, στους ασθενείς μετά τη μεταμόσχευση νεφρού συστήνεται ο έλεγχος του τίτλου των αντισωμάτων και η χορήγηση επαναληπτικών δόσεων ( 1 έως 3 δόσεις) αν ο τίτλος των αντισωμάτων είναι <10 IU/ml. Στους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται συστήνεται η χορήγηση ενός ακόμα πλήρους κύκλου εμβολιασμού 3 δόσεων με υψηλή δόση εμβολίου. Σε περίπτωση μη επιτυχούς ορομετατροπής συστήνονται μέτρα πρόληψης και η συμβουλευτική για πιθανή χορήγηση προφύλαξης μετά την έκθεση.<sup>51,53</sup>

#### *Διφθερίτιδα- Τέτανος- Κοκκύτης*

Στους ασθενείς με ΧΝΝ, όπως και στο γενικό πληθυσμό, συνιστάται 1 δόση εμβολίου διφθερίτιδας τετάνου ακυτταρικό κοκκύτη (Tdap) στην ενήλικη ζωή και έπειτα επαναληπτικές δόσεις κάθε 10 χρόνια με εμβόλιο διφθερίτιδας τετάνου (Td). Εναλλακτικά, αν το ιστορικό εμβολιασμού είναι άγνωστο συστήνεται ο εμβολιασμός με 3 δόσεις εμβολίου διφθερίτιδας-τετάνου-κοκκύτη και η επανάληψη κάθε 10 χρόνια του εμβολίου για τον τέτανο. Τα παιδιά με ΧΝΝ εμβολιάζονται κανονικά βάσει της ηλικίας τους σύμφωνα με τις συστάσεις του Εθνικού Προγράμματος εμβολιασμού για παιδιά και εφήβους.<sup>48</sup>

#### *Ιός ανεμοβλογιάς- ζωστήρα (VZV)*

Η λοίμωξη από ανεμοβλογιά στην ενήλικη ζωή είναι γενικά πιο σοβαρή από ότι στην παιδική ηλικία ενώ η λοίμωξη στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς μπορεί να είναι θανατηφόρος. Ο εμβολιασμός ρουτίνας στην παιδική ηλικία μπορεί να μετατοπίσει τη νόσο στους ενήλικες και έτσι σε πιο πολύπλοκες μορφές της νόσου.<sup>80</sup> Ο εμβολιασμός με το ζων εξασθενημένο εμβόλιο της ανεμοβλογιάς (VAR) είναι ασφαλής και ανοσογονικός στους ασθενείς με ΧΝΝ και σε αυτούς με τελικού σταδίου ΧΝΝ υπό εξωνεφρική κάθαρση και συστήνεται εμβολιασμός με 2 δόσεις εμβολίου.<sup>16,51,48,49</sup> Το εμβόλιο VAR αντενδείκνυται στους ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού και γενικά στους ασθενείς με ΧΝΝ που λαμβάνουν μακροχρόνια ανοσοκατασταλτική θεραπεία.<sup>51,53</sup>

Η επανενεργοποίηση του ιού VZV έχει ως αποτέλεσμα την λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα που συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα λόγω κυρίως της μεθερπητικής νευραλγίας.<sup>51,81</sup> Το εμβόλιο του έρπητα ζωστήρα, είναι ένα ζων εξασθενημένο εμβόλιο και συνιστάται στους ασθενείς >65 ετών στο γενικό πληθυσμό.<sup>47</sup> Ο έρπης ζωστήρας αποτελεί μια συχνή επιπλοκή

στους ασθενείς μετά από μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου με την επίπτωση να κυμαίνεται μεταξύ 27 και 55 ανά 1000 ασθενείς το χρόνο.<sup>51,81,82</sup> Το εμβόλιο αυτό αντενδείκνυται στους ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού λόγω της ανοσοκατασταλτικής αγωγής που λαμβάνουν. Ωστόσο, μπορεί να χορηγηθεί στους υποψήφιους για μεταμόσχευση ασθενείς έως και 4 εβδομάδες προ της μεταμόσχευσης.<sup>51,53,63</sup> Ο εμβολιασμός στους ενηλίκους και ανηλίκους ασθενείς με ΧΝΝ και σε εξωνεφρική κάθαρση ακολουθείται σύμφωνα με τις ενδείξεις της ηλικίας τους.<sup>47,48</sup>

### *Ιλαρά*

Η ιλαρά συνοδεύεται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται οι ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού και οι ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία, λόγω οξείας εγκεφαλίτιδας, πνευμονίας και υποξείας σκληρυντικής πανεγκεφαλίτιδας.<sup>51</sup> Παρόλο που δεν υπάρχουν δεδομένα που να συσχετίζουν άμεσα τη ΧΝΝ με αυξημένη ευπάθεια στην ιλαρά, η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού σε αυτούς τους ασθενείς τους καθιστά μια ευπαθή ομάδα για σοβαρή νόσο από ιλαρά και επιπλοκών από αυτή.<sup>16,51</sup> Στις τελευταίες συστάσεις εμβολιασμού λόγω της επιδημίας ιλαράς στην Ευρώπη και την Ελλάδα, έχει προστεθεί ο εμβολιασμός όλων των ατόμων που έχουν γεννηθεί μετά το 1970 με δύο δόσεις εμβολίου της ιλαράς-παρωτίτιδας-ερυθράς (MMR).<sup>47,48</sup> Ο εμβολιασμός με το ζων εξασθενημένο εμβόλιο MMR είναι ασφαλές και ανοσογονικό στους ασθενείς με ΧΝΝ σε αιμοκάθαρση και σε πιο πρώιμα στάδια της ΧΝΝ.<sup>16</sup> Ωστόσο, αντενδείκνυται στους ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού, που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή ή αγωγή με κορτικοστεροειδή (πχ ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο).<sup>16,51</sup> Ο εμβολιασμός με MMR θα πρέπει να έχει ολοκληρωθεί 4 εβδομάδες πριν από την μεταμόσχευση νεφρού.<sup>16,51</sup> Ο εμβολιασμός πριν από τη μεταμόσχευση έχει φανεί να είναι ασφαλής με ποσοστά ορομετατροπής 80-98%.<sup>51</sup> Όσον αφορά στον εμβολιασμό με MMR στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, μόνο 4 μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί και όλες σε παιδιά, που έδειξαν ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες και τα ποσοστά ορομετατροπής κυμαίνονταν από 40% έως 100%.

### 1.3 Λόγοι ανεπαρκούς εμβολιασμού των ασθενών με ΧΝΝ

#### Απόρριψη μοσχεύματος

Η απόρριψη μοσχεύματος διακρίνεται σε υπεροξεία, οξεία και χρόνια. Οι προβληματισμοί που εγείρονται για τον εμβολιασμό των ασθενών με ΧΝΝ και των μεταμοσχευμένων ασθενών σχετίζονται κυρίως με τον κίνδυνο πρόκλησης απόρριψης μοσχεύματος. Πιο συγκεκριμένα έχει περιγραφεί συσχέτιση του εμβολιασμού με ευαισθητοποίηση έναντι των αντιγόνων του Μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) τάξης I που σχετίζονται με την αλυσίδα A (MICA), ευαισθητοποίηση σε αντιγόνα των ανθρώπινων λευκοκυττάρων (human leukocyte antigens-HLA) και αλλογενινή ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων.<sup>50,58,85</sup>

Αναλυτικότερα, η ευαισθητοποίηση HLA μπορεί να προκαλέσει απόρριψη μοσχεύματος σύμφωνα με τη χυμική θεωρία της μεταμόσχευσης.<sup>83,84</sup> Επίσης τα αντιγόνα MICA είναι γλυκοπρωτεΐνες επιφανείας με λειτουργίες που σχετίζονται με την έμφυτη ανοσία.<sup>85</sup> Τα αντιγόνα MICA εκφράζονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα δενδριτικά κύτταρα, στους ινοβλάστες, στα επιθηλιακά κύτταρα και σε πολλούς όγκους, άλλα όχι στα περιφερικά λεμφοκύτταρα.<sup>85</sup> Όπως συμβαίνει και με τα HLA αντιγόνα, η έκθεση σε αλλογενή MICA κατά τη μεταμόσχευση μπορεί να προκαλέσει τη δημιουργία αντισωμάτων. Είναι γνωστό ότι τα αντισώματα κατά των HLA αντιγόνων, ειδικά εκείνων που αναγνωρίζουν τα HLA αντιγόνα του δότη, μπορεί να προκαλέσουν σοβαρή βλάβη στο νεφρικό μόσχευμα.<sup>83</sup>

Μεταμόσχευση που πραγματοποιείται παρουσία αντισωμάτων κατά των αντιγόνων HLA του δότη που έχουν δημιουργηθεί προ της μεταμόσχευσης (προ μεταμοσχευτική ευαισθητοποίηση) έχει ως αποτέλεσμα υπεροξεία απόρριψη του μοσχεύματος.<sup>83</sup> Τα αντισώματα κατά των HLA αντιγόνων έχουν επίσης συσχετιστεί με την οξεία αλλά και τη χρόνια απόρριψη μοσχεύματος. Παρόλο που τα αντιγόνα MICA δεν εκφράζονται στα κυκλοφορόντα λεμφοκύτταρα, εκφράζονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και έχει βρεθεί ότι τα πολυμορφικά MICA είναι κυτταροτοξικά αλληλοεπιδρώντας με παράγοντες του συμπληρώματος του ορού. Επομένως είναι πιθανό ότι αυτά τα αντιγόνα μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στα όργανα που αιματώνονται άρα και στο νεφρό.<sup>85,86</sup> Επίσης τα αντιγόνα (MICA) μπορούν να προκαλέσουν την παραγωγή αντισωμάτων και έτσι να συμμετέχουν και με αυτόν τον τρόπο στους παράγοντες πρόκλησης απόρριψης



μοσχεύματος.<sup>86-88</sup> Τα αντισώματα MICA που δημιουργούνται μετά τη μεταμόσχευση φαίνεται να σχετίζονται με τον αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης οξείας απόρριψης μοσχεύματος ανοσολογικής αρχής.<sup>86-88</sup> Επίσης, έχει περιγραφεί ότι οι ασθενείς που έχουν ευαισθητοποιηθεί για τα MICA αντιγόνα προ της μεταμόσχευσης νεφρού παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα απόρριψης μοσχεύματος. Η MICA ευαισθητοποίηση μπορεί να σχετίζεται με την απόρριψη μοσχευμάτων στους λήπτες που είναι συμβατοί για τα HLA αντιγόνα.

Η εξαρτώμενη από τα T λεμφοκύτταρα και η μέσω αντισωμάτων επαγόμενη βλάβη του μοσχεύματος συνεχίζει να περιορίζει σημαντικά τη μακροχρόνια επιτυχία των μεταμοσχεύσεων συμπαγών οργάνων παρά την πρόοδο στον προ- και μετά-μεταμοσχευτικό έλεγχο, καθώς και στην προφυλακτική ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Τα αντισώματα κατά των αντιγόνων HLA και MICA που έχουν παραχθεί πριν τη μεταμόσχευση και τα ενεργοποιημένα T κύτταρα του δότη δεν μπορούν να περιορισθούν από την ανοσοκατασταλτική θεραπεία και αποτελούν σημαντικό παράγοντα στην απόρριψη μοσχεύματος.<sup>85,86</sup> Η ευαισθητοποίηση των B και T λεμφοκυττάρων σε αλλο-αντιγόνα μπορεί να προκληθεί από προηγούμενη μεταμόσχευση, προηγούμενη μετάγγιση αίματος ή εγκυμοσύνη αλλά έχουν βρεθεί και σε ασθενείς χωρίς γνωστό προηγούμενο ιστορικό πιθανών λόγω διασταυρούμενης αντίδρασης με άλλα περιβαλλοντικά αντιγόνα.<sup>85,89</sup> Δεδομένα από μελέτες σε ανθρώπους αλλά και ζωικά μοντέλα καταδεικνύουν ότι αντιδραστικά T λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν αλλο-αντιγόνα μπορεί να ενεργοποιηθούν μετά από λοίμωξη από παθογόνα με διασταυρούμενη αντίδραση των αντιγόνων τους με τα αλλο-αντιγόνα. Το παραπάνω φαινόμενο ονομάζεται ετερόλογος ανοσία.<sup>85</sup> Επιπρόσθετα στην πρόκληση άμεσης διασταυρούμενης αντίδρασης μεταξύ των παθογόνων και των αλλο-αντιγόνων, υπάρχει και η υπόθεση ότι τα παθογόνα και κατ' επέκταση τα εμβόλια ενεργοποιούν την έμφυτη ανοσία, προκαλούν την έκκριση κυτοκινών και αυξάνουν την έκφραση συνδιεγερτικών ανοσολογικών μορίων με αποτέλεσμα να αυξάνεται η ανοσολογική απόκριση και διαφοροποίηση της απόκρισης προς τα αλλο-αντιγόνα ανεξάρτητα από τη συγγένεια του αρχικού αντιγόνου με τα αλλο-αντιγόνα.<sup>50,58,85,</sup>

### Υποτροπή νεφρωσικού συνδρόμου

Ο εμβολιασμός για ηπατίτιδα Β και μηνιγγιτιδόκοκκο C (MCC) έχει συσχετιστεί με υποτροπές στα παιδιά με νεφρωσικό σύνδρομο.<sup>16,90</sup> Ωστόσο αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί ούτε για το εμβόλιο του MCC ούτε και για άλλα συζευγμένα εμβόλια.<sup>10,91</sup> Άλλωστε, οι κίνδυνοι από τις επιπλοκές της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου και της χρόνιας λοίμωξης από ηπατίτιδα Β υπερτερούν του πιθανού μικρού κινδύνου υποτροπής.<sup>10,16</sup> Επομένως ο εμβολιασμός για ηπατίτιδα Β και για MCC συνιστάται να διενεργείται κανονικά στα παιδιά με νεφρωσικό σύνδρομο.

