



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ
ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Εμβολιασμοί σε Ασθενείς σε Χρόνια Αιμοκάθαρση και Περιτοναϊκή
Κάθαρση**

Αγγελική Δημοράγκα

Τριμελής εξεταστική επιτροπή

Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Ιατρικής / Νεφρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,
(Επιβλέπων)

Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Επίκουρος καθηγητής Νεφρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Λιακόπουλος Βασίλειος, Καθηγητής Νεφρολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης

Λάρισα, Ιανουάριος, 2023



UNIVERSITY OF THESSALY



SCHOOL OF HEALTH SCIENCE

FACULTY OF MEDICINE

MASTER PROGRAM IN

«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS

Vaccinations in patients on chronic haemodialysis and peritoneal dialysis

Angeliki Dimoragka

Examination committee:

Stefanidis Ioannis, Professor of Medicine / Nephrology University of Thessaly, (Supervisor)

Eleftheriadis Theodoros , Assistant professor of Nephrology at University of Thessaly

Liakopoulos Vasilios, Professor of Nephrology, Aristotle University of Thessaloniki

Larisa, January, 2023

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Περίληψη

Οι πανδημίες και οι λοιμώδεις νόσοι εμφανίζονται στην διάρκεια της ανθρώπινης ιστορίας εδώ και χιλιάδες χρόνια. Αποτέλεσμα αυτών των πανδημιών, ήταν ο θάνατος χιλιάδων ανθρώπων, ακόμη και ο αφανισμός ολόκληρων πολιτισμών καθώς και οι αναπηρίες ακόμη περισσότερων ασθενών. Μία από τις σημαντικότερες ανακάλυψης της επιστήμης αναφορικά με την πρόληψη και έλεγχο των πανδημιών και των λοιμωδών νοσημάτων, αποτελούν τα εμβόλια. Η ανακάλυψη του πρώτου εμβολίου έγινε το 1796 και αφορούσε το εμβόλιο της ευλογιάς. Από τότε η εξέλιξη της επιστήμης αναφορικά με τα εμβόλια ήταν ταχύτατη, με την ανακάλυψη πολλών εμβολίων, τα οποία συνέβαλαν ακόμη και στην εξάλειψη συγκεκριμένων ασθενειών.

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση αποτελούν ευάλωτη ομάδα του πληθυσμού, που λόγω του χαμηλού ανοσοποιητικού τους, διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο νοσηρότητας, θνητότητας και εισαγωγών σε νοσοκομείο σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό. Στο πλαίσιο της προστασίας των ασθενών αυτών, οι διεθνείς οργανισμοί έχουν εκδώσει κατευθυντήριες οδηγίες αναφορικά με τον εμβολιασμό των ασθενών σε αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση. Τα εμβόλια που συστήνονται στους ασθενείς αυτούς περιλαμβάνουν τα εμβόλια της Ηπατίτιδας Β, του Πνευμονιόκοκκου, της Γρίπης και για την COVID-19. Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, μελέτες κοότρης, συστηματικές ανασκοπήσεις και αναδρομικές μελέτες ανάλυσης δεδομένων έχουν δείξει την ισχυρή προστασία των ασθενών υπό αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση απέναντι στις λοιμώδεις ασθένειες σε σύγκριση με πληθυσμούς υγιών που δεν έλαβαν εμβόλιο.

Ο καθορισμός προγράμματος εμβολιασμού των ασθενών υπό αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση για τα εμβόλια της Ηπατίτιδας Β, του Πνευμονιόκοκκου, της Γρίπης και για την COVID-19, η πραγματοποίηση του ετήσιου εμβολιασμού και η χορήγηση αναμνηστικών δόσεων σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες αποτελούν υποχρέωση των επαγγελματιών υγείας, ιατρών νεφρολόγων και νοσηλευτών, προκειμένου να προφυλάξουν τους ασθενείς και να διασφαλίσουν το επίπεδο υγείας τους.

Λέξεις κλειδιά: Αιμοκάθαρση, εμβόλια, περιτοναϊκή κάθαρση, λοιμώδεις νόσημα, πανδημία

Abstract

Pandemics and infectious diseases have been occurring throughout human history for thousands of years. As a result of these pandemics, thousands of people have died, and even entire civilizations have been wiped out, and even more patients have become disabled. One of the most important scientific breakthroughs in the prevention and control of pandemics and infectious diseases is vaccines. The first vaccine was discovered in 1796 and was the smallpox vaccine. Since then, the development of science with regard to vaccines has been rapid, with the discovery of many vaccines, which have even contributed to the eradication of certain diseases.

Patients undergoing dialysis and peritoneal dialysis are a vulnerable group of the population who, due to their low immunity, are at higher risk of morbidity, mortality and hospital admissions compared to the healthy population. In order to protect these patients, international organizations have issued guidelines on the vaccination of dialysis and peritoneal dialysis patients. Vaccines recommended for these patients include vaccines for Hepatitis B, Pneumococcus, Influenza and for COVID-19. Randomized clinical trials, cohort studies, systematic reviews and retrospective data analysis studies have shown strong protection of dialysis and peritoneal dialysis patients against infectious diseases compared to healthy populations who did not receive a vaccine.

Establishing a vaccination schedule for hemodialysis and peritoneal dialysis patients for the Hepatitis B, Pneumococcus, Influenza and COVID-19 vaccines, carrying out annual vaccination and administering booster doses in accordance with international guidelines are an obligation of health professionals, nephrologists and nurses, in order to protect patients and ensure their level of health.

Key words: Hemodialysis, vaccines, peritoneal dialysis, infectious disease, pandemic

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα Καθηγητή μου, κύριο Ιωάννη Στεφανίδη, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντάς μου το συγκεκριμένο θέμα, την επιστημονική καθοδήγηση και τη συνεχή υποστήριξη κατά την εκπόνηση της εργασίας αυτής, αλλά και για τις γνώσεις που αποκόμισα σε όλη τη διάρκεια της φοίτησής μου στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Ειδίκευση στη Νεφρολογική Φροντίδα».

Επίσης, ευχαριστώ όλους τους διδάσκοντες καθηγητές μου για την προθυμία και το ενδιαφέρον τους, συμβάλλοντας καθοριστικά στην επιτυχή ολοκλήρωση των σπουδών μου.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω προς τους Νεφρολόγους της Μονάδας Τεχνητού Νεφρού του Γενικού Νοσοκομείου Λαμίας όπου εργάζομαι και ειδικότερα την Επιμελήτρια Β' κα Προβατοπούλου Σιμέλλα, για τη συνεχή ενθάρρυνση και πίστη στην πρόοδό μου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την πολύτιμη συμπαράσταση και την κατανόησή τους. Χωρίς αυτούς δεν θα ήμουν τώρα στο τέλος αυτού του όμορφου ταξιδιού των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Πίνακας συμβόλων-ακρωνυμίων-συντομογραφιών

ΠΚ = Περιτοναϊκή Κάθαρση

XNN = Χρόνια Νεφρική Νόσος

ΗΠΑ = Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής

CDC = Centers for Disease Control and Prevention

CI = Confidence Interval

FDA = Food and Drug Administration

GFR = Glomerular Filtration Rate

HBV = Hepatitis B virus

HR = Hazard Ratio

MMR = Measles, Mumps, and Rubella

NHS National Health Service

WHO = World Health Organization

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1. Εβδομαδιαία εξέλιξη των κρουσμάτων COVID-19 στην Ελλάδα έως και σήμερα.....	9
Εικόνα 2. Εβδομαδιαία εξέλιξη των θανάτων από COVID-19 στην Ελλάδα έως και σήμερα.....	9
Εικόνα 3. Εξέλιξη του εμβολιασμού στην Ελλάδα	10
Εικόνα 4. Επισκόπηση των σταδίων ανάπτυξης και έγκρισης εμβολίων	12
Εικόνα 5. Το μηχάνημα τεχνητού νεφρού που εφηύρε ο Willem Kolff	20
Εικόνα 6. Το μηχάνημα τεχνητού νεφρού Kolff-Brigham.....	22
Εικόνα 7. Σύγχρονο μηχάνημα τεχνητού νεφρού.....	23
Εικόνα 8: Συστάσεις του National Kidney Foundation αναφορικά με τον προγραμματισμό εμβολιασμού για Ηπατίτιδα Β.....	35
Εικόνα 9: Συστάσεις για εμβολιασμό στις ηλικιακές ομάδες 19-64 και >65 ετών στις ΗΠΑ	39
Εικόνα 10: Η απόφαση της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών για το γενικό πληθυσμό σχετικά με τον εμβολιασμό του για COVID-19	48
Εικόνα 11: Η απόφαση της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών για πολίτες αυξημένου κινδύνου σχετικά με τον εμβολιασμό τους για COVID-19	49
Εικόνα 12: Η απόφαση της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών για το γενικό πληθυσμό σχετικά με τον εμβολιασμό του με το εμβόλιο της Johnson & Johnson για COVID-19.....	50
Εικόνα 13. Συνιστώμενα εμβόλια για τους ασθενείς με ΧΝΝ ή αιμοκάθαρση	54

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Τα πέντε στάδια της ΧΝΝ με βάση το GFR.....	15
Πίνακας 2. Κλινικές και άλλες ομάδες αυξημένου κινδύνου στις οποίες συστήνεται η χορήγηση αναμνηστικής δόσης έναντι του κορωνοϊού	52

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	iv
Abstract	v
Ευχαριστίες	vi
Πίνακας συμβόλων-ακρωνυμίων-συντομογραφιών	vii
Κατάλογος Εικόνων	ix
Κατάλογος Πινάκων.....	x
Περιεχόμενα	xi
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή στα εμβόλια.....	1
1.1 Ιστορική αναδρομή	1
1.1.1 Εμβόλιο Ευλογιάς.....	1
1.1.2 Εμβόλιο Λύσσας.....	2
1.1.3.Εμβόλιο Πανώλης.....	3
1.1.4 Εμβόλιο Χολέρας.....	3
1.1.5 Εμβόλιο Τυφοειδούς πυρετού.....	4
1.1.6 Εμβόλια Διφθερίτιδα – Κοκκύτης – Ιλαρά – Ερυθρά - Παρωτίτιδα	4
1.1.7 Πολιομυελίτιδα	5
1.1.8 Ηπατίτιδα Β.....	6
1.1.9 Πνευμονόκοκκος.....	7
1.1.10 Γρίπη	7
1.2 Εμβόλιο του Κορωνοϊού (2019-nCoV).....	8
1.2.1 Τρόπος δράσης εμβολίων κορωνοϊού.....	10
1.3 Διαδικασία ανάπτυξης και κυκλοφορίας εμβολίων	11
1.4 Συμπεράσματα κεφαλαίου	13
Κεφάλαιο 2: Ο Νεφρός	14
2.1 Ανατομία και Φυσιολογία.....	14
	xi

2.2 Χρόνια Νεφρική Νόσος	15
2.3 Θεραπείες Νεφρικής Υποκατάστασης	17
2.3.1 Αιμοκάθαρση	17
2.3.2 Ιστορική αναδρομή της τεχνικής της αιμοκάθαρσης.....	17
2.3.3 Περιτοναϊκή κάθαρση.....	23
Κεφάλαιο 3. Εμβολιασμός	26
3.1 Ο Εμβολιασμός ασθενών στην Χρόνια Αιμοκάθαρση και την Περιτοναϊκή Κάθαρση	27
3.1.1 Ηπατίτιδα Β και Αιμοκάθαρση	27
3.1.2 Ηπατίτιδα Β και Μονάδες Αιμοκάθαρσης.....	28
3.1.3 Ανάπτυξη Εμβολίου της Ηπατίτιδας Β.....	30
3.1.4 Εμβολιασμός για την Ηπατίτιδας Β.....	32
3.1.5 Εμβολιασμός για τον Πνευμονιόκκοκο.	36
3.1.6 Εμβολιασμός για τη Γρίπη.....	41
3.1.7 Εμβολιασμός για τη COVID-19.	45
3.1.8 Άλλα εμβόλια.....	54
Κεφάλαιο 4. Συμπεράσματα	55
Βιβλιογραφικές Αναφορές	56

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή στα εμβόλια

Η ανακάλυψη των φαρμάκων και ειδικότερα της πενικιλίνης αποτέλεσαν σταθμό για την αντιμετώπιση των νοσημάτων που απειλούσαν την υγεία και τη ζωή των ανθρώπων (Bennett and Chung, 2001; Ligon, 2004). Ωστόσο, η ανακάλυψη των εμβολίων αποτέλεσε θεμελιώδες βήμα για την αντιμετώπιση των λοιμωδών νοσημάτων που απειλούσαν τη δημόσια υγεία, καθώς τα εμβόλια αποτελούν παρέμβαση που αφορά την πρόληψη εμφάνισης νοσημάτων. Αποτελούν ένα είδος ασπίδας θα μπορούσαμε να πούμε, που προστατεύουν τη δημόσια υγεία. Αναμφισβήτητα, λοιπόν, η ανακάλυψη των εμβολίων αποτελεί σταθμό τόσο για την ιστορία των πανδημιών όσο βεβαίως και της επιστήμης (Fine, 2014; Saadatian-Elahi et al., 2016; Ziv, Daley, & Blower, 2004; Andre, 2008).

1.1 Ιστορική αναδρομή

Η εμφάνιση πανδημιών δεν είναι ένα ιδιαίτερα συχνό φαινόμενο στην ιστορία της ανθρωπότητας. Παρόλα αυτά, όταν εμφανίζονται εξελίσσονται με ταχύτατο ρυθμό και μπορούν σε μικρό χρονικό διάστημα να εξαπλωθούν σε όλο τον πλανήτη. Οι συνέπειες των πανδημιών είναι τρομακτικές. Οι πανδημίες ευθύνονται για εκατομμύρια θανάτους, σοβαρές νοσήσεις, νοσηλείες και αναπηρίες. Η εξαιρετικά υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα που προκαλούν, τις καθιστούν μείζων ζήτημα δημόσιας υγείας, για τις οποίες κάθε σύστημα υγείας είναι υποχρεωμένο να είναι προετοιμασμένο.

1.1.1 Εμβόλιο Ευλογιάς

Η ιστορία του ανθρώπου, από την αρχαιότητα ακόμη, είναι γεμάτη από πανδημίες με σημαντικές επιπτώσεις σε όλους τους πληθυσμούς στους οποίους εμφανίστηκαν, απειλώντας ακόμη και την επιβίωση ολόκληρων λαών και πολιτισμών. Αναφορικά με τις λοιμώδεις ασθένειες, η πρώτη επιδημία ευλογιάς που έχει καταγραφεί στην ιστορία, η οποία έγινε γνωστή και ως Variola (βγαίνει από τη Λατινική λέξη varus, που είναι το σημάδι στο δέρμα), εκδηλώθηκε το 1350 π. Χ. στην αρχαία Αίγυπτο και κατ' επέκταση στην Ασία (Περσιάνης, 2011). Στην Ευρώπη έφθασε τον 5^ο - 7^ο αιώνα μ. Χ., στην Κεντρική Αμερική το 16^ο αιώνα και στις αποικίες της Βορείου Αμερικής το 17^ο - 18^ο αιώνα. Το 16^ο αιώνα Ισπανοί στρατιώτες ανάγκασαν εκατομμύρια Αζτέκων (Ινδιάνοι του κεντρικού Μεξικού), να προσκυνήσουν με ασπασμό αναπαράσταση της σταύρωσης του Χριστού στην προσπάθειά τους να τους

εκχριστιανίσουν. Το αποτέλεσμα ήταν 2 εκατομμύρια Αζτέκων να μολυνθούν και να πεθάνουν από ευλογιά. Το 18^ο αιώνα, μόνο στη Ευρώπη πέθαναν πάνω από 60 εκατομμύρια άνθρωποι. Το ένα τρίτο όσων κατάφεραν να επιβιώσουν, έχασαν την όραση τους.

Μία Βουδίστρια καλόγρια στην Κίνα (περίπου το 1022 μΧ), παρατήρησε ότι τα άτομα που επιβίωναν από τη νόσο δεν ξανανοσούσαν. Αυτό το γεγονός την οδήγησε να παίρνει ξύσματα από κρούστες ευλογιάς, να τα τοποθετεί σε σκόνη και να τα φυσά στη μύτη ατόμων που ήταν υγιείς. Αυτή η πρακτική ονομάστηκε Variolation, και αποτέλεσε ένα είδος ανοσοποίησης, πριν την ανακάλυψη του εμβολίου (Brimnes, 2004; Leung, 2011). Αυτή η πρακτική συνεχίστηκε μέχρι το 1800 σε πολλές χώρες της Ασίας. Στη Ευρώπη χρησιμοποιήθηκε από το 1710 και εφαρμόστηκε μέχρι την ανακάλυψη του εμβολίου. Αν και με τη συγκεκριμένη μέθοδο το 2-3% των ατόμων αυτών πέθαιναν, η συχνότητα της ευλογιάς ελαττώθηκε έως και κατά 10 φορές (Περσιάνης, 2011).

Το **πρώτο εμβόλιο** ιστορικά που ανακαλύφθηκε ήταν αυτό εναντίον της **Ευλογιάς**, το οποίο ανακαλύφθηκε το 1796 από τον Βρετανό παθολόγο Edward Jenner (1749-1823) (Gross and Sepkowitz, 1998; Stewart and Devlin, 2006; Smith, 2011). Ο Jenner παρατήρησε ότι οι γυναίκες, που άρμεγαν τις αγελάδες, παρουσίαζαν φυσαλίδες στα χέρια τους (cowpox-δαμαλίτιδα) και δεν νοσούσαν από ευλογιά. Στη συνέχεια ο Jenner πήρε το υγρό από τις φυσαλίδες αυτές και με αυτό εμβολίασε ένα 8χρονο αγόρι. Το παιδί στη συνέχεια, όταν ήρθε σε επαφή με ασθενείς που έπασχαν από ευλογιά, τελικά δε νόσησε. **Το πρώτο εμβόλιο είχε δημιουργηθεί** (Riedel, 2005).

Η συστηματική χορήγηση του εμβολίου άρχισε στην Αγγλία το 1804, στην Αυστραλία το 1917, ενώ σε παγκόσμια βάση μόλις το 1956. Το εμβόλιο που εγκρίθηκε από την FDA και χρησιμοποιήθηκε ήταν της εταιρείας Wyeth με το όνομα Dryvax (Περσιάνης, 2011).

1.1.2 Εμβόλιο Λύσσας

Μία άλλη λοιμώδης νόσος, η οποία ελέγχθηκε με την ανακάλυψη του εμβολίου ήταν η λύσσα. Ιστορικά οι πρώτες αναφορές σχετικά με τη λύσσα καταγράφονται στο 2300 π. Χ., όπου στη Βαβυλώνα τα λυσσασμένα σκυλιά προκαλούσαν την ασθένεια με το δάγκωμα τους στους κατοίκους (Περσιάνης, 2011). Κατά τον 1^ο αιώνα μ.Χ. η λύσσα έχει εξαπλωθεί σε όλη την Ελλάδα, την Κρήτη και στη Ρωμαϊκή Αυτοκρατορία. Κατά την ίδια περίοδο, ένας Ρωμαίος γιατρός με το όνομα Celsus, επειδή πίστευε ότι το σάλιο λυσσασμένων σκυλιών περιέχει κάποιο δηλητήριο (virus που λατινικά σημαίνει δηλητήριο) πρότεινε στους ασθενείς

να αφήνουν ανοικτή την πληγή, να την καθαρίζουν σχολαστικά και να την καυτηριάζουν με φωτιά. Οι συμβουλές του γιατρού αυτού αποτέλεσαν και τη μόνη αποδεκτή θεραπεία, η οποία έμεινε η ίδια για τα επόμενα 1800 χρόνια.

Το πρώτο εμβόλιο κατά της λύσσας, ανακαλύφθηκε από το Louis Pasteur και το βοηθό του Émile Roux το 1885 και περιείχε εξασθενημένους ζωντανούς ιούς (Pearce, 2002). Μολονότι αρχικά ο Pasteur και η ομάδα του δεν κατάφεραν να βρουν τη σύνδεση μεταξύ της νόσου και του ιού, ωστόσο βρήκαν ότι η νόσος προσέβαλλε το νευρικό σύστημα και κυρίως τον εγκέφαλο. Πήραν, λοιπόν, από ζώα που είχαν προσβληθεί από τη νόσο αποξηραμένο νωτιαίο μυελό και παρασκεύασαν το πρώτο εμβόλιο. Αρχικά δοκιμάστηκε σε ζώα και στην συνέχεια, όταν ένα νεαρό αγόρι δαγκώθηκε από σκύλο που νοσούσε και επισκέφθηκε τον Pasteur, αυτός πήρε την ευθύνη και χορήγησε στο αγόρι το εμβόλιο που παρασκεύασε. Χάρη στον εμβολιασμό του Pasteur το αγόρι τελικά επέζησε και το εμβόλιο κατά της λύσσας ήταν γεγονός.

1.1.3.Εμβόλιο Πανώλης

Στη συνέχεια θα παρουσιαστούν εν συντομία μερικά από τα εμβόλια που κατάφεραν να απαλλάξουν την ανθρωπότητα από λοιμώδη νοσήματα που προκάλεσαν εξίσου μεγάλες πανδημίες με καταστροφικές συνέπειες. Μία από αυτές είναι και η πανώλη, που έχει τρεις μορφές (βουβωνική, σηψαιμική και πνευμονική). Αρχικά εμφανίστηκε στην κεντρική και νοτιοδυτική Ασία, στη συνέχεια πέρασε στην Αφρική και αργότερα σε όλο τον κόσμο (Glatter and Finkelman, 2021). Από τον 11^ο αιώνα π.Χ που πρωτοεμφανίστηκαν κρούσματα πανώλης μέχρι και το 1994 που αναφέρονται κρούσματα πανώλης στην Ινδία, η νόσος σκότωσε δεκάδες εκατομμύρια ανθρώπους σε όλον τον κόσμο. Το πρώτο εμβόλιο κατά της πανώλης ανακαλύφθηκε από το Ρώσο ιατρό Woldemar Haffline, το 1897 (Scobey-Thal, 2015).

1.1.4 Εμβόλιο Χολέρας

Μία εξίσου θανατηφόρα νόσος, με μεγάλες επιδημίες και εκατομμύρια θανάτους, είναι και η χολέρα. Επιδημίες χολέρας έχουν συμβεί αρκετές φορές, με την πρώτη να ξεκινά το 1817 στην Ινδία (Περσιάνης, 2011). Το 1879, ο Pasteur μαζί με τον βοηθό του Chamberland, ανακάλυψαν τυχαία το εμβόλιο κατά της χολέρας, καθώς είχαν εμβολιάσει κοτόπουλα με

εμβόλιο που κατασκεύασαν από μία παλαιότερη καλλιέργεια υλικού από κοτόπουλα, που είχαν νοσήσει με χολέρα (Pasteur, 1881).

1.1.5 Εμβόλιο Τυφοειδούς πυρετού

Η νόσος τυφοειδής πυρετός, που είναι γνωστή ως *Salmonella typhi*, μεταδίδεται στον άνθρωπο μέσω της τροφής ή του νερού, τα οποία έχουν μολυνθεί με κόπρανα από άνθρωπο που πάσχει από τυφοειδή πυρετό (CDC, 2020b). Ιστορική καταγραφή επιδημίας τυφοειδούς πυρετού έχουμε από την αρχαιότητα και συγκεκριμένα από τον ιστορικό Θουκυδίδη, που περιέγραψε την επιδημία κατά τη διάρκεια της πολιορκίας της Αθήνας από τους Σπαρτιάτες. Μάλιστα, είχε νοσήσει και ο ίδιος ο Θουκυδίδης, ο οποίος μετά την ανάρρωση του περιέγραψε την ασθένεια και το γεγονός ότι όσοι ανάρρωσαν περιποιούνταν τους ασθενείς (φυσική ανοσία) (Περσιάνης, 2011). Το πρώτο αποτελεσματικό εμβόλιο κατά του τυφοειδούς πυρετού παρασκευάστηκε από τον Almroth Edward Wright το 1896. Ωστόσο, το 1909 ο Frederick F. Russell, ένας Αμερικανός στρατιωτικός ιατρός, παρασκεύασε νέο εμβόλιο με το οποίο, μέσα σε 2 χρόνια εμβολιάστηκε ολόκληρος ο αμερικανικός στρατός (Plotkin, 2014; Περσιάνης, 2011).

1.1.6 Εμβόλια Διφθερίτιδα – Κοκκύτης – Ιλαρά – Ερυθρά - Παρωτίτιδα

Τα βακτήρια της διφθερίτιδας μεταδίδονται από άτομο σε άτομο, συνήθως μέσω αναπνευστικών σταγονιδίων, όπως από το βήχα ή το φτάρνισμα. Οι άνθρωποι μπορούν επίσης να νοσήσουν από την επαφή με μολυσμένες ανοιχτές πληγές ή έλκη (CDC, 2022b). Το πρώτο εμβόλιο κατά της διφθερίτιδας ανακαλύφθηκε από τον Emil von Behring το 1890, το οποίο όμως δεν μπορούσε να σκοτώσει τα μικρόβια, αλλά αδρανοποιούσε τις τοξίνες που απελευθέρωναν στον οργανισμό. Το πρώτο αποτελεσματικό εμβόλιο κατά της διφθερίτιδας δημιουργήθηκε και πάλι από τον Behring το 1913, αλλά η συστηματική του χορήγηση άρχισε το 1924 (Rappuoli and Malito, 2014). Αρκετά εμβόλια συμβάλλουν στην προστασία από τη διφθερίτιδα, ενώ όλα παρέχουν προστασία από άλλες ασθένειες (CDC, 2022c):

- Το DTaP βοηθά στην προστασία από τη διφθερίτιδα, τον τέτανο και τον κοκκύτη.
- Το DT συμβάλλει στην προστασία από τη διφθερίτιδα και τον τέτανο
- Το Tdap συμβάλλει στην προστασία από τον τέτανο, τη διφθερίτιδα και τον κοκκύτη.