### 1.4 Cocooning

Η στρατηγική εμβολιασμού «cocooning» περιγράφει την έμμεση προστασία των ευάλωτων ασθενών μέσω εμβολιασμού των ατόμων του στενού τους περιβάλλοντος.<sup>92</sup> Η στρατηγική cocooning έχει ως στόχο την προστασία των ευάλωτων ατόμων που δεν μπορούν τα ίδια να εμβολιαστούν αποτελεσματικά δημιουργώντας έναν κύκλο ανοσίας με τον εμβολιασμό των ατόμων που βρίσκονται στο στενό τους περιβάλλον. Η στρατηγική αυτή εφαρμόστηκε επίσης για πρώτη φορά την προηγούμενη δεκαετία στον Καναδά και τις ΗΠΑ λόγω της επανεμφάνισης περιστατικών κοκκύτη σε βρέφη <6 μηνών.<sup>16,92</sup> Παρότι αρχικά αμφισβητήθηκε η αποτελεσματικότητά της και το υψηλό κόστος απέναντι στο όφελος, τελικά είχε καλή αποδοχή. Η στρατηγική αυτή στηρίζεται περισσότερο στην αγάπη και τον αλtruισμό, επομένως για την ευρύτερη εφαρμογή της και για άλλα εμβόλια και πληθυσμιακές ευάλωτες ομάδες η προώθηση θα πρέπει να στηριχτεί στα ηθικά και κοινωνικά επιχειρήματα. Η στρατηγική cocooning αποτελεί μια ευκαιρία για ενεργή συμμετοχή της οικογένειας στην προστασία ευάλωτων μελών της και ενημέρωση για τις ενδείξεις και τα οφέλη του εμβολιασμού.<sup>16</sup> Επίσης, προωθείται ο αλtruϊσμός καθώς ο εμβολιασμός δεν πραγματοποιείται αποκλειστικά για ίδιον όφελος αλλά και για την προστασία ευάλωτων ατόμων που αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για ένα νόσημα, αλλά είτε δεν μπορούν να εμβολιαστούν είτε ο εμβολιασμός δεν είναι αποτελεσματικός σε αυτούς. Η εφαρμογή της στρατηγικής cocooning στο περιβάλλον των ασθενών με ΧΝΝ φαίνεται να έχει θέση καθώς οι ασθενείς με ΧΝΝ εμφανίζουν μειωμένη ανοσιακή απάντηση μετά τον εμβολιασμό, ενώ

επιπροσθέτως οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς λαμβάνουν χρόνια ανοσοκατασταλτική αγωγή με αποτέλεσμα να αντενδείκνυται σε αυτούς ο εμβολιασμός με ζώντα εξασθενημένα εμβόλια.

Η στρατηγική cocooning έχει εφαρμοστεί με επιτυχία για την προστασία μικρών βρεφών που δεν μπορούν να εμβολιαστούν αποτελεσματικά τα ίδια για κοκκύτη και γρίπη.<sup>92</sup> Εφαρμόζεται επίσης όχι όμως επίσημα για τον εμβολιασμό με εμβόλια που περιέχουν ζώντες εξασθενημένους ιούς (MMR και VAR) στο περιβάλλον των ανοσοκατεσταλμένων ασθενών.<sup>16</sup> Η στρατηγική αυτή περιέχεται στη σύσταση για εμβολιασμό των υγειονομικών για εποχική γρίπη με κίνητρο την προστασία των ασθενών τους. Τα δεδομένα που υπάρχουν από την εφαρμογή της στρατηγικής cocooning για τον κοκκύτη είναι ενθαρρυντικά, παρά την αρχικά αμφισβητούμενη αποτελεσματικότητα και το αυξημένο κόστος. Για να συζητηθεί η εφαρμογή της και σε άλλες ομάδες του πληθυσμού, όπως οι ασθενείς σε εξωνεφρική κάθαρση και οι μεταμοσχευμένοι και σε άλλα νοσήματα για τα οποία υπάρχει διαθέσιμο αποτελεσματικό εμβόλιο είναι σκόπιμη η διερεύνηση των προϋποθέσεων.

Δεδομένα που να αφορούν στην εμβολιαστική κάλυψη των ενηλίκων και ανηλίκων ατόμων στο άμεσο περιβάλλον ασθενών που αντιμετωπίζονται με εξωνεφρική κάθαρση ή έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού δεν υπάρχουν στην βιβλιογραφία. Στη μόνη σχετική μελέτη από την Πολωνία που αφορούσε σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου σε ανοσοκατασταλτική αγωγή, τα αποτελέσματα έδειξαν ανεπαρκή εμβολιαστική κάλυψη των ίδιων των ασθενών καθώς και των παιδιών του περιβάλλοντός τους και διαπιστώθηκε η ανάγκη για περαιτέρω ενημέρωση και εκπαίδευση σχετικά με τον εμβολιασμό και για συστηματική εφαρμογή στρατηγικών αύξησης της εμβολιαστικής κάλυψης όπως το «cocooning».<sup>93</sup>

Η στρατηγική cocooning στο περιβάλλον ατόμων με ΧΝΝ μπορεί να περιλαμβάνει τα εμβόλια για τη γρίπη, τον πνευμονιόκοκκο, της διφθερίτιδας τετάνου κοκκύτη, της ανεμοβλογιάς και της ιλαράς.

### **1.5. Στόχος μελέτης και αναμενόμενη κλινική σημασία**

Ο στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν η καταγραφή της εμβολιαστικής κάλυψης των ανηλίκων και ενηλίκων ατόμων που πάσχουν από ΧΝΝ, αντιμετωπίζονται με αιμοκάθαρση ή έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και των ενηλίκων και ανηλίκων

ατόμων, που βρίσκονται στο οικογενειακό περιβάλλον αυτών με σκοπό την αξιολόγηση της επάρκειάς της. Η μελέτη επικεντρώθηκε κυρίως σε εμβόλια που έχουν ιδιαίτερη σημασία για τους χρόνιους νεφροπαθείς όπως αυτά που περιέχουν ζώντες εξασθενημένους ιούς (ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας, MMR και ανεμοβλογιάς, VZV), αυτά που μπορεί να παρουσιάσουν πτώση των προστατευτικών τίτλων μετά τη μεταμόσχευση (ηπατίτιδα Β, HBV, ηπατίτιδα Α, HAV) και αυτά που πρέπει να επαναλαμβάνονται σε τακτά χρονικά διαστήματα (γρίπης και πνευμονιόκοκκου).

Από την μελέτη αυτή αναμένεται να γίνει αξιολόγηση του επιπέδου εμβολιασμού των ενηλίκων ατόμων που αντιμετωπίζονται με αιμοκάθαρση ή έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και των ενηλίκων και ανήλικων ατόμων που βρίσκονται στο οικογενειακό περιβάλλον τους, για τα οποία δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα έως σήμερα. Επίσης, η καταγραφή της εμβολιαστικής κάλυψης των ανηλίκων ατόμων που πάσχουν από χρόνια νεφρική νόσο και των ενηλίκων ατόμων στο άμεσο οικογενειακό περιβάλλον τους, τα οποία επίσης δεν έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία. Στα πλαίσια της μελέτης πραγματοποιήθηκε ενημέρωση σχετικά με την εμβολιαστική στρατηγική «cocooning» και τα οφέλη που μπορούν να προκύψουν από την εφαρμογή της.

## 2. Μεθοδολογία

Πρόκειται για πολυκεντρική προοπτική μελέτη κοορτής με αντικείμενο την εμβολιαστική κάλυψη των ασθενών ανηλίκων και ενηλίκων με ΧΝΝ και την επάρκεια εμβολιασμού των ατόμων στο περιβάλλον αυτών. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε από τον Οκτώβριο 2017 έως τον Ιανουάριο 2018.

### 2.1 Πληθυσμός μελέτης

Στην παρούσα διπλωματική εργασία μελετήθηκαν ανήλικοι ασθενείς (ηλικίας κάτω των 18 ετών) που πάσχουν από ΧΝΝ οι οποίοι παρακολουθούνται στο τακτικό Παιδονεφρολογικό ιατρείο της Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (ΠαΓΝΗ). Τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη για τα ανήλικα άτομα με ΧΝΝ ήταν το στάδιο νόσου (στάδιο ΧΝΝ>2), το νεφρωσικό σύνδρομο, το σύνδρομο Alport, και το ιστορικό μεταμόσχευσης νεφρού. Μελετήθηκαν επίσης ο εμβολιασμός των ενηλίκων ατόμων του οικογενειακού περιβάλλοντος τους.

Επίσης, μελετήθηκαν ενήλικοι ασθενείς με ΧΝΝ. Τα κριτήρια ένταξης για τους ενήλικες ασθενείς ήταν η τελικού σταδίου ΧΝΝ υπό εξωνεφρική κάθαρση, αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση, και το ιστορικό μεταμόσχευσης νεφρού. Στη μελέτη εντάχθηκαν οι ασθενείς που παρακολουθούνται σε 3 Μόναδες Τεχνητού Νεφρού (MTN): MTN ΠαΓΝΗ, MTN Γενικού Νοσοκομείου Ρεθύμνου (ΓΝΡ) και MTN Γενικού Νοσοκομείου Χανίων (ΓΝΧ).

Επίσης μελετήθηκε ο εμβολιασμός των ενηλίκων στο άμεσο περιβάλλον είτε οικογενειακό είτε τα άτομα που τους παρέχουν φροντίδα, και τα ανήλικα άτομα ηλικίας 0-17 ετών, του οικογενειακού περιβάλλοντος που βρίσκονται άμεση επαφή με τους ασθενείς με ΧΝΝ.

### 2.2 Μέθοδοι

Τα άτομα που βρίσκονται σε εξωνεφρική κάθαρση ή έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού αναζητήθηκαν από τα αρχεία της Νεφρολογικής Κλινικής και της Μονάδας Τεχνητού Νεφρού του ΠαΓΝΗ, του ΓΝΧ και του ΓΝΡ. Τα παιδιά με ΧΝΝ αναζητήθηκαν από το αρχείο του Παιδονεφρολογικού ιατρείου της Παιδιατρικής κλινικής του ΠαΓΝΗ. Ακολούθως τα δεδομένα της εμβολιαστικής κάλυψης συλλέχθηκαν με προσωπική συνέντευξη με τον

κάθε ασθενή ή με τον κηδεμόνα όταν επρόκειτο για ανήλικο ασθενή, και την ανασκόπηση των ατομικών βιβλιαρίων υγείας. Επίσης για την επιβεβαίωση κάποιων από αυτών των στοιχείων ανασκοπήθηκαν ιατρικοί φάκελοι όπου αυτό ήταν εφικτό. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε τηλεφωνική προσέγγιση των ατόμων αυτών ή των κηδεμόνων ή των ατόμων στο άμεσο περιβάλλον τους για την καταγραφή της εμβολιαστικής κάλυψης του περιβάλλοντος.

Ο σχεδιασμός της μελέτης με εξαγωγή των δεδομένων μέσω προσωπικής συνέντευξης, με φυσική παρουσία ή τηλεφωνικώς, προϋποθέτει συναίνεση των ασθενών. Εντούτοις, δεν ήταν αναγκαία η λήψη επιπλέον γραπτών συγκαταθέσεων. Για τη συλλογή των δεδομένων εμβολιασμού των ασθενών που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης προηγήθηκε ενημέρωση για το σκοπό της μελέτης και εφόσον συμφωνήσαν να συμμετέχουν υπεβλήθησαν σε συγκεκριμένες ερωτήσεις αναφορικά με την κατάσταση εμβολιασμού τους. Στους ενήλικους ασθενείς με ΧΝΝ κατεγράφη η εμβολιαστική κάλυψη για: το εμβόλιο για την εποχική γρίπη 2017-18, πνευμονιόκοκκο (εμβόλιο PCV13 ή/και PPV24), ηπατίτιδα Β (εμβόλιο HBV), διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη (εμβόλιο Tdap, και Td), και έρπητα ζωστήρα (εμβόλιο VZV). Επίσης έγινε καταγραφή, εφόσον ήταν γνωστή, της κατάστασης ανοσίας των ασθενών αυτών για ιλαρά και ανεμοβλογιά. Οι απαντήσεις τους καταχωρήθηκαν μαζί με τα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά σε ειδική φόρμα καταγραφής η οποία παρέμεινε ανώνυμη για κάθε ασθενή και συγγενή που συμμετείχε. Οι συμμετέχοντες κλήθηκαν σε επόμενη επίσκεψή τους στη MTN, στα τακτικά ιατρεία της Νεφρολογικής Κλινικής ή της Παιδιατρικής κλινικής, να προσκομίσουν τα βιβλιάρια εμβολίων των ίδιων και των ατόμων του οικογενειακού τους περιβάλλοντος προς επιβεβαίωση των δεδομένων που συλλέχθηκαν. Από τα βιβλιάρια των ατόμων του άμεσου οικογενειακού περιβάλλοντος καταγράφηκαν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και οι δόσεις των πραγματοποιηθέντων εμβολίων, ιδίως όσων έχουν ιδιαίτερη σημασία για τους χρόνιους νεφροπαθείς και μεταμοσχευμένους ασθενείς, δηλαδή, γρίπης, πνευμονιόκοκκου, HBV, HAV, MMR, VZV.

#### *Ανήλικοι ασθενείς*

Οι ανήλικοι ασθενείς με ΧΝΝ αναζητήθηκαν από το αρχείο του Παιδονεφρολογικού ιατρείου του ΠαΓΝΗ, το μοναδικό Παιδονεφρολογικό ιατρείο στην Κρήτη. Από το αρχείο αυτό έγινε

επιλογή των ασθενών που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη. Για την καταγραφή της εμβολιαστικής κάλυψης των ανηλίκων ασθενών πραγματοποιήθηκε αρχικά τηλεφωνική επικοινωνία με τους γονείς/κηδεμόνες των ανηλίκων με σκοπό την ενημέρωση για την εκπονούμενη μελέτη και συγκατάθεση για την επιθυμία συμμετοχής. Στη συνέχεια ζητήθηκε σε επόμενη επίσκεψη στο τακτικό Παιδονεφρολογικό ιατρείο ή στην Παιδιατρική κλινική η προσκόμιση των ατομικών βιβλιαρίων υγείας. Στις περιπτώσεις που δεν υπήρχε άμεσο προγραμματισμένο ραντεβού πραγματοποιήθηκε τηλεφωνική συνέντευξη όπου ερωτήθηκαν τα μελετώμενα εμβόλια και οι δόσεις αυτών. Για τους ανήλικους ασθενείς με ΧΝΝ τα εμβόλια που μελετήθηκαν ήταν όλα τα ενδεικνυόμενα βάσει της ηλικίας των ασθενών και επιπροσθέτως το εποχικό εμβόλιο της γρίπης για το οποίο έχουν ένδειξη λόγω της ΧΝΝ. Αναλυτικότερα έγινε καταγραφή της εμβολιαστικής κάλυψης αυτών για ηπατίτιδα Β, διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη, αιμόφιλο της γρίπης Β, πολιομυελίτιδα, ηπατίτιδα Α, ιό ανθρωπίνων θηλωμάτων, μηνιγγιτιδόκοκκο C, πνευμονιόκοκκο και γρίπη. Στους ενήλικες στο άμεσο περιβάλλον ασθενών με ΧΝΝ, οι οποίοι σε όλες τις περιπτώσεις ήταν γονείς των παιδιών, μελετήθηκε ο εμβολιασμός για εποχική γρίπη, πνευμονιόκοκκο, διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη, ιλαρά και ανεμοβλογιά.

Τα κριτήρια για τον επαρκή εμβολιασμό προέκυψαν από τις συστάσεις εμβολιασμού από το Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης της Ελλάδος όπως υποδεικνύονται στο «Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού Παιδιών και Εφήβων 2017» και στο «Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων 2017».