- Το Td συμβάλλει στην προστασία από τον τέτανο και τη διφθερίτιδα

Ο κοκκύτης είναι μια πολύ μεταδοτική ασθένεια του αναπνευστικού συστήματος που προκαλείται από έναν τύπο βακτηρίου, που ονομάζεται *Bordetella pertussis*. Η ασθένεια απαντάται μόνο στον άνθρωπο. Τα βακτήρια του κοκκύτη προσκολλώνται στις βλεφαρίδες (μικροσκοπικές, τριχοειδείς προεκτάσεις) που επενδύουν μέρος του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Τα βακτήρια απελευθερώνουν τοξίνες (δηλητήρια), οι οποίες βλάπτουν τις βλεφαρίδες και προκαλούν διόγκωση των αεραγωγών (CDC, 2022a). Το μικρόβιο του κοκκύτη καλλιεργήθηκε και απομονώθηκε το 1906 από τους Βέλγους Jules Bordet (Nobel Ιατρικής 1919) και Octave Gengou οι οποίοι δημιούργησαν και το πρώτο εμβόλιο.

Η ιλαρά είναι μια λοίμωξη που εξαπλώνεται πολύ εύκολα και μπορεί να είναι επικίνδυνη, ιδίως για τα μωρά και τα μικρά παιδιά. Η ιλαρά μπορεί να προληφθεί με το εμβόλιο MMR. **Το εμβόλιο προστατεύει από τρεις ασθένειες: ιλαρά, παρωτίτιδα και ερυθρά** (NHS, 2022).

1.1.7 Πολιομυελίτιδα

Η πολιομυελίτιδα είναι μια εξαιρετικά μεταδοτική ασθένεια που προκαλείται από 3 ορότυπους του ιού της πολιομυελίτιδας. Η λοίμωξη από τον ιό έχει ως αποτέλεσμα ένα φάσμα κλινικών εκδηλώσεων από την αφανή λοίμωξη έως τη μη ειδική εμπύρετη νόσο, την ασηπτική μηνιγγίτιδα, την παραλυτική νόσο και τον θάνατο (Strebel *et al.*, 1992). Η πολιομυελίτιδα προσβάλλει κυρίως παιδιά κάτω των 5 ετών. Μία στις 200 μολύνσεις οδηγεί σε μη αναστρέψιμη παράλυση. Μεταξύ αυτών που παραλύουν, το 5-10% πεθαίνει όταν ακινητοποιούνται οι αναπνευστικοί τους μύες. Τα κρούσματα που οφείλονται στον ιό της πολιομυελίτιδας έχουν μειωθεί κατά πάνω από 99% από το 1988, από περίπου 350.000 περιπτώσεις τότε, σε 6 αναφερόμενες περιπτώσεις το 2021 (WHO, 2022d). Το 1935 έγινε η πρώτη αλλά αποτυχημένη προσπάθεια παρασκευής εμβολίου κατά της πολιομυελίτιδας. Μάλιστα, το ίδιο το εμβόλιο προκαλούσε πολιομυελίτιδα σοβαρής και θανατηφόρας μορφής. Το πρώτο αποτελεσματικό εμβόλιο κατά της ασθένειας παρασκευάστηκε σε ενέσιμο μορφή από τον Jonas Salk το 1954 στο Pittsburgh των ΗΠΑ χρησιμοποιώντας νεκρούς ιούς. Η χορήγηση του άρχισε τον επόμενο χρόνο. Το 1958-1959 ο Albert Sabin κατασκευάζει και δοκιμάζει το νέο εμβόλιο με μεγάλη κλινική επιτυχία και το 1962 αντικαθιστά πλήρως το

εμβόλιο του Salk. Το νέο εμβόλιο περιείχε ζωντανούς αλλά εξασθενημένους ιούς, η χορήγηση γινόταν από το στόμα και είναι αποτελεσματικό (Περσιάνης, 2011).

Το εμβόλιο της πολιομυελίτιδας από το στόμα περιέχει έναν εξασθενημένο ιό του εμβολίου, ενεργοποιώντας μια ανοσολογική απόκριση στον οργανισμό. Όταν ένα παιδί ανοσοποιείται με εμβόλιο από το στόματος, ο εξασθενημένος ιός του εμβολίου αναπαράγεται στο έντερο για περιορισμένο χρονικό διάστημα, αναπτύσσοντας έτσι ανοσία με τη δημιουργία αντισωμάτων. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, ο ιός του εμβολίου αποβάλλεται επίσης. Σε περιοχές με ανεπαρκή υγιεινή, αυτός ο απεκκρινόμενος εμβολιο-ιός μπορεί να εξαπλωθεί στην άμεση κοινότητα (και αυτό μπορεί να προσφέρει προστασία σε άλλα παιδιά μέσω της "παθητικής" ανοσοποίησης), πριν τελικά εκλείψει (WHO, 2022d).

1.1.8 Ηπατίτιδα Β

Η ηπατίτιδα είναι μια φλεγμονή του ήπατος που προκαλείται από διάφορους μολυσματικούς ιούς και μη μολυσματικούς παράγοντες και οδηγεί σε μια σειρά προβλημάτων υγείας, ορισμένα από τα οποία μπορεί να αποβούν μοιραία. Υπάρχουν πέντε κύρια στελέχη του ιού της ηπατίτιδας, που αναφέρονται ως τύποι Α, Β, C, D και Ε. Ενώ όλοι προκαλούν ηπατική νόσο, διαφέρουν σε σημαντικά σημεία, όπως οι τρόποι μετάδοσης, η σοβαρότητα της νόσου, η γεωγραφική κατανομή και οι μέθοδοι πρόληψης. Ειδικότερα, οι τύποι Β και C οδηγούν σε χρόνια νόσο σε εκατοντάδες εκατομμύρια ανθρώπους και μαζί αποτελούν την πιο κοινή αιτία κίρρωσης του ήπατος, καρκίνου του ήπατος και θανάτων που σχετίζονται με την ιογενή ηπατίτιδα. Υπολογίζεται ότι 354 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως ζουν με ηπατίτιδα Β ή C και για τους περισσότερους η εξέταση και η θεραπεία παραμένουν απρόσιτες. Ορισμένοι τύποι ηπατίτιδας μπορούν να προληφθούν με εμβολιασμό. Μελέτη του ΠΟΥ διαπίστωσε ότι περίπου 4,5 εκατομμύρια πρόωροι θάνατοι θα μπορούσαν να αποφευχθούν σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος έως το 2030 μέσω εμβολιασμού, διαγνωστικών εξετάσεων, φαρμάκων και εκστρατειών εκπαίδευσης (WHO, 2022a).

Παράλληλα με την με την απομόνωση του ιού το 1970, ξεκίνησε η προσπάθεια δημιουργίας εμβολίου. Αρχικά, το πρώτο εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Β παρασκευάστηκε και εγκρίθηκε από την Αμερικανική Επιτροπή Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) το 1981 και κυκλοφόρησε το 1982. Περιείχε ιούς (αντιγόνα) από πλάσμα φορέων ηπατίτιδας Β, οι οποίοι αδρανοποιήθηκαν με φορμαλδεΰδη. Ωστόσο, το εμβόλιο αυτό είχε δύο μειονεκτήματα. Αμφισβητήθηκε η ασφάλειά του και ήταν πολύ ακριβό. Το 1986 σταμάτησε η παραγωγή του.

Το 1990 αντικαταστάθηκε με το νέο εμβόλιο που παρασκευάστηκε από το αντιγόνο επιφανείας S του DNA. Το εμβόλιο αυτό είναι ασφαλές, φθινό και χρησιμοποιείται είτε μόνο του, είτε σε συνδυασμό με άλλα εμβόλια (πενταπλό, εξαπλό). Το 1996 κυκλοφόρησε ο συνδυασμός της ηπατίτιδας B και του Αιμόφιλου B (NHS, 2021).

1.1.9 Πνευμονόκοκκος

Η πνευμονιοκοκκική νόσος είναι μια ονομασία για οποιαδήποτε λοίμωξη που προκαλείται από βακτήρια που ονομάζονται *Streptococcus pneumoniae* ή *pneumococcus*. Οι πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις μπορεί να κυμαίνονται από λοιμώξεις των αυτιών και των ιγμορείων έως πνευμονία και λοιμώξεις της κυκλοφορίας του αίματος. Στις ομάδες υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη πνευμονιοκοκκικής νόσου συμπεριλαμβάνονται τα άτομα που πάσχουν από Χρόνια Νεφρική Νόσο (XNN) (CDC, 2020a). Το πρώτο εμβόλιο εναντίον του πνευμονιοκόκκου έκανε την εμφάνισή του το 1977 σαν 14δύναμο, πολυδύναμο πολυσακχαριδικό και το 1983 σαν 23δύναμο. Χορηγείται σε ομάδες υψηλού κινδύνου και σε περίπτωση επιδημίας.

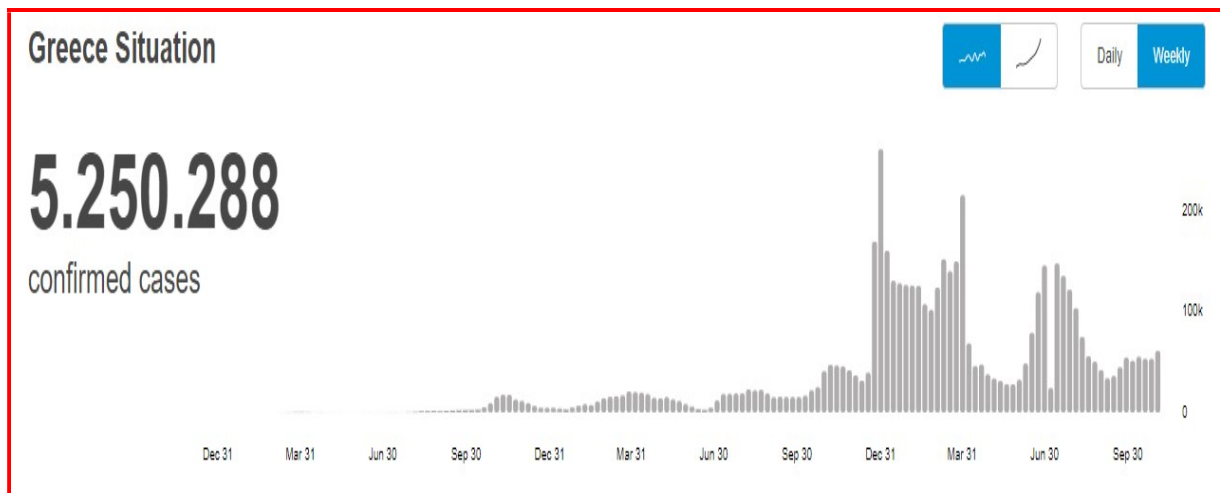
1.1.10 Γρίπη

Η εποχική γρίπη είναι μια οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος που προκαλείται από ιούς γρίπης οι οποίοι κυκλοφορούν σε όλα τα μέρη του κόσμου. Προκαλεί ασθένειες που ποικίλλουν σε σοβαρότητα και μερικές φορές οδηγούν σε νοσηλεία και θάνατο. Κατά τη διάρκεια της ιστορίας έχουν συμβεί διάφορες πανδημίες. Ωστόσο, η σοβαρότερη με τις περισσότερες συνέπειες ήταν η πανδημία γρίπης του 1918 και θεωρείται ότι ήταν η πιο σοβαρή πανδημία στην πρόσφατη ιστορία. Είναι γνωστή με την ονομασία Ισπανική Γρίπη. Προκλήθηκε από έναν ιό H1N1 με γονίδια προέλευσης πτηνών. Αν και δεν υπάρχει καθολική συναίνεση σχετικά με το πού προήλθε ο ιός, εξαπλώθηκε παγκοσμίως κατά τη διάρκεια του 1918-1919. Υπολογίζεται ότι περίπου 500 εκατομμύρια άνθρωποι ή το ένα τρίτο του παγκόσμιου πληθυσμού εκείνης της εποχής μολύνθηκαν από αυτόν τον ιό. Ο αριθμός των θανάτων υπολογίστηκε σε τουλάχιστον 50 εκατομμύρια παγκοσμίως, ενώ περίπου 675.000 σημειώθηκαν στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η θνησιμότητα ήταν υψηλή σε άτομα ηλικίας κάτω των 5 ετών, 20-40 ετών και 65 ετών και άνω. Η υψηλή θνησιμότητα σε υγιή άτομα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων της ηλικιακής ομάδας 20-40 ετών, ήταν ένα μοναδικό χαρακτηριστικό αυτής της πανδημίας (CDC, 2018).

Ο ιός της γρίπης απομονώθηκε και καλλιεργήθηκε για πρώτη φορά σε κρόκο αυγού κότας το 1931. Ακολούθως αδρανοποιήθηκε με φορμαλδεΰδη και έτσι άνοιξε ο δρόμος για τη δημιουργία του εμβολίου. Λίγο πριν από τον Β΄ Παγκόσμιο πόλεμο, ο Αυστραλός ιολόγος Sir Frank Macfarlane Burnet, έδειξε ότι ο ιός της γρίπης χάνει τη μολυσματικότητα του, όταν αυτός καλλιεργείται σε γονιμοποιημένα αυγά κότας. Ωστόσο, δεν κατάφερε να δημιουργήσει εμβόλιο. Στις παρατηρήσεις του όμως στηρίχθηκαν επιστήμονες του Πανεπιστημίου του Michigan και με την υποστήριξη του αμερικανικού στρατού κατόρθωσαν να κατασκευάσουν το εμβόλιο της γρίπης. Η συστηματική του χορήγηση άρχισε το 1945. Κάθε χρόνο παρασκευάζεται νέο εμβόλιο της γρίπης για δύο σημαντικούς λόγους: πρώτον, διότι υπάρχουν 3 είδη ιού της γρίπης με πάρα πολλούς ορότυπους και, δεύτερον λόγω των συχνών μεταλλάξεων του ιού (CDC, 2022d).

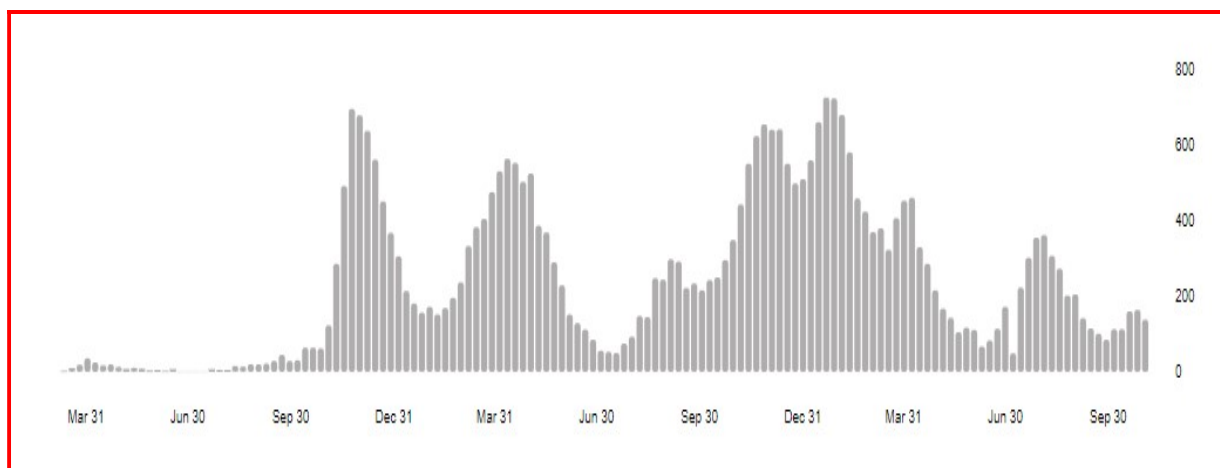
1.2 Εμβόλιο του Κορωνοϊού (2019-nCoV)

Στις 30 Δεκεμβρίου του 2019 στην Κινεζική Πόλη Wuhan έγινε η πρώτη διάγνωση μίας νέας λοίμωξης, της λοίμωξης COVID-19, που προκαλείται από τον κορωνοϊό SARS-CoV-2. Μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα λίγων μηνών, η νέα αυτή λοίμωξη λόγω, του εύκολου τρόπου μετάδοσης του κορωνοϊού, επεκτάθηκε σε όλον τον κόσμο παίρνοντας τη μορφή της πανδημίας. Τρία χρόνια μετά την εμφάνιση της έχουν καταγραφεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας **631.935.687** κρούσματα και **6.588.850** θάνατοι (WHO, 2022e). Στην Ελλάδα σύμφωνα με τον οργανισμό επιτήρησης της πανδημίας, έχουν μέχρι σήμερα καταγραφεί **5.306.482** κρούσματα και **34.024** θάνατοι (Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας, 2022). Στην Εικόνα 1 παρουσιάζεται η εβδομαδιαία εξέλιξη των κρουσμάτων COVID-19 στην χώρα μας και στην Εικόνα 2 η εξέλιξη των θανάτων.



Εικόνα 1. Εβδομαδιαία εξέλιξη των κρουσμάτων COVID-19 στην Ελλάδα έως και σήμερα.

Πηγή: WHO, 2022



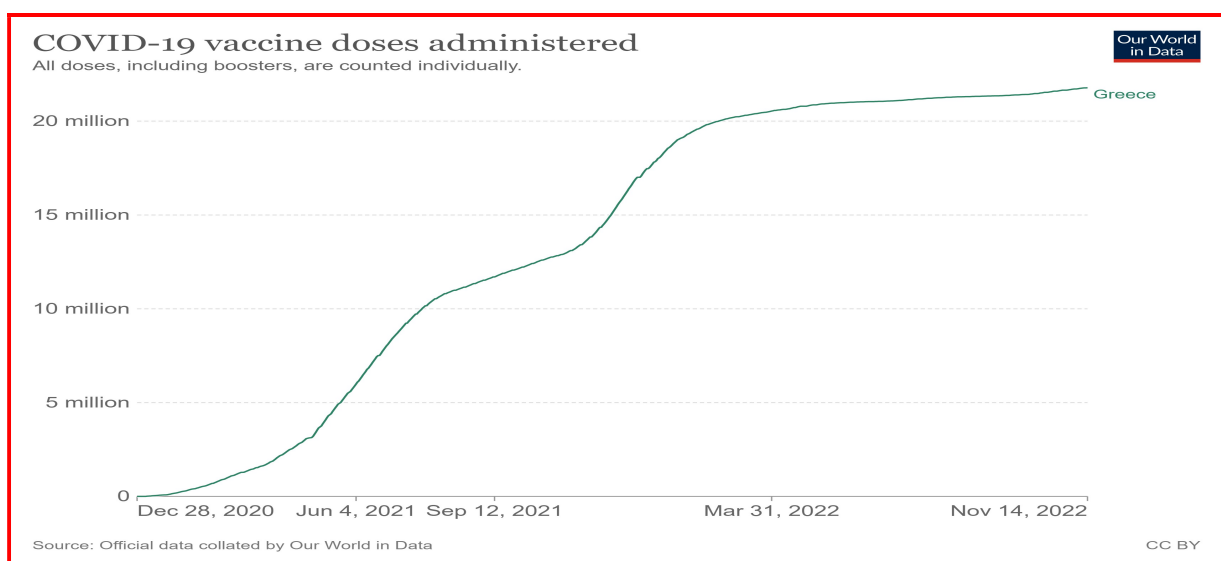
Εικόνα 2. Εβδομαδιαία εξέλιξη των θανάτων από COVID-19 στην Ελλάδα έως και σήμερα.

Πηγή: WHO, 2022

Η ανακάλυψη εμβολίου κατά του κορωνοϊού ήταν μία εξαιρετική απάντηση της επιστήμης κατά της πανδημίας. Αρχικά στην προσπάθεια ανάπτυξης εμβολίου συμμετείχαν περισσότερα από 40 εργαστήρια καθώς και φαρμακευτικές εταιρείες σε όλο τον κόσμο. Τελικά τον Ιανουάριο του 2021, έναν μόλις χρόνο μετά την εμφάνιση του κορωνοϊού, κυκλοφόρησαν και τα πρώτα εμβόλια σε Ευρώπη και Ηνωμένες Πολιτείες. Στην Ευρώπη ο αρμόδιος φορέας για την χορήγηση έγκρισης κυκλοφορίας ενός φαρμάκου ή εμβολίου είναι ο

Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency) και στις ΗΠΑ ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (U.S. Food and Drug Administration). Τα πρώτα εμβόλια που έλαβαν έγκριση ήταν αυτά των εταιρειών Pfizer-BioNTech, της εταιρείας Moderna και της Johnson & Johnson (Janssen). Στην Ευρώπη αντίστοιχα, είχε εγκριθεί και επιπλέον το εμβόλιο της εταιρείας AstraZeneca (European Medicines Agency, 2020). Μέχρι σήμερα έχουν επίσης εγκριθεί της εταιρείας Valneva Austria GmbH, Novavax CZ, a.s. και της εταιρείας Sanofi Pasteur (European Medicines Agency, 2022a).

Το 68,2% του παγκόσμιου πληθυσμού έχει λάβει τουλάχιστον μία δόση εμβολίου COVID-19, ενώ έχουν χορηγηθεί 12,94 δισεκατομμύρια δόσεις παγκοσμίως και 1,69 εκατομμύρια χορηγούνται σήμερα κάθε μέρα. Το 23,6% των ατόμων σε χώρες χαμηλού εισοδήματος έχουν λάβει τουλάχιστον μία δόση (Mathieu *et al.*, 2020). Στην χώρα μας μέχρι σήμερα έχουν χορηγηθεί 21,78 εκατομμύρια δόσεις εμβολίου, όπως απεικονίζεται και στην Εικόνα 3.



Εικόνα 3. Εξέλιξη του εμβολιασμού στην Ελλάδα.

Πηγή: Our World in Data, 2022.

1.2.1 Τρόπος δράσης εμβολίων κορωνοϊού.

Επί του παρόντος, υπάρχουν τρεις κύριοι τύποι εμβολίων COVID-19 που έχουν εγκριθεί: mRNA, ικός φορέας και πρωτεϊνική υπομονάδα. Κάθε τύπος εμβολίου προτρέπει τον οργανισμό μας να αναγνωρίσει και να συμβάλει στην προστασία μας από τον ιό που προκαλεί το COVID-19. Κανένα από αυτά τα εμβόλια δεν μπορεί να σας μεταδώσει το

COVID-19. Τα εμβόλια δεν χρησιμοποιούν κανέναν ζωντανό ιό. Τα εμβόλια δεν μπορούν να προκαλέσουν μόλυνση με τον ιό που προκαλεί το COVID-19 ή άλλους ιούς καθώς επίσης και δεν επηρεάζουν ούτε αλληλοεπιδρούν με το DNA μας. Αυτά τα εμβόλια δεν εισέρχονται στον πυρήνα του κυττάρου όπου βρίσκεται το DNA (γενετικό υλικό) μας, επομένως δεν μπορούν να αλλάξουν ή να επηρεάσουν τα γονίδιά μας.

Για να προκαλέσουν μια ανοσολογική αντίδραση, πολλά εμβόλια εισάγουν στο σώμα μας ένα εξασθενημένο ή αδρανοποιημένο μικρόβιο. Αυτό όμως δεν συμβαίνει με τα εμβόλια mRNA. Αντίθετα, τα εμβόλια mRNA χρησιμοποιούν mRNA που δημιουργείται σε ένα εργαστήριο για να διδάξουν στα κύτταρά μας πώς να φτιάξουν μια πρωτεΐνη ή ακόμη και μόνο ένα κομμάτι μιας πρωτεΐνης, που πυροδοτεί μια ανοσολογική απόκριση μέσα στο σώμα μας. Αυτή η ανοσολογική απόκριση, η οποία παράγει αντισώματα, είναι αυτό που μας βοηθά να προστατευτούμε από το να αρρωστήσουμε από το συγκεκριμένο μικρόβιο στο μέλλον.

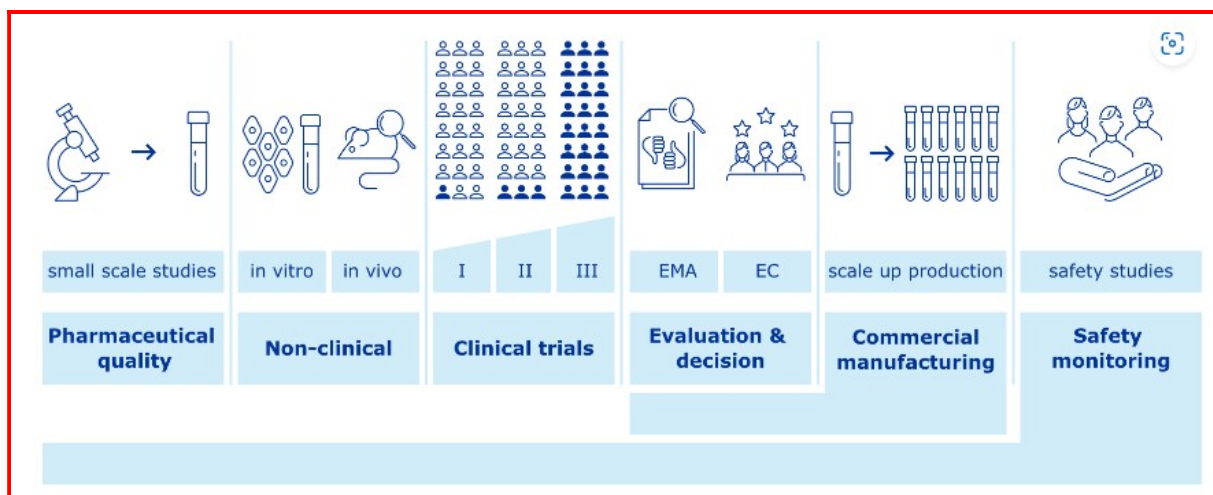
Διαφορετικοί τύποι εμβολίων λειτουργούν με διαφορετικούς τρόπους για να προσφέρουν προστασία. Όμως, με όλους τους τύπους εμβολίων, ο οργανισμός αφήνει ένα απόθεμα T-λεμφοκυττάρων "μνήμης" καθώς και B-λεμφοκυττάρων που θα θυμούνται πώς να καταπολεμούν τον ιό στο μέλλον. Συνήθως χρειάζονται μερικές εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό για να παράγει ο οργανισμός T-λεμφοκύτταρα και B-λεμφοκύτταρα. Ως εκ τούτου, είναι πιθανό ένα άτομο να μολυνθεί με τον ιό που προκαλεί το COVID-19 λίγο πριν ή λίγο μετά τον εμβολιασμό και στη συνέχεια να νοσήσει επειδή το εμβόλιο δεν είχε αρκετό χρόνο για να παράσχει προστασία.

Μερικές φορές μετά τον εμβολιασμό, η διαδικασία δημιουργίας ανοσίας μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα, όπως πυρετό. Αυτά τα συμπτώματα είναι φυσιολογικά σημάδια ότι ο οργανισμός οικοδομεί ανοσία (Jeyanathan *et al.*, 2020; Kaur and Gupta, 2020; Polack *et al.*, 2020; CDC, 2022f).

1.3 Διαδικασία ανάπτυξης και κυκλοφορίας εμβολίων

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και τα εμβόλια COVID-19 δοκιμάζονται πρώτα στο εργαστήριο (π.χ. μελέτες για τη φαρμακευτική τους ποιότητα και μελέτες για τον πρώτο έλεγχο των αποτελεσμάτων σε εργαστηριακές δοκιμές και ζώα). Στη συνέχεια, τα εμβόλια δοκιμάζονται σε ανθρώπους εθελοντές σε μελέτες που ονομάζονται κλινικές δοκιμές. Οι δοκιμές αυτές συμβάλλουν στην επιβεβαίωση του τρόπου λειτουργίας των εμβολίων και, κυρίως, στην

αξιολόγηση της ασφάλειας και της προστατευτικής τους αποτελεσματικότητας. Στην Εικόνα 4 παρουσιάζεται η διαδικασία ανάπτυξης των εμβολίων.



Εικόνα 4. Επισκόπηση των σταδίων ανάπτυξης και έγκρισης εμβολίων.

Πηγή: European Medicines Agency, 2022.

Οι φαρμακευτικές εταιρείες παρασκευάζουν πρώτα μικρές παρτίδες και πραγματοποιούν μελέτες μικρής κλίμακας για να χαρακτηρίσουν και να βελτιστοποιήσουν τη διαδικασία παραγωγής. Πραγματοποιούν μελέτες για να προσδιορίσουν μια κατάλληλη σύνθεση που μπορεί να διατηρήσει τα συστατικά του εμβολίου σταθερά μέχρι το τέλος της διάρκειας ζωής του. Στη συνέχεια, η εταιρεία αποφασίζει εάν θα συνεχίσει την ανάπτυξη και θα αυξήσει την κλίμακα παραγωγής. Για να διασφαλιστεί ότι το εμβόλιο πληρεί το προβλεπόμενο ποιοτικό προφίλ και συμμορφώνεται με τα κανονιστικά πρότυπα, η εταιρεία αναπτύσσει μια κατάλληλη και αποτελεσματική στρατηγική ποιοτικού ελέγχου. Οι μελέτες για τη φαρμακευτική ποιότητα εξετάζουν λεπτομερώς τα επιμέρους συστατικά του εμβολίου, την τελική σύνθεση που θα χρησιμοποιηθεί και ολόκληρη τη διαδικασία παραγωγής. Ο κατασκευαστής εμβολίων διεξάγει περισσότερες μελέτες σε εργαστηριακά μοντέλα, χρησιμοποιώντας μελέτες *in vitro* (π.χ. κύτταρα σε καλλιέργεια) ή μοντέλα ζώων (μελέτες *in vivo*), για να δείξει πώς το εμβόλιο προκαλεί ανοσολογική απόκριση και λειτουργεί για την πρόληψη της λοίμωξης.

Τέλος, ο κατασκευαστής του εμβολίου μελετά το εμβόλιο σε τρεις φάσεις κλινικών δοκιμών, με μεγαλύτερο αριθμό εθελοντών σε κάθε φάση. Για την έγκριση, οι εταιρείες πρέπει επίσης

να αποδείξουν ότι η μεγάλης κλίμακας εμπορική παραγωγή παράγει με συνέπεια εμβόλια της απαιτούμενης ποιότητας. Η κλιμάκωση της παραγωγής και οι προσαρμογές στην εμπορική παραγωγή μπορούν να συνεχιστούν στη φάση μετά την έγκριση, όπου και εκεί παρακολουθείται η ασφάλεια των εμβολίων (European Medicines Agency, 2022b).

1.4 Συμπεράσματα κεφαλαίου

Από την αρχαιότητα ακόμη οι άνθρωποι βρέθηκαν αντιμέτωποι με επιδημίες, οι οποίες είχαν τρομακτικές συνέπειες στους πληθυσμούς κάθε εποχής, από εκατομμύρια σοβαρές νοσήσεις και αναπηρίες έως και θανάτους. Για χιλιάδες χρόνια οι άνθρωποι ήταν ουσιαστικά ανυπεράσπιστοι απέναντι σε αυτές τις ασθένειες. Ωστόσο, η κατάσταση άρχισε να αλλάζει κατά τον 19^ο αιώνα (από το 1800 και μετά) καθώς ξεκίνησε η ανακάλυψη κάποιων εμβολίων και η διαδικασία ανάπτυξης εμβολίων συνεχίζεται έως και σήμερα. Η ανακάλυψη των εμβολίων αποτέλεσε τον σημαντικότερο παράγοντα για τον περιορισμό ή και την εξαφάνιση πολλών λοιμωδών νοσημάτων.

Η τελευταία πανδημία του COVID-19 είχε και αυτή είχε εξαιρετικά δυσμενείς επιπτώσεις σε όλη την ανθρωπότητα, με εκατομμύρια νοσήσεις και θανάτους. Η ταχύτατη αντίδραση της επιστήμης και η ανάπτυξη των εμβολίων είχε σαν αποτέλεσμα τον περιορισμό και έλεγχο σε σημαντικό βαθμό της πανδημίας.

Κεφάλαιο 2: Ο Νεφρός

2.1 Ανατομία και Φυσιολογία

Στον ανθρώπινο οργανισμό υπάρχουν δύο νεφροί, οι οποίοι βρίσκονται έξω από την περιτοναϊκή κοιλότητα και εκατέρωθεν της σπονδυλικής στήλης, από τον 12^ο θωρακικό έως τον 3^ο οσφυϊκό σπόνδυλο. Το σχήμα τους μοιάζει με αυτό φασιολιού, έχουν μήκος περίπου 11,3 εκατοστά και πλάτος 6,4 εκατοστά. Το χείλος του νεφρού είναι κυρτό, ενώ το έσω είναι κοίλο και σχηματίζει μια εσοχή, την πύλη. Ο ουρητήρας, η νεφρική αρτηρία, η νεφρική φλέβα, τα λεμφικά αγγεία και τα νεύρα εισέρχονται ή εξέρχονται από την πύλη του νεφρού. Κάθε νεφρός εσωτερικά έχει τρεις διαφορετικές περιοχές, το φλοιό, το μυελό και την πύελο (Lemone, Burke and Bauldoff, 2014). Κάθε νεφρός περιέχει περίπου 1.000.000 νεφρώνες, οι οποίοι επεξεργάζονται το αίμα και παράγουν ούρα. Η ποσότητα του υγρού που διηθείται από το αίμα προς την κάψα κάθε λεπτό λέγεται ρυθμός σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate – GFR).

Οι νεφροί αποβάλλουν υδατοδιαλυτά άχρηστα προϊόντα και άλλες ουσίες από τον οργανισμό. Μέσω της διαδικασίας αυτής, που ονομάζεται νεφρική κάθαρση, αποβάλλεται η ουρία, κρεατινίνη, ουρικό οξύ και αμμωνία. Οι νεφροί έχουν και δύο ακόμη πολύ σημαντικές λειτουργίες, η πρώτη αφορά την ενεργοποίηση και η δεύτερη την σύνθεση ορμονών. Οι τρεις ορμόνες είναι η ενεργός μορφή της βιταμίνης D, η ερυθροποιητίνη και η νατριουρητική ορμόνη (Lemone, Burke and Bauldoff, 2014).

Δύο απλές και γρήγορες εξετάσεις αίματος δύνανται να μας δώσουν πληροφορίες για την ύπαρξη πιθανής νεφρικής δυσλειτουργίας. Η πρώτη είναι η κρεατινίνη του ορού, όπου όταν συμβαίνει καταστροφή των νεφρώνων $\geq 50\%$ τότε έχουμε και την αύξηση της τιμής της και η δεύτερη αφορά την τιμή την ουρίας του αίματος, όπου η διακύμανση της τιμής της δεν συνιστά πάντοτε νεφρική βλάβη (Lemone, Burke and Bauldoff, 2014).

Ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης αποτελεί μία μέτρηση που συνιστά έναν αξιόπιστο δείκτη αξιολόγησης νεφρικής λειτουργίας και της ικανότητας των νεφρών να διηθούν. Μία σημαντική μείωση του GFR σε τιμές κάτω από 60 ml/min/1.73² για μία περίοδο που ξεπερνά τους τρεις μήνες, ενδέχεται να σχετίζεται με την εμφάνιση βλάβης στη λειτουργία των νεφρών του ατόμου. Ο υπολογισμός του δείκτη GFR γίνεται με βάση τη συγκέντρωση της κρεατινίνης στον ορό και στο πλάσμα (Soveri *et al.*, 2014).

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) κατατάσσεται στα ακόλουθα πέντε στάδια χρησιμοποιώντας μέτρο την τιμή του GFR, σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 1. Τα πέντε στάδια της XNN με βάση το GFR

ΣΤΑΔΙΟ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	GFR (ml/min/1.73 ²)
1	Νεφρική βλάβη με φυσιολογικό ή ↑GFR	GFR ≥90
2	Νεφρική βλάβη με μικρή ↓GFR	GFR 60-89
3	Νεφρική βλάβη με μέτρια ↓ GFR	GFR 30-59
4	Νεφρική βλάβη με σοβαρή ↓GFR	GFR 15-29
5	Νεφρική ανεπάρκεια	GFR < 15

2.2 Χρόνια Νεφρική Νόσος

Συνήθως μετά από μία οξεία νεφρική βλάβη οι νεφροί επανακτούν τη λειτουργικότητα τους, ενώ κάποιες χρόνιες καταστάσεις μπορούν να οδηγήσουν σε σταδιακή καταστροφή των νεφρικού ιστού και να παρουσιαστεί απώλεια της λειτουργικότητας των νεφρών. Με την απώλεια των νεφρώνων και την ελάττωση της νεφρικής μάζας, αρχίζει και ο περιορισμός της σπειραματικής διήθησης και της σωληναριακής απέκκρισης και επαναρρόφησης (Lemone, Burke and Bauldoff, 2014). Η ασθένεια και η διαχείριση της ταξινομούνται σύμφωνα με τα στάδια σοβαρότητας της νόσου, τα οποία εκτιμώνται από τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR), τη λευκωματουρία, και την κλινική διάγνωση (αιτία και παθολογία). Η χρόνια νεφρική νόσος μπορεί να ανιχνευθεί με εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας και ορισμένες θεραπείες μπορούν να αποτρέψουν την ανάπτυξη και να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου, να μειώσουν την τις επιπλοκές του μειωμένου GFR και τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, και να βελτιώσει την επιβίωση και την ποιότητα ζωής.

Ο ορισμός της χρόνιας νεφρικής νόσου βασίζεται στην παρουσία νεφρικής βλάβης (π.χ. λευκωματουρία) ή μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (δηλαδή, ρυθμός σπειραματικής διήθησης [GFR]) <60 ml/min ανά 1,73 m²) για 3 μήνες ή περισσότερο,

ανεξάρτητα από την κλινική διάγνωση. Λόγω του κεντρικού ρόλου της GFR στην παθοφυσιολογία των επιπλοκών, η νόσος ταξινομείται σε πέντε στάδια, όπως αναφέρθηκε

παραπάνω στην ενότητα της ανατομίας και φυσιολογίας (Στεφανίδης, 2020). Ο όρος χρόνια νεφρική νόσος αντικατέστησε τον παλαιότερο όρο χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η διάγνωση της χρόνιας νεφρικής νόσου πραγματοποιείται σύμφωνα με τα κριτήρια κατά K/DOQI, όταν υφίσταται μείωση του GFR ($<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ή και σημεία μιας δομικής ή λειτουργικής νεφρικής βλάβης (παθολογικά ευρήματα στα ούρα, στις απεικονιστικές εξετάσεις ή στην ιστολογική εικόνα), τα οποία μένουν για τρεις τουλάχιστον μήνες. Το εργαστηριακό εύρημα που θεωρείται κυρίως το σημείο νεφρικής βλάβης είναι λευκωματουρία (Στεφανίδης, 2020).

Υπάρχει σημαντικός αριθμός παραγόντων που σχετίζονται με τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Σύμφωνα με έρευνες της διεθνούς βιβλιογραφίας, η αφροαμερικανική καταγωγή, η μεγαλύτερη ηλικία, το χαμηλό βάρος γέννησης και το οικογενειακό ιστορικό νεφρικής νόσου θεωρούνται ισχυροί παράγοντες κινδύνου για χρόνια νεφρική νόσο. Επιπλέον, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε νεφρική νόσο. Ένας μη ελεγχόμενος διαβητικός ή/και υπέρτασικός ασθενής μπορεί εύκολα και γρήγορα να εξελιχθεί σε ασθενή με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Η έκθεση σε βαρέα μέταλλα, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα και η χρήση αναλγητικών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων αποτελούν επίσης κινδύνους. Η εμπειρία οξείας νεφρικής βλάβης, το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, η υπερλιπιδαιμία, το μεταβολικό σύνδρομο, ο ιός της ηπατίτιδας C, η λοίμωξη από τον ιό HIV και η κακοήθεια αποτελούν περαιτέρω παράγοντες κινδύνου. Ο προσδιορισμός των επιπέδων κρεατινίνης ορού και η ανάλυση ούρων σε ασθενείς με κίνδυνο χρόνιας νεφρικής νόσου συνήθως αρκούν για τον αρχικό έλεγχο (Kazancıoğlu, 2013). Σε άλλη μελέτη αναδείχθηκαν ως παράγοντες κινδύνου η υπέρταση, ο με σακχαρώδη διαβήτη, η καρδιαγγειακή νόσος καθώς και το οικογενειακό ιστορικό χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (McClellan, 2005).

Σε άλλη μελέτη αναδείχθηκαν πολλοί και σημαντικοί κοινωνικό-οικονομικοί και παθολογικοί παράγοντες για την ανάπτυξη ή εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν την μεγαλύτερη ηλικία, τη φυλή και την εθνικότητα, το φύλο, το χαμηλότερο βάρος γέννησης, την χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση, το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ, το οικογενειακό ιστορικό, ο μόλυβδος και άλλα βαρέα μέταλλα. Επίσης, στο πλαίσιο της ίδιας πάντα μελέτης αναγνωρίστηκαν ως επιβαρυντικοί παράγοντες η κατάχρηση αναλγητικών, η χρήση παράνομων ναρκωτικών, τα διαιτητικά φυτοοιστρογόνα, η χαμηλή αιμοσφαιρίνη, το σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη, η υπερλιπιδαιμία, η πρωτεϊνουρία, η πρόσβαση σε επαρκή υγειονομική περίθαλψη, η υψηλή αρτηριακή πίεση ο

ανεπαρκώς ελεγχόμενος διαβήτης, η χρήση αναστολέων ACE, η πρόσβαση σε υγειονομική περίθαλψη και η φτώχεια (McClellan and Flanders, 2003).

2.3 Θεραπείες Νεφρικής Υποκατάστασης

Η εμφάνιση συμπτωμάτων ουραιμίας, σοβαρής υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας με υγρά, υπερκαλιαιμία, ή μεταβολική οξέωση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια αποτελούν παράγοντες που θα οδηγήσουν τον ασθενή να λάβει θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Ως κάθαρση αποκαλείται η διάχυση των διαλυμένων ουσιών μέσω μίας ημί-διαπερατής μεμβράνης, από μία περιοχή υψηλής συγκέντρωσης σε μία άλλη με χαμηλότερη συγκέντρωση. Χρησιμοποιείται στη νεφρική ανεπάρκεια για την απομάκρυνση της περίσσειας νερού και μεταβολικών προϊόντων (Lemone, Burke and Bauldoff, 2014). Έχουμε δύο μεθόδους νεφρικής υποκατάστασης: την αιμοκάθαρση και την περιτοναϊκή κάθαρση.

2.3.1 Αιμοκάθαρση

Κατά την θεραπεία της αιμοκάθαρσης το αίμα του ασθενούς έρχεται σε επαφή με ένα υδατικό διάλυμα, από το οποίο χωρίζεται με ημί-διαπερατή μεμβράνη. Η θεραπεία πραγματοποιείται 3 φορές την εβδομάδα για 4 ώρες συνήθως. Σε περιπτώσεις που υπάρχει υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία η θεραπεία μπορεί να πραγματοποιείται 2 φορές την εβδομάδα ή 3 φορές την εβδομάδα για 3 ώρες. Η αιμοκάθαρση χρησιμοποιεί τις αρχές της διάχυσης και της υπερδιήθησης προκειμένου να απομακρυνθούν από τον οργανισμό του ασθενούς ηλεκτρολύτες, άχρηστα προϊόντα και περίσσεια νερού από τον οργανισμό. Για τη μεταφορά του αίματος στο μηχάνημα αιμοκάθαρσης και την επιστροφή του χρησιμοποιείται αγγειακή προσπέλαση (φίστουλα, μόσχευμα) ή κεντρική φλεβική γραμμή (Lemone, Burke and Bauldoff, 2014).

2.3.2 Ιστορική αναδρομή της τεχνικής της αιμοκάθαρσης

Οι Ρωμαίοι ήταν οι πρώτοι που χρησιμοποίησαν μια μορφή θεραπείας αιμοκάθαρσης δίνοντας ζεστά λουτρά σε ασθενείς για την απομάκρυνση της ουρίας. Η δράση του ζεστού νερού έκανε τον ασθενή να ιδρώνει άφθονα και αυτό, μαζί με τις τοξίνες που διαχέονταν μέσω του δέρματος στο λουτρό νερό, ανακούφιζε προσωρινά τα συμπτώματα. Ωστόσο, οι Ρωμαίοι δεν καταλάβαιναν γιατί η θεραπεία λειτουργούσε. Το αποτέλεσμα ήταν να αφήνει

τον ασθενή κουρασμένο, αλλά, καθώς ήταν η μόνη ελπίδα, η θεραπεία αυτή εξακολουθούσε να χρησιμοποιείται περιστασιακά μέχρι τη δεκαετία του 1950.

Ο όρος «αιμοκάθαρση» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1854 από τον Thomas Graham, Σκωτσέζο χημικό. Χρησιμοποίησε την αιμοκάθαρση για να περιγράψει τη μεταφορά διαλυμένων ουσιών μέσω μιας κύστης βοδιού, και αυτό αποτέλεσε το έναυσμα για άλλους ερευνητές που εργάζονταν σε παρόμοιο πεδίο να επικεντρωθούν στη μεμβράνη. Οι μεμβράνες κατασκευάζονταν από διάφορες ουσίες, όπως περγαμηνή και κολλόδιο. Το κολλόδιο είναι ένα υγρό που στεγνώνει και σχηματίζει ένα πορώδες φιλμ και επιτρέπει τη διέλευση ουσιών μικρού μοριακού βάρους, ενώ παράλληλα είναι αδιαπέραστο σε ουσίες με μοριακό βάρος μεγαλύτερο από 5kDa.

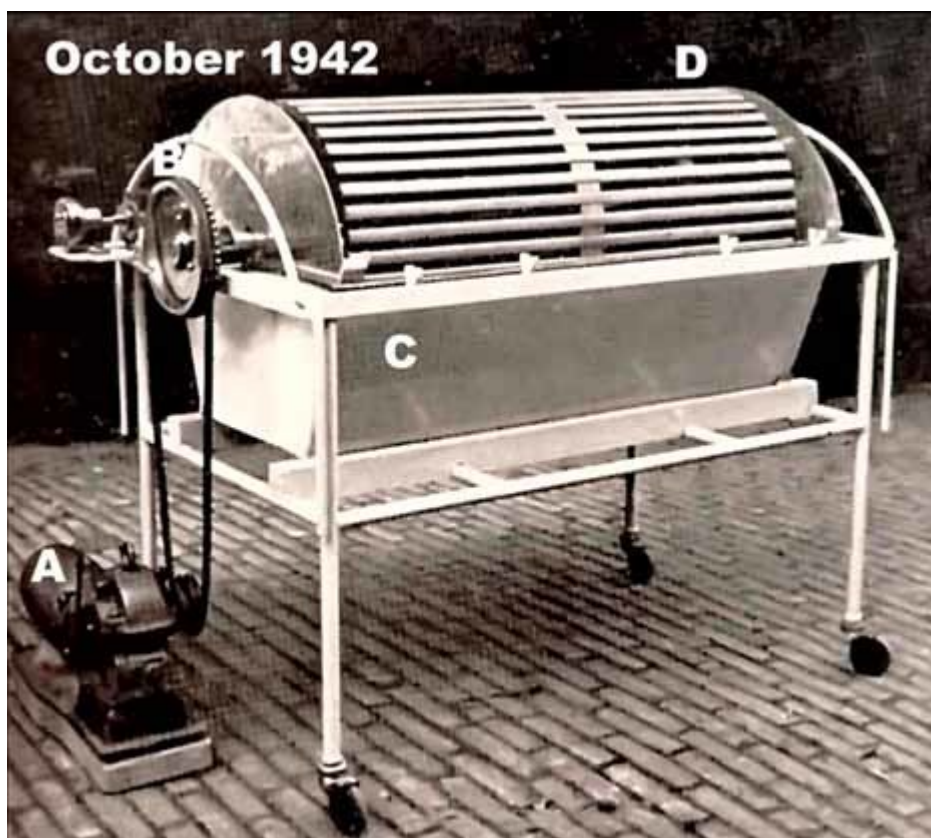
Το 1889, ο B.W. Richardson αναφέρθηκε στη χρήση μεμβρανών κολλοδίου στην αιμοκάθαρση του αίματος. Με τη μέθοδο αυτή, λοιπόν, έγινε αιμοκάθαρση ζώντων ζώων σε πειραματικές συνθήκες, αλλά ο περιοριστικός παράγοντας που εμποδίζει τη χρήση της θεραπείας στον άνθρωπο εκείνη την εποχή ήταν η έλλειψη κατάλληλων υλικών. Μόλις το 1913 αναφέρθηκε το πρώτο άρθρο σχετικά με την τεχνική της αιμοκάθαρσης, που ονομάστηκε «τεχνητός νεφρός». Η πειραματική αιμοκάθαρση πραγματοποιήθηκε σε ζώα χρησιμοποιώντας διάφορα στη σύνθεση τους υγρά της αιμοκάθαρσης. Ουσίες μπορούσαν να προστεθούν στο διάλυμα για να αποφευχθεί η καθαρή απομάκρυνσή τους. Ο κύριος στόχος της πειραμάτων ήταν η απομάκρυνση των σαλικυλικών. Η απομάκρυνση του υγρού και των τοξινών που συσσωρεύονται λόγω νεφροπάθειας δεν εξετάστηκε, εκείνη τη στιγμή.

Το 1914, οι Hess και McGuigan πειραματίζονταν με την αιμοκάθαρση σε ένα εργαστήριο φαρμακολογίας στο Σικάγο. Ως αποτέλεσμα ήταν σε θέση να μεταφέρουν σάκχαρα από τους ιστούς στο αίμα και από το αίμα μέσω μιας μεμβράνης κολλοδίου. Ο σχεδιασμός του διαλύτη ελαχιστοποιούσε το μήκος των σωληνώσεων από τον ασθενή και η υψηλή ροή του αίματος επιτυγχάνονταν με τη σύνδεση με την καρωτιδική αρτηρία σε μια προσπάθεια να ελαχιστοποιηθεί η ανάγκη χρήσης αντιπηκτικού. Ένας μονός κολποδιαστολέας σχήματος U εισήχθη σε γυάλινο κύλινδρο με πώμα από καουτσούκ στο ένα άκρο. Η ροή του αίματος τόσο προς το φίλτρο όσο και από το φίλτρο βρισκόταν στο ένα άκρο, με μια θύρα για τη ρύθμιση της πίεσης στο εσωτερικό του σωλήνα. Αυτά τα πειράματα εξακολουθούσαν να διεξάγονται μόνο σε ζώα. Το μόνο διαθέσιμο αντιπηκτικό είχε τη μορφή εκχυλίσματος που λαμβανόταν από θρυμματισμένα κεφάλια βδέλλας και ονομαζόταν hirudin. Αυτό δεν ήταν καθόλου ικανοποιητικό, παρόλο που οι βδέλλες ήταν άφθονες και εύκολα διαθέσιμες.