### **2.3 Στατιστική ανάλυση**

Από τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν προσδιορίστηκαν ποσοστά πλήρους εμβολιασμού για το κάθε εμβόλιο των ασθενών και των παιδιών που βρίσκονται στο περιβάλλον τους. Η εμβολιαστική επάρκεια εκτιμήθηκε βάσει του Εθνικού Προγράμματος Εμβολιασμού Παιδιών και Εφήβων και Ενηλίκων 2017.<sup>47,48</sup> Επίσης προσδιορίστηκαν τα διαστήματα εμπιστοσύνης των ποσοστών εμβολιαστικής κάλυψης που προέκυψαν. Πραγματοποιήθηκε σύγκριση των δεδομένων που προέκυψαν με τα υπάρχοντα σε τοπικό και εθνικό επίπεδο και αξιολογήθηκε η επάρκειά τους. Τα δεδομένα εμβολιαστικής κάλυψης εκφράστηκαν σε ποσοστά και αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία  $X^2$  (Chi-square test).

#### **2.4 Συγκατάθεση και ηθική της έρευνας**

Η μεθοδολογία της μελέτης με προσωπική και τηλεφωνική συνέντευξη εξασφαλίζει ενημέρωση και συγκατάθεση των ενηλίκων ατόμων. Τηρήθηκε με αυστηρότητα το ιατρικό απόρρητο των εμπλεκόμενων ενηλίκων και ανηλίκων ατόμων. Εκτός του ερευνητικού ενδιαφέροντος, η μελέτη έδωσε και ευκαιρία στις οικογένειες να συζητήσουν τα οφέλη και την αναγκαιότητα του εμβολιασμού.

Έχει ληφθεί έγκριση από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας και από την επιστημονική επιτροπή του ΠαΓΝΗ και από την 7<sup>η</sup> Υγειονομική Περιφέρεια Κρήτης από το τμήμα έρευνας και ανάπτυξης της διεύθυνσης προγραμματισμού και ανάπτυξης πολιτικών παροχής υπηρεσιών υγείας. Η μελέτη δεν περιλαμβάνει εργαστηριακό μέρος συνεπώς δεν θα κοστίσει, ούτε θα επιβαρυνθεί το Νοσοκομείο. Οι ερευνητές δεν θα έχουν αποζημίωση. Η φύση της μελέτης δεν προβλέπει ασφαλιστήριο συμβόλαιο.



### 3. Αποτελέσματα

Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 285 ασθενείς με ΧΝΝ. Από αυτούς οι 265 ήταν ενήλικοι και οι 20 ήταν ανήλικοι <18ετών. Από τους ενήλικους ασθενείς με ΧΝΝ που εντάχθηκαν στη μελέτη 220 ήταν με ΧΝΝ τελικού σταδίου σε αιμοκάθαρση και 45 είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού. Σε αυτούς τους ασθενείς έγινε καταγραφή της εμβολιαστικής τους κάλυψης για το εποχικό εμβόλιο της γρίπης, το εμβόλιο της ηπατίτιδας Β, του πνευμονιόκοκκου, του έρπητα ζωστήρα και της ιλαράς.

#### 3.1 Εμβολιασμός ενηλίκων ασθενών με ΧΝΝ

Από τους 220 ενηλίκους ασθενείς με ΧΝΝ σε εξωνεφρική κάθαρση με αιμοδιύλιση που μελετήθηκαν, 148 ήταν άνδρες και 72 ήταν γυναίκες, με μέση ηλικία 66,6 έτη (22-92). Από αυτούς 217 ασθενείς είχαν εμβολιαστεί πλήρως για ηπατίτιδα Β (HepB) 98,6% 95% ΔΕ (0.96, 0.99), 175 ασθενείς είχαν εμβολιαστεί για την εποχική γρίπη 2017-18 (79,5%) 95% ΔΕ (0.73, 0.84), 129 ασθενείς για πνευμονιόκοκκο (58,6%) 95% ΔΕ (0.52, 0.64), 77 ασθενείς για διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη (35%) 95% ΔΕ (0.29, 0.41). Όσον αφορά στον εμβολιασμό για έρπητα ζωστήρα 125 ασθενείς είχαν ένδειξη για εμβολιασμό λόγω ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών, από αυτούς 37 ασθενείς ήταν εμβολιασμένοι για έρπητα ζωστήρα (29,6%) 95% ΔΕ (0.22, 0.38). Το ιστορικό φυσικής νόσου για ανεμοβλογιά ήταν ασαφές και κανείς δεν είχε πραγματοποιήσει εμβολιασμό για ανεμοβλογιά. Από τους 220 ασθενείς, οι 203 είχαν γεννηθεί πριν το 1970 όποτε θεωρούνται άνοσοι (92,2%), και 17 είχαν γεννηθεί μετά το 1970 όποτε σύμφωνα με τις συστάσεις του υπουργείου στα πλαίσια της επιδημίας ιλαράς, θα έπρεπε να έχουν εμβολιαστεί με 2 δόσεις MMR. Από τους 17 ασθενείς, 10 ασθενείς είχαν άγνωστο ιστορικό εμβολιασμού και δεν είχαν εμβολιαστεί στα πλαίσια της επιδημίας (58,8%, 95% ΔΕ 0.36, 0.78), 5 ασθενείς είχαν εμβολιαστεί με 2 δόσεις MMR (29,4%, 95% ΔΕ 0,13, 0,53) και 2 ασθενείς με 1 δόση MMR (11,7%, 95% ΔΕ 0.03, 0.34).

Συνολικά εντάχθηκαν 45 ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, με μέση ηλικία τα 54,22 έτη (24-77). Από αυτούς 14 ασθενείς είχαν πραγματοποιήσει εμβολιασμό για την εποχική γρίπη 31,1% 95% ΔΕ(0,19, 0,45), 6 για πνευμονιόκοκκο (13,3%) 95% ΔΕ (0.06, 0.26) και 1 για διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη (2%) 95% ΔΕ (0.003, 0.11).

Από την MTN του ΓNP εντάχθηκαν 74 ασθενείς σε αιμοκάθαρση, 41 άνδρες και 33 γυναίκες, με μέση ηλικία τα 67,7 έτη (29-92). Από τους 74 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη και οι 74 είχαν εμβολιαστεί πλήρως για ηπατίτιδα Β (HepB) 100% 95% ΔΕ (0,95, 1), 70 ασθενείς είχαν εμβολιαστεί για την εποχική γρίπη 2017-18 (94,5%) 95% ΔΕ (0,86, 0,97), 71 ασθενείς για πνευμονιόκοκκο (96%) 95% ΔΕ (0,88, 0,98), 68 ασθενείς για διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη (91,8%) 95% ΔΕ (0,83, 0,96). Όσον αφορά στον εμβολιασμό για έρπητα ζωστήρα 40 ασθενείς είχαν ένδειξη για εμβολιασμό λόγω ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών, από αυτούς 36 ασθενείς ήταν εμβολιασμένοι για έρπητα ζωστήρα (90%) (0,76, 0,96). Όσον αφορά στην ανοσία για ιλαρά, από τους 74 ασθενείς οι 69 είχαν γεννηθεί πριν το 1970 και 5 ασθενείς μετά το 1970 οι οποίοι είχαν εμβολιαστεί με δύο δόσεις MMR (100%). Επίσης στη MTN του ΓNP παρακολουθούνται 3 ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού. Από αυτούς 2 ασθενείς έχουν εμβολιαστεί για γρίπη, 1 για πνευμονιόκοκκο και 1 για διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη. Το ΓNP εφαρμόζει πρόγραμμα εμβολιασμού στην MTN και έχει οριστεί και ιατρός υπεύθυνος για τους εμβολιασμούς των ασθενών με εξωνεφρική κάθαρση.

Από τη MTN του ΓNX εντάχθηκαν στη μελέτη 78 ασθενείς σε αιμοκάθαρση, 55 άνδρες και 23 γυναίκες, με μέση ηλικία τα 67,3 έτη (35-92). Εμβολιασμό για την εποχική γρίπη είχαν πραγματοποιήσει 70 ασθενείς (89,7%) 95% ΔΕ (0,81, 0,94), για πνευμονιόκοκκο 45 (57,6%) 95% ΔΕ (0,46, 0,68), για ηπατίτιδα Β 77 ασθενείς (98,7%) (0,49, 0,70), για διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη 6 (7,6%) 95% ΔΕ (0,03, 0,15). Όσον αφορά στον εμβολιασμό για έρπητα ζωστήρα, 46 ασθενείς είχαν ένδειξη για εμβολιασμό λόγω ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών, από αυτούς ένας ασθενείς είχε εμβολιαστεί για τον έρπητα ζωστήρα (2%) 95% ΔΕ(0,003, 0,11) . Το ιστορικό φυσικής νόσου για ανεμοβλογιά ήταν ασαφές και κανείς δεν είχε πραγματοποιήσει εμβολιασμό για ανεμοβλογιά. Όσον αφορά στην ανοσία για ιλαρά, 72 ήταν γεννημένοι πριν το 1970 οπότε θεωρούνται άνοσοι ενώ 6 ήταν γεννημένοι μετά το 1970. Από τους 6 αυτούς ασθενείς δεν υπήρχε σαφές γνωστό ιατρικό ιστορικό φυσικής νόσου και δεν είχαν κάνει και καμία δόση εμβολίου MMR. Επίσης από τη MTN Χανίων εντάχθηκαν 30 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και παρακολουθούνταν από το τμήμα, 19 άνδρες και 11 γυναίκες με μέση ηλικία τα 54,3 έτη (24-70). Από αυτούς, 11

ασθενείς ήταν εμβολιασμένοι για την εποχική γρίπη (36,6%), κανείς ασθενείς δεν ήταν εμβολιασμένος για πνευμονιόκοκκο, τέτανο και έρπητα ζωστήρα.

Από τη Μονάδα Τεχνητού Νεφρού του ΠαΓΝΗ εντάχθηκαν 68 ασθενείς στη μελέτη, 52 άνδρες και 16 γυναίκες, με μέση ηλικία τα 63,75 (22-91) έτη. Από τους 68 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, οι 66 είχαν εμβολιαστεί πλήρως για ηπατίτιδα Β (HepB) 97% 95% ΔΕ (0.89, 0.99). Όσον αφορά στον εμβολιασμό για γρίπη, 35 ασθενείς είχαν εμβολιαστεί για την εποχική γρίπη 2017-18 (51,4%) (0.39, 0.62), 13 ασθενείς είχαν εμβολιαστεί για πνευμονιόκοκκο (19,1%) (0.11, 0.30), 3 ασθενείς για διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη (4,5%) (0.01, 0.12). Όσον αφορά στον εμβολιασμό για έρπητα ζωστήρα, 39 ασθενείς είχαν ένδειξη για εμβολιασμό λόγω ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών, από αυτούς κανένας ασθενείς δεν είχε εμβολιαστεί για έρπητα ζωστήρα (0%) 95% ΔΕ (0, 0.89). Όσον αφορά στην ανοσία για ιλαρά, 62 ασθενείς είχαν γεννηθεί μετά το 1970 και θεωρούνται άνοσοι, και 6 ασθενείς μετά το 1970 από τους οποίους οι 2 δεν είχαν πραγματοποιήσει μία δόση εμβολίου και οι 4 είχαν άγνωστο ιστορικό εμβολιασμού και δεν είχαν εμβολιαστεί στα πλαίσια της επιδημίας. Επίσης από τη MTN του ΠαΓΝΗ εντάχθηκαν 12 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση του νεφρού. Η μέση ηλικία των ασθενών αυτών ήταν 56,2 έτη (27-77). Από αυτούς, 2 ασθενείς είχαν εμβολιαστεί για την εποχική γρίπη (16%), 5 ασθενείς για πνευμονιόκοκκο (33,3%) και κανείς ασθενής για διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη (0%).

Το ποσοστό εμβολιαστικής κάλυψης για γρίπη ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς με ΧΝΝ σε αιμοκάθαρση (79,5%) σε σύγκριση με τους μεταμοσχευμένους ασθενείς (31,1%) ( $p < 0.001$ , OR=8.6 95%ΔΕ (4.2, 17.5). Επίσης τα ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης για πνευμονιόκοκκο ήταν σημαντικά υψηλότερα στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς σε σχέση με τους μεταμοσχευμένους (58,6% και 13,3% αντιστοίχως,  $p < 0.001$ , OR=9.21 95%ΔΕ 3.7, 22.6). Ομοίως, οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς ήταν καλύτερα εμβολιασμένοι για τέτανο (35% και 2% αντιστοίχα,  $p < 0.001$ , OR=23.6 95%ΔΕ 3.2, 175).

Στη συνέχεια συγκρίναμε τα αποτελέσματα εμβολιαστικής κάλυψης στους ενήλικες ασθενείς σε αιμοκάθαρση από τις τρεις αυτές MTN του ΠαΓΝΗ, του ΓΝΡ και του ΓΝΧ (Πίνακας 1 και 2). Όσον αφορά στον εμβολιασμό για γρίπη το ποσοστό εμβολιαστικής κάλυψης των ασθενών που παρακολουθούνται στο ΠαΓΝΗ ήταν σημαντικά μικρότερο από αυτό της

εμβολιαστικής κάλυψης των ασθενών με ΧΝΝ που παρακολουθούνται στην MTN του ΓΝΡ και από αυτό των ασθενών στην MTN του ΓΝΧ. Επίσης το ποσοστό εμβολιασμού για πνευμονιόκοκκο ήταν σημαντικά μικρότερο στους ασθενείς της MTN ΠαΓΝΗ σε σύγκριση με αυτούς στην MTN ΓΝΡ και στην MTN ΓΝΧ. Τα ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης για διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη ήταν σημαντικά μικρότερα στους ασθενείς με ΧΝΝ που παρακολουθούνται στο ΠαΓΝΗ σε σύγκριση με τους ασθενείς του ΓΝΡ, ενώ δεν διέφεραν σημαντικά από τους ασθενείς του ΓΝΧ. (Πίνακες 1 και 2)

### **3.2 Εμβολιαστική κάλυψη στο περιβάλλον ενηλίκων ασθενών με ΧΝΝ**

Πραγματοποιήθηκε καταγραφή της εμβολιαστικής κάλυψης των ενηλίκων ατόμων στο άμεσο οικογενειακό περιβάλλον και των ενηλίκων ατόμων που φροντίζουν τα άτομα με ΧΝΝ. Συνολικά μελετήθηκαν 182 ενήλικες, με μέση ηλικία 60 έτη (38-82), 140 γυναίκες και 42 άνδρες. Η εμβολιαστική κάλυψη των ενηλίκων ατόμων στο περιβάλλον ήταν για το εμβόλιο της εποχικής γρίπης 28,5%, του πνευμονιόκοκκου 12,3%, της διφθερίτιδας-τετάνου- κοκκύτη κανείς 0%. Επίσης κανείς από τους ενήλικες του περιβάλλοντος δεν είχε πραγματοποιήσει εμβολιασμό για τον έρπητα ζωστήρα, το ιστορικό φυσικής νόσου ήταν ασαφές μόνο με προσωπική ανάμνηση και όχι με ιατρική πιστοποίηση και κανείς δεν είχε εμβολιαστεί για ανεμοβλογιά.