Στις δεκαετίες του 1920 και 1930 σημειώθηκαν μεγάλες πρόοδοι στη χημεία των συνθετικών πολυμερών, με αποτέλεσμα τη διαθεσιμότητα της οξικής κυτταρίνης, η οποία μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως μεμβράνη για αιμοκάθαρση. Το 1937 χρησιμοποιήθηκε η πρώτη συνθετική μεμβράνη από τον Αμερικανό επιστήμονα William Thalhimer. Το υλικό, το σελοφάν - μια μορφή οξικής κυτταρίνης, η οποία χρησιμοποιούνταν ευρέως στη βιομηχανία αλλαντικών, είχε δυνατότητες που δεν αναγνωρίζονταν για μερικά χρόνια. Στα μέσα της δεκαετίας του 1930 ήρθε ο καθαρισμός της ηπαρίνης, η οποία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως αντιπηκτικό. Μαζί, αυτές οι δύο εξελίξεις έδωσαν το έναυσμα για το επόμενο στάδιο ανάπτυξης, το οποίο έλαβε χώρα το 1943 στην κατεχόμενη Ολλανδία.

Ο Willem Kolff, γιατρός που εργαζόταν στο Groningen της κατεχόμενης από τους Ναζί Ολλανδίας, είχε την προσοχή του στο έργο ενός συναδέλφου του, ο οποίος συμπύκνωνε πλάσμα χρησιμοποιώντας οξική κυτταρίνη ως μεμβράνη και βυθίζοντάς την σε ένα ασθενές διάλυμα ζάχαρης. Ο Kolff παρατήρησε ότι οι τοξίνες στο αίμα μεταβάλλονταν με τη μέθοδο αυτή. Κατασκεύασε έναν περιστρεφόμενο διαλύτη με τύμπανο, ο οποίος παρείχε επαρκή επιφάνεια για την πρώτη του απόπειρα ανθρώπινης αιμοκάθαρσης. Το μηχάνημά του αποτελούνταν από 30 μέτρα σωλήνα σελοφάν που ήταν τυλιγμένος γύρω από έναν μεγάλο κύλινδρο. Ο κύλινδρος τοποθετήθηκε σε μια δεξαμενή που περιείχε ένα ασθενές διάλυμα αλάτων - το διαλυτικό διάλυμα. Το αίμα του ασθενούς περνούσε μέσα από τον κυψελοειδή σωλήνα, με τα τοιχώματα να λειτουργούν ως ημί-διαπερατή μεμβράνη. Η ροή του αίματος επιτυγχανόταν με την προσθήκη ενός κυκλώματος που περιείχε μια μπουρέτα (είδος σωλήνα), η οποία, όταν γέμιζε με αίμα, μπορούσε να ανυψωθεί αρκετά ψηλά ώστε να επιτρέπει τη ροή του αίματος στον διαλύτη. Στη συνέχεια, η μπουρέτα κατέβαινε, επιτρέποντας την αποστράγγιση του αίματος, και ανυψωνόταν ξανά για να επιτρέψει την επιστροφή του αίματος στον ασθενή. Τα πηχάκια στην κατασκευή του κυλίνδρου ήταν από ξύλο λόγω της εκ των υστέρων, αυτό ήταν ευτύχημα, διότι η τοξικότητα του αλουμινίου έχει πλέον εκτιμηθεί. Έξι ώρες απαιτούνταν για τη θεραπεία, και είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι, με αυτή τη μέθοδο, η αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης που μπορούσε να επιτευχθεί ήταν παρόμοια με εκείνη που είναι δυνατή με τους σημερινούς διαλύτες: μπορούσε να επιτευχθεί κάθαρση ουρίας 170ml min^{-1} . Το υγρό μπορούσε να απομακρυνθεί μόνο με την αύξηση της οσμωτικής πίεσης του διαλύματος υγρού με την προσθήκη ζάχαρης, καθώς η αύξηση της πίεσης στη μεμβράνη θα μπορούσε να οδηγήσει σε ρήξη. Η όλη διαδικασία ήταν πολύ χρονοβόρα και εντάσεως εργασίας, καθώς η διαδικασία απαιτούσε προσοχή ανά πάσα στιγμή για να σηκώνεται και να κατεβαίνει η μπουρέτα και να

παρατηρείται η μεμβράνη για πιθανή ρήξη, η οποία ωστόσο συνέβαινε συχνά. Η επισκευή της μεμβράνης γινόταν με την εισαγωγή ενός γυάλινου σωλήνα στο σημείο της ρήξης. Η πρώτη κλινική εμπειρία του Kolff αποκτήθηκε με μια γυναίκα 29 ετών με χρόνια νεφρίτιδα. Η ουρία του αίματος διατηρήθηκε σταθερή για 26 ημέρες, αλλά μετά από 12 συνεδρίες αιμοκάθαρσης, η ουρία του αίματος άρχισε να αυξάνεται και στη συνέχεια πέθανε. Μετά τον πόλεμο, το 1945, η τεχνική του Kolff χρησιμοποιήθηκε ευρέως, ιδίως στη Σουηδία και τις Ηνωμένες Πολιτείες. Η θεραπεία ήταν αρχικά για οξεία νεφρική βλάβη, όταν η νεφρική λειτουργία θα μπορούσε να αναμένεται ότι θα επανέλθει στο φυσιολογικό μετά από μια σύντομη περίοδο θεραπείας με αιμοκάθαρση. Χρησιμοποιήθηκε ευρέως στον πόλεμο της Κορέας το 1952 για τη θεραπεία τραυμάτων, προκαλούμενη από τραύμα νεφρική ανεπάρκεια. Η ομάδα, με επικεφαλής τον Paul Teschan, εκπαιδεύτηκε για τη χρήση του περιστρεφόμενου τυμπάνου και έσωσε πολλές ζωές μειώνοντας τα υψηλά επίπεδα καλίου των θυμάτων (Gurland and Chang, 1992; Kantrowitz, 1998; Friedman, 2009).



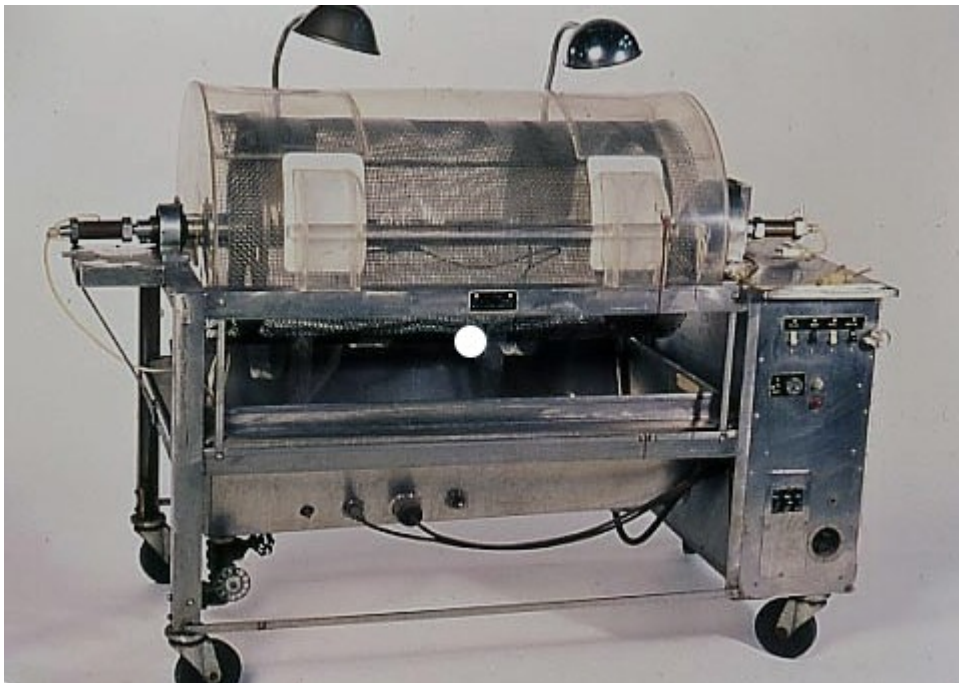
Εικόνα 5. Το μηχάνημα τεχνητού νεφρού που εφηύρε ο Willem Kolff.

Πηγή: Friedman, 2009.

Ορισμένες από τις πρώτες έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σχετικά με την απομάκρυνση υγρών από το αίμα με τη χρήση αρνητικής πίεσης διεξήχθη από τους M.R. Malinow και W. Korzon στο Michael Reese στο Σικάγο το 1946. Η συσκευή που χρησιμοποιήθηκε ήταν η πρώτη έκδοση ενός διαλύτη με πολλαπλές διαδρομές αίματος και ικανότητα αρνητικής πίεσης. Διέθετε παράλληλα τμήματα σωληνώσεων οξικής κυτταρίνης και, με την προσθήκη στρωμάτων σωληνώσεων, η επιφάνεια της συσκευής μπορούσε να αυξηθεί. Η ιδιότητες διάχυσης αυτής της συσκευής δεν εξετάστηκαν, καθώς προοριζόταν μόνο για την απομάκρυνση του νερού από το αίμα. Η συσκευή απαιτούσε χαμηλό όγκο προετοιμασίας και το κύκλωμα περιελάμβανε αντλία αίματος. Στη δεκαετία του 1940, το ενδιαφέρον για την αιμοκάθαρση ως θεραπεία για τη νεφρική ανεπάρκεια είχε εξαπλωθεί σε όλη την Ευρώπη και στον Καναδά, καθώς η ανάγκη είχε αρχίσει να αναγνωρίζεται ευρέως από το ιατρικό σώμα. Αφού απέκτησαν τα σχέδια του διαλύτη Kolff, ο Russell Palmer και ένας συνάδελφός του από το Βανκούβερ του Καναδά κατασκεύασαν ένα αντίγραφο και έκαναν την πρώτη αιμοκάθαρση σε ασθενείς τον Σεπτέμβριο του 1947. Ο Kolff προσκλήθηκε να μεταφέρει τον τεχνητό νεφρό του στη Νέα Υόρκη, όπου εκπαίδευσε τους γιατρούς στη λειτουργία της σωτήριας συσκευής. Υπήρξε αντίσταση από προσωπικό του νοσοκομείου Mount Sina, το οποίο επέτρεψε τη θεραπεία μόνο να χορηγηθεί στη χειρουργική σουίτα μετά την ολοκλήρωση του κανονικού χειρουργικού προγράμματος της ημέρας. Ο πρώτος ασθενής που είχε προγραμματιστεί για θεραπεία ήταν θύμα δηλητηρίασης από χλωριούχο υδράργυρο, αλλά η θεραπεία ακυρώθηκε όταν σημειώθηκε αυθόρμητη διούρηση. Η πρώτη επιτυχής αιμοκάθαρση στο νοσοκομείο Mount Sinai έγινε τον Ιανουάριο του 1948, σε έναν γυναίκα που εισήχθη στο νοσοκομείο έχοντας εισάγει δισκία υδραργύρου στον κόλπο της για να προκαλέσει έκτρωση. Οκτώ ώρες μετά την πρώτη αιμοκάθαρση με τη χρήση του μηχανήματος του Kolff, η ασθενής άρχισε να ουρεί. Η θεραπεία ήταν επιτυχής. Τα θύματα υπερβολικής δόσης ναρκωτικών αντιμετωπίζονταν στη συνέχεια τακτικά με τη χρήση του περιστρεφόμενου τυμπάνου αιμοκάθαρσης μέχρι το 1950.

Για να επεκταθεί η χρήση, το περιστρεφόμενο τύμπανο θα έπρεπε να τροποποιηθεί ώστε να γίνει ευκολότερο στη χρήση. Ο Kolff ζήτησε τη βοήθεια του Dr. Carl Walter, ο οποίος εργαζόταν στο Peter Brent Brigham Hospital. Μαζί με τον Edward Olson, έναν συνεργάτη μηχανικό της Fenwal, ξεκίνησαν να σχεδιάζουν και να κατασκευάζουν μια νέα έκδοση της συσκευής Kolff. Χρησιμοποιήθηκε ανοξείδωτος χάλυβας για το τύμπανο και οι βελτιώσεις περιλάμβαναν έναν εύκαμπτο σωλήνα για την πλήρωση της λεκάνης με τα 100 λίτρα διαλυτικού υγρού, το οποίο θερμαινόταν, και μια κουκούλα για την κάλυψη του τυμπάνου.

Αυτές οι βελτιώσεις άνοιξαν το δρόμο για την ευρύτερη αποδοχή της χρήσης της θεραπείας με αιμοκάθαρση. Όταν χρησιμοποιήθηκε ο νεφρός Kolff-Brigham, η δόση ηπαρίνης κυμαινόταν από 6.000 έως 9.000 μονάδες, και εγγεόταν πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η ροή του αίματος στον αιμοδιαλύτη περιοριζόταν σε 200ml για να αποφευχθεί η υπόταση. Για την υποβοήθηση της ροής του αίματος τοποθετήθηκε αντλία στον φλεβικό κύκλωμα και όχι στην αρτηριακή πλευρά, για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα πίεσης συσσώρευσης πίεσης στη μεμβράνη, η οποία θα προκαλούσε ρήξη. Αυτή η έκδοση του μηχανήματος αιμοκάθαρσης Kolff-Brigham χρησιμοποιήθηκε το 1948, και σε όλα, πάνω από 40 μηχανήματα κατασκευάστηκαν και εξήχθησαν σε όλο τον κόσμο.



Εικόνα 6. Το μηχανήμα τεχνητού νεφρού Kolff-Brigham.

Πηγή: National Museum of American History

Τον Οκτώβριο του 1956, το σύστημα Kolff έγινε εμπορικά διαθέσιμο, οπότε η μη διαθεσιμότητα του εξοπλισμού δεν μπορούσε πλέον να χρησιμοποιηθεί ως δικαιολογία για τη μη θεραπεία των ασθενών. Τα κέντρα αγόραζαν το πλήρες σύστημα χορήγησης για περίπου 1.200 δολάρια και τα αναλώσιμα που ήταν απαραίτητα για τη θεραπεία κόστιζαν περίπου 60 δολάρια. Το σύστημα ήταν εξακολουθούσε να χρησιμοποιείται κυρίως για την αναστρέψιμη

οξεία νεφρική ανεπάρκεια, την υπερδοσολογία φαρμάκων και τη δηλητηρίαση (Gottschalk and Fellner, 1997; Blagg, 2007; Jacobs, 2009b, 2009a; Thomas, 2019).

Τα σύγχρονα μηχανήματα αιμοκάθαρσης είναι εξαιρετικά τεχνολογικά εξελιγμένα, παρέχουν θεραπεία κάθαρσης με ασφάλεια και υψηλή ποιότητα, δίνοντας τη δυνατότητα στους επαγγελματίες υγείας να παρακολουθούν όλες τις παραμέτρους της αιμοκάθαρσης. Στην εικόνα 7 παρουσιάζεται ένα σύγχρονο μηχάνημα αιμοκάθαρσης.



Εικόνα 7. Σύγχρονο μηχάνημα τεχνητού νεφρού.

Πηγή: Διαδίκτυο, Εταιρεία Nipro.

2.3.3 Περιτοναϊκή κάθαρση

Οι τεχνικές καινοτομίες στην περιτοναϊκή κάθαρση (ΠΚ), που χρησιμοποιείται πλέον ευρέως για τη μακροχρόνια θεραπεία της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, έχουν μειώσει σημαντικά τις επιπλοκές που σχετίζονται με τη θεραπεία, επιτρέποντας ασθενείς να διατηρούνται σε ΠΚ για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα. Το ποσοστό επιβίωσης για ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με ΠΚ είναι πλέον ισοδύναμο με εκείνο της αιμοκάθαρσης σε μονάδα

αιμοκάθαρσης. Παράλληλα, η βελτιωμένη κατανόηση της μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται στη μεταφορά διαλυμένων ουσιών και νερού διαμέσου του περιτοναίου και της παθοβιολογίας των δομικών και λειτουργικών αλλαγών στο περιτόναιο σε μακροχρόνια ΠΚ, έχει παράσχει νέους στόχους για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας και για την παρέμβαση. Όπως και στην αιμοκάθαρση, σχεδόν οι μισοί από όλους τους θανάτους κατά την ΠΚ οφείλονται σε καρδιαγγειακά αίτια. Ειδικότερα, έχει σημειωθεί τεράστια πρόοδος στην ανάπτυξη παρεμβάσεων που μειώνουν σημαντικά τον κίνδυνο περιτονίτιδας που σχετίζεται με την ΠΚ.

Στην περιτοναϊκή κάθαρση η περιτοναϊκή μεμβράνη με τη μεγάλη αγγείωση που έχει, λειτουργεί ως επιφάνεια διήθησης. Ειδικότερα, στην περιτοναϊκή κάθαρση υπάρχει ανταλλαγή διαλυμένων ουσιών και υγρών μεταξύ του περιτοναϊκού τριχοειδικού αίματος και του διαλύματος κάθαρσης στην περιτοναϊκή κοιλότητα μέσω της περιτοναϊκής μεμβράνης, η οποία αποτελείται από ένα αγγειακό τοίχωμα, και του μεσοθήλιου. Η κίνηση των διαλυμένων ουσιών ακολουθεί τους φυσικούς νόμους της διάχυσης και της μεταφοράς με συναγωγή, και οι μετακινήσεις των υγρών σχετίζονται με την ώσμωση που δημιουργείται με την προσθήκη κατάλληλων ωσμωτικών παραγόντων στα διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης. Τα κρίσιμα συστατικά του συστήματος περιτοναϊκής κάθαρσης είναι η περιτοναϊκή ροή αίματος, η εξαιρετική αγγειακή μεμβράνη, και ο ρυθμός ροής και ο όγκος των διαλυμάτων της περιτοναϊκής κάθαρσης. Δεδομένου ότι ούτε η περιτοναϊκή ροή αίματος ούτε η αγγείωση της μεμβράνης δεν μπορούν να χειραγωγηθούν, ο μόνος παράγοντας που μπορεί να ρυθμιστεί για την επίτευξη μέγιστης διάλυσης είναι ο ρυθμός ροής των διαλυμάτων αιμοκάθαρσης (Gokal and Mallick, 1999; Mehrotra *et al.*, 2016).

Η τεχνική της ΠΚ έχει κάποια πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση (Gokal and Mallick, 1999).

Τα Πλεονεκτήματα περιλαμβάνουν:

- ❖ Θεραπεία κατ' οίκον αιμοκάθαρσης χωρίς πολύπλοκο μηχάνημα
- ❖ Εύκολη διδασκαλία και τοποθέτηση στην κατ' οίκον θεραπεία
- ❖ Ευκολότερη για ταξίδια, πιο ελεύθερη διατροφή και χορήγηση υγρών
- ❖ Φθηνότερη από την αιμοκάθαρση

- ❖ Πιο κατάλληλη για παιδιά, ηλικιωμένους και ασθενείς με διαβήτη ή καρδιαγγειακή αστάθεια
- ❖ Συνεχής απομάκρυνση υγρών και διαλυμένων ουσιών
- ❖ Μεγαλύτερη διατήρηση της υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας

Τα **Μειονεκτήματα** περιλαμβάνουν:

- ❖ Λοιμώξεις, μεταβολικές και μηχανικές επιπλοκές
- ❖ Κίνδυνος ανεπαρκούς αιμοκάθαρσης/περιορισμένες δυνατότητες αύξησης επάρκειας
- ❖ Υποσιτισμός
- ❖ Μακροπρόθεσμη βιωσιμότητα
- ❖ Ψυχολογικά προβλήματα που σχετίζονται με τον μόνιμο καθετήρα
- ❖ Κόπωση από τη συνεχή χρήση, ιδίως στους ηλικιωμένους

Αναμφισβήτητα, η λειτουργία των νεφρών είναι ζωτικής σημασίας για την διατήρηση της υγείας και της ζωής. Συχνά όμως σοβαρά προβλήματα υγείας και χρόνιες νόσοι επηρεάζουν την λειτουργικότητα των νεφρών και δύνανται να οδηγήσουν σε σταδιακή μείωση της λειτουργικότητας, η οποία όταν φτάσει σε σημαντικό βαθμό θέτει σε κίνδυνο την υγεία και τη ζωή των ασθενών. Στην περίπτωση που ο ασθενής φτάσει σε τελικό στάδιο νεφρικής νόσου, τότε εκτός από την μεταμόσχευση, οι δύο επιλογές θεραπείας υποκατάστασης είναι η ΠΚ και η αιμοκάθαρση, οι οποίες μπορεί να συνοδεύουν τον ασθενή έως και το τέλος της ζωής του. Η σημαντική εξέλιξη της επιστήμης και της τεχνολογίας έχει βελτιώσει τόσο τις δύο τεχνικές όσο και τα υλικά και τα μηχανήματα που απαιτούνται, βοηθώντας στη βελτίωση της ποιότητας της κάθαρσης, στη βελτίωση της ποιότητας ζωής και της επιβίωσης των ασθενών.

Κεφάλαιο 3. Εμβολιασμός

Οι ασθενείς τόσο σε χρόνια αιμοκάθαρση όσο και σε περιτοναϊκή κάθαρση είναι ευάλωτοι σε λοιμώξεις, οι οποίες αυξάνουν την πιθανότητα νοσηρότητας, εισαγωγής σε νοσοκομείο ή θνητότητας. Για την προστασία των ασθενών αυτών συστήνεται από διεθνείς οργανισμούς ο εμβολιασμός τους για την πρόληψη εμφάνισης λοιμώξεων και την μείωση του κινδύνου λοίμωξης.

Οι ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση έχουν μερικά σημαντικά πλεονεκτήματα σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση σε νοσοκομείο ή ανεξάρτητη μονάδα αιμοκάθαρσης. Τα πλεονεκτήματα αφορούν την προστασία από τις λοιμώξεις. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που προσέρχονται σε νοσοκομείο ή ανεξάρτητη μονάδα έχουν πιθανότητα μόλυνσης από νοσοκομειακή λοίμωξη, καθώς έρχονται σε επαφή σε άλλους ασθενείς και το προσωπικό των μονάδων, καθώς επίσης και σε επαφή με μικροοργανισμούς που πιθανώς έχουν αποικίσει τις επιφάνειες των νοσοκομειακών και άλλων δομών. Επίσης, άλλο πλεονέκτημα της περιτοναϊκής κάθαρσης αφορά την αποδέσμευση του ασθενούς από το μηχάνημα αιμοκάθαρσης και άρα την εξάλειψη της πιθανότητας μετάδοσης μέσω του αίματος κάποιου λοιμώδους νοσήματος. Μολονότι, η πιθανότητα μετάδοσης είναι ελαχιστότατη, λόγω των σύγχρονων μηχανημάτων, των φίλτρων αιμοκάθαρσης, του καθαρισμού του νερού και της απολύμανσης του μηχανήματος μεταξύ των συνεδριών των ασθενών, ωστόσο, μία πολύ μικρή πιθανότητα πάντα υπάρχει, και η οποία δεν είναι δυνατόν να οφείλεται αποκλειστικά σε μετάδοση μέσω του μηχανήματος αλλά και σε μη συμμόρφωση του προσωπικού με τα πρωτόκολλα καθαρισμού και απολύμανσης των μηχανημάτων και των χώρων γύρω από αυτό (καρέκλα/κρεβάτι ασθενούς, τροχήλατο νοσηλείας κα.) (Al-Naseri, Mahdi and Hashim, 2013; Coulliette and Arduino, 2013; Fabrizi and Messa, 2015; Fabrizi *et al.*, 2015; Upadhyay and Jaber, 2016; Luyckx *et al.*, 2017; Swanepoel *et al.*, 2018; Kliger and Silberzweig, 2020).

Παρόλο που η περιτοναϊκή κάθαρση είναι περισσότερο ασφαλής σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση σε μονάδα, εντούτοις υπάρχουν συστάσεις για εμβολιασμό και των ασθενών υπό περιτοναϊκή αιμοκάθαρση.

3.1 Ο Εμβολιασμός ασθενών στην Χρόνια Αιμοκάθαρση και την Περιτοναϊκή Κάθαρση

Για τον εμβολιασμό των ασθενών υπό αιμοκάθαρση εκδίδονται συστάσεις (recommendations) και οδηγίες για το ποια εμβόλια πρέπει να χορηγηθούν.

3.1.1 Ηπατίτιδα Β και Αιμοκάθαρση

Υπολογίζεται ότι υπάρχουν περισσότερα από 350 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως με χρόνια λοίμωξη από ηπατίτιδα Β (Lavanchy, 2004). Περισσότερο από το 75% αυτών των ασθενών ζουν στην περιοχή της Ασίας και του Ειρηνικού, ενώ μεγάλος αριθμός τους κατοικεί επίσης στην Αφρική και στη λεκάνη του Αμαζονίου. Σε περιοχές υψηλής ενδημικότητας, το ποσοστό μόλυνσης κατά τη διάρκεια της ζωής είναι πάνω από 50% και πάνω από το 8% του πληθυσμού είναι χρόνιοι φορείς (Kane, 1995). Η μόλυνση σε αυτές τις περιοχές συνήθως αποκτάται στην παιδική ηλικία, είτε οριζόντια από άλλα παιδιά είτε περιγεννητικά από μητρικούς φορείς. Αντίθετα, η παρεντερική μετάδοση είναι συχνή στην Αυστραλία και λιγότεροι από το 2% του πληθυσμού είναι χρόνιοι φορείς του HBV. Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα είναι ο έκτος συχνότερος καρκίνος παγκοσμίως και οι μισές από όλες τις περιπτώσεις προκαλούνται από τον HBV (Maxwell Parkin *et al.*, 2001). Ο HBV είναι το δεύτερο σημαντικότερο καρκινογόνο μετά τον καπνό του τσιγάρου.