Μελετήθηκαν 104 παιδιά στο περιβάλλον ασθενών με ΧΝΝ από αυτά όλα είχαν εμβολιαστεί για ηπατίτιδα Β 100% 95% ΔΕ (0.96, 1) , 89 πλήρως εμβολιασμένα για ιλαρά- παρωτίτιδα-ερυθρά 85,6% 95% ΔΕ (0.77, 0.91), 91 για ανεμοβλογιά 87,5% 95%ΔΕ (0.79, 0.92), 100 για πνευμονιόκοκκο 96,1% 95%ΔΕ (0.9, 0.98), 90 για ηπατίτιδα Α 86,5% 95%ΔΕ (0.78, 0.91), 8 για εποχική γρίπη 7,5% 95%ΔΕ (0.03, 0.14) και για διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη 66 ανήλικοι ήταν πλήρως εμβολιασμένοι 63,4% 95%ΔΕ (0.53, 0.72).

### **3.3 Εμβολιασμός ανηλίκων ασθενών με ΧΝΝ**

Μελετήθηκαν 20 ανήλικοι ασθενείς με ΧΝΝ που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης της μελέτης, με μέση ηλικία 10,9 έτη (3-17). Από το σύνολο των 20 ασθενών, 7 ασθενείς είχαν πραγματοποιήσει εμβολιασμό για την εποχική γρίπη 2017-18 (35,2%) 95%ΔΕ (0.18, 0.56). Όλοι οι ασθενείς είχαν εμβολιαστεί με ένα πλήρες σχήμα τριών δόσεων για την ηπατίτιδα Β (100%) 95% ΔΕ (0.83, 1) . Όσον αφορά στον εμβολιασμό για διφθερίτιδα τέτανο κοκκύτη

όλοι οι ασθενείς ήταν εμβολιασμένοι πλήρως με το εμβόλιο διφθερίτιδας-τετάνου- κοκκύτη DTaP (100% 95% ΔΕ (0.83, 1) που γίνεται έως την ηλικία των 7 ετών, ενώ μόνο 20% ήταν εμβολιασμένοι με το επαναληπτικό εμβόλιο TdaP που γίνεται στην εφηβική ηλικία (2 από τους 10 έφηβους ηλικίας 11-17 ετών με ΧΝΝ). Επομένως, από τους 20 ασθενείς οι 11 ήταν πλήρως εμβολιασμένοι με τις ενδεικνυόμενες βάσει της ηλικίας τους δόσεις, σύμφωνα με το εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού (55%) 95% ΔΕ (0,34, 0,74). Το σύνολο των ασθενών ήταν επαρκώς εμβολιασμένοι με το συζευγμένο εμβόλιο για τον πνευμονιόκοκκο (100%, 4 δόσεις PCV13 ή συνδυασμός PCV7/10 και PCV13 για τα μεγαλύτερα παιδιά). Από τους 20 ασθενείς, οι 11 είχαν ένδειξη (νεφρωσικό σύνδρομο/ τελικού σταδίου ΧΝΝ) για επιπλέον εμβολιασμό με το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (PPSV23). Από τους 11 αυτούς ασθενείς, 3 ασθενείς είχαν εμβολιαστεί με 1 δόση PPSV23 (22.2%), ενώ υπόλοιποι 8 δεν είχαν κάνει καμία δόση. Επομένως, στους ανήλικους ασθενείς με ΧΝΝ πλήρη εμβολιαστική κάλυψη για πνευμονιόκοκκο είχαν 12 ασθενείς (12/20, 60% 95% ΔΕ 0.52, 0.64).

Πλήρης εμβολιαστική κάλυψη καταγράφηκε σε όλους τους ασθενείς για το αδρανοποιημένο εμβόλιο της πολιομυελίτιδας (IPV), για το συζευγμένο μονοδύναμο εμβόλιο του μηνιγγιτιδόκοκκου ορομάδας C και για το εμβόλιο του Αιμόφιλου της γρίπης τύπου Β. Από τους 20 ασθενείς, οι 17 είχαν εμβολιαστεί πλήρως με δύο δόσεις εμβολίου για την ηπατίτιδα Α (85%) 95% ΔΕ (0.63, 0.94), 1 ασθενής με 1 δόση (5%) 95% ΔΕ (0.008, 0.23) και 2 ασθενείς δεν είχαν κάνει καμία δόση εμβολίου HepA (10%) 95% ΔΕ (0.02, 0.3) .

Σχετικά με τον εμβολιασμό με το ζων εξασθενημένο εμβόλιο της ιλαράς-παρωτίτιδας-ερυθράς (MMR), 14 ασθενείς είχαν κάνει 2 δόσεις MMR 70% 95% ΔΕ (0.48, 0.85) , 5 ασθενείς 1 δόση (25%) (0,11, 0,46) και 1 ασθενής καμία δόση (5%) (0.008, 0.23). Τέλος στους 20 ανήλικους ασθενείς με ΧΝΝ η εμβολιαστική κάλυψη για τον ζων εξασθενημένο εμβόλιο της ανεμοβλογιάς (VAR) ήταν πλήρης σε 15 ασθενείς που είχαν κάνει 2 δόσεις VAR (75%) 95% ΔΕ (0.57, 0.93), ενώ 4 ασθενείς είχαν κάνει 1 δόση (20%) (0.08, 0.41) και 1 ασθενής καμία (5%)( 0.008, 0.23).

### 3.4 Εμβολιαστική κάλυψη στο περιβάλλον ανηλίκων ασθενών με ΧΝΝ

Στη μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε καταγραφή του εμβολιασμού των ενηλίκων στο περιβάλλον των παιδιών με ΧΝΝ. Σε όλες τις περιπτώσεις οι ενήλικες στο άμεσο οικογενειακό περιβάλλον από τους οποίους και ζητήθηκε το ιστορικό εμβολιασμού ήταν οι γονείς των παιδιών. Συνολικά συλλέχθηκαν τα δεδομένα εμβολιασμού από 31 ενήλικες με μέση ηλικία 41 έτη (30-50) που φροντίζουν ανήλικους ασθενείς με ΧΝΝ. Από το σύνολο των 31 ασθενών μόνο ένας ενήλικας είχε εμβολιαστεί για την εποχική γρίπη 2017-18 (3%). Στο σύνολο των ατόμων δεν γνώριζαν για την ένδειξη εμβολιασμού για γρίπη ετησίως λόγω του ότι φροντίζουν άτομο με ΧΝΝ. Το ένα άτομο που βρέθηκε να έχει πραγματοποιήσει το εμβόλιο της γρίπης, βρέθηκε να είχε συμβεί λόγω δικού του συνοδού νοσήματος (ΧΝΝ). Στο σύνολο των ασθενών δεν είχαν πραγματοποιήσει επαναληπτικό εμβολιασμό για τέτανο-διφθερίτιδα (εμβόλιο Td) τα τελευταία 10 χρόνια και η πλειοψηφία ανέφερε άγνωστο ιστορικό εμβολιασμού για διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη με 3 δόσεις, επομένως θεωρούνται ανεμβολίαστοι και για κοκκύτη. Από το σύνολο των 31 ασθενών κανείς δεν είχε πραγματοποιήσει εμβολιασμό για πνευμονιόκοκκο, ούτε για ηπατίτιδα Α. Επίσης, από τους 31 ασθενείς κανείς δεν είχε πραγματοποιήσει εμβολιασμό για ανεμοβλογιά. Ωστόσο 25 από αυτούς ανέφεραν ιστορικό φυσικής νόσου.

#### 4. Συζήτηση

##### 4.1 Εμβολιασμός ενηλίκων ασθενών με τελικού σταδίου ΧΝΝ σε αιμοκάθαρση

Η μελέτη της εμβολιαστικής κάλυψης των ασθενών με ΧΝΝ είναι περίπλοκη καθώς πρόκειται για μια αρκετά ετερογενή ομάδα ασθενών, που διαφέρουν και λόγω ηλικίας αλλά και συνοδών νοσημάτων. Οι ασθενείς με ΧΝΝ παρουσιάζουν αυξημένη ευπάθεια στις λοιμώξεις λόγω της μειωμένης ανοσιακής τους απόκρισης ως αποτέλεσμα της προόδου της ΧΝΝ ή της ανοσοκατασταλτικής αγωγής που λαμβάνουν.<sup>2,3,4</sup> Οι λοιμώξεις αποτελούν τη δεύτερη σε συχνότητα αιτία θανάτου στους ασθενείς με ΧΝΝ και μία από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας.<sup>3</sup> Επομένως, ο εμβολιασμός για τα νοσήματα που προλαμβάνονται από τα εμβόλια σε αυτούς τους ασθενείς είναι ιδιαίτερος σημαντικός. Ωστόσο οι ασθενείς αυτοί συχνά παρουσιάζουν χαμηλά ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης λόγω προβληματισμών ασφαλείας ή λόγω υποτίμησης της αξίας του εμβολιασμού. Οι ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου θεωρούνται αυξημένου κινδύνου για γρίπη και επιπλοκές από αυτήν.<sup>50,55</sup> Έχει φανεί ότι σε μονάδες τεχνητού νεφρού που εφαρμοστήκαν εμβολιαστικά πρωτόκολλα για τη γρίπη παρατηρήθηκαν μειωμένα ποσοστά λοίμωξης από γρίπη και μειωμένα ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας συνολικά.<sup>55</sup> Επομένως, παρόλο που τα ποσοστά ορομετατροπής των ασθενών με ΧΝΝ περιγράφονται χαμηλά, ο εμβολιασμός για γρίπη φαίνεται να είναι αποτελεσματικός στην μείωση νοσηρότητας και θνητότητας από γρίπη.<sup>3</sup> Στη μελέτη μας το ποσοστό εμβολιαστικής κάλυψης για την εποχική γρίπη 2017-18 στους ασθενείς με ΧΝΝ σε εξωνεφρική κάθαρση ήταν 79.5%. Το ποσοστό αυτό είναι χαμηλότερο από το ποσοστό στόχο που έχει τεθεί από τον WHO στο 90%.<sup>94</sup> Ωστόσο, η εμβολιαστική κάλυψη για γρίπη από τη μελέτη μας είναι υψηλότερη από τα ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης για γρίπη στους ασθενείς σε αιμοκάθαρση που παρουσιάζονται στη βιβλιογραφία και κυμαίνονται από 50-76% (50% Gilbertson et al, 52% Naqvi et al, 74.6% Rodgers et al, 76% Bond et al.).<sup>95-98</sup> Επιπροσθέτως, οι ασθενείς με ΧΝΝ αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για διεισδυτικές λοιμώξεις από τον πνευμονιόκοκκο (πνευμονία, μηνιγγίτιδα, βακτηριαμία) λόγω της μειωμένης ανοσιακής απάντησης που παρουσιάζουν.<sup>16,51,66</sup> Η εμβολιαστική κάλυψη για πνευμονιόκοκκο των ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου σε αιμοκάθαρση ήταν 58.6%. Ο

Ναρνί και οι συνεργάτες του αναφέρουν 13.5% εμβολιαστική κάλυψη για πνευμονιόκοκκο στους ασθενείς με ΧΝΝ και ο Bond και οι συνεργάτες του 44% εμβολιαστική κάλυψη για πνευμονιόκοκκο σε ασθενείς με ΧΝΝ σε αιμοκάθαρση.<sup>96,97</sup> Από τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μας με αυτά από προηγούμενες μελέτες στη βιβλιογραφία συμπεραίνουμε ότι το ποσοστό εμβολιαστικής κάλυψης που παρουσιάζεται από τη μελέτη μας είναι υψηλότερο. Ωστόσο είναι αρκετά χαμηλότερο από το συνιστώμενο ποσοστό στόχο (90%).<sup>94</sup>

Επίσης οι ασθενείς με ΧΝΝ, ιδιαιτέρως οι ασθενείς σε εξωνεφρική κάθαρση αποτελούν ομάδα αυξημένου κινδύνου για λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β λόγω μεταγγίσεων αίματος και πιθανά επιμολυσμένου εξοπλισμού της εξωνεφρικής κάθαρσης. Αξιοσημείωτο είναι ότι το 98.6% των ασθενών σε αιμοκάθαρση στη μελέτη μας είχαν πραγματοποιήσει πλήρη εμβολιασμό για ηπατίτιδα Β. Το ποσοστό αυτό θεωρείται επαρκές και ικανοποιεί τις διεθνείς συστάσεις για εμβολιασμό. Επίσης, είναι υψηλότερο από τα ποσοστά που παρουσιάστηκαν από μια πολυκεντρική μελέτη όπου συμμετείχαν 1.MTN και αναφέρουν 73% (+/-22%) εμβολιαστική κάλυψη για ηπατίτιδα Β στους ασθενείς με ΧΝΝ σε αιμοκάθαρση.<sup>97</sup> Σε όλες τις MTN που συμμετείχαν στη μελέτη μας ο εμβολιασμός για HerB γινόταν με διπλάσια δόση εμβολίου, πραγματοποιούνταν έλεγχος του προστατευτικού τίτλου αντισωμάτων κάθε 2 μήνες και επαναληπτική δόση εμβολίου όταν ο τίτλος αντισωμάτων ήταν χαμηλότερος τους προστατευτικού (<10), όπως υποδεικνύεται από τις διεθνείς συστάσεις.<sup>97</sup>

Επιπροσθέτως, η εμβολιαστική κάλυψη για τέτανο στους ασθενείς με ΧΝΝ σε αιμοκάθαρση στη μελέτη μας ήταν 35%, μόνο 77 από τους 220 ασθενείς είχαν πραγματοποιήσει εμβολιασμό για τέτανο τα τελευταία 10 χρόνια. Αυτό είναι ιδιαιτέρως σημαντικό καθώς έχει βρεθεί ότι οι ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου σε αιμοκάθαρση απαντούν με προστατευτικό τίτλο αντισωμάτων στον εμβολιασμό για τέτανο σε ποσοστό 69% και με χαμηλότερο τίτλο αντισωμάτων από ότι στο γενικό πληθυσμό.<sup>98</sup> Τα δεδομένα αυτά αναδεικνύουν την αναγκαιότητα πιθανώς για μικρότερα των 10 ετών μεσοδιαστήματα επαναληπτικών δόσεων του εμβολίου του τετάνου στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς και υπογραμμίζουν την ανεπάρκεια της εμβολιαστικής κάλυψης για τέτανο στους ασθενείς της μελέτης μας.<sup>99</sup> Η εμβολιαστική κάλυψη για έρπητα ζωστήρα στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς της μελέτης



μας ήταν 29.6%. Η επανενεργοποίηση του ιού VZV έχει ως αποτέλεσμα την λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα που συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα λόγω κυρίως της μεθερπητικής νευραλγίας.<sup>51,81</sup> Το εμβόλιο του έρπητα ζωστήρα συνίσταται στους ασθενείς >65 ετών με XNN, όπως και στο γενικό πληθυσμό.<sup>47</sup> Οι ασθενείς με XNN λόγω της δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού που περιγράφηκε εκτενώς παραπάνω πιθανώς να είναι ευπαθείς και στην επανενεργοποίηση του ιού VZV. Επίσης, ο έρπης ζωστήρας αποτελεί μια συχνή επιπλοκή στους ασθενείς μετά από μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου με την επίπτωση να κυμαίνεται μεταξύ 27 και 55 ανά 1000 ασθενείς το χρόνο.<sup>51,81,82</sup> Επομένως ο εμβολιασμός στους ασθενείς με XNN, που κάποιοι από αυτούς μπορεί να είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση, είναι ιδιαίτερος σημαντικός. Ωστόσο, η εμβολιαστική κάλυψη των ασθενών με τελικού σταδίου XNN σε αιμοκάθαρση στη μελέτη μας ήταν ανεπαρκής.