Στις μονάδες αιμοκάθαρσης έχει αναγνωριστεί από τη δεκαετία του 1960 τόσο η μετάδοση του ιού από ασθενή σε ασθενή όσο και από ασθενή σε προσωπικό. Πριν από την έλευση του εμβολιασμού, κάποιου βαθμού επιτυχίας αναφορικά με τον περιορισμό της εξάπλωσης του HBV επιτεύχθηκε με την αιμοκάθαρση των οροθετικών ασθενών σε διαφορετικούς χώρους αιμοκάθαρσης, χωριστά από τους οροαρνητικούς. Αυτό ακολούθησε τη δημοσίευση στο Ηνωμένο Βασίλειο της έκθεσης Rosenheim το 1972 (The National Archives, 1972), η οποία καθόρισε έναν κώδικα πρακτικής για τη μείωση της μετάδοσης της ηπατίτιδας μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση. Το 1977 δημοσιεύθηκαν στις ΗΠΑ οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη μείωση της λοίμωξης από τον HBV στις μονάδες αιμοκάθαρσης (CDC, 2001b). Η επίπτωση των νέων λοιμώξεων από ηπατίτιδα Β σε ασθενείς με αιμοκάθαρση στις ΗΠΑ μειώθηκε στη συνέχεια από 6,2% το 1974 σε 1% έως το 1980 (Dinits-Pensy *et al.*, 2005), όπου παράλληλα με τα μέτρα προστασίας και υγιεινής, είχε ξεκινήσει και η προσπάθεια ανακάλυψης ενός αποτελεσματικού και ασφαλούς εμβολίου (Dinits-Pensy *et al.*, 2005). Οι δοκιμές αυτές άρχισαν στη δεκαετία του 1970 και αυτό άρχισε

να χρησιμοποιείται ευρέως σε κλινικές εφαρμογές από τις αρχές της δεκαετίας του 1980 (Desmyter *et al.*, 1983; Dinits-Pensy *et al.*, 2005). Αυτό μείωσε περαιτέρω τον κίνδυνο λοίμωξης από τον HBV στο πλαίσιο της αιμοκάθαρσης.

Παρόλα αυτά, αν και τα ποσοστά νέων λοιμώξεων είναι πλέον σχετικά χαμηλά και φαίνεται ότι διαχρονικά παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα (Tokars *et al.*, 2002; Sheena *et al.*, 2022a, 2022b; Zhang *et al.*, 2022), η ηπατίτιδα B εξακολουθεί να υπάρχει σε πληθυσμούς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Τα ποσοστά επιπολασμού τείνουν να εξαρτώνται από τα βασικά πληθυσμιακά ποσοστά, δηλαδή μία σχετική αύξηση του αριθμού και των ποσοστών μολύνσεων στον γενικό πληθυσμό, συνδέεται με την αντίστοιχη αύξηση του αριθμού και του ποσοστού των αιμοκαθαιρόμενων που μολύνονται με ηπατίτιδα B. Μια ανάλυση δεδομένων από τη μελέτη Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study έδειξε επιπολασμό της HBV από 0-6,6% σε όλες τις εγκαταστάσεις αιμοκάθαρσης στη Δυτική Ευρώπη, την Ιαπωνία και τις ΗΠΑ (Burdick *et al.*, 2003). Αντίθετα, σε μια μελέτη σε χώρες της Ασίας και του Ειρηνικού διαπιστώθηκε ότι ο επιπολασμός θετικότητας του επιφανειακού αντιγόνου της ηπατίτιδας B (HBsAg) κυμαινόταν μεταξύ 1,3% και 14,6% (Johnson *et al.*, 2009). Αναφορές από μελέτες, σε πολύ μικρότερες όμως ομάδες του πληθυσμού σε άλλες χώρες έδειξαν ποσοστά θετικότητας HBsAg 13,3% στην Τουρκία και 2,4-10% στη Βραζιλία (Carrilho *et al.*, 2004; Ferreira *et al.*, 2006; Yakaryilmaz *et al.*, 2009). Εκτός του ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης, έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς σε αιμοκάθαρση είναι πιθανότερο να γίνουν χρόνιοι φορείς του HBV από ό,τι τα μέλη του γενικού πληθυσμού (Ribot *et al.*, 1979).

3.1.2 Ηπατίτιδα B και Μονάδες Αιμοκάθαρσης

Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο έχουν μειωμένη άμυνα του ξενιστή έναντι των ιογενών λοιμώξεων (Fabrizi and Martin, 2000). Κατά συνέπεια, ο κίνδυνος μόλυνσης είναι αυξημένος στους πληθυσμούς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, ανεξάρτητα από τον τρόπο αιμοκάθαρσης. Πριν από την εισαγωγή της θεραπείας με ερυθροποιητίνη, οι ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου διέτρεχαν επίσης αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης μέσω της μετάγγισης μολυσμένων προϊόντων αίματος, οι οποίες μεταγγίσεις περιορίστηκαν σε σημαντικό βαθμό με την θεραπεία με ερυθροποιητίνη.

Η διαδικασία της αιμοκάθαρσης αποτελεί μια ευκαιρία για επαφή του αίματος με μολυσμένο εξοπλισμό, έγχυσης υγρών που δύνανται να φιλοξενούν ιούς και έκθεση του τραυματισμένου δέρματος ή των βλεννογόνων σε μόλυνση. Ο HBV είναι ιδιαίτερα ανθεκτικός στο

περιβάλλον και μπορεί να επιβιώσει για περισσότερο από μία εβδομάδα στις γύρω επιφάνειες (Bond *et al.*, 1981). Επιπλέον, οι ασθενείς με αιμοκάθαρση είναι πολύ πιθανό να νοσηλευτούν σε νοσοκομείο και να χρειαστούν επεμβατικές διαδικασίες ή χειρουργική επέμβαση, η οποία επίσης αποτελεί μία δυνητική περίπτωση μετάδοσης και μόλυνσης των ασθενών υπό αιμοκάθαρση (Karkar *et al.*, 2006).

Ιστορικά, ομάδες ασθενών στα πρώτα προγράμματα περιτοναϊκής κάθαρσης λάμβαναν τη θεραπεία αιμοκάθαρσης τους με την χρήση διαλειτουργικών περιτοναϊκής κάθαρσης. Επειδή τα απόβλητα της περιτοναϊκής κάθαρσης από HBsAg θετικούς ασθενείς είναι δυνητικά μολυσματικά (Salo *et al.*, 1980), αυτή η τακτική συγκέντρωσης των ασθενών διευκόλυνε τη μετάδοση του HBV. Κατά συνέπεια, οι πρώτοι κίνδυνοι μόλυνσης ήταν παρόμοιοι για την περιτοναϊκή κάθαρση και την κλασσική αιμοκάθαρση (Oreopoulos, 1972). Ωστόσο, με την ανάπτυξη της περιτοναϊκής κάθαρσης ως αποκλειστικά κατ' οίκον θεραπείας, τα ποσοστά μόλυνσης από τον HBV σε αυτόν τον πληθυσμό μειώθηκαν, έτσι ώστε ο επιπολασμός του HBV σε πληθυσμούς ασθενών υπό περιτοναϊκή κάθαρση να επηρεάζεται πλέον σε μεγάλο βαθμό από τον υποκείμενο πληθυσμιακό επιπολασμό. Σε χώρες με πολύ υψηλή ενδημικότητα του HBV, τόσο τα προγράμματα περιτοναϊκής κάθαρσης όσο και τα προγράμματα αιμοκάθαρσης έχουν παρόμοια ποσοστά οροθετικότητας, αντανάκλωντας τον HBV που αποκτήθηκε πριν από την έναρξη της θεραπείας αιμοκάθαρσης (Hung *et al.*, 1997; Puttinger and Vychytil, 2002; Mittal *et al.*, 2013; Kataruka *et al.*, 2020).

Οι πιο πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές των ΗΠΑ για τον έλεγχο των λοιμώξεων από τον HBV σε μονάδες αιμοκάθαρσης δημοσιεύθηκαν το 2001 και παραμένουν σε ισχύ έως και σήμερα (Korlan *et al.*, 2001). Παράλληλα και άλλες χώρες έχουν επίσης εκδώσει κατευθυντήριες γραμμές (Public Health Laboratory Service (PHLS), 2002; Steele Rodway, 2007; Karkar, 2018). Σε αυτές στηρίζονται καθιερωμένες αρχές ελέγχου των λοιμώξεων, ανάμεσα στις οποίες περιλαμβάνουν τον εμβολιασμό και τον έλεγχο των ασθενών σε αιμοκάθαρση και τον διαχωρισμό των ασθενών που είναι μολυσματικοί. Συνιστάται ο ασφαλής χειρισμός αιχμηρών αντικειμένων, καθώς και η αποφυγή φιαλιδίων πολλαπλών δόσεων για ενδοφλέβια φάρμακα. Άλλες εξελίξεις που συνέβαλαν στη μείωση του κινδύνου λοίμωξης περιλαμβάνουν την ευρεία μετάβαση από επαναχρησιμοποιούμενες μεμβράνες μίας χρήσης και την εισαγωγή της συνθετικής ερυθροποιητίνης με μείωση της μετάγγισης αίματος.

Τα μέλη του προσωπικού της μονάδας αιμοκάθαρσης διατρέχουν κίνδυνο μόλυνσης μέσω της έκθεσης κατά τη διαδικασία της αιμοκάθαρσης. Η μόλυνση από τον HBV θέτει σε κίνδυνο

την υγεία τους και εγκυμονεί κινδύνους περαιτέρω μετάδοσης του HBV από το προσωπικό στους ασθενείς. Ο εμβολιασμός όλου του προσωπικού της μονάδας αιμοκάθαρσης συνιστάται από τις κατευθυντήριες γραμμές και τα ποσοστά ανταπόκρισης να είναι >90% (SA Teles, 1998; Teles *et al.*, 2001). Εκτός από τον εμβολιασμό που αποδεικνύεται θεμελιώδης πρακτική προφύλαξης ασθενών και προσωπικού, άλλα μέτρα που μπορούν να ληφθούν για την πρόληψη της διασταυρούμενης μόλυνσης με τον HBV μεταξύ ασθενών και προσωπικού περιλαμβάνουν την προστασία με φραγμούς, όπως η χρήση γαντιών και ασπίδων προσώπου. Ο καθαρισμός των χεριών και η αλλαγή γαντιών μεταξύ των επαφών αποτρέπει το προσωπικό να μολύνει έναν ασθενή από έναν άλλο. Η ελαχιστοποίηση της εναλλαγής του προσωπικού και η κατανομή αποκλειστικού προσωπικού σε μολυσματικούς ασθενείς είναι σημαντική. Πλήρεις κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τη διαχείριση της επαγγελματικής έκθεσης στον HBV, συμπεριλαμβανομένων των τραυματισμών από βελόνες είναι διαθέσιμες από τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Ασθενειών (CDC, 2001a).

Παρά τις επιτυχίες αυτών των μέτρων, οι εστίες HBV εξακολουθούν να εμφανίζονται κατά διαστήματα σε μονάδες αιμοκάθαρσης. Αυτά δεν υποδηλώνουν ανεπάρκεια των κατευθυντήριων οδηγιών για τον έλεγχο των λοιμώξεων, αλλά μάλλον ελλείψεις στην τήρηση των εν λόγω συστάσεων και μη αυστηρή συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες οδηγίες. Σε μια μελέτη ανασκόπησης 30 νοσοκομειακών εστιών HBV από το 1992, 10 εμφανίστηκαν σε μονάδες αιμοκάθαρσης (Lanini *et al.*, 2009). Οι πιο συνηθισμένες οδοί μετάδοσης αυτών των λοιμώξεων ήταν τα φιαλίδια πολλαπλών χρήσεων για φάρμακα (30,3%) και οι συσκευές δειγματοληψίας τριχοειδούς αίματος που δεν ήταν μιας χρήσης (27,3%). Μια ανάλυση δεδομένων από πέντε επιδημίες HBV στις ΗΠΑ κατά τη διάρκεια του 1994 διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς μολύνθηκαν μέσω αποτυχιών στην απομόνωση, τον ορολογικό έλεγχο και τον εμβολιασμό, καθώς και μέσω της κοινής χρήσης προσωπικού, εξοπλισμού και προμηθειών μεταξύ των ασθενών (Hendricks *et al.*, 1996; Zuckerman, 2002).

3.1.3 Ανάπτυξη Εμβολίου της Ηπατίτιδας Β

Στη δεκαετία του 1970, ο Krugman παρατήρησε ότι το HBsAg ήταν ανοσογόνο και ότι τα αντισώματα κατά του HBs ήταν προστατευτικά έναντι της ηπατίτιδας Β (Krugman, Giles and Hammond, 1971). Στη συνέχεια αναπτύχθηκε ένα εμβόλιο πρώτης γενιάς, το οποίο αποτελείτο από HBsAg που εξήχθη με πλασμαφαίρεση από φορείς του HBV και στη συνέχεια αδρανοποιήθηκε (Buynak *et al.*, 1976). Το εμβόλιο αυτό, που κατασκευάστηκε από

τη φαρμακευτική εταιρεία Merck, εγκρίθηκε από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ το 1981 και έγινε ευρέως διαθέσιμο από τον Ιούλιο του 1982. Περίπου την ίδια εποχή εγκρίθηκε ένα παρόμοιο εμβόλιο, το οποίο παρήχθη από το Institut Pasteur στη Γαλλία.

Οι Szmuness και συνεργάτες (Szmuness *et al.*, 1980) κατέδειξαν την αποτελεσματικότητα του εμβολίου πρώτης γενιάς, προερχόμενου από πλάσμα HBV το 1980 σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (RCT) σε πληθυσμό υψηλού κινδύνου με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η ίδια ομάδα διερεύνησε στη συνέχεια την χρήση του εμβολίου Merck σε 79 ασθενείς σε αιμοκάθαρση στις ΗΠΑ και κατέδειξε ότι το 89% παρήγαγε ανιχνεύσιμα αντι-HBs.

Το εμβόλιο Pasteur εξετάστηκε σε μια επίσης ελεγχόμενη διπλή τυφλή μελέτη ελεγχόμενη με 138 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση. Παρά το χαμηλό ποσοστό ορομετατροπής 60%, το εμβόλιο ήταν προστατευτικό σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Crosnier *et al.*, 1981). Μια άλλη μελέτη παρατήρησης του εμβολίου Merck διαπίστωσε ποσοστά ορομετατροπής 50% στους άνδρες ασθενείς σε αιμοκάθαρση και 66% στις γυναίκες. Αντίθετα, το 100% των επτά ασθενών πριν από την αιμοκάθαρση είχε προστατευτικό αντίσωμα (H *et al.*, 1984). Ομάδα ερευνητών ανέφερε τη μεγαλύτερη ελεγχόμενη διπλή τυφλή μελέτη σε ασθενείς με αιμοκάθαρση το 1984 (n = 1311) (Stevens *et al.*, 1984). Ένα πρόγραμμα τριών δόσεων παρήγαγε ποσοστό ανταπόκρισης 50%. Δύο άλλες πρώιμες μελέτες διαπίστωσαν ποσοστά ορομετατροπής σε ασθενείς με αιμοκάθαρση 60-75% (Grob *et al.*, 1983). Η δεύτερη, μια ολλανδική RCT, αναπαρήγαγε τα ευρήματα της προηγούμενης γαλλικής μελέτης (Crosnier *et al.*, 1981) δείχνοντας ότι το εμβόλιο ήταν προστατευτικό έναντι της λοίμωξης από τον HBV σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Τα σύγχρονα εμβόλια HBV «δεύτερης γενιάς» είναι ανασυνδυασμένα μη μολυσματικά εμβόλια υπομονάδων που περιέχουν HBsAg (Adkins and Wagstaff, 1998). Αυτά παράγονται από τον ζυμομύκητα *Saccharomyces cerevisiae* χρησιμοποιώντας τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Υπάρχουν δύο τέτοια σκευάσματα εμβολίων HBV, το Engerix B και το Recombinax HB. Ένα εμβόλιο τρίτης γενιάς έχει παραχθεί από μια κυτταρική σειρά θηλαστικών. Περιέχει τα αντιγόνα pre-S1 και pre-S2 που υπάρχουν στο φάκελο του ιού. Αυτά τα αντιγόνα είναι πιο ανοσογόνα από το HBsAg που υπάρχει στα εμβόλια δεύτερης γενιάς (Zuckerman *et al.*, 1997).

Όποιο εμβόλιο και αν χρησιμοποιηθεί, υπό την προϋπόθεση ότι τηρούνται οι συστάσεις του κατασκευαστή, η ανοσογονικότητα και η αποτελεσματικότητα θεωρούνται ισοδύναμες (Shepard *et al.*, 2006; Hyun Kim and Ray Kim, 2018; Schillie *et al.*, 2018). Σύμφωνα με τις προηγούμενες παρατηρήσεις του Krugman, οι μελέτες αποτελεσματικότητας έχουν δείξει ότι τουλάχιστον το 90% των ατόμων που αναπτύσσουν επίπεδα αντι-HBs 10 IU/L προστατεύονται από τη λοίμωξη από ηπατίτιδα Β (André, 1990; Luo, Li and Ruan, 2012; Das *et al.*, 2019; Weng *et al.*, 2022). Τα δεδομένα για την ασφάλεια είναι πλήρη. Μεγάλες μελέτες έδειξαν ότι το εμβόλιο είναι ασφαλές και καλά ανεκτό και σε πληθυσμούς ασθενών ανοσοκατεσταλμένων και με συνοσηρότητές (McMahon *et al.*, 1992; Intongkam *et al.*, 2019; Vesikari *et al.*, 2021; Udomkarnjananun *et al.*, 2019; Hou, Lu and Kuo, 2021; Ma *et al.*, 2021).

3.1.4 Εμβολιασμός για την Ηπατίτιδας Β

Η ηπατίτιδα Β είναι μια σοβαρή ηπατική λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) (CDC, 2021). Για τους περισσότερους ανθρώπους, η ηπατίτιδα Β είναι βραχυπρόθεσμη, ονομάζεται επίσης οξεία, και διαρκεί λιγότερο από έξι μήνες. Για άλλους όμως, η λοίμωξη γίνεται χρόνια, δηλαδή διαρκεί περισσότερο από έξι μήνες. Η ύπαρξη χρόνιας ηπατίτιδας Β αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ηπατικής ανεπάρκειας, καρκίνου του ήπατος ή κίρρωσης - μιας κατάστασης που αφήνει μόνιμα σημάδια στο ήπαρ. Οι περισσότεροι ενήλικες με ηπατίτιδα Β αναρρώνουν πλήρως, ακόμη και αν τα συμπτώματά τους είναι σοβαρά. Τα βρέφη και τα παιδιά είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν μακροχρόνια λοίμωξη από ηπατίτιδα Β. Αυτό είναι γνωστό ως χρόνια λοίμωξη (Vladutiu *et al.*, 2000; Finelli *et al.*, 2005; Fabrizi, Messa and Martin, 2008).

Τα συμπτώματα της οξείας ηπατίτιδας Β κυμαίνονται από ήπια έως σοβαρά. Συνήθως εμφανίζονται περίπου 1 έως 4 μήνες μετά τη μόλυνσή σας, αν και μπορεί να εμφανιστούν ήδη δύο εβδομάδες μετά τη μόλυνσή σας. Ορισμένοι άνθρωποι, συνήθως μικρά παιδιά, μπορεί να μην έχουν κανένα σύμπτωμα.

Τα σημεία και συμπτώματα της ηπατίτιδας Β μπορεί να περιλαμβάνουν:

-  Κοιλιακό άλγος
-  Σκούρα ούρα
-  Πυρετός

- 🏠 Πόνο στις αρθρώσεις
- 🏠 Απώλεια της όρεξης
- 🏠 Ναυτία και εμετός
- 🏠 Αδυναμία και κόπωση
- 🏠 Κιτρίνισμα του δέρματος και του λευκού των ματιών, που ονομάζεται επίσης ίκτερος

Ο κίνδυνος για χρόνια λοίμωξη σχετίζεται με την ηλικία μόλυνσης: περίπου το 90% των βρεφών με ηπατίτιδα Β αναπτύσσουν χρόνια λοίμωξη, ενώ μόνο το 2%-6% των ατόμων που προσβάλλονται από ηπατίτιδα Β ως ενήλικες μολύνονται χρόνια. Ο καλύτερος τρόπος πρόληψης της ηπατίτιδας Β είναι ο εμβολιασμός. Ένα εμβόλιο μπορεί να προλάβει την ηπατίτιδα Β, αλλά δεν υπάρχει θεραπεία εάν έχετε την πάθηση

Σε παγκόσμιο επίπεδο, η ιογενής ηπατίτιδα ήταν υπεύθυνη για 1,34 εκατομμύρια θανάτους το 2015, αριθμός τόσο υψηλός όσο και εκείνος της φυματίωσης (1,37 εκατομμύρια) και υψηλότερος από εκείνον της λοίμωξης από τον ιό HIV (1,06 εκατομμύρια) και της ελονοσίας (0,44 εκατομμύρια). Το 96% αυτών των θανάτων οφειλόταν σε επιπλοκές της χρόνιας ηπατίτιδας, με την πλειονότητα (66%) να προκαλείται από τον HBV. Ο παγκόσμιος εκτιμώμενος επιπολασμός της χρόνιας HBV λοίμωξης το 2016 ήταν 3,5% με 257 εκατομμύρια ανθρώπους να ζουν με χρόνια λοίμωξη. Η περιοχή του δυτικού Ειρηνικού του ΠΟΥ (που περιλαμβάνει 37 χώρες) φέρει το υψηλότερο φορτίο νόσου (6,2%), ακολουθούμενη από την περιοχή της Αφρικής (6,1%) (Seto *et al.*, 2018).

Η πρόληψη της νοσοκομειακής μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) αποτελεί σημαντικό επίτευγμα στη διαχείριση της χρόνιας νεφρικής νόσου. Το ποσοστό οροθετικότητας του επιφανειακού αντιγόνου της ηπατίτιδας Β (HBsAg) στον ορό των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση στον ανεπτυγμένο κόσμο είναι επί του παρόντος χαμηλό (0-10%), αλλά συνεχίζουν να εμφανίζονται κρούσματα οξείας λοίμωξης από τον HBV σε αυτό το περιβάλλον. Ο επιπολασμός της λοίμωξης από τον HBV σε μονάδες αιμοκάθαρσης στις αναπτυσσόμενες χώρες φαίνεται υψηλότερος (2-20%) με βάση σχετικά λίγες αναφορές. Αν και τα δεδομένα είναι περιορισμένα, η λοίμωξη από HBV στον πληθυσμό που υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση μειώνει την επιβίωση- το ικό φορτίο HBV σε HBsAg-θετικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση φέρεται να είναι χαμηλό και σταθερό με την πάροδο του χρόνου. Σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, οι ασθενείς με αιμοκάθαρση διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο απόκτησης του HBV. Οι λόγοι περιλαμβάνουν

αυξημένη έκθεση σε προϊόντα αίματος, κοινόχρηστο εξοπλισμό αιμοκάθαρσης, παραβίαση του δέρματος και ανοσοανεπάρκεια. Η αιμοκάθαρση, η οποία απαιτεί πρόσβαση στην κυκλοφορία του αίματος, παρέχει επίσης την ευκαιρία για μετάδοση του HBV μεταξύ των ασθενών και μεταξύ ασθενών και προσωπικού. Ως εκ τούτου, η λοίμωξη από τον HBV παραμένει ένα σημαντικό ζήτημα στη θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (Edey, Barraclough and Johnson, 2010).

Σύμφωνα με το Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Λοιμώξεων των Ηνωμένων Πολιτειών, ο εμβολιασμός κατά της ηπατίτιδας Β συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με χρόνια αιμοκάθαρση. Ο εμβολιασμός συνιστάται για τους ασθενείς με νεφρική νόσο πριν από το τελικό στάδιο, πριν ενταχθούν σε αιμοκάθαρση, και για τους ασθενείς με περιτοναϊκή και κατ' οίκον αιμοκάθαρση επειδή ενδέχεται να χρειαστούν αιμοκάθαρση σε μονάδα αιμοκάθαρσης. Έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς με ουραιμία που εμβολιάστηκαν πριν απαιτήσουν αιμοκάθαρση έχουν υψηλότερα ποσοστά οροπροστασίας και τίτλους αντισωμάτων (CDC, 2012).