#### **4.2 Εμβολιασμός στους μεταμοσχευμένους ασθενείς**

Η εμβολιαστική κάλυψη των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού στη μελέτη μας ήταν ανεπαρκής για όλα τα υπό μελέτη εμβόλια. Αναλυτικότερα, η εμβολιαστική κάλυψη για εποχική γρίπη ήταν μόλις 31.1% 95% ΔΕ(0.19, 0.45). Οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς είναι ομάδα αυξημένου κινδύνου για σοβαρή λοίμωξη από γρίπη και πιθανή πρόκληση επιπλοκών στο νεφρικό μόσχευμα.<sup>51</sup> Γι' αυτό το λόγο συστήνεται σε αυτούς ο ετήσιος εμβολιασμός με το αδρανοποιημένο εμβόλιο της γρίπης.<sup>51</sup> Ωστόσο, τα ποσοστά συμμόρφωσης παραμένουν ακόμα σε χαμηλά επίπεδα πιθανόν λόγω προβληματισμών ασφαλείας σχετικά με τον κίνδυνο πρόκλησης απόρριψης μοσχεύματος. Ο εμβολιασμός για γρίπη έχει συσχετιστεί με ευαισθητοποίηση έναντι των αντιγόνων του Μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) τάξης I που σχετίζονται με την αλυσίδα A (MICA), ευαισθητοποίηση σε αντιγόνα των ανθρώπινων λευκοκυττάρων (human leukocyte antigens-HLA) και αλλογενή ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων, που όπως αναλύθηκε παραπάνω σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης απόρριψης μοσχεύματος<sup>50,58,85</sup> Ο εμβολιασμός με το πανδημικό εμβόλιο της γρίπης 2009 (pdm09) είχε συσχετιστεί με αυξημένη HLA ενεργοποίηση στους μεταμοσχευμένους με συμπαγές όργανο ασθενείς, που ενοχοποιείται για αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης απόρριψης μοσχεύματος (υπεροξείας, οξείας και χρόνιας).<sup>100,101</sup> Ωστόσο, δεν υπήρξε κλινική επιβεβαίωση της συσχέτισης αυτής μετά τον

εμβολιασμό με το πανδημικό εμβόλιο γρίπης καθώς δεν έχουν αναφερθεί αυξημένα ποσοστά απόρριψης μολυσματικού σε αυτούς τους ασθενείς. Επίσης, υπάρχουν πολλά βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει αύξηση της ετερόλογου ανοσίας μετά από τον εμβολιασμό για την εποχική γρίπη.<sup>102,103</sup> Η εμβολιαστική κάλυψη για γρίπη 31.1 % στους μεταμολυσμένους ασθενείς στη μελέτη μας είναι χαμηλότερη από την κάλυψη 51% που αναφέρεται στη βιβλιογραφία σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση ήπατος.<sup>104</sup> Επίσης, σε μια αναδρομική μελέτη (1995-2005) που περιλάμβανε 1800 ασθενείς μετά από μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου (νεφρού, ήπατος και καρδιάς) η εμβολιαστική κάλυψη για γρίπη περιγράφηκε 52%, ποσοστό υψηλότερο από το 31.1% που βρέθηκε στη μελέτη μας.<sup>105</sup>

Επίσης, τα ποσοστά εμβολιασμού για πνευμονιόκοκκο 13.3% 95% ΔΕ (0.06, 0.26) που βρέθηκε στη μελέτη μας είναι αρκετά χαμηλότερο από την εμβολιαστική κάλυψη 60% που έχει περιγραφεί στους ασθενείς μετά από μεταμόσχευση ήπατος.<sup>104</sup> Επομένως, η εμβολιαστική κάλυψη για γρίπη και πνευμονιόκοκκο των ασθενών μετά από μεταμόσχευση νεφρού στη μελέτη μας είναι ανεπαρκής και σημαντικά χαμηλότερη από τα ποσοστά που περιγράφονται σε όμοιους πληθυσμούς στη βιβλιογραφία. Ομοίως, η εμβολιαστική κάλυψη για διφθερίτιδα-τέτανο- κοκκύτη 2% 95% ΔΕ (0.003, 0.11) είναι σημαντικά χαμηλότερη από τα ποσοστά που περιγράφονται σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση ήπατος (96%, 82% και 35% αντίστοιχα).<sup>104</sup>

Στη σύγκριση των αποτελεσμάτων από τις 3 MTN που συμμετείχαν στη μελέτη μας βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης των ασθενών με ΧΝΝ σε αιμοκάθαρση (Πίνακες 1 και 2). Όσον αφορά στον εμβολιασμό για γρίπη το ποσοστό εμβολιαστικής κάλυψης των ασθενών που παρακολουθούνται στο ΠαΓΝΗ ήταν σημαντικά μικρότερο από αυτό της εμβολιαστικής κάλυψης των ασθενών με ΧΝΝ που παρακολουθούνται στη MTN του ΓΝΡ και από αυτό των ασθενών στη MTN του ΓΝΧ. Επίσης το ποσοστό εμβολιασμού για πνευμονιόκοκκο ήταν σημαντικά μικρότερο στους ασθενείς της MTN ΠαΓΝΗ σε σύγκριση με αυτούς στη MTN ΓΝΡ και στη MTN ΓΝΧ. Τα ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης για διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη ήταν σημαντικά μικρότερα στους ασθενείς με ΧΝΝ που παρακολουθούνται στο ΠαΓΝΗ σε σύγκριση με τους ασθενείς του ΓΝΡ ενώ δεν διέφεραν σημαντικά από τους ασθενείς του ΓΝΧ. Τα δεδομένα αυτά

υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με ΧΝΝ που παρακολουθούνταν στη MTN ενός τριτοβάθμιου πανεπιστημιακού νοσοκομείου έχουν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης σε σύγκριση με τους ασθενείς που παρακολουθούνται σε δύο μικρότερα δευτεροβάθμια γενικά νοσοκομεία. Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός ότι οι ασθενείς με τα υψηλότερα ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης συνολικά για όλα τα εμβόλια που μελετήθηκαν είναι αυτοί που παρακολουθούνται στη MTN του ΓΝΡ, το οποίο είναι το μικρότερο νοσοκομείο σε κλίνες και ανθρώπινο δυναμικό σε σύγκριση με το ΓΝΧ και το ΠαΓΝΗ. Επομένως διαφαίνεται ότι είναι πιθανό σε μικρότερα νοσοκομεία όπου ο όγκος των περιστατικών είναι μικρότερος, οι σχέσεις ασθενούς-ιατρού να είναι πιο άμεσες με αποτέλεσμα την καλύτερη ενημέρωση και εκπαίδευση των ασθενών για τον εμβολιασμό και με μεγαλύτερη σχολαστικότητα παρακολούθηση της εμβολιαστικής κάλυψης των ασθενών. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το ΓΝΡ ήταν το μόνο νοσοκομείο από αυτά που μελετήθηκαν του οποίου η MTN είχε ορίσει ιατρό νεφρολόγο υπεύθυνο για τους εμβολιασμούς των νεφροπαθών και εφάρμοζε το εμβολιαστικό πρόγραμμα, σε συνεργασία με την προϊσταμένη, στους ασθενείς με ΧΝΝ σε εξωνεφρική κάθαρση. Επομένως φαίνεται ότι είναι απαραίτητη η ενημέρωση των ειδικών ιατρών σχετικά με τον εμβολιασμό, και ο ορισμός υπευθύνων ιατρών για τον εμβολιασμό των ασθενών με ΧΝΝ σε αιμοκάθαρση.

#### **4.3. Εμβολιασμός παιδιατρικών ασθενών με ΧΝΝ**

Η εφαρμογή του εμβολιασμού στον παιδιατρικό πληθυσμό παγκοσμίως έχει μειώσει σημαντικά την επίπτωση των λοιμώξεων που προλαμβάνονται με εμβολιασμό και τη νοσηρότητα από αυτές στο γενικό πληθυσμό, που επίσης μειώνει τον κίνδυνο λοιμώξεων και στα παιδιά με ΧΝΝ. Ωστόσο, τα παιδιά με ΧΝΝ θεωρούνται ομάδα υψηλού κινδύνου για σοβαρές λοιμώξεις και επιπλοκές από αυτές λόγω της επηρεασμένης ανοσιακής τους απόκρισης. Τα παιδιά με ΧΝΝ εμφανίζουν ικανοποιητική ανοσιακή απάντηση στα εμβόλια. Ωστόσο, τα παιδιά με τελικού σταδίου ΧΝΝ σε αιμοκάθαρση και τα παιδιά που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού εμφανίζουν μειωμένη ανοσολογική απόκριση στον εμβολιασμό, με παραγωγή χαμηλού τίτλου αντισωμάτων και αδυναμία μακροχρόνιας διατήρησης. Ως εκ τούτου, στα παιδιά σε εξωνεφρική κάθαρση και στα παιδιά μετά από μεταμόσχευση νεφρού συστήνεται ο επαναληπτικός εμβολιασμός σε μικρότερα

μεσοδιαστήματα και με περισσότερες επαναληπτικές δόσεις και ο έλεγχος για την ύπαρξη προστατευτικού τίτλου αντισωμάτων.<sup>3-5,9</sup> Επίσης, στα παιδιά με τελικού σταδίου ΧΝΝ υπό εξωνεφρική κάθαρση και σε αυτά μετά από μεταμόσχευση ο εμβολιασμός μπορεί να παραμεληθεί λόγω των συχνών επισκέψεων σε νοσοκομεία ή της μεταμόσχευσης σε πολύ μικρή ηλικία.<sup>5,16</sup> Για τους παραπάνω λόγους είναι ιδιαίτερος σημαντικός ο έγκαιρος εμβολιασμός των παιδιών με ΧΝΝ. Σε αυτή τη μελέτη παρατηρήσαμε ότι η εμβολιαστική κάλυψη για τα περισσότερα νοσήματα στα παιδιά με ΧΝΝ είναι πολύ ικανοποιητική. Ωστόσο, τα παιδιά με ΧΝΝ που μελετήθηκαν ήταν σε πολύ μικρό ποσοστό εμβολιασμένα για την εποχική γρίπη (35%). Αναλυτικότερα τα παιδιά με ΧΝΝ ήταν εμβολιασμένα με πλήρες σχήμα για την ηπατίτιδα Β σε ποσοστό 100%. Το ποσοστό αυτό είναι υψηλότερο από ποσοστά που παρουσιάζονται στη βιβλιογραφία από παιδιά στο γενικό πληθυσμό (64.5%-78.4%).<sup>106,107</sup> Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό καθώς η επίπτωση της ηπατίτιδας Β στα παιδιά σε εξωνεφρική κάθαρση είναι αυξημένη και φτάνει να αφορά στο 1/3 των παιδιών σε εξωνεφρική κάθαρση σε περιοχές με μη ευρεία εφαρμογή του εμβολιασμού για HepB.<sup>5,9</sup> Τα παιδιά με τελικού σταδίου ΧΝΝ που συμμετείχαν στη μελέτη μας ελέγχονταν σε τακτά χρονικά διαστήματα για την ύπαρξη προστατευτικού τίτλου αντισωμάτων και σε περίπτωση ανεπαρκούς (<10) δίδονταν μια επαναληπτική δόση. Η στρατηγική εμβολιασμού για την ηπατίτιδα Β στους παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου που προκύπτει από τα αποτελέσματα της μελέτης μας είναι σε συμφωνία με τα δεδομένα που έχουν δημοσιευτεί από μελέτη από 18 παιδιατρικά νεφρολογικά κέντρα της Ευρώπης, όπου επίσης αναφέρεται ότι στην πλειοψηφία των κέντρων ο εμβολιασμός HepB πραγματοποιούνται με διπλάσια δόση εμβολίου, πραγματοποιούνταν τακτικός επανέλεγχος του τίτλου αντισωμάτων και επαναληπτική δόση εμβολίου στους παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό κάθαρση.<sup>5</sup> Από τη μελέτη μας βρέθηκε ότι μόνο το 35% των παιδιών με ΧΝΝ ήταν εμβολιασμένα για την εποχική γρίπη. Αυτό το ποσοστό είναι αρκετά χαμηλότερο από το στόχο από τον WHO. Ωστόσο, δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα εμβολιαστικής κάλυψης στα παιδιά με ΧΝΝ για γρίπη ώστε να μπορούμε να συγκρίνουμε τα αποτελέσματα από τη μελέτη μας. Η εμβολιαστική κάλυψη για γρίπη στους ανήλικους ασθενείς με ΧΝΝ είναι χαμηλότερη από των ενηλίκων ασθενών με ΧΝΝ στη μελέτη μας. Επίσης η

εμβολιαστική κάλυψη 35% για γρίπη που περιγράφεται στους ανήλικους ασθενείς με ΧΝΝ είναι αρκετά χαμηλότερη από την εμβολιαστική κάλυψη των ασθενών με ΧΝΝ από τη διεθνή βιβλιογραφία που κυμαίνεται από 50-84.9%<sup>95-98</sup>. Το γεγονός αυτό είναι πολύ σημαντικό καθώς τα παιδιά με ΧΝΝ έχουν αυξημένο κίνδυνο για λοίμωξη από γρίπη αλλά και για σοβαρές επιπλοκές από γρίπη.<sup>16</sup> Εντούτοις, φαίνεται ότι είναι επιβεβλημένη η αύξηση της εμβολιαστικής κάλυψης των ανηλίκων ασθενών για την εποχική γρίπη.

Τα παιδιά με ΧΝΝ ήταν εμβολιασμένα πλήρως για το συζευγμένο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο σε ποσοστό 100%. Ωστόσο, τα παιδιά με ΧΝΝ τελικού σταδίου και με νεφρωσικό σύνδρομο συστήνεται να εμβολιάζονται με πλήρες σχήμα για το συζευγμένο 13-δύναμο εμβόλιο (PCV13) και με 2 επιπλέον δόσεις του πολυσακχαριδικού 23δύναμου εμβολίου (PPSV23).<sup>48</sup>

Παρόλο που το ποσοστό εμβολιασμού για το συζευγμένο εμβόλιο PCV13 ήταν πολύ υψηλό και πάνω από το ποσοστό στόχος από τον WHO (90%), η εμβολιαστική κάλυψη για το πολυσακχαριδικό εμβόλιο PPSV23 ήταν χαμηλή (22%). Το ποσοστό πλήρους εμβολιαστικής κάλυψης (60%) για πνευμονιόκοκκο στους ανήλικους ασθενείς με ΧΝΝ που παρουσιάζεται από τη μελέτη μας είναι υψηλότερο από την εμβολιαστική κάλυψη 42% για πνευμονιόκοκκο που παρουσιάστηκε σε πρόσφατη μελέτη σε παιδιά με ΧΝΝ πριν από τη μεταμόσχευση.<sup>108</sup>

Η εμβολιαστική κάλυψη των παιδιών με ΧΝΝ για διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη με όλες τις δόσεις που ενδείκνυνται βάσει της ηλικίας τους σύμφωνα με το πρόγραμμα εμβολιασμού ήταν πλήρης στο 55% των ασθενών.<sup>48</sup> Αναλυτικότερα τα παιδιά προσχολικής και σχολικής ηλικίας με ΧΝΝ ήταν όλα επαρκώς εμβολιασμένα (100%), ενώ οι ασθενείς με ΧΝΝ εφηβικής ηλικίας ήταν επαρκώς εμβολιασμένοι σε ποσοστό 20%. Το ποσοστό πλήρους εμβολιαστικής κάλυψης των εφήβων με ΧΝΝ για τέτανο που παρουσιάζεται στη μελέτη μας είναι μικρότερο από αυτό που έχει βρεθεί σε μελέτη εφήβων στο γενικό πληθυσμό στην Ελλάδα που περιγράφεται 65%.<sup>106</sup> Παρόλο που και τα δύο αυτά ποσοστά είναι χαμηλότερα από τα ενδεικνύμενα ποσοστά στόχος κάλυψης παγκοσμίως, το ποσοστό που παρουσιάζεται στους έφηβους με ΧΝΝ από τη μελέτη μας είναι σημαντικά χαμηλότερο. Αυτό είναι ιδιαίτερος σημαντικό καθώς έχει βρεθεί ότι τα παιδιά με ΧΝΝ τελικού σταδίου εφηβικής ηλικίας που είχαν πραγματοποιήσει πλήρη εμβολιασμό και την επαναληπτική δόση του εμβολίου διφθερίτιδας-τετάνου-κοκκύτη δεν είχαν προστατευτικό τίτλο αντισωμάτων.

Εντούτοις, οι Modarresi και συνεργάτες υποστήριξαν ότι οι έφηβοι ασθενείς με ΧΝΝ μπορεί να χρειάζονται επιπλέον επαναληπτική δόση εμβολίου.<sup>109</sup> Επομένως, τα γεγονότα αυτά καταδεικνύουν ότι το ποσοστό που περιγράφεται από τη μελέτη μας είναι πολύ χαμηλό και μπορεί να έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις καθώς όπως προκύπτει από τη βιβλιογραφία η πλειοψηφία των εφήβων με ΧΝΝ πιθανόν δεν έχει προστατευτικό τίτλο αντισωμάτων για διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη ακόμα και με πλήρη εμβολιαστική κάλυψη.<sup>108</sup> Επίσης, σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε Έλληνες έφηβους βρέθηκε ότι η δόση που χάνεται σε μεγαλύτερο ποσοστό είναι η επαναληπτική δόση για διφθερίτιδα τέτανο κοκκύτη που πραγματοποιείται στην εφηβική ηλικία (περί τα 11 έτη).<sup>106</sup> Το συμπέρασμα αυτό επιβεβαιώθηκε και στα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης. Η εμβολιαστική κάλυψη για το ζών εξασθενημένο εμβόλιο της ιλαράς-παρωτίτιδας-ερυθράς 70% για 2 δόσεις MMR, 25% για 1 δόση και καμία δόση 5% είναι σε συμφωνία με τα δεδομένα που υπάρχουν στη βιβλιογραφία για τα ποσοστά εμβολιασμού για MMR.<sup>106,107</sup>

#### **4.4. Εμβολιαστική κάλυψη στο περιβάλλον ασθενών με ΧΝΝ**

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι ενώ τα παιδιά με ΧΝΝ ήταν γενικώς καλά εμβολιασμένα, οι ενήλικες στο άμεσο οικογενειακό περιβάλλον τους φάνηκαν να είναι ανεπαρκώς εμβολιασμένοι ή με άγνοια του ατομικού ιστορικού εμβολιασμού. Από το σύνολο των 31 ασθενών, μόνο ένας ενήλικας είχε εμβολιαστεί για την εποχική γρίπη 2017-18 (3%). Εντούτοις, στο σύνολο των ατόμων δεν γνώριζαν ότι ενδεικνυόταν στα άτομα στο άμεσο περιβάλλον των ασθενών με ΧΝΝ, ο ετήσιος εμβολιασμός για γρίπη.<sup>47,48</sup> Το ένα άτομο που βρέθηκε να έχει πραγματοποιήσει το εμβόλιο της γρίπης ήταν για ίδιον όφελος λόγω δικού του συνοδού νοσήματος (ΧΝΝ). Στο σύνολο τους τα άτομα που μελετήθηκαν δεν είχαν πραγματοποιήσει επαναληπτικό εμβολιασμό για τέτανο-διφθερίτιδα (εμβόλιο Td) τα τελευταία 10 χρόνια και η πλειοψηφία ανέφερε άγνωστο ιστορικό εμβολιασμού για διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη με 3 δόσεις, επομένως θεωρούνται ανεμβολίαστοι και για κοκκύτη.<sup>47</sup> Από το σύνολο των 31 ασθενών κανείς δεν είχε πραγματοποιήσει εμβολιασμό για πνευμονιόκοκκο, ούτε για ηπατίτιδα Α. Ωστόσο, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από τη βιβλιογραφία σχετικά με την εμβολιαστική κάλυψη στο περιβάλλον ασθενών με ΧΝΝ ώστε να συγκρίνουμε τα αποτελέσματα της μελέτης μας. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι

περισσότεροι ενήλικες, που στην περίπτωση της μελέτης μας επρόκειτο για τους γονείς των παιδιών με ΧΝΝ, υποεκτιμούσαν το δικό τους εμβολιαστικό προφίλ καθώς δεν θεωρούσαν ότι μπορεί να σχετίζεται με την κλινική πορεία και υγεία του παιδιού τους. Αυτό είναι και ένας τομέας όπου ο Παιδίατρος ή ο ειδικός ιατρός Παιδονεφρολόγος/Νεφρολόγος θα πρέπει να παρέμβει με σκοπό την εμπεριστατωμένη ενημέρωση των γονέων για την εμβολιαστική στρατηγική cocooning και τα οφέλη που μπορεί να προκύψουν. Άλλωστε, τα δεδομένα που υπάρχουν έως τώρα από την εφαρμογή του cocooning για τον κοκκύτη και την προστασία των βρεφών είναι ενθαρρυντικά και υποδεικνύουν ότι η εφαρμογή του cocooning και στις οικογένειες παιδιών με ΧΝΝ είναι εφικτή, καθώς στηρίζεται στον αλτρουισμό και την αγάπη.<sup>16</sup> Η στρατηγική cocooning μπορεί να παρέχει ένα προστατευτικό κλοιό στα παιδιά με ΧΝΝ τελικού σταδίου ή στα μεταμοσχευμένα στα οποία όπως αναλύθηκε εκτενώς παραπάνω τα εμβόλια παρουσιάζουν μειωμένη ανοσογονικότητα και αποτελεσματικότητα ενώ ταυτόχρονα παρουσιάζουν αυξημένη ευπάθεια στις λοιμώξεις.

Οι ενήλικες ασθενείς στο περιβάλλον των ενηλίκων ασθενών ήταν ανεπαρκώς εμβολιασμένοι για γρίπη (28.5%), πνευμονιόκοκκο (12.3%) και για διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη (0%). Επίσης, το ιστορικό φυσικής νόσου για ανεμοβλογιά ήταν ασαφές και κανείς δεν είχε πραγματοποιήσει εμβόλιο. Τα ανήλικα παιδιά στο περιβάλλον των μεταμοσχευμένων ασθενών ήταν επαρκώς εμβολιασμένα για τα περισσότερα εμβόλια (ηπατίτιδα Β 100%, πνευμονιόκοκκο 96.1%, ανεμοβλογιά 87.5%, ιλαρά 85.6%) ενώ ήταν ανεπαρκώς για γρίπη (7.5%) και για όλες τις ενδεικνυόμενες δόσεις βάσει ηλικίας για διφθερίτιδα-τέτανο κοκκύτη (63.4%). Η εμβολιαστική στρατηγική cocooning με τον εμβολιασμό των παιδιών στο άμεσο περιβάλλον ευπαθών ασθενών μελετήθηκε αρχικά στους ενήλικες ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.<sup>93</sup> Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν χαμηλότερα ποσοστά εμβολιασμού για πνευμονιόκοκκο στα παιδιά σε επαφή με τους ενήλικες με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου ήταν 26%, σημαντικά χαμηλότερα σε σύγκριση με τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης που ήταν 96.1%.<sup>93</sup> Επίσης, από τη μελέτη στο περιβάλλον των ασθενών με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου φάνηκε ότι η εμβολιαστική κάλυψη των παιδιών σχετιζόταν με το επίπεδο εκπαίδευσης των γονέων τους.<sup>93</sup> Τέλος, από τα αποτελέσματα της μελέτης μας φάνηκε ότι οι ανήλικοι ασθενείς στο περιβάλλον των ασθενών με ΧΝΝ συνολικά ήταν

καλύτερα εμβολιασμένοι από τους ενήλικους όμως περεταίρω σύγκριση δεν θα ήταν σωστό να πραγματοποιηθεί καθώς πρόκειται για δύο ομάδες που διαφέρουν σημαντικά κυρίως λόγω ηλικίας αλλά και συννοσηροτήτων. Πιθανόν όμως στους ενήλικες ασθενείς λόγω των συνοδών νοσημάτων ο εμβολιασμός να υποεκτιμάται και να θεωρείται ελάσσονος σημασίας και αυτό να αποτελεί μια εξήγηση αυτής της ασθενούς παρατήρησης.<sup>16</sup> Επίσης, οι ιατροί ενηλίκων είναι και οι ίδιοι λιγότερο εξοικειωμένοι και εκπαιδευμένοι στο θέμα των εμβολιασμών σε σύγκριση με τους Παιδιάτρους για τους οποίους αποτελεί ιατρική πράξη ρουτίνας.

Παρόλο που ο εμβολιασμός για γρίπη στο περιβάλλον των ασθενών με ΧΝΝ έχει προστεθεί επίσημα στις εθνικές συστάσεις εμβολιασμού, ο εμβολιασμός τόσο των ενηλίκων όσο και των ανηλίκων στο περιβάλλον των ασθενών με ΧΝΝ στη μελέτη μας ήταν ανεπαρκής.<sup>47,48</sup>

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι στην πλειοψηφία τα άτομα αγνοούσαν αυτή τη σύσταση για εμβολιασμό.

#### **4.5. Περιορισμοί της μελέτης**

Ένας από τους περιορισμούς της μελέτης είναι ο μικρός αριθμός των ανηλίκων παιδιών με ΧΝΝ που μελετήθηκαν, ωστόσο αυτά είναι τα παιδιά που παρακολουθούνται στην Κρήτη και πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη. Θα μπορούσε σε επόμενη μελέτη να ενταχθούν περισσότερα παιδιά με διασύνδεση με παιδονεφρολογικά κέντρα στην υπόλοιπη Ελλάδα ώστε να έχουν μεγαλύτερη ισχύ τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα που θα προκύψουν.

Επίσης υπάρχουν και περιορισμοί που αφορούν στη μεθοδολογία της μελέτης, όπου τα δεδομένα εμβολιασμού συλλέχθηκαν με προσωπική συνέντευξη και κάποιοι από τον πληθυσμό αυτό που μελετήσαμε αρνήθηκαν να απαντήσουν. Πιθανόν σε αυτούς να ανήκουν και εκείνοι που είναι περισσότερο αρνητικοί με τον εμβολιασμό και επομένως τα ποσοστά εμβολιασμού να είναι τελικά χαμηλότερα από αυτά που παρουσιάζουμε στη μελέτη αυτή. Επίσης, λόγω της προσωπικής συνέντευξης υπάρχει η πιθανότητα της υποκειμενικής παρουσίασης των δεδομένων εμβολιασμού. Ωστόσο, αυτό ξεπεράστηκε στο βαθμό που ήταν εφικτό, περισσότερο με την προσπάθεια για επαλήθευση των δεδομένων εμβολιασμού που συλλέγονταν από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών, ιατρικά βιβλιάρια και ιατρικά αρχεία.



#### **4.6. Προοπτικές**

Στα επόμενα χρόνια αναμένεται αύξηση του πληθυσμού των ασθενών με ΧΝΝ καθώς ο μέσος όρος ζωής έχει επιμηκυνθεί, έχουν αυξηθεί τα ποσοστά επιβίωσης της ΧΝΝ στην παιδική ηλικία και έχουν βελτιωθεί οι συνθήκες της εξωνεφρικής κάθαρσης και της μεταμόσχευσης νεφρού. Το κύριο ζήτημα του εμβολιασμού των ασθενών με ΧΝΝ είναι τα μειωμένα ποσοστά επίτευξης προστατευτικού τίτλου αντισωμάτων και η αδυναμία μακροχρόνιας διατήρησης αυτών. Ο σχεδιασμός ανοσοενισχυμένων εμβολίων για την ηπατίτιδα Β αναμένεται να αυξήσει την προστασία από ΗepB των ασθενών σε εξωνεφρική κάθαρση και των υποψήφιων για μεταμόσχευση στους οποίους ο κίνδυνος λοίμωξης είναι αυξημένος. Ωστόσο, θα πρέπει να μελετηθεί περισσότερο η χρήση των εμβολίων με ανοσοενισχυτικά στους ασθενείς με ΧΝΝ που είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση. Επίσης, θα πρέπει να σχεδιαστούν και να πραγματοποιηθούν πολυκεντρικές μελέτες από τις οποίες θα προκύψουν δεδομένα ασφάλειας που θα αφορούν κυρίως στη σχέση εμβολιασμού και ανοσολογικής κινητοποίησης και απόρριψης μοσχεύματος. Επιπροσθέτως, η επιδημική έξαρση της ιλαράς στην Ελλάδα και την Ευρώπη και η μετατόπιση της νόσου από ανεμοβλογιά σε μεγαλύτερες ηλικίες, λόγω της εφαρμογής του μαζικού εμβολιασμού στην παιδική ηλικία, υπαγορεύουν τη διερεύνηση της εμβολιαστικής κάλυψης για αυτά και των προϋποθέσεων εμβολιασμού στους ασθενείς με ΧΝΝ. Εντούτοις, κρίνεται αναγκαία η ενδελεχής μελέτη της ασφάλειας των εμβολίων με τους ζώντες εξασθενημένους ιούς, του εμβολίου της ιλαράς-παρωτίτιδας-ερυθράς (MMR), του ιού της ανεμοβλογιάς (VAR) και του έρπητα ζωστήρα (VZV), στους μεταμοσχευμένους ασθενείς λόγω της αυξημένης νοσηρότητας των λοιμώξεων αυτών σε αυτούς.