Για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση υψηλότερη εμβολιαστική κάλυψη συνιστώνται υψηλότερες δόσεις εμβολίου ή αυξημένος αριθμός δόσεων. Ένα σκεύασμα εμβολίου της ηπατίτιδας Β που έχει σχεδιαστεί για ασθενείς σε αιμοκάθαρση και άλλους ανοσοκατεσταλμένους ενήλικες (ηλικία ≥ 20 έτη) ασθενείς περιέχει αυξημένη δόση και χορηγείται σε πρόγραμμα 3 δόσεων (Recombivax HB, 40 $\mu\text{g/mL}$, Merck & Co., Inc, Whitehouse Station, New Jersey). Το άλλο διαθέσιμο σκεύασμα του εμβολίου κατά της ηπατίτιδας Β χορηγείται σε διπλάσια τυπική δόση σε πρόγραμμα 4 δόσεων για ασθενείς με αιμοκάθαρση και άλλους ανοσοκατεσταλμένους ενήλικες (ηλικίας ≥ 20 ετών) ασθενείς (δύο Engerix-B, 20 μg [δόσεις 1,0 ml] χορηγούμενες σε 1 ή 2 ενέσεις, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Βέλγιο).

Στην εικόνα 8 παρουσιάζονται οι συστάσεις του National Kidney Foundation, όπως αυτές δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό American Journal of Kidney Diseases, αναφορικά με το είδος του εμβολίου, τη δοσολογία και τον προγραμματισμό εμβολιασμού (Krueger, Ison and Ghossein, 2020).

Vaccine	Dose	Schedule
Energix-B ^a	High dose (40 µg)	0, 1, 2, and 6 mo
Heplisav ^b	Standard dose	0 and 1 mo
Recombivax-HB ^a	High dose (40 µg)	0, 1, and 6 mo

Εικόνα 8: Συστάσεις του National Kidney Foundation αναφορικά με τον προγραμματισμό εμβολιασμού για Ηπατίτιδα Β.

Πηγή: American Journal of Kidney Diseases, 2020.

Στην περίπτωση κατά την οποία ένας ενήλικος ασθενής ξεκινήσει τη σειρά εμβολίων με μια τυπική δόση πριν από την έναρξη της αιμοκάθαρσης, και στη συνέχεια μεταβαίνει σε θεραπεία αιμοκάθαρσης πριν από την ολοκλήρωση της σειράς εμβολιασμού, θα πρέπει να ολοκληρώσει τη σειρά εμβολιασμών χρησιμοποιώντας την υψηλότερη δόση που συνιστάται για τους ασθενείς με αιμοκάθαρση.

Σε σύγκριση με τους ανοσολογικά ικανούς ενήλικες, οι ασθενείς με αιμοκάθαρση είναι λιγότερο πιθανό να έχουν προστατευτικά επίπεδα αντισωμάτων μετά τον εμβολιασμό με τις συνήθεις δόσεις του εμβολίου. Προστατευτικά επίπεδα αντισωμάτων αναπτύχθηκαν στο 67%-86% (διάμεσος: 64%) των ενήλικων ασθενών αιμοκάθαρσης που έλαβαν 3-4 δόσεις εμβολίου σε διάφορες δόσεις και χρονοδιαγράμματα. Υψηλότερα ποσοστά οροπροστασίας έχουν εντοπιστεί σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ιδίως σε εκείνους με ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, οι οποίοι εμβολιάστηκαν πριν ξεκινήσουν θεραπεία αιμοκάθαρσης. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη διάρκεια της ανοσολογικής μνήμης μετά τον εμβολιασμό κατά της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς με αιμοκάθαρση.

Αναφορικά με τις ορολογικές δοκιμές, η εξέταση μετά τον εμβολιασμό συνιστάται για τους ασθενείς με αιμοκάθαρση για να προσδιοριστεί η ανταπόκρισή τους στο εμβόλιο. Η εξέταση πρέπει να πραγματοποιείται 1-2 μήνες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης της σειράς εμβολίων με τη χρήση μεθόδου που επιτρέπει τον προσδιορισμό προστατευτικού επιπέδου αντι-HBs (π.χ. >10 mIU/mL). Στα άτομα που διαπιστώθηκε ότι έχουν επίπεδα anti-HBs <10 mIU/mL μετά την αρχική σειρά εμβολίων θα πρέπει να επανεμβολιάζονται με μια δεύτερη σειρά εμβολιασμού κατά της ηπατίτιδας Β. Η χορήγηση τριών ή τεσσάρων δόσεων σε κατάλληλο χρονοδιάγραμμα ακολουθούμενη από εξέταση anti-HBs 1-2 μήνες μετά την τρίτη δόση είναι συνήθως πιο πρακτική από τον ορολογικό έλεγχο μετά από μία ή περισσότερες

δόσεις εμβολίου (CDC, 2012). Σε μία σημαντική μετά-ανάλυση μελετών βρέθηκε ότι ασθενείς σε αιμοκάθαρση, η έλλειψη ανοσολογικής απάντησης στο εμβόλιο HBV σχετίζεται με τη μεγαλύτερη ηλικία, τον διαβήτη, το σακχαρώδη διαβήτη, το μικρότερο χρόνο αιμοκάθαρσης, την χαμηλότερη διατροφική κατάσταση, την χαμηλότερη αιμοσφαιρίνη, το χαμηλότερο επίπεδο PTH και την χαμηλότερη επάρκεια αιμοκάθαρσης. Η αντιμετώπιση ορισμένων από αυτούς τους τροποποιήσιμους παράγοντες θα μπορούσε να βελτιώσει την ανοσολογική απόκριση του εμβολίου HBV (Udomkarnjananun *et al.*, 2020)

3.1.5 Εμβολιασμός για τον Πνευμονιόκοκο.

Η πνευμονιοκοκκική νόσος προκαλείται από βακτήρια (*Streptococcus pneumoniae*) που μπορούν να προσβάλουν διάφορα μέρη του σώματος (Blasi *et al.*, 2012; Ludwig *et al.*, 2012; Shea *et al.*, 2014; Australian Government Department of Health and Aged Care, 2022; CDC, 2022e; National Foundation for Infectious Diseases, 2022; WHO, 2022c). Όταν αυτά τα βακτήρια εισβάλλουν στους πνεύμονες, μπορούν να προκαλέσουν πνευμονία και όταν εισβάλλουν στην κυκλοφορία του αίματος, μπορούν να προκαλέσουν σηψαιμία. Αυτές οι σοβαρές καταστάσεις απαιτούν συχνά νοσηλεία στο νοσοκομείο και μπορεί να οδηγήσουν στο θάνατο. Τα βακτήρια μπορούν επίσης να προκαλέσουν πιο ήπιες κοινές καταστάσεις, όπως λοίμωξη του μέσου ωτός (μέση ωτίτιδα) και ιγμορίτιδα.

Ο *Streptococcus pneumoniae* είναι μία από τις σημαντικότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως, καθώς αποτελεί το πρώτο αιτιολογικό παθογόνο της πνευμονίας. Ο *Streptococcus pneumoniae* αποτελεί μέρος της κοινής χλωρίδας της ανώτερης αναπνευστικής οδού και αποικίζει τη ρινοφαρυγγική κόγχη. Ο αποικισμός φαίνεται να αποτελεί σημαντικό χαρακτηριστικό, διότι η πνευμονιοκοκκική νόσος δεν θα εμφανιστεί χωρίς να έχει προηγηθεί ρινοφαρυγγικός αποικισμός. Το κλινικό φάσμα της πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης κυμαίνεται από την οξεία μέση ωτίτιδα και ιγμορίτιδα έως την πνευμονία (Ludwig *et al.*, 2012).

Οποιοσδήποτε μπορεί να νοσήσει από πνευμονιόκοκκο, αλλά ορισμένες ομάδες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο, μεταξύ των οποίων (Shea *et al.*, 2014):

- Παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών
- Ενήλικες άνω των 65 ετών

- Παιδιά και ενήλικες με ορισμένες ιατρικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων χρόνιων καρδιακών παθήσεων, πνευμονοπάθειας, νεφρικής ή ηπατικής νόσου, διαβήτη ή ασθενειών που αποδυναμώνουν το ανοσοποιητικό σύστημα, όπως ο HIV και ορισμένοι καρκίνοι.

Στη φύση, ο *S. pneumoniae* υπάρχει σε τουλάχιστον 92 διαφορετικούς ορότυπους. Οι ορότυποι διαφέρουν σημαντικά ως προς τον επιπολασμό της ρινοφαρυγγικής μεταφοράς, την επιθετικότητα και την επίπτωση της νόσου. Η συντριπτική πλειονότητα του φορτίου της πνευμονιοκοκκικής νόσου σχετίζεται με έναν μάλλον περιορισμένο αριθμό ορότυπων. Οι πιο συχνά εμφανιζόμενοι είναι οι ορότυποι 3 (16,9%), 19 (10,7%) και 14 (7,5%). Οι ορότυποι έχουν διαφορετική παθογένεια. Ο ορότυπος 2 προκαλεί συχνά διηθητική νόσο, οι ορότυποι 3, 4, 6A, 6B, 7, 9N, 9V, 11, 12, 14, 15A, 15F, 16, 18C, 22, 23A, 23B, 31, 33 και 35 συνδέονται με θνησιμότητα (Blasi *et al.*, 2012).

Η πνευμονιοκοκκική νόσος μεταδίδεται από άτομο σε άτομο μέσω του βήχα, του φτερνίσματος και της στενής επαφής. Ορισμένοι άνθρωποι, ιδίως τα παιδιά, μπορούν να μεταφέρουν τα βακτήρια στη μύτη και το λαιμό τους χωρίς να είναι άρρωστοι και μπορούν να μεταδώσουν τα βακτήρια σε άλλους.

Η πνευμονιοκοκκική πνευμονία οδηγεί σε εισαγωγή σε νοσοκομείο κάθε χρόνο περίπου 150.000 άτομα στις ΗΠΑ, σκοτώνει περίπου το 5-7% ή 1 στους 20 από όσους νοσήσουν. Το ποσοστό θανάτου είναι ακόμη υψηλότερο μεταξύ των ενηλίκων ηλικίας 65 ετών και άνω και των ατόμων με ορισμένες ιατρικές παθήσεις ή άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως είναι οι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση.

Λιγότεροι ενήλικες παθαίνουν πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα ή λοίμωξη της κυκλοφορίας του αίματος (βακτηραιμία), αλλά το ποσοστό θνησιμότητας για αυτές τις λοιμώξεις είναι υψηλότερο, καθώς πεθαίνουν περισσότεροι από 3.000 ενήλικες στις ΗΠΑ κάθε χρόνο, ακόμη και με την κατάλληλη θεραπεία. Η πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα σκοτώνει περίπου 1 στους 6 ηλικιωμένους ασθενείς και οι λοιμώξεις της κυκλοφορίας του αίματος σκοτώνουν περίπου 1 στους 8 ενήλικες. Η πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα και η βακτηραιμία μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε δια βίου αναπηρία, συμπεριλαμβανομένης της κώφωσης, της εγκεφαλικής βλάβης και του ακρωτηριασμού των άκρων.

Τα άτομα με πνευμονιοκοκκική νόσο μπορεί να έχουν συνδυασμό υψηλού πυρετού, ρίγη, βήχα, δύσπνοια, πόνο στο στήθος, δύσκαμπτο αυχένα, αποπροσανατολισμό και ευαισθησία

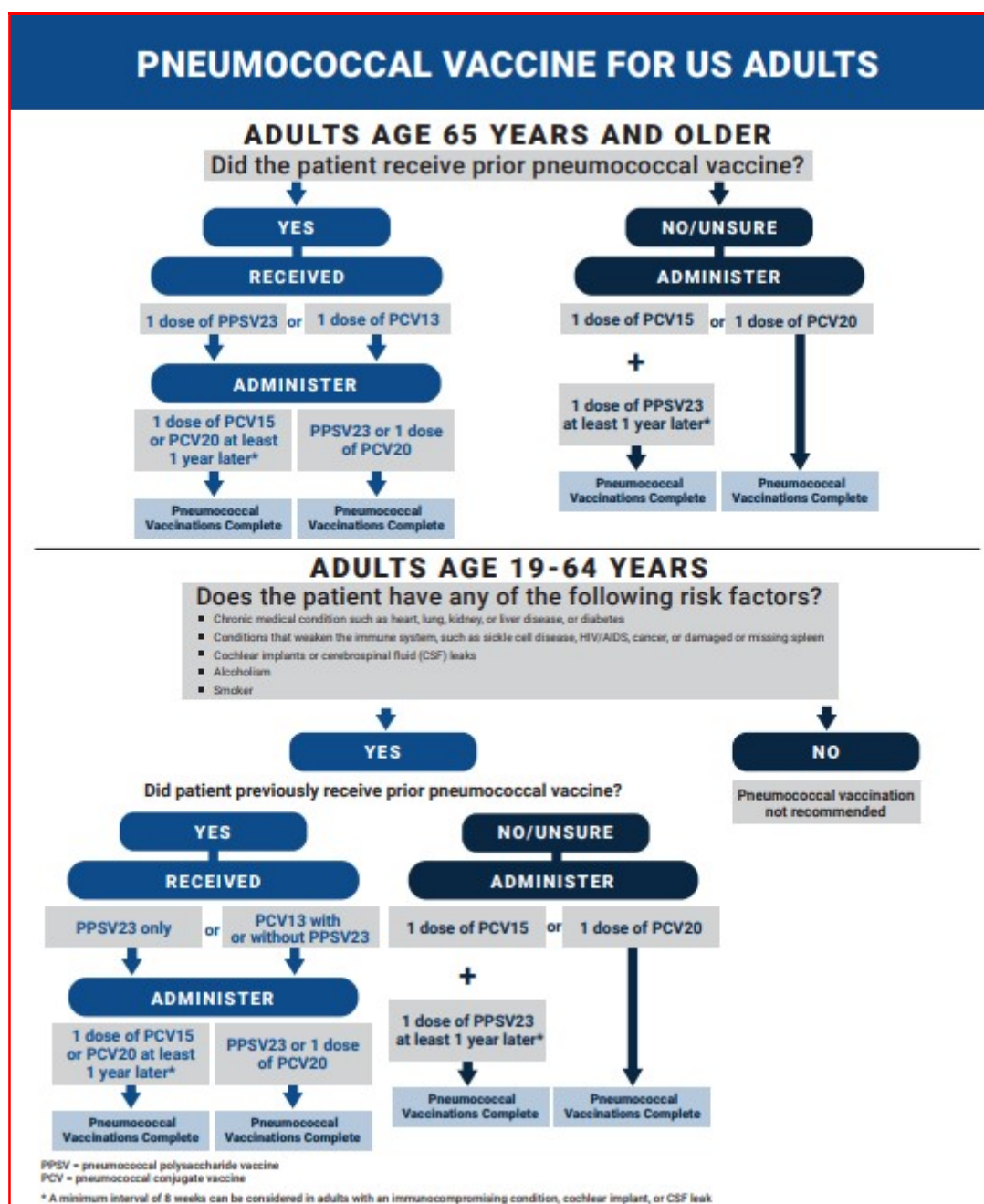
στο φως. Τα συγκεκριμένα συμπτώματα της πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης εξαρτώνται από το μέρος του σώματος που έχει προσβληθεί (πνεύμονες, εγκέφαλος ή νωτιαίος μυελός ή αίμα). Οι άνθρωποι μπορεί συχνά να έχουν ταυτόχρονα περισσότερους από έναν τύπους πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης (Blasi *et al.*, 2012; Australian Government Department of Health and Aged Care, 2022).

Τα αντισώματα έναντι των αντιγόνων του καψικού πολυσακχαρίτη του *S. pneumoniae* παρέχουν ειδική για τον ορότυπο προστασία έναντι των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων. Τα πνευμονιοκοκκικά εμβόλια έχουν σχεδιαστεί για να καλύπτουν τους ορότυπους που σχετίζονται συχνότερα με σοβαρή πνευμονιοκοκκική νόσο. Οι πολυσακχαρίτες του πνευμονιοκοκκού είναι αντιγόνα ανεξάρτητα από τα T-κύτταρα και συνεπώς είναι:

- ελάχιστα ανοσογόνος σε άτομα ηλικίας <2 ετών,
- αποτυγχάνουν να προκαλέσουν ανοσολογική μνήμη.

Δύο κατηγορίες πνευμονιοκοκκικών εμβολίων είναι σήμερα διαθέσιμες, η μία βασίζεται σε πολυσακχαρίτες και η άλλη σε πολυσακχαρίτες συζευγμένους με μια πρωτεΐνη φορέα. Το εμβόλιο πολυσακχαριτών αποτελείται από καθαρισμένους καψακαρικούς πολυσακχαρίτες από τους 23 ορότυπους που προκαλούν περίπου το 90% των διεισδυτικών πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων στις βιομηχανικές χώρες. Οι αντιδράσεις εξαρτώνται από την ηλικία και τον ορότυπο.

Τα συζευγμένα πνευμονιοκοκκικά εμβόλια περιέχουν πολυσακχαρίτες από 7 ορότυπους που καλύπτουν το 65-80% των ορότυπων που σχετίζονται με διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσο μεταξύ μικρών παιδιών στις δυτικές βιομηχανικές χώρες. Οι πολυσακχαρίτες είναι συζευγμένοι με μια πρωτεΐνη-φορέα που τους καθιστά πιο ανοσογόνους και αποτελεσματικούς στην προστασία από τη λοίμωξη, ιδίως σε μικρά παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών. Επιπλέον, το εμβόλιο προστατεύει τόσο από τη συστηματική λοίμωξη όσο και από τη λοίμωξη του βλεννογόνου και αποτρέπει τον ρινοφαρυγγικό αποικισμό, μειώνοντας έτσι τη μετάδοση στην κοινότητα (WHO, 2022c). Στην εικόνα 9 παρουσιάζονται οι συστάσεις για εμβολιασμό στις ηλικιακές ομάδες 19-64 και >65 ετών στις ΗΠΑ σύμφωνα με το **National Foundation for Infectious Diseases**.



Εικόνα 9: Συστάσεις για εμβολιασμό στις ηλικιακές ομάδες 19-64 και >65 ετών στις ΗΠΑ.

Πηγή: National Foundation for Infectious Diseases.

Ο εμβολιασμός για πνευμονιόκοκκο μόνο ή και γρίπη μαζί έχει αποδειχθεί αποτελεσματικός στην προφύλαξη των ασθενών υπό αιμοκάθαρση. Στη συνέχεια θα παρουσιαστούν μελέτες που δείχνουν την αποτελεσματικότητα και βεβαίως την ασφάλεια του εμβολίου.

Τα δεδομένα από έναν ανοσοκατασταλμένο υποπληθυσμό, όπως είναι οι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, στον οποίο τόσο οι λήπτες εμβολίων όσο και οι μη λήπτες έχουν συχνές ευκαιρίες για εμβολιασμό μπορούν να βοηθήσουν στον προσδιορισμό των συσχετίσεων μεταξύ εμβολιασμού κατά της εποχικής γρίπης και της πνευμονιοκοκκικής νόσου και της θνησιμότητας από κάθε αιτία. Η μελέτη (Bond *et al.*, 2012) πραγματοποιήθηκε σε κέντρα αιμοκάθαρσης και ήταν μία αναδρομική ανάλυση της κατάστασης της υγείας κατά την έναρξη της θεραπείας αιμοκάθαρσης, του εμβολιασμού για τη γρίπη και την πνευμονιοκοκκική νόσο, των εργαστηριακών αποτελεσμάτων και της θνησιμότητας, που σχετίζεται με την περίοδο γρίπης 2005-2006 για ασθενείς σε στάδιο 3 νεφρικής νόσου τελικού σταδίου στις Ηνωμένες Πολιτείες. Από τις 1.033 εξεταζόμενες εγκαταστάσεις αιμοκάθαρσης, 903 κέντρα με συνολικό πληθυσμό ασθενών 54.734, ανέφεραν καταγεγραμμένα δεδομένα εμβολιασμού. Η ανάλυση περιορίστηκε σε 36.966 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία αιμοκάθαρσης για τουλάχιστον 1 έτος στις 31 Δεκεμβρίου 2005. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης των δεδομένων, που συλλέχθηκαν, ο εκτιμώμενος κίνδυνος για θνησιμότητα ήταν σημαντικά μικρότερο από 1,0 για τους ασθενείς που έλαβαν οποιονδήποτε εμβολιασμό και ήταν χαμηλότερος επίσης για τους ασθενείς που είχαν λάβει και τους δύο εμβολιασμούς από ό,τι για εκείνους που είχαν λάβει τον έναν από τους δύο εμβολιασμούς. Συμπερασματικά, ο εμβολιασμός κατά της γρίπης και της πνευμονιοκοκκικής νόσου βρέθηκε να σχετίζεται με βελτιωμένη επιβίωση σε ασθενείς με αιμοκάθαρση. Οι 2 εμβολιασμοί έχουν ανεξάρτητες επιδράσεις στη θνησιμότητα.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των πνευμονιοκοκκικών εμβολίων που χρησιμοποιούνται μόνα τους ή σε συνδυασμό με τον εμβολιασμό κατά της γρίπης σε ασθενείς με αιμοκάθαρση, αποτέλεσε το θέμα μίας πρόσφατης σχετικά συστηματικής ανασκόπησης και μετά-ανάλυσης (Mo *et al.*, 2020). Ειδικότερα, στην ανασκόπηση και μετά-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν πέντε μελέτες κοόρτης και μία οιονεί τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, στις οποίες συμμετείχαν 394.299 ασθενείς σε αιμοκάθαρση. Σε σύγκριση με τα μη εμβολιασμένα άτομα, τα άτομα που έλαβαν εμβόλιο για τον πνευμονιόκοκκο είχαν χαμηλότερο κίνδυνο συνολικής θνησιμότητας και καρδιαγγειακών επεισοδίων, χωρίς να αναφερθεί σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια. Σε σύγκριση με τον μη εμβολιασμό, παρατηρήθηκε χαμηλότερη συνολική θνησιμότητα σε όσους έλαβαν εμβόλιο πνευμονιόκοκκου σε

συνδυασμό με εμβόλιο γρίπης. Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των εμβολιασμένων κατά του πνευμονιόκοκκου ασθενών έναντι των μη εμβολιασμένων ασθενών όσον αφορά την πνευμονία. Η ανοσολογική απόκριση στο συζευγμένο εμβόλιο του πνευμονιόκοκκου-13 ήταν ασθενέστερη σε ασθενείς με πολυσακχαριδικό εμβόλιο του πνευμονιόκοκκου-23 που είχαν προ-εμβολιαστεί σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς εμβόλιο. Συνεπώς, η χρήση του πνευμονιοκοκκικού εμβολίου, ιδίως σε συνδυασμό με τον εμβολιασμό κατά της γρίπης, σχετίζεται με χαμηλότερους κινδύνους ολικής θνησιμότητας.

Σε άλλη μελέτη διερευνήθηκε η επίδραση ου εμβολιασμού για πνευμονιόκοκκο αναφορικά με την προφύλαξη των ασθενών υπό αιμοκάθαρση για θνητότητα και εισαγωγή σε νοσοκομείο (Gilbertson *et al.*, 2011). Αναλύθηκαν δεδομένα από 118.533 ασθενείς σε αιμοκάθαρση ≥ 90 ημέρες πριν από την 1η Νοεμβρίου 2003, ήταν ηλικίας ≥ 18 ετών και ζούσαν έως τις 31 Οκτωβρίου 2005. Στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα αναλογικών κινδύνων Cox για να εκτιμηθούν οι επιδράσεις του εμβολιασμού κατά του πνευμονιόκοκκου στη μετέπειτα νοσηλεία και θνησιμότητα, με προσαρμογή για δημογραφικά στοιχεία και συννοσηρότητα. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης έδειξαν ότι το 21% των ασθενών που έλαβαν εμβολιασμό ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, το μεγαλύτερο ποσοστό ήταν λευκοί, με τον σακχαρώδη διαβήτη ως την κύρια αιτία νεφρικής νόσου τελικού σταδίου και με περισσότερη συννοσηρότητα. Ο πνευμονιοκοκκικός εμβολιασμός συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική **μείωση του κινδύνου θνησιμότητας** [λόγος κινδύνου (HR) 0,94, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 0,90-0,98], **καρδιακού θανάτου** (HR 0,91, 95% CI 0,85-0,97) και **νοσηλείας για βακτηριαμία/σηψαιμία** (HR 0,95, 95% CI 0,91-1,00). Ο κίνδυνος θνησιμότητας ήταν 0,73 (95% CI 0,68-0,78) για τους ασθενείς που έλαβαν εμβολιασμό κατά του πνευμονιόκοκκου και της γρίπης μαζί. Συμπερασματικά, η μικρή αλλά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πνευμονιοκοκκικού εμβολιασμού και του χαμηλότερου κινδύνου θνησιμότητας καταγράφηκε ως σημαντικό εύρημα της μελέτης. Τα πνευμονιοκοκκικά εμβόλια και τα εμβόλια της γρίπης ενδέχεται να έχουν ευεργετικές συνεργατικές επιδράσεις. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση μπορεί να ωφεληθούν από τον επανεμβολιασμό συχνότερα από τα συνιστώμενα 5ετή διαστήματα.

3.1.6 Εμβολιασμός για τη Γρίπη.

Η εποχική γρίπη είναι μια οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος που προκαλείται από ιούς γρίπης οι οποίοι κυκλοφορούν σε όλα τα μέρη του κόσμου. Αντιπροσωπεύει ένα

σημαντικό ετήσιο φόρτο ασθενειών. Προκαλεί ασθένειες που ποικίλλουν σε σοβαρότητα και μερικές φορές οδηγούν σε νοσηλεία και θάνατο. Οι περισσότεροι άνθρωποι αναρρώνουν από τον πυρετό και άλλα συμπτώματα εντός μιας εβδομάδας χωρίς να χρειάζονται ιατρική φροντίδα. Ωστόσο, η γρίπη μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ασθένεια ή θάνατο, ιδίως σε ομάδες υψηλού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των πολύ νέων, των ηλικιωμένων, των εγκύων γυναικών, των εργαζομένων στον τομέα της υγείας και των ατόμων με σοβαρές ιατρικές παθήσεις.