Το μέλλον των εμβολίων βρίσκεται στην προώθηση και εφαρμογή του δια βίου εμβολιασμού. Για την επίτευξη υψηλών ποσοστών εμβολιαστικής κάλυψης σε όλες τις ηλικίες θα πρέπει να επενδύσουμε στην ενημέρωση και εκπαίδευση του πληθυσμού αλλά και των γιατρών, για τις ασθένειες που προλαμβάνονται με εμβολιασμό και τη νοσηρότητα που συνοδεύονται. Η ενίσχυση της προληπτικής ιατρικής που στοχεύει στη διατήρηση της υγείας και η εκπαίδευση ότι ο εμβολιασμός δεν αφορά μόνο τα παιδιά αλλά και τους ενήλικες. Ο εμβολιασμός και ο έλεγχος της εμβολιαστικής κάλυψης θα πρέπει να τοποθετηθεί στα πλαίσια του τακτικού

ελέγχου όχι μόνο του Παιδιάτρου αλλά και των ιατρών των ενηλίκων Παθολόγων, Γενικών ιατρών αλλά και των επιμέρους ειδικοτήτων. Η επίσημη καθιέρωση της εμβολιαστικής στρατηγικής cocooning στο περιβάλλον των ασθενών με ΧΝΝ μπορεί να μην είναι εφικτή άμεσα κυρίως λόγω οικονομικών περιορισμών. Ωστόσο, η προώθηση της εμβολιαστικής στρατηγικής cocooning θα πρέπει να βασιστεί στο κίνητρο του εμβολιασμού που αποτελεί μια πράξη αγάπης και αυτή η προσέγγιση μπορεί να είναι περισσότερο αποτελεσματική από την προσπάθεια εφαρμογής υποχρεωτικών προγραμμάτων εμβολιασμού.

## 5. Συμπεράσματα

Οι λοιμώξεις αποτελούν κύρια αιτία θνητότητας και νοσηρότητας στους ασθενείς με ΧΝΝ και στους μεταμοσχευμένους ασθενείς. Η αύξηση των ποσοστών εμβολιαστικής κάλυψης για τα νοσήματα που προλαμβάνονται με τα εμβόλια σε αυτούς τους ασθενείς είναι ένα από τα κυριότερα μέτρα πρόληψης που πρέπει να ενδυναμωθούν. Οι ασθενείς με ΧΝΝ παρουσίασαν ικανοποιητικά ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης για γρίπη και πνευμονιόκοκκο, υψηλότερα από αυτά που έχουν περιγραφεί έως τώρα στη βιβλιογραφία όμως χαμηλότερα από το στόχο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Ωστόσο, οι ενήλικοι μεταμοσχευμένοι ασθενείς που μελετήθηκαν παρουσίασαν ανεπαρκή ποσοστά εμβολιασμού για όλα τα υπό μελέτη εμβόλια. Για το λόγο αυτό κρίνεται αναγκαίος ο σχεδιασμός μελετών σχετικά με την ασφάλεια των εμβολίων στους μεταμοσχευμένους ασθενείς με σκοπό την αύξηση των ποσοστών εμβολιασμού σε αυτούς, καθώς οι επιφυλάξεις που αφορούν την ασφάλεια του εμβολιασμού αποτελούν τον κύριο λόγο ανεπαρκούς εμβολιαστικής κάλυψης. Οι ανήλικοι ασθενείς με ΧΝΝ παρουσίασαν ικανοποιητικά ποσοστά εμβολιασμού για τα περισσότερα εμβόλια, εκτός από τον εμβολιασμό για την γρίπη που η εμβολιαστική τους κάλυψη ήταν αρκετά χαμηλή. Επίσης, η εμβολιαστική κάλυψη των ενηλίκων στο περιβάλλον τόσο των ενηλίκων ασθενών με ΧΝΝ αλλά ιδιαιτέρως των ανηλίκων ασθενών ήταν απογοητευτική. Αξιοσημείωτο είναι ότι τα ποσοστά εμβολιασμού για γρίπη ήταν πολύ χαμηλά στα ενήλικα και ανήλικα άτομα που είναι σε επαφή με ασθενείς με ΧΝΝ, παρόλο που η σύσταση για ετήσιο εμβολιασμό για γρίπη στο περιβάλλον των ασθενών με ΧΝΝ έχει ενταχθεί στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού. Η προώθηση της εμβολιαστικής στρατηγικής cocooning φαίνεται επιβεβλημένη ώστε να αυξηθούν τα ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης, ιδιαιτέρως για γρίπη, στο περιβάλλον των ασθενών με ΧΝΝ. Οι ασθενείς με ΧΝΝ αποτελούν μια ευπαθή ομάδα σε λοιμώξεις και ταυτόχρονα παρουσιάζουν μειωμένη ανοσολογική απόκριση στα εμβόλια. Για τους παραπάνω λόγους ο εμβολιασμός των υγιών ατόμων στο περιβάλλον τους μπορεί να συνεισφέρει στη μείωση της θνητότητας και νοσηρότητας από λοιμώξεις, δημιουργώντας ένα προστατευτικό κλοιό γύρω από αυτούς. Η προώθηση της στρατηγικής αυτής θα πρέπει να στηριχτεί στην αγάπη και στον αλτρουισμό. Για το σκοπό αυτό απαιτούνται εκπαιδευμένοι

και άρτια καταρτισμένοι ιατροί που θα ασχοληθούν με την προώθηση και την εφαρμογή της. Ο σκοπός δεν είναι η επιβολή ενός προγράμματος υποχρεωτικού εμβολιασμού αλλά η άρτια ενημέρωση με επιστημονικά επιχειρήματα και δεδομένα καθώς και η ευαισθητοποίηση των ατόμων στο περιβάλλον των ασθενών με ΧΝΝ για τα οφέλη του εμβολιασμού των ίδιων στην υγεία των οικείων τους.

#### **6. Χρηματοδοτήσεις- Εγκρίσεις μελέτης**

Η παρούσα διπλωματική εργασία δεν έλαβε κάποια χρηματοδότηση ούτε επιβάρυνε τον προϋπολογισμό των νοσοκομείων. Τα έξοδα μετακίνησης και τα αναλώσιμα είδη γραφικής ύλης που χρειάστηκαν για την εκπόνηση της διπλωματικής καλύφθηκαν από τον ίδιο το μεταπτυχιακό φοιτητή-ερευνητή. Η μελέτη έλαβε έγκριση από την επιστημονική επιτροπή και την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου και από την 7<sup>η</sup> Υγειονομική Περιφέρεια.

## 7. Βιβλιογραφία

1. Goolsby MJ. National Kidney Foundation Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *J Am Acad Nurse Pract.* 2002;14(6):238-42.
2. Kausz AT, Gilbertson DT. Overview of vaccination in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006;13(3):209-14.
3. Kausz A, Pahari D. The value of vaccination in chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2004;17(1):9-11.
4. Li PK, Chow KM. Infectious complications in dialysis-epidemiology and outcomes. *Nat Rev Nephrol* 2011;8 (2):77-88.
5. Bakkaloğlu SA, Özdemir Atikel Y, Paglialonga F, Stefanidis CJ, Askiti V, Vidal E, Ariceta G, et al. Vaccination Practices in Pediatric Dialysis Patients Across Europe. A European Pediatric Dialysis Working Group and European Society for Pediatric Nephrology Dialysis Working Group Study. *Nephron.* 2017. [Epub ahead of print] Pubmed PMID: 29232664.
6. Mathew R, Mason D, Kennedy JS. Vaccination issues in patients with chronic kidney disease. *Expert Rev Vaccines* 2014; 13(2): 285-298.
7. Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, Traaneus A, Stenvinkel P, Lindholm B. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(5): 1526-1533.
8. Fishman JA. Infection in renal transplant recipients. *Semin. Nephrol* 2007; 27(4): 445-461.
9. Neuhaus TJ. Immunization in children with chronic renal failure: a practical approach. *Pediatr Nephrol* 2004;19(12): 1334-1339.
10. Esposito S, Mastrolia MV, Prada E, Pietrasanta C, Principi N. Vaccine administration in children with chronic kidney disease. *Vaccine* 2014; 32(49): 6601-6606.

11. Kotton CN. Immunization after kidney transplantation-what is necessary and what is safe? *Nat Rev Nephrol* 2014; 10 (10): 555-562.
12. Sester M, Gärtner BC, Girndt M, Sester U. Vaccination of the solid organ transplant recipient. *Transplant Rev (Orlando)* 2008;22(4):274-284.
13. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(3):363-73.
14. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007;298(17):2038-47.
15. Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC, Beara-Lasic L, Anglani F, Milliner DS, Palsson R. Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(10):1923-42.
16. Bitsori M, Galanakis E. Vaccine-preventable infection morbidity of patients with chronic kidney disease and cocoon vaccination strategies. *Expert Rev Vaccines* 2015;14(10):1385-1395.
17. Hernández MR, Galán AM, Cases A, Lopez-Pedret J, Pereira A, Tonda R, Bozzo J, Escolar G, Ordinas A. Biocompatibility of cellulosic and synthetic membranes assessed by leukocyte activation. *Am J Nephrol.* 2004;24(2):235-41.
18. Bouts AH, Davin JC, Krediet RT, van der Weel MB, Schröder CH, Monnens L, Nauta J, Out TA. Immunoglobulins in chronic renal failure of childhood: effects of dialysis modalities. *Kidney Int.* 2000;58(2):629-37.
19. Vaziri ND, Pahl MV, Crum A, Norris K. Effect of uremia on structure and function of immune system. *J Ren Nutr.* 2012;22(1):149-56.
20. Agrawal S, Gollapudi P, Elahimehr R, Pahl MV, Vaziri ND. Effects of end-stage renal disease and haemodialysis on dendritic cell subsets and basal and LPS-stimulated cytokine production. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(3):737-46.

21. Sui W, Tan J, Guo J, Du G, Dai Y. An altered TH1/TH2 and pro-inflammatory cytokine profile in patients with end-stage renal disease detected by suspension array technology. *Ren Fail.* 2009;31(1):1-5.
22. Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol.* 2002;20:197-216.
23. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, Peterson RA, Weihs KL, Alleyne S, Cruz I, Yanovski JA, Veis JH. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998;54(1):236-44.
24. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, Heimbürger O, Cederholm T, Girndt M. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int.* 2005;67(4):1216-33.
25. Satomura A, Endo M, Ohi H, Sudo S, Ohsawa I, Fujita T, Matsushita M, Fujita T. Significant elevations in serum mannose-binding lectin levels in patients with chronic renal failure. *Nephron.* 2002;92(3):702-4.
26. Berger SP, Roos A, Mallat MJ, Schaapherder AF, Doxiadis II, van Kooten C, Dekker FW, Daha MR, de Fijter JW. Low pretransplantation mannose-binding lectin levels predict superior patient and graft survival after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(8):2416-22.
27. Satomura A, Endo M, Fujita T, Ohi H, Ohsawa I, Fuke Y, Matsumoto K, Sudo S, Matsushita M, Fujita T. Serum mannose-binding lectin levels in maintenance hemodialysis patients: impact on all-cause mortality. *Nephron Clin Pract.* 2006;102(3-4):c93-9.
28. Ando M, Lundkvist I, Bergström J, Lindholm B. Enhanced scavenger receptor expression in monocyte-macrophages in dialysis patients. *Kidney Int.* 1996;49(3):773-80.
29. Ando M, Gäfvels M, Bergström J, Lindholm B, Lundkvist I. Uremic serum enhances scavenger receptor expression and activity in the human monocytic cell line U937. *Kidney Int.* 1997;51(3):785-92.



30. Chmielewski M, Bryl E, Marzec L, Aleksandrowicz E, Witkowski JM, Rutkowski B. Expression of scavenger receptor CD36 in chronic renal failure patients. *Artif Organs*. 2005;29(8):608-14.
31. Ando M, Shibuya A, Yasuda M, Azuma N, Tsuchiya K, Akiba T, Nitta K. Impairment of innate cellular response to in vitro stimuli in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(11):2497-503. (ρεφ 26)
32. Lim WH, Kireta S, Leedham E, Russ GR, Coates PT. Uremia impairs monocyte and monocyte-derived dendritic cell function in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007;72(9):1138-48.
33. Verkade MA, van Druningen CJ, Vaessen LM, Hesselink DA, Weimar W, Betjes MG. Functional impairment of monocyte-derived dendritic cells in patients with severe chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(1):128-38
34. Anding K, Gross P, Rost JM, Allgaier D, Jacobs E. The influence of uraemia and haemodialysis on neutrophil phagocytosis and antimicrobial killing. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(10):2067-73.
35. Vanholder R, Pletinck A, Schepers E, Glorieux G. Biochemical and Clinical Impact of Organic Uremic Retention Solutes: A Comprehensive Update. *Toxins (Basel)*. 2018 ;10(1).
36. Cendoroglo M, Jaber BL, Balakrishnan VS, Perianayagam M, King AJ, Pereira BJ. Neutrophil apoptosis and dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(1):93-100.
37. Sela S, Shurtz-Swirski R, Cohen-Mazor M, Mazor R, Chezar J, Shapiro G, Hassan K, Shkolnik G, Geron R, Kristal B. Primed peripheral polymorphonuclear leukocyte: a culprit underlying chronic low-grade inflammation and systemic oxidative stress in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(8):2431-8.
38. Sela S, Shurtz-Swirski R, Cohen-Mazor M, Mazor R, Chezar J, Shapiro G, Hassan K, Shkolnik G, Geron R, Kristal B. Primed peripheral polymorphonuclear leukocyte: a

- culprit underlying chronic low-grade inflammation and systemic oxidative stress in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(8):2431-8.
39. Eleftheriadis T, Antoniadi G, Liakopoulos V, Kartsios C, Stefanidis I. Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. *Semin Dial*. 2007;20(5):440-51.
40. Meuer SC, Hauer M, Kurz P, Meyer zum Büschenfelde KH, Köhler H. Selective blockade of the antigen-receptor-mediated pathway of T cell activation in patients with impaired primary immune responses. *J Clin Invest*. 1987;80(3):743-9.
41. Stachowski J, Pollok M, Burrichter H, Spithaler C, Baldamus CA. Signalling via the TCR/CD3 antigen receptor complex in uremia is limited by the receptors number. *Nephron*. 1993;64(3):369-75.
42. Fernández-Fresnedo G, Ramos MA, González-Pardo MC, de Francisco AL, López-Hoyos M, Arias M. B lymphopenia in uremia is related to an accelerated in vitro apoptosis and dysregulation of Bcl-2. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(4):502-10.
43. Shroff A, Frank R, Vergara M, Gauthier B, Trachtman H. Prevention of serious bacterial infections in new-onset nephrotic syndrome: a survey of current practices. *Clin Pediatr (Phila)*. 2002;41(1):47-9.
44. Uncu N, Bülbül M, Yildiz N, Noyan A, Koşan C, Kavukçu S, Calişkan S, Gündüz Z, Beşbaş N, Gür Güven A. Primary peritonitis in children with nephrotic syndrome: results of a 5-year multicenter study. *Eur J Pediatr*. 2010;169(1):73-6.
45. Beck L, Bomback AS, Choi MJ, Holzman LB, Langford C, Mariani LH, Somers MJ, Trachtman H, Waldman M. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(3):403-41.
46. Dharnidharka VR, Fiorina P, Harmon WE. Kidney transplantation in children. *N Engl J Med*. 2014;371(6):549-58.
47. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων 2017. Υπουργείο Υγείας.
48. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Παιδιών και Εφήβων 2017. Υπουργείο Υγείας.
49. Avery RK, Michaels M. Update on immunizations in solid organ transplant recipients: what clinicians need to know. *Am J Transplant*. 2008;8(1):9-14.