Στα εύκρατα κλίματα, οι εποχικές επιδημίες εκδηλώνονται κυρίως κατά τη διάρκεια του χειμώνα, ενώ στις τροπικές περιοχές η γρίπη μπορεί να εμφανίζεται καθ' όλη τη διάρκεια του έτους, προκαλώντας επιδημίες πιο ακανόνιστα (WHO, 2022b). Υπάρχουν τέσσερις τύποι ιών γρίπης: Οι ιοί της ανθρώπινης γρίπης Α και Β προκαλούν εποχιακές επιδημίες νόσου (γνωστές ως περίοδος γρίπης) σχεδόν κάθε χειμώνα στις Ηνωμένες Πολιτείες. Οι ιοί της γρίπης Α είναι οι μόνοι ιοί της γρίπης που είναι γνωστό ότι προκαλούν πανδημίες γρίπης, δηλαδή παγκόσμιες επιδημίες της νόσου της γρίπης. Μια πανδημία μπορεί να εμφανιστεί όταν εμφανιστεί ένας νέος και διαφορετικός ιός γρίπης Α, ο οποίος και μολύνει ανθρώπους και έχει την ικανότητα να εξαπλώνεται αποτελεσματικά μεταξύ των ανθρώπων. Οι λοιμώξεις από τον ιό της γρίπης C προκαλούν γενικά ήπια ασθένεια και δεν θεωρείται ότι προκαλούν επιδημίες στον άνθρωπο. Οι ιοί της γρίπης D προσβάλλουν κυρίως τα βοοειδή και δεν είναι γνωστό ότι μολύνουν ή προκαλούν ασθένειες σε ανθρώπους.

Οι ιοί της γρίπης Α χωρίζονται σε υποτύπους με βάση δύο πρωτεΐνες στην επιφάνεια του ιού: την αιμαγλουτινίνη (H) και τη νευραμινιδάση (N). Υπάρχουν 18 διαφορετικοί υπότυποι αιμαγλουτινίνης και 11 διαφορετικοί υπότυποι νευραμινιδάσης (H1 έως H18 και N1 έως N11, αντίστοιχα). Ενώ περισσότεροι από 130 συνδυασμοί υποτύπων της γρίπης Α έχουν εντοπιστεί στη φύση, κυρίως από άγρια πτηνά, υπάρχουν δυνητικά πολύ περισσότεροι συνδυασμοί υποτύπων της γρίπης Α, δεδομένης της τάσης για "επανασυσχετισμό" του ιού. Η επαναδιαλογή είναι μια διαδικασία κατά την οποία οι ιοί της γρίπης ανταλλάσσουν γονιδιακά τμήματα. Η επαναδιαλογή μπορεί να συμβεί όταν δύο ιοί γρίπης μολύνουν ταυτόχρονα έναν ξενιστή και ανταλλάσσουν γενετικές πληροφορίες. Οι σημερινοί υπότυποι των ιών γρίπης Α που κυκλοφορούν συνήθως στους ανθρώπους περιλαμβάνουν: A(H1N1) και A(H3N2). Οι υπότυποι της γρίπης Α μπορούν να αναλυθούν περαιτέρω σε διαφορετικές γενετικές "κλάσεις" και "υποκλάσεις" (Mosnier *et al.*, 2015; Azar and Landry, 2018; Imai *et al.*, 2018).

Συνιστάται ο συνήθης ετήσιος εμβολιασμός κατά της γρίπης για όλα τα άτομα ηλικίας ≥ 6 μηνών. Για να υπάρχει χρόνος για την παραγωγή προστατευτικών αντισωμάτων, ο

εμβολιασμός πρέπει να γίνεται κατά προτίμηση πριν από την έναρξη της δραστηριότητας της γρίπης στην κοινότητα. Ως εκ τούτου, οι πάροχοι εμβολιασμού θα πρέπει να προσφέρουν τον εμβολιασμό μόλις το εμβόλιο είναι διαθέσιμο. Ο εμβολιασμός θα πρέπει να προσφέρεται καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου γρίπης (δηλ. για όσο διάστημα κυκλοφορούν ιοί γρίπης στην κοινότητα). Ο συνήθης εμβολιασμός κατά της γρίπης συνιστάται για όλα τα άτομα ηλικίας ≥ 6 μηνών. Αυτό αποτελεί επέκταση των προηγούμενων συστάσεων και υποστηρίζεται από στοιχεία που αποδεικνύουν ότι ο ετήσιος εμβολιασμός κατά της γρίπης είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική προληπτική δράση υγείας με δυνητικό όφελος σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Ο εμβολιασμός για την πρόληψη της γρίπης είναι ιδιαίτερα σημαντικός για τα ακόλουθα άτομα που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές επιπλοκές από τη γρίπη ή έχουν υψηλότερο κίνδυνο για επισκέψεις σε εξωτερικά ιατρεία, ΤΕΠ ή νοσοκομεία που σχετίζονται με τη γρίπη: όλα τα άτομα ηλικίας >50 ετών, ενήλικες και παιδιά που πάσχουν από χρόνιες πνευμονικές (συμπεριλαμβανομένου του άσθματος) ή καρδιαγγειακές (εκτός από μεμονωμένη υπέρταση), νεφρικές, ηπατικές ή μεταβολικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδους διαβήτη) κάτοικοι οίκων ευγηρίας και άλλων εγκαταστάσεων μακροχρόνιας φροντίδας και οικιακοί φροντιστές ατόμων με ιατρικές παθήσεις που τους θέτουν σε υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρές επιπλοκές από τη γρίπη (Guidelines for vaccination in patients with chronic kidney disease, 2016; CDC, 2012).

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και αναπτύσσουν γρίπη βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένων της εισαγωγής σε νοσοκομείο ή θανάτου. Τα ποσοστά οροπροστασίας μετά από χορήγηση εμβολίου κατά της γρίπης σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση ποικίλλει στη βιβλιογραφία και έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται από 33% έως 80%. Δεν είναι βέβαιο αν η μειωμένη χυμική απόκριση έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερα ποσοστά νόσου ή χειρότερη έκβαση κλινικά. Μελέτες παρατήρησης σε μεγάλες ομάδες ασθενών έχουν καταδείξει ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν αιμοκάθαρση στους οποίους χορηγείται το εμβόλιο κατά της γρίπης έχουν μειωμένο κίνδυνο νοσηλείας και θνησιμότητας από όλες τις αιτίες σε σύγκριση με τους μη εμβολιασμένους μάρτυρες (Krueger, Ison and Ghossein, 2020).

Στην προηγούμενη ενότητα αναφορικά με τον εμβολιασμό για τον πνευμονιόκοκκο μόνο ή και σε συνδυασμό με το εμβόλιο της γρίπης, αναδείχθηκε η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού των δύο εμβολίων αναφορικά με την την θνητότητα και την εισαγωγή των ασθενών σε νοσοκομείο. Στη συνέχεια θα παρουσιαστούν μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας αναφορικά με την αποτελεσματικότητα του εμβολίου της γρίπης.

Η πρώτη μελέτη αφορά ασθενείς από την Ταιβάν, που λάμβαναν περιτοναϊκή κάθαρση (Wang *et al.*, 2016). Συγκεκριμένα, από την Εθνική Βάση Δεδομένων Έρευνας Ασφάλισης Υγείας της Ταιβάν, εντοπίστηκαν 2.089 ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση με εμβολιασμό κατά της εποχικής γρίπης και 2.089 ασθενείς πάλι υπό περιτοναϊκή κάθαρση χωρίς όμως τον εμβολιασμό για γρίπη, κατά τη διάρκεια της περιόδου 1998-2010. Κάθε ασθενής που εντάχθηκε στη μελέτη παρακολουθήθηκε για τη μέτρηση των 12μηνων περιστατικών καρδιαγγειακών και λοιμωδών νοσημάτων καθώς και των θανάτων. Εκτιμήθηκαν επίσης και οι επιδράσεις των πολυετών εμβολιασμών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, σε σύγκριση με τα μη εμβολιασμένα άτομα, η εμβολιασμένη ομάδα είχε χαμηλότερο ποσοστό νοσηλείας (68,5 έναντι 80,2 ανά 100 ανθρωποέτη) με προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου (aHR) 0,85 [95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) = 0,78-0,92]. Ο κίνδυνος νοσηλείας μειώθηκε σημαντικά για τη αιτιολογία της σήψης (aHR = 0,79, 95% CI = 0,65-0,96), για την καρδιοπάθεια (aHR = 0,74, 95% CI = 0,63-0,89) και την εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας (aHR = 0,85, 95% CI = 0,73-0,99). Επιπλέον, μειώθηκαν επίσης οι κίνδυνοι περιτονίτιδας (aHR = 0,84, 95% CI = 0,73-0,97) και συνολικής θνησιμότητας (aHR = 0,66, 95% CI = 0,55-0,78). Ο aHR της θνησιμότητας μειώθηκε πολύ περισσότερο σε 0,28 (95% CI = 0,22-0,35) για όσους είχαν εμβολιασμούς πολλαπλών ετών. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δείχνουν ότι ο εμβολιασμός κατά της εποχικής γρίπης των ασθενών με περιτοναϊκή κάθαρση σχετίζεται με σημαντική μείωση των νοσηροτήτων και μείωση της θνησιμότητας κατά 34%. Οι πολυετείς εμβολιασμοί θα μπορούσαν να μειώσουν περαιτέρω τον κίνδυνο θανάτου στο 72%, καθιστώντας τα εμβόλια έναν εξαιρετικό σύμμαχο των ασθενών για επιβίωση και μικρότερη νοσηρότητα.

Μελέτη σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, περιτοναϊκή κάθαρση και μεταμόσχευση νεφρού διερεύνησε την απόκριση των αντισωμάτων στο εμβόλιο κατά της γρίπης ως δείκτη του επιπέδου ανοσίας των παραπάνω ασθενών (Cavdar *et al.*, 2009). Στη μελέτη συμμετείχαν 48 ασθενείς και 10 άτομα ως ομάδα ελέγχου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου, σημαντικές αυξήσεις στους τίτλους αντισωμάτων καταγράφηκαν και στις τρεις ομάδες ασθενών της μελέτης μετά τον εμβολιασμό τους, σε σύγκριση με τα άτομα της ομάδας ελέγχου. Στα συμπεράσματα της μελέτης, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι οι ασθενείς θα πρέπει να εμβολιάζονται κάθε χρόνο για να αποφεύγεται η πιθανή νοσηρότητα και θνησιμότητα της λοίμωξης από τη γρίπη. Η δοκιμή πρωτοκόλλων εμβολιασμού υψηλών δόσεων μπορεί να είναι χρήσιμη για την αύξηση του ποσοστού των ασθενών με προστατευτικά επίπεδα αντισωμάτων.

Σε άλλη μελέτη διερευνήθηκε κατά πόσο ισχύει η ερευνητική υπόθεση, ότι το εμβόλιο υψηλής δόσης για τη γρίπη, το οποίο περιέχει τετραπλάσιο αντιγόνο από την τυπική δόση, σχετίζεται με λιγότερα κρούσματα γρίπης και λιγότερη νοσηρότητα που σχετίζεται με τη γρίπη στον ηλικιωμένο γενικό πληθυσμό. Συγκεκριμένα, διερευνήθηκε κατά πόσον το εμβόλιο της γρίπης υψηλής δόσης ωφελεί τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, των οποίων η ανοσολογική απόκριση στον εμβολιασμό είναι λιγότερο ισχυρή από εκείνη των υγιών ασθενών, το οποίο παραμένει αβέβαιο (Miskulin *et al.*, 2018). Η μελέτη σύγκρινε τις νοσηλείες και τους θανάτους κατά τις περιόδους γρίπης 2015-2016 και 2016-2017 ανά τύπο εμβολίου (τυπικό τρισθενές, τυπικό τετρασθενές και υψηλής δόσης τρισθενές εμβόλιο γρίπης) που χορηγήθηκε στο πλαίσιο ενός εθνικού οργανισμού αιμοκάθαρσης. Οι αναλύσεις διαστρωματώθηκαν ανάλογα με την ηλικία και τον τρόπο αιμοκάθαρσης. Μεταξύ της 1ης Σεπτεμβρίου και της 31ης Δεκεμβρίου 2015, χορηγήθηκαν τριδύναμα εμβόλια γρίπης τυπικής δόσης, τετραδύναμα εμβόλια τυπικής δόσης και τριδύναμα εμβόλια γρίπης υψηλής δόσης σε 3.057 (31%), 5.981 (61%) και 805 (8%) ασθενείς σε αιμοκάθαρση αντίστοιχα. Τα προσαρμοσμένα ποσοστά πρώτων νοσηλειών ανά τύπο εμβολίου κατά τη διάρκεια της περιόδου γρίπης ήταν 8,43, 7,88 και 7,99 ανά 100 ασθενείς-μήνες, αντίστοιχα, και τα προσαρμοσμένα ποσοστά θανάτου ήταν 1,00, 0,97 και 1,04, αντίστοιχα. Οι διαφορές αυτές δεν ήταν σημαντικές. Το 2016, 3.614 (39%) έλαβαν τετραδύναμο εμβόλιο και 5.700 (61%) έλαβαν τριδύναμο εμβόλιο υψηλής δόσης. Τα προσαρμοσμένα ποσοστά πρώτης νοσηλείας ανά τύπο εμβολίου ήταν 8,71 και 8,04 ανά 100 ασθενείς-μήνες, αντίστοιχα, και τα προσαρμοσμένα ποσοστά θανάτου ήταν 0,98 και 1,02, αντίστοιχα. Η λήψη της υψηλής δόσης συσχετίστηκε με **σημαντική μείωση της νοσηλείας** (λόγος κινδύνου, 0,93- 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0,86 έως 1,00- P=0,04), αλλά δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση με το θάνατο. Η λήψη εμβολίου γρίπης υψηλής δόσης σε σύγκριση με την τυπική δόση το 2016-2017 συσχετίστηκε με χαμηλότερα ποσοστά νοσηλείας σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση.

3.1.7 Εμβολιασμός για τη COVID-19.

Η λοίμωξη COVID-19 αποτελεί μία σοβαρή λοίμωξη, που απειλεί την υγεία και τη ζωή των ασθενών. Με την εμφάνιση των κρουσμάτων καθώς και την εξάπλωση της νόσου, ξεκίνησε η επιδημιολογική καταγραφή των κρουσμάτων, της έκβασης της νόσησης και των χαρακτηριστικών των ασθενών. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκτιμά ότι περίπου για ένα ποσοστό 20% των ασθενών με λοίμωξη COVID-19, θα παρουσιάσουν σοβαρή συμπτωματολογία, η οποία θα τους οδηγήσει σε εισαγωγή σε νοσοκομείο (World Health

Organization, 2020). Περισσότερες πιθανότητες για εισαγωγή σε νοσοκομείο, ανάπτυξης βαριάς νόσησης, πιθανής εισαγωγής σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας αλλά επίσης και μεγαλύτερη πιθανότητα θνητότητας, έχουν οι ευπαθείς ομάδες του πληθυσμού. Στο πλαίσιο της έρευνας για τις επιπτώσεις της λοίμωξης COVID-19 έχουν πραγματοποιηθεί επιμέρους μελέτες που ανέδειξαν τις ευπαθείς αυτές ομάδες του πληθυσμού. Ειδικότερα, σε μελέτη όπου αναλύθηκαν τα δεδομένα 90.000 περίπου ασθενών με COVID-19 από το Μεξικό αναδείχθηκε ότι τον υψηλότερο κίνδυνο σοβαρής νόσησης και εισαγωγής σε νοσοκομείο είχαν οι άνδρες, καθώς και οι ηλικιωμένοι με χρόνιες ασθένειες (συννοσηρότητα). Οι ασθένειες που αποτελούσαν επιβαρυντικό παράγοντα η **Χρόνια Νεφρική Νόσος**, ο Σακχαρώδης Διαβήτης, η Χρόνια Αναπνευστική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), η Υπέρταση, όσοι ήταν Ανοσοκατασταλμένοι και αυτοί που ήταν Παχύσαρκοι (Giannouchos *et al.*, 2020). Άλλη μελέτη σε μεγάλο δείγμα ασθενών με λοίμωξη COVID-19 έδειξε ως ευπαθείς ασθενείς τους ηλικιωμένους με ηλικία μεγαλύτερη από τα 70 έτη, καθώς επίσης και τους ασθενείς με χρόνιες νόσους και καταστάσεις, ΧΑΠ, υπέρταση και καρκίνο (Wu and McGoogan, 2020).

Στην Αγγλία πραγματοποιήθηκε μία από τις μεγαλύτερες επιδημιολογικές μελέτες, όπου αναλύθηκαν τα δεδομένα των ηλεκτρονικών φακέλων περισσότερων από 17 εκατομμύρια ασθενών. Και στην μελέτη αυτή η ύπαρξη μίας χρόνιας νόσου, η συννοσηρότητα, αναδείχθηκε ως η σημαντικότερη μεταβλητή που επηρεάζει την πιθανότητα ανάπτυξης σοβαρής νόσησης ή θνητότητας. Οι χρόνιες αυτές νόσοι ήταν ο σακχαρώδης διαβήτης, το άσθμα, η ΧΑΠ, η χρόνια καρδιαγγειακή νόσος, η ηπατική νόσος, όσοι ασθενείς είχαν βιώσει αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η άνοια, τα διάφορα νευρολογικά νοσήματα, η **Χρόνια Νεφρική Νόσος η ακόμη και μία μειωμένη νεφρική λειτουργία**. Άλλες επίσης σημαντικές χρόνιες νόσοι για σοβαρή νόσηση και θνητότητα στο πλαίσιο της ίδιας πάντα μελέτης ήταν τα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως η ψωρίαση και η ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι ασθενείς που ήταν ανοσοκατεσταλμένοι και με υπέρταση (Esai Selvan, 2020).

Ένα ποσοστό των ασθενών με σοβαρή νόσηση με COVID-19 έχει πιθανότητες εισαγωγής και σε ΜΕΘ. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 5.700 ασθενείς σε νοσοκομεία στην Νέα Υόρκη των ΗΠΑ βρέθηκε ότι 373 ασθενείς, δηλαδή ένα ποσοστό περίπου 14.2%, εισήχθησαν για νοσηλεία σε ΜΕΘ (Richardson *et al.*, 2020). Μελέτη στο Κουβέιτ με τη συμμετοχή 417 ασθενών έδειξε ότι το 19,7% χρειάστηκε να εισαχθούν σε ΜΕΘ. Οι ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ είχαν συννοσηρότητες, συγκρινόμενοι με ασθενείς που δεν εισήχθησαν στη ΜΕΘ (Alshukry *et al.*, 2020).

Συμπερασματικά, θα λέγαμε ότι η ύπαρξη συνοσηροτήτων αποτελεί τη σημαντικότερη μεταβλητή για την εξέλιξη της νόσησης από COVID-19. Ανάμεσα στις συνοσηρότητες η ΧΝΑ ή και η μειωμένη νεφρική λειτουργία, αποτελούν ως παράγοντες που οδηγούν σε πιθανότητα σοβαρής έκβασης και συνεπώς ο εμβολιασμός για την COVID-19 αποτελεί την σημαντικότερη προφύλαξη για σοβαρή νόσηση.

Ο εμβολιασμός του πληθυσμού στην χώρα μας ξεκίνησε τον Ιανουάριο του 2021. Αρχικά προτεραιότητα δόθηκε στους επαγγελματίες υγείας και στους ηλικιωμένους πολίτες με ηλικία > 85 έτη. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε σταδιακή ένταξη στο εμβολιαστικό πρόγραμμα πολιτών ανά ηλικιακή ομάδα ανά 5ετία. Παράλληλα, δόθηκε προτεραιότητα και σε ευπαθείς ομάδες του πληθυσμού, οι οποίοι περιλάμβαναν και τους ασθενείς υπό με ΧΝΑ και σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Στην εικόνα 10 παρουσιάζεται η απόφαση της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών για το γενικό πληθυσμό σχετικά με τον εμβολιασμό του για COVID-19. Στην εικόνα 11 παρουσιάζεται η απόφαση της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών για πολίτες αυξημένου κινδύνου σχετικά με τον εμβολιασμό τους για COVID-19. Και τέλος στην εικόνα 12 παρουσιάζεται η απόφαση της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών για το γενικό πληθυσμό σχετικά με τον εμβολιασμό του με το εμβόλιο της Johnson & Johnson.

Ηλικιακή Ομάδα	Εμβόλια	Βασικός εμβολιασμός	1 ^η Αναμνηστική	2 ^η Αναμνηστική	3 ^η Αναμνηστική
Γενικός Πληθυσμός					
6 Μηνών – 4 Ετών	Pfizer 6M – 4E (COMIRNATY)	1 ^η δόση → 2 ^η δόση → 3 ^η δόση	Δεν έχει εγκριθεί	Δεν έχει εγκριθεί	
5 - 11 ετών	Pfizer Παιδιατρικό (COMIRNATY) (Για ηλικίες 5 έως <12 ετών)	1 ^η δόση → 2 ^η δόση	Έχει εγκριθεί μόνο για ομάδες αυξημένου κινδύνου (Πίνακας 2)	Δεν έχει εγκριθεί	
12 – 17 ετών	Pfizer (COMIRNATY) ή Moderna (SPIKEVAX)	1 ^η δόση → 2 ^η δόση	Έχει εγκριθεί μόνο για ομάδες αυξημένου κινδύνου (Πίνακας 2)	Έχει εγκριθεί μόνο για ομάδες αυξημένου κινδύνου (Πίνακας 2)	
18 – 29 ετών	Pfizer (COMIRNATY) ή Moderna (SPIKEVAX) ή Novavax (NUVAXOVID)	1 ^η δόση → 2 ^η δόση	Τουλάχιστον 3 μήνες μετά το βασικό εμβολιασμό με: Pfizer (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Moderna (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Novavax	Έχει εγκριθεί μόνο για ομάδες αυξημένου κινδύνου (Πίνακας 2)	
30 – 59 ετών	Pfizer (COMIRNATY) ή Moderna (SPIKEVAX) ή Novavax (NUVAXOVID) ή Astra Zeneca	1 ^η δόση → 2 ^η δόση	Τουλάχιστον 3 μήνες μετά το βασικό εμβολιασμό με: Pfizer (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Moderna (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Novavax	Συστήνεται εξατομικευμένα με τη σύμφωνη γνώμη του θεράποντα ιατρού τουλάχιστον 3 μήνες μετά την 1 ^η αναμνηστική δόση με: Pfizer (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Moderna (Διδύναμο Επικαιροποιημένο)	Συστήνεται εξατομικευμένα με τη σύμφωνη γνώμη του θεράποντα ιατρού τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη 2 ^η αναμνηστική δόση με: Pfizer (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Moderna (Διδύναμο Επικαιροποιημένο)
60 και άνω	Pfizer (COMIRNATY) ή Moderna (SPIKEVAX) ή Novavax (NUVAXOVID) ή Astra Zeneca	1 ^η δόση → 2 ^η δόση	Τουλάχιστον 3 μήνες μετά το βασικό εμβολιασμό με: Pfizer (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Moderna (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Novavax	Τουλάχιστον 3 μήνες μετά την 1 ^η αναμνηστική δόση με: Pfizer (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Moderna (Διδύναμο Επικαιροποιημένο)	Τουλάχιστον 3 μήνες μετά την 2 ^η αναμνηστική δόση με: Pfizer (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Moderna (Διδύναμο Επικαιροποιημένο)

Εικόνα 10: Η απόφαση της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών για το γενικό πληθυσμό σχετικά με τον εμβολιασμό του για COVID-19.

Πηγή: govgr, 2022.