50. Broeders NE, Hombrouck A, Lemy A, Wissing KM, Racapé J, Gastaldello K, Massart A, Van Gucht S, Weichselbaum L, De Mul A, Brochier B, Thomas I, Abramowicz D. Influenza A/H1N1 vaccine in patients treated by kidney transplant or dialysis: a cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(11): 2573-2578.
51. L'Huillier AG, Kumar D. Immunizations in solid organ and hematopoietic stemcell transplant patients: A comprehensive review. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(12):2852-63.
52. Prelog M, Zimmerhackl LB. Varicella vaccination in pediatric kidney and liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2010;14(1): 41-47.
53. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, Bousvaros A, Dhanireddy S, Sung L, Keyserling H, Kang I; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3): e44-100.
54. Stark K, Günther M, Schönfeld C, Tullius SG, Bienzle U. Immunisations in solid-organ transplant recipients. *Lancet.* 2002;359(9310):957-65.
55. Renschmidt CW, Wichmann O, Harder T. Influenza vaccination in patients with end-stage renal disease: systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness, and safety. *BMC Med.* 2014;12:244.
56. Song JY, Cheong HJ, Ha SH, Kee SY, Jeong HW, Kim WJ. Active influenza immunization in hemodialysis patients: comparison between single-dose and booster vaccination. *Am J Nephrol.* 2006;26(2):206-11.
57. Scharpé J, Peetermans WE, Vanwalleghem J, Maes B, Bammens B, Claes K, Osterhaus AD, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. Immunogenicity of a standard trivalent influenza vaccine in patients on long-term hemodialysis: an open-label trial. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(1):77-85.
58. Candon S, Thervet E, Lebon P, Suberbielle C, Zuber J, Lima C, Charron D, Legendre C, Chatenoud L. Humoral and cellular immune responses after influenza vaccination in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(10):2346-54.

59. Salles MJ, Sens YA, Boas LS, Machado CM. Influenza virus vaccination in kidney transplant recipients: serum antibody response to different immunosuppressive drugs. *Clin Transplant*. 2010;(1):E17-23.
60. Smith KG, Isbel NM, Catton MG, Leydon JA, Becker GJ, Walker RG. Suppression of the humoral immune response by mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(1):160-4.
61. Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Naranjo P, Fernández-Pérez C, González MJ, Mariano A, González J, Figueredo MA, Martin JM, Paniagua V, Fereres J, Gómez de la Concha E, Barrientos A. Influenza virus immunization effectivity in kidney transplant patients subjected to two different triple-drug therapy immunosuppression protocols: mycophenolate versus azathioprine. *Transplantation*. 2000;69(3):436-9.
62. Danziger-Isakov L, Kumar D; AST Infectious Diseases Community of Practice. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:311-7.
63. Ison MG. Influenza prevention and treatment in transplant recipients and immunocompromised hosts. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7 Suppl 3:60-6.
64. Kumar D, Blumberg EA, Danziger-Isakov L, Kotton CN, Halasa NB, Ison MG, Avery RK, Green M, Allen UD, Edwards KM, Miller G, Michaels MG; AST Infectious Diseases Community of Practice. Influenza vaccination in the organ transplant recipient: review and summary recommendations. *Am J Transplant*. 2011;11(10):2020-30.
65. Kumar D, Humar A, Plevneshi A, Green K, Prasad GV, Siegal D; Toronto Invasive Bacterial Diseases Network, McGeer A. Invasive pneumococcal disease in solid organ transplant recipients--10-year prospective population surveillance. *Am J Transplant*. 2007;7(5):1209-14.
66. Kotton CN, Hibberd PL; AST Infectious Diseases Community of Practice. Travel medicine and transplant tourism in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:337-47.

67. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:816-9;PMID:23051612.
68. Clutterbuck EA, Lazarus R, Yu LM, Bowman J, Bateman EA, Diggle L, Angus B, Peto TE, Beverley PC, Mant D, Pollard AJ. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells. *J Infect Dis.* 2012;205(9):1408-16.
69. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(10):760-8.
70. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Reingold A, Thomas A, Schaffner W, Craig AS, Smith PJ, Beall BW, Whitney CG, Moore MR; Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2010;201(1):32-41.
71. Crum-Cianflone NF, Huppler Hullsiek K, Roediger M, Ganesan A, Patel S, Landrum ML, Weintrob A, Agan BK, Medina S, Rahkola J, Hale BR, Janoff EN; Infectious Disease Clinical Research Program HIV Working Group. A randomized clinical trial comparing revaccination with pneumococcal conjugate vaccine to polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. *J Infect Dis.* 2010;202(7):1114-25.
72. Feikin DR, Elie CM, Goetz MB, Lennox JL, Carlone GM, Romero-Steiner S, Holder PF, O'Brien WA, Whitney CG, Butler JC, Breiman RF. Randomized trial of the quantitative and functional antibody responses to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and/or 23-valent polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. *Vaccine.* 2001;20(3-4):545-53.

73. Horlander JC, Boyle N, Manam R, Schenk M, Herring S, Kwo PY, Lumeng L, Chalasani N. Vaccination against hepatitis B in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation. *Am J Med Sci.* 1999;318(5):304-7.
74. Arslan M, Wiesner RH, Sievers C, Egan K, Zein NN. Double-dose accelerated hepatitis B vaccine in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl.* 2001;7(4):314-20.
75. Carey W, Pimentel R, Westveer MK, Vogt D, Broughan T. Failure of hepatitis B immunization in liver transplant recipients: results of a prospective trial. *Am J Gastroenterol.* 1990;85(12):1590-2.
76. Chow KM, Law MC, Leung CB, Szeto CC, Li PK. Antibody response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease patients. *Nephron Clin Pract.* 2006;103(3):c89-93.
77. Mantan M, Pandharikar N, Yadav S, Chakravarti A, Sethi GR. Seroprotection for hepatitis B in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(11):2125-30.
78. Tsouchnikas I, Dounousi E, Xanthopoulou K, Papakonstantinou S, Thomoglou V, Tsakiris D. Loss of hepatitis B immunity in hemodialysis patients acquired either naturally or after vaccination. *Clin Nephrol.* 2007;68(4):228-34.
79. Germinario C, Gallone MS, Cappelli MG, Tafuri S. Clinical benefits of routine varicella vaccination for adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(6):1426-8.
80. Gourishankar S, McDermid JC, Jhangri GS, Preiksaitis JK. Herpes zoster infection following solid organ transplantation: incidence, risk factors and outcomes in the current immunosuppressive era. *Am J Transplant.* 2004;4(1):108-15.
81. Manuel O, Kumar D, Singer LG, Cobos I, Humar A. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27(1):11-6.
82. El-Awar N, Jucaud V, Nguyen A. HLA Epitopes: The Targets of Monoclonal and Alloantibodies Defined. *J Immunol Res.* 2017; 2017:3406230.

83. Terasaki PI. Humoral theory of transplantation. *Am J Transplant*. 2003;3(6):665-73.
84. Danziger-Isakov L, Cherkassky L, Siegel H, McManamon M, Kramer K, Budev M, Sawinski D, Augustine JJ, Hricik DE, Fairchild R, Heeger PS, Poggio ED. Effects of influenza immunization on humoral and cellular alloreactivity in humans. *Transplantation*. 2010;89(7):838-44.
85. Zou Y, Stastny P, Süsal C, Döhler B, Opelz G. Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection. *N Engl J Med*. 2007;357(13):1293-300.
86. Zou Y, Mirbaha F, Lazaro A, Zhang Y, Lavingia B, Stastny P. MICA is a target for complement-dependent cytotoxicity with mouse monoclonal antibodies and human alloantibodies. *Hum Immunol*. 2002;63(1):30-9.
87. Sumitran-Holgersson S, Wilczek HE, Holgersson J, Söderström K. Identification of the nonclassical HLA molecules, mica, as targets for humoral immunity associated with irreversible rejection of kidney allografts. *Transplantation*. 2002;74(2):268-77.
88. Augustine JJ, Siu DS, Clemente MJ, Schulak JA, Heeger PS, Hricik DE. Pre-transplant IFN-gamma ELISPOTs are associated with post-transplant renal function in African American renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005;5(8):1971-5.
89. Abeyagunawardena AS, Goldblatt D, Andrews N, Trompeter RS. Risk of relapse after meningococcal C conjugate vaccine in nephrotic syndrome. *Lancet*. 2003;362(9382):449-50.
90. Taylor B, Andrews N, Stowe J, Hamidi-Manesh L, Miller E. No increased risk of relapse after meningococcal C conjugate vaccine in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child*. 2007;92(10):887-9.
91. Grizas AP, Camenga D, Vázquez M. Cocooning: a concept to protect young children from infectious diseases. *Curr Opin Pediatr* 2012;24(1): 92-97.
92. Waszczuk K, Waszczuk E, Mulak A, Szenborn L, Paradowski L. A 'cocoon immunization strategy' among patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27(3): 249-253.

93. World Health Organization. [www.who.int/immunization](http://www.who.int/immunization)
94. Gilbertson DT, Unruh M, McBean AM, Kausz AT, Snyder JJ, Collins AJ. Influenza vaccine delivery and effectiveness in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003;63(2):738-43.
95. Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006;13(3):199-204.
96. Bond TC, Patel PR, Krisher J, Sauls L, Deane J, Strott K, Karp S, McClellan W. Association of standing-order policies with vaccination rates in dialysis clinics: a US-based cross-sectional study. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(1):86-94.
97. Rodgers DJ, Karp SK, Woodruff SD, Wright LD, Stiles SK. Influenza immunization rates in the Intermountain End-Stage Renal Disease Network (Network 15). *Adv Ren Replace Ther.* 2000;7(4 Suppl 1): S81-4.
98. Girndt M, Pietsch M, Köhler H. Tetanus immunization and its association to hepatitis B vaccination in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1995;26(3):454-60.
99. Fairhead T, Hendren E, Tinckam K, Rose C, Sherlock CH, Shi L, Crowcroft NS, Gubbay JB, Landsberg D, Knoll G, Gill J, Kumar D. Poor seroprotection but allosensitization after adjuvanted pandemic influenza H1N1 vaccine in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2012;14(6):575-83.
100. Katerinis I, Hadaya K, Duquesnoy R, Ferrari-Lacraz S, Meier S, van Delden C, Martin PY, Siegrist CA, Villard J. De novo anti-HLA antibody after pandemic H1N1 and seasonal influenza immunization in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2011;11(8):1727-33.
101. Baluch A, Humar A, Eurich D, Egli A, Liacini A, Hoschler K, Campbell P, Berka N, Urschel S, Wilson L, Kumar D. Randomized controlled trial of high-dose intradermal versus standard-dose intramuscular influenza vaccine in organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013;13(4):1026-1033.



102. Vermeiren P, Aubert V, Sugamele R, Aubert JD, Venetz JP, Meylan P, Pascual M, Manuel O. Influenza vaccination and humoral alloimmunity in solid organ transplant recipients. *Transpl Int.* 2014;27(9):903-8.
103. Weltermann B, Herwig A, Dehnen D, Herzer K. Vaccination Status of Pneumococcal and Other Vaccines in 444 Liver Transplant Patients Compared to a Representative Population Sample. *Ann Transplant.* 2016;21: 200-7.
104. Harris K, Baggs J, Davis RL, Black S, Jackson LA, Mullooly JP, Chapman LE. Influenza vaccination coverage among adult solid organ transplant recipients at three health maintenance organizations, 1995-2005. *Vaccine.* 2009;27(17):2335-41.
105. Bitsori M, Ntokos M, Kontarakis N, Sianava O, Ntouros T, Galanakis E. Vaccination coverage among adolescents in certain provinces of Greece. *Acta Paediatr* 2005; 94(8):1122-1125.
106. Babatsikou F, Vorou R, Vardaki Z, Galani S, Ktenas E, Koutis C (2010). Childhood vaccination uptake and factors affecting this in Athens, Greece, *Health Science Journal*, 4 (4). [www.hsj.gr](http://www.hsj.gr)
107. Höcker B, Aguilar M, Schnitzler P, Pape L, Dello Strologo L, Webb NJA, Bald M, Genc G, Billing H, König J, Büscher A, Kemper MJ, Marks SD, Pohl M, Wigger M, Topaloglu R, Rieger S, Krupka K, Bruckner T, Fichtner A, Tönshoff B. Incomplete vaccination coverage in European children with end-stage kidney disease prior to renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(2):341-350.
108. Modarresi M, Gheissari A, Sattari M. Protective status of end-stage renal disease children against tetanus and diphtheria vaccination. *Int J Prev Med.* 2013;4(4):420-4.

## 8. Πίνακες

**Πίνακας 1:** Σύγκριση εμβολιαστικής κάλυψης ενηλίκων ασθενών με ΧΝΝ σε αιμοκάθαρση σε ΠαΓΝΗ και ΓΝΡ

Εμβολιαστική κάλυψη	ΓΝΡ N=74	ΠαΓΝΗ N=68	
Ηπατίτιδα Β	74 (100%)	66 (97%)	NA
Γρίπη	70 (94.5%)	35 (51.4%)	p<0.001,OR=0.10 95%ΔΕ (0.05, 0.29)
Πνευμονιόκοκκος	71 (96%)	13 (19.1%)	p< 0.001 OR=0.01 95% ΔΕ (0.0027, 0.03)
Τέτανος	68 (92%)	3 (4.5%)	p<0.001 OR= 0.004(0.001, 0.017)
Έρπης Ζωστήρας	36/40 (90%)	0/39	

**Πίνακας 2:** Σύγκριση εμβολιαστικής κάλυψης ενηλίκων ασθενών με ΧΝΝ σε αιμοκάθαρση σε ΠαΓΝΗ και ΓΝΧ

Εμβολιαστική κάλυψη	ΓΝΧ N=78	ΠαΓΝΗ N=68	
Ηπατίτιδα Β	77 (98.7%)	66 (97%)	NA
Γρίπη	70 (89.7%)	35 (51.4%)	p<0.001, OR= 0.12 (0.05, 0.29)
Πνευμονιόκοκκος	45 (57.6%)	13 (19.1%)	p<0.001 OR=0.18 95%ΔΕ (0.08, 0.38)
Τέτανος	6 (7.6%)	3 (4.5%)	NA
Έρπης Ζωστήρας	1/46 (2%)	0/39	NA