Ηλικιακή Ομάδα	Εμβόλια	Βασικός εμβολιασμός	1 ^η Αναμνηστική	2 ^η Αναμνηστική	3 ^η Αναμνηστική
Πολίτες Αυξημένου Κινδύνου					
6 Μηνών – 4 Ετών	Pfizer 6M – 4E (COMIRNATY)	1 ^η δόση → 2 ^η δόση → 3 ^η δόση	Δεν έχει εγκριθεί	Δεν έχει εγκριθεί	
5 - 11 ετών	Pfizer Παιδιατρικό (COMIRNATY) (Για ηλικίες 5 έως <12 ετών)	1 ^η δόση → 2 ^η δόση	Τουλάχιστον 3 μήνες μετά το βασικό εμβολιασμό με: Pfizer Παιδιατρικό (COMIRNATY)	Δεν έχει εγκριθεί	Δεν έχει εγκριθεί
12 – 17 ετών	Pfizer (COMIRNATY) ή Moderna (SPIKEVAX)	1 ^η δόση → 2 ^η δόση	Τουλάχιστον 3 μήνες μετά το βασικό εμβολιασμό με: Pfizer (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Moderna (Διδύναμο Επικαιροποιημένο)	Τουλάχιστον 3 μήνες μετά την 1 ^η αναμνηστική δόση με: Pfizer (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Moderna (Διδύναμο Επικαιροποιημένο)	Δεν έχει εγκριθεί
18 – 29 ετών	Pfizer (COMIRNATY) ή Moderna (SPIKEVAX) ή Novavax (NUVAXOVID)	1 ^η δόση → 2 ^η δόση	Τουλάχιστον 3 μήνες μετά το βασικό εμβολιασμό με: Pfizer (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Moderna (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Novavax (NUVAXOVID)	Τουλάχιστον 3 μήνες μετά την 1 ^η αναμνηστική δόση με: Pfizer (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Moderna (Διδύναμο Επικαιροποιημένο)	Δεν έχει εγκριθεί
30 – 59 ετών	Pfizer (COMIRNATY) ή Moderna (SPIKEVAX) ή Novavax (NUVAXOVID) ή Astra Zeneca	1 ^η δόση → 2 ^η δόση	Τουλάχιστον 3 μήνες μετά το βασικό εμβολιασμό με: Pfizer (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Moderna (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Novavax (NUVAXOVID)	Τουλάχιστον 3 μήνες μετά την 1 ^η αναμνηστική δόση με: Pfizer (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Moderna (Διδύναμο Επικαιροποιημένο)	Τουλάχιστον 3 μήνες μετά την 2 ^η αναμνηστική δόση με: Pfizer (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Moderna (Διδύναμο Επικαιροποιημένο)
60 και άνω	Pfizer (COMIRNATY) ή Moderna (SPIKEVAX) ή Novavax (NUVAXOVID) ή Astra Zeneca	1 ^η δόση → 2 ^η δόση	Τουλάχιστον 3 μήνες μετά το βασικό εμβολιασμό με: Pfizer (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Moderna (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Novavax (NUVAXOVID)	Τουλάχιστον 3 μήνες μετά την 1 ^η αναμνηστική δόση με: Pfizer (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Moderna (Διδύναμο Επικαιροποιημένο)	Τουλάχιστον 3 μήνες μετά την 2 ^η αναμνηστική δόση με: Pfizer (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Moderna (Διδύναμο Επικαιροποιημένο)

Εικόνα 11: Η απόφαση της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών για πολίτες αυξημένου κινδύνου σχετικά με τον εμβολιασμό τους για COVID-19.

Πηγή: govgr, 2022.

Ηλικιακή Ομάδα	Εμβόλια	Αρχικό Σχήμα Εμβολιασμού	1 ^η Αναμνηστική	2 ^η Αναμνηστική	3 ^η Αναμνηστική
Γενικός Πληθυσμός					
18 – 29 ετών	Johnson & Johnson (JANSSEN)*	1 δόση	Τουλάχιστον 2 μήνες μετά το βασικό εμβολιασμό με: Pfizer (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Moderna (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Novavax (NUVAXOVID) ή Johnson & Johnson (JANSSEN)*	Μόνο για ομάδες αυξημένου κινδύνου	
30 – 59 ετών	Johnson & Johnson (JANSSEN)*	1 δόση	Τουλάχιστον 2 μήνες μετά το βασικό εμβολιασμό με: Pfizer (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Moderna (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Novavax (NUVAXOVID) ή Johnson & Johnson (JANSSEN)*	Συστήνεται εξατομικευμένα με τη σύμφωνη γνώμη του θεράποντα ιατρού τουλάχιστον 3 μήνες μετά την 1 ^η αναμνηστική δόση με: Pfizer (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Moderna (Διδύναμο Επικαιροποιημένο)	Συστήνεται εξατομικευμένα με τη σύμφωνη γνώμη του θεράποντα ιατρού τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη 2 ^η αναμνηστική δόση με: Pfizer (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Moderna (Διδύναμο Επικαιροποιημένο)
60 και άνω	Johnson & Johnson (JANSSEN)*	1 δόση	Τουλάχιστον 2 μήνες μετά το βασικό εμβολιασμό με: Pfizer (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Moderna (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Novavax (NUVAXOVID) ή Johnson & Johnson (JANSSEN)*	Τουλάχιστον 3 μήνες μετά την 1 ^η αναμνηστική δόση με: Pfizer (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Moderna (Διδύναμο Επικαιροποιημένο)	Τουλάχιστον 3 μήνες μετά την 2 ^η αναμνηστική δόση με: Pfizer (Διδύναμο Επικαιροποιημένο) ή Moderna (Διδύναμο Επικαιροποιημένο)

Εικόνα 12: Η απόφαση της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών για το γενικό πληθυσμό σχετικά με τον εμβολιασμό του με το εμβόλιο της Johnson & Johnson για COVID-19.

Πηγή: govgr, 2022.

Η χορήγηση αναμνηστικών δόσεων έχει συσταθεί να γίνει και στις ομάδες αυξημένου κινδύνου για σοβαρή νόσηση. Οι ομάδες αυξημένου κινδύνου είναι στην πλειονότητα τους ασθενείς με κάποια χρόνια νόσο. Ανάμεσα στις χρόνιες νόσους συμπεριλαμβάνεται και Χρόνια Νεφρική Νόσος σταδίου 3, 4 ή 5, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, το νεφρωσικό σύνδρομο και οι ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού (emvolio, 2022). Αναλυτικά οι ομάδες αυξημένου κινδύνου παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Τα mRNA εμβόλια κατά της COVID-19 έχουν λάβει άδεια χορήγησης με μεσοδιάστημα 3 εβδομάδων (Pfizer-BioNTech) και 4 εβδομάδων (Moderna) μεταξύ των δύο δόσεων του βασικού σχήματος εμβολιασμού και έχουν αξιολογηθεί ως αποτελεσματικά και ασφαλή. Τα μεσοδιαστήματα αυτά εξακολουθούν να συστήνονται για άτομα με μέτρια ή σοβαρή ανοσοκαταστολή, άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω, καθώς και για εκείνα που έχουν ανάγκη ταχείας ανοσοποίησης λόγω αυξημένου κινδύνου για σοβαρή νόσο. Για τις υπόλοιπες ομάδες του πληθυσμού, για τις οποίες δε συντρέχει ειδικός λόγος, το μεσοδιάστημα αυτό μπορεί να επιμηκυνθεί. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η ανοσογονικότητα και η αποτελεσματικότητα των εμβολίων αυξάνονται όταν το μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων υπερβαίνει τις 4 εβδομάδες. Στην παρούσα φάση της πανδημίας, η επιδημιολογική εικόνα, αλλά και το επίπεδο εμβολιαστικής κάλυψης του γενικού πληθυσμού στη χώρα μας, επιτρέπουν αυτή την επιμήκυνση του μεσοδιαστήματος. Παράλληλα, η επιμήκυνση του χρονικού διαστήματος μεταξύ 1ης και 2ης δόσης του εμβολίου μειώνει και τον μικρό σχετικό κίνδυνο εκδήλωσης μυοκαρδίτιδας μετά εμβολιασμό με mRNA εμβόλια για την COVID-19 που παρατηρήθηκε σε μελέτες, κυρίως σε άρρενες ηλικίας 12-39 ετών. Σημειώνεται ότι η επιμήκυνση του μεσοδιαστήματος πέραν των 8 εβδομάδων δεν έχει φανεί να προσφέρει πρόσθετο όφελος και ότι προς το παρόν δεν υπάρχουν δεδομένα για ηλικίες κάτω των 11 ετών. Για τους λόγους αυτούς, η Ευρωπαϊκή Ένωση συνιστά το μεσοδιάστημα των 8 εβδομάδων μεταξύ των 2 δόσεων του βασικού εμβολιασμού για τον γενικό πληθυσμό. Η αναμνηστική (3η) δόση εξακολουθεί να συστήνεται τρεις μήνες μετά την ολοκλήρωση του βασικού εμβολιασμού (1^η και 2^η δόση). Ήδη εδώ και μήνες έχει εγκριθεί η χορήγηση της δεύτερης (4η) και τρίτης (5η) αναμνηστικής δόσης του εμβολίου για COVID-19.

Πίνακας 2. Κλινικές και άλλες ομάδες αυξημένου κινδύνου στις οποίες συστήνεται η χορήγηση αναμνηστικής δόσης έναντι του κορωνοϊού.

Κλινικές και άλλες ομάδες αυξημένου κινδύνου στις οποίες συστήνεται η χορήγηση αναμνηστικής δόσης έναντι του κορωνοϊού	
Χρόνια νοσήματα του αναπνευστικού	Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (χρόνια βρογχίτιδα, εμφύσημα), διάμεσοι νόσοι του πνευμονικού παρεγχύματος, βρογχεκτασία, κυστική ίνωση, σοβαρό άσθμα με λήψη σε μόνιμη βάση κορτικοειδών από το στόμα ή βιολογικών παραγόντων, πνευμονοκονίαση, βρογχοπνευμονική δυσπλασία
Χρόνια καρδιαγγειακή νόσος	Συγγενείς καρδιοπάθειες, υπέρταση με καρδιακές επιπλοκές, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή, χρόνια ισχαιμική καρδιοπάθεια, μυοκαρδίτιδες, μυοκαρδιοπάθειες, περιφερική αγγειακή νόσος, ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου
Σακχαρώδης διαβήτης και άλλες ενδοκρινικές διαταραχές	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 και τύπου 2, Σακχαρώδης διαβήτης κύησης, Επινεφριδιακή ανεπάρκεια
Νοσογόνος παχυσαρκία	Δείκτη μάζας σώματος $\geq 40 \text{ kg/m}^2$
Καρκίνος	Διάγνωση αιματολογικού καρκίνου ή καρκίνου συμπαγούς οργάνου κατά την τελευταία πενταετία
Χρόνια νεφρική νόσος	Χρόνια νεφρική νόσος σταδίου 3, 4 ή 5, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο, μεταμόσχευση νεφρού
Ανοσοκαταστολή	Κληρονομική ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια λόγω νόσου ή θεραπείας. Περιλαμβάνονται άτομα που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου, μυελού των οστών ή βλαστοκυττάρων, άτομα σε χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή ανοσοθεραπεία, άτομα με HIV λοίμωξη σε όλα τα στάδια, άτομα με πολλαπλό μυέλωμα ή κληρονομικές διαταραχές που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα. Επίσης, άτομα

	που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική- ανοσοτροποποιητική αγωγή μετρίου-υψηλού κινδύνου.
Χρόνια ηπατική νόσος	Κίρρωση ήπατος, ατρησία χοληφόρων, χρόνια ηπατίτιδα
Αιμοσφαιρινοπάθειες	Ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία, μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία, ομόζυγη μεσογειακή αναιμία
Διαταραχές σπληνός	Ασπληνία (περιλαμβάνεται και η λειτουργική ασπληνία)
Χρόνια νευρολογικά-νευρομυϊκά νοσήματα	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, σοβαρά νευρολογικά νοσήματα, εγκεφαλική παράλυση, σύνδρομο Down, πολλαπλή σκλήρυνση, επιληψία, άνοια, νόσος Πάρκινσον, νόσος κινητικού νευρώνα, κληρονομικά και εκφυλιστικά νευρομυϊκά νοσήματα
Σοβαρή ψυχική νόσος	Διάγνωση σχιζοφρένειας ή διπολικής διαταραχής
Σοβαρή αναπηρία	Άτομα με σοβαρή αναπηρία
Κύηση	Ανεξαρτήτως ηλικίας κύησης (1 ^ο , 2 ^ο , 3 ^ο τρίμηνο)
Διαμένοντες σε δομές ομαδικής διαβίωσης	Μονάδες φροντίδας ηλικιωμένων, θεραπευτήρια χρονίως πασχόντων, κέντρα αποθεραπείας και αποκατάστασης, κέντρα κοινωνικής πρόνοιας, κέντρα διημέρευσης και ημερήσιας φροντίδας
Διαβιούντες με άτομα με ανοσοκαταστολή ή άλλο υποκείμενο νόσημα	Άτομα που διαβιούν με ανοσοκαταστολμένους ή πάσχοντες από άλλο υποκείμενο νόσημα που αυξάνει τον κίνδυνο επιπλοκών από κορωνοϊό
Φροντιστές	Άτομα που φροντίζουν πάσχοντες από νοσήματα που αυξάνουν τον κίνδυνο επιπλοκών από κορωνοϊό

3.1.8 Άλλα εμβόλια

Εκτός όμως τον εμβολιασμό με όσα εμβόλια συστήνονται από τους διεθνείς οργανισμούς, οι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση θα πρέπει να εμβολιάζονται και με τα υπόλοιπα εμβόλια (Εικόνα 13) που συστήνονται από την εθνική επιτροπή εμβολιασμού και τους διεθνείς οργανισμούς, καθώς δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι πρόκειται και για μία ευπαθή ομάδα του πληθυσμού.

Vaccine	Recommended for Dialysis or CKD Patients	Recommended for All Adults	May Use if Otherwise Indicated*	Contraindicated
Anthrax			X	
DTaP/Tdap/Td		X	X	
Hib			X	
Hepatitis A			X	
Hepatitis B	X (see p. 4)			
Human papillomavirus			X	
Influenza (TIV)		X (see p. 6)		
Influenza (LAIV)				X (see p. 6)
Japanese Encephalitis			X	
MMR		X	X	
Meningococcal			X	
Pneumococcal	X (see p. 7)			
Polio (IPV)			X	
Rabies			X	
Rotavirus			X	
Smallpox			X	
Typhoid			X	
Varicella		X	X	
Yellow Fever			X	
Zoster			X	

Εικόνα 13. Συνιστάμενα εμβόλια για του ασθενείς με ΧΝΝ ή αιμοκάθαρση.

Πηγή: CDC, 2012.

Κεφάλαιο 4. Συμπεράσματα

Σημαντικός αριθμός χρόνιων νόσων και καταστάσεων οδηγούν στην χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, με αποτέλεσμα πολλοί ασθενείς να οδηγούνται σταδιακά σε θεραπείες υποκατάστασης προκειμένου να διατηρηθούν στη ζωή. Η εξέλιξη της ιατρικής επιστήμης και της τεχνολογίας βελτίωσε εξαιρετικά την ποιότητα της παρεχόμενης θεραπείας, είτε αυτή αφορά την αιμοκάθαρση είτε την περιτοναϊκή κάθαρση. Η βελτιωμένη ποιότητα κάθαρσης συμβάλει στην επιμήκυνση του χρόνου ζωής των ασθενών και της ποιότητας ζωής τους.

Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ωστόσο, παρόλες τις βελτιώσεις στη θεραπεία τους συνεχίζουν να αποτελούν ευπαθείς ομάδες του πληθυσμού και η θωράκιση τους έναντι των λοιμωδών νοσημάτων μέσω του εμβολιασμού, αποτελεί σημαντική προσπάθεια στην μείωση της νοσηρότητας, της θνητότητας και της βελτίωσης της ποιότητας ζωής τους. Οι ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση μολονότι δεν λαμβάνουν θεραπεία σε νοσοκομειακό περιβάλλον, αλλά και αυτοί διατρέχουν κίνδυνο μόλυνσης και αποτελούν βεβαίως ευπαθή ομάδα.

Η εφαρμογή του προγράμματος εμβολιασμού των ασθενών πρέπει να τηρείται αυστηρά και να πραγματοποιείται ο εμβολιασμός με όλες τις απαιτούμενες δόσεις, προκειμένου οι ασθενείς να έχουν επαρκή ανοσία έναντι των ασθενειών για τις οποίες εμβολιάζονται. Ο εμβολιασμός των ασθενών είναι υποχρέωση τόσο του νοσηλευτικού όσο και του ιατρικού προσωπικού, οι οποίοι θα πρέπει να παρέχουν συστηματική ενημέρωση για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των εμβολίων, προκειμένου να απαντώνται οποιεσδήποτε απορίες των ασθενών και να αποφεύγονται φαινόμενα άρνησης εμβολιασμού που θα έθεταν την υγεία και τη ζωή των ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σε κίνδυνο.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

Adkins, J. C. and Wagstaff, A. J. (1998) ‘Recombinant hepatitis B vaccine: A review of its immunogenicity and protective efficacy against hepatitis B’, *BioDrugs*, 10(2), pp. 137–158. doi: 10.2165/00063030-199810020-00005/METRICS.

Al-Naseri, S. K., Mahdi, Z. M. and Hashim, M. F. (2013) ‘Quality of water in hemodialysis centers in Baghdad, Iraq’, *Hemodialysis International*, 17(4), pp. 517–522. doi: 10.1111/HDI.12027.

Alshukry, A. *et al.* (2020) ‘Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients in Kuwait’, *PLOS ONE*. Edited by M. Tizzoni, 15(11), p. e0242768. doi: 10.1371/journal.pone.0242768.

Andre, F. E. (2008) *Policy and practice Vaccination and reduction of disease and inequity, Bulletin of the World Health Organization*.

André, F. E. (1990) ‘Overview of a 5-year clinical experience with a yeast-derived hepatitis B vaccine’, *Vaccine*, 8 Suppl(SUPPL. 1), pp. S74–S78. doi: 10.1016/0264-410X(90)90222-8.

Australian Government Department of Health and Aged Care (2022) *Pneumococcal disease – invasive*. Available at: <https://www.health.gov.au/diseases/pneumococcal-disease> (Accessed: 22 November 2022).

Azar, M. M. and Landry, M. L. (2018) ‘Detection of Influenza A and B Viruses and Respiratory Syncytial Virus by Use of Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA)-Waived Point-of-Care Assays: a Paradigm Shift to Molecular Tests’, *Journal of Clinical Microbiology*, 56(7). doi: 10.1128/JCM.00367-18.

Bennett, J. W. and Chung, K. T. (2001) ‘Alexander Fleming and the discovery of penicillin’, *Advances in Applied Microbiology*, 49, pp. 163–184. doi: 10.1016/S0065-2164(01)49013-7.

Blagg, C. R. (2007) ‘The Early History of Dialysis for Chronic Renal Failure in the United States: A View From Seattle’, *American Journal of Kidney Diseases*, 49(3), pp. 482–496. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.01.017.

Blasi, F. *et al.* (2012) ‘Understanding the burden of pneumococcal disease in adults’, *Clinical Microbiology and Infection*, 18(SUPPL. 5), pp. 7–14. doi: 10.1111/J.1469-0691.2012.03937.X.

Bond, T. C. *et al.* (2012) ‘Mortality of Dialysis Patients According to Influenza and

Pneumococcal Vaccination Status’, *American Journal of Kidney Diseases*, 60(6), pp. 959–965. doi: 10.1053/J.AJKD.2012.04.018.

Bond, W. W. *et al.* (1981) ‘Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week.’, *Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week.*, 1, pp. 550–551.

Brimnes, N. (2004) ‘Variolation, Vaccination and Popular Resistance in Early Colonial South India’, *Medical History*, 48(2), pp. 199–228. doi: 10.1017/S0025727300000107.

Burdick, R. A. *et al.* (2003) ‘Patterns of hepatitis B prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: The DOPPS’, *Kidney International*, 63(6), pp. 2222–2229. doi: 10.1046/J.1523-1755.2003.00017.X.

Buynak, E. B. *et al.* (1976) ‘Vaccine Against Human Hepatitis B’, *JAMA*, 235(26), pp. 2832–2834. doi: 10.1001/JAMA.1976.03260520026017.

Carrilho, F. J. *et al.* (2004) ‘Hepatitis B virus infection in Haemodialysis Centres from Santa Catarina State, Southern Brazil. Predictive risk factors for infection and molecular epidemiology’, *BMC Public Health*, 4(1), pp. 1–38. doi: 10.1186/1471-2458-4-13/FIGURES/1.

Cavdar, C. *et al.* (2009) ‘The Comparison of Antibody Response to Influenza Vaccination in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, Hemodialysis and Renal Transplantation Patients’, *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 37(1), pp. 71–76. doi: 10.1080/00365590310008749.

CDC (2001a) *MMWR: Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis* | National Prevention Information Network | Connecting public health professionals with trusted information and each other. Available at: <https://npin.cdc.gov/publication/mmwr-updated-us-public-health-service-guidelines-management-occupational-exposures-hbv> (Accessed: 20 December 2022).

CDC (2001b) *Recommendations for Preventing Transmission of Infections Among Chronic Hemodialysis Patients*. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5005a1.htm> (Accessed: 20 December 2022).

CDC (2012) *Updated Vaccine Guideline for Dialysis and Chronic Kidney Disease Patients*. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/> (Accessed: 21 November 2022).

CDC (2018) *History of 1918 Flu Pandemic | Pandemic Influenza (Flu)*. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/1918-commemoration/1918-pandemic-history.htm> (Accessed: 15 November 2022).

CDC (2020a) *Pneumococcal Disease: Risk Factors and How It Spreads* . Available at: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/about/risk-transmission.html> (Accessed: 15 November 2022).

CDC (2020b) *Questions and Answers | Typhoid Fever | CDC*. Available at: <https://www.cdc.gov/typhoid-fever/sources.html> (Accessed: 15 November 2022).

CDC (2021) *Hepatitis B - FAQs, Statistics, Data, & Guidelines* . Available at: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/index.htm> (Accessed: 21 November 2022).

CDC (2022a) *About Whooping Cough (Pertussis)* . Available at: <https://www.cdc.gov/pertussis/about/index.html> (Accessed: 15 November 2022).

CDC (2022b) *Diphtheria: Causes and How It Spreads* . Available at: <https://www.cdc.gov/diphtheria/about/causes-transmission.html> (Accessed: 15 November 2022).

CDC (2022c) *Diphtheria Vaccination* . Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/diphtheria/> (Accessed: 15 November 2022).

CDC (2022d) *How Influenza (Flu) Vaccines Are Made*. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/prevent/how-fluvaccine-made.htm> (Accessed: 15 November 2022).

CDC (2022e) *Pneumococcal Disease* . Available at: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/index.html> (Accessed: 22 November 2022).

CDC (2022f) *Understanding How COVID-19 Vaccines Work*. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/how-they-work.html> (Accessed: 15 November 2022).

Coulliette, A. D. and Arduino, M. J. (2013) 'Hemodialysis and Water Quality', *Seminars in Dialysis*, 26(4), pp. 427–438. doi: 10.1111/SDI.12113.

Crosnier, J. *et al.* (1981) 'Randomised placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in french haemodialysis units: II, Haemodialysis patients', *Lancet (London, England)*, 1(8224), pp. 797–800. doi: 10.1016/S0140-6736(81)92679-9.

Das, S. *et al.* (2019) 'Hepatitis B Vaccine and Immunoglobulin: Key Concepts', *Journal of*

Clinical and Translational Hepatology, 7(2), p. 165. doi: 10.14218/JCTH.2018.00037.

Desmyter, J. *et al.* (1983) 'EFFICACY OF HEAT-INACTIVATED HEPATITIS B VACCINE IN HAEMODIALYSIS PATIENTS AND STAFF: Double-blind Placebo-controlled Trial', *The Lancet*, 322(8363), pp. 1323–1328. doi: 10.1016/S0140-6736(83)91089-9.

Dinitz-Pensy, M. *et al.* (2005) 'The Use of Vaccines in Adult Patients With Renal Disease', *American Journal of Kidney Diseases*, 46(6), pp. 997–1011. doi: 10.1053/J.AJKD.2005.08.032.

Edey, M., Barraclough, K. and Johnson, D. W. (2010) 'Review article: Hepatitis B and dialysis', *Nephrology*, 15(2), pp. 137–145. doi: 10.1111/J.1440-1797.2009.01268.X.

emvolio (2022) *Πίνακας Δικαιούχων Αναμνηστικής δόσης Εμβολίων στην Ελλάδα*.

Esai Selvan, M. (2020) 'Risk factors for death from COVID-19', *Nature Reviews Immunology*, 20(7), p. 407. doi: 10.1038/s41577-020-0351-0.

European Medicines Agency (2020) *EMA recommends first COVID-19 vaccine for authorisation in the EU* | European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-first-covid-19-vaccine-authorisation-eu> (Accessed: 1 January 2021).

European Medicines Agency (2022a) *COVID-19 vaccines: authorised* . Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorized> (Accessed: 15 November 2022).

European Medicines Agency (2022b) *COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring* . Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring> (Accessed: 15 November 2022).

Fabrizi, F. *et al.* (2015) 'Transmission of Hepatitis B Virus in Dialysis Units: A Systematic Review of Reports on Outbreaks', *The International Journal of Artificial Organs*, 38(1), pp. 1–7. doi: 10.5301/IJAO.5000376.

Fabrizi, F. and Martin, P. (2000) 'Hepatitis B Virus Infection in Dialysis Patients', *American*

Journal of Nephrology, 20(1), pp. 1–11. doi: 10.1159/000013548.

Fabrizi, F. and Messa, P. (2015) ‘Transmission of Hepatitis C Virus in Dialysis Units: A Systematic Review of Reports on Outbreaks’, *The International Journal of Artificial Organs*, 38(9), pp. 471–480. doi: 10.5301/IJAO.5000437.

Fabrizi, F., Messa, P. and Martin, P. (2008) ‘Hepatitis B Virus Infection and the Dialysis Patient’, *Seminars in Dialysis*, 21(5), pp. 440–446. doi: 10.1111/J.1525-139X.2008.00437.X.

Ferreira, R. C. *et al.* (2006) ‘Hepatitis B virus infection profile in hemodialysis patients in Central Brazil: prevalence, risk factors, and genotypes’, *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 101(6), pp. 689–692. doi: 10.1590/S0074-02762006000600019.

Fine, P. (2014) ‘Science and society: Vaccines and public health’, *Public Health*, 128(8), pp. 686–692. doi: 10.1016/j.puhe.2014.06.021.

Finelli, L. *et al.* (2005) ‘National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002’, *Seminars in Dialysis*, 18(1), pp. 52–61. doi: 10.1111/J.1525-139X.2005.18108.X.

Friedman, E. A. (2009) ‘Willem Johan “Pim” Kolff’, *Dialysis & Transplantation*, 38(5), pp. 180–182. doi: 10.1002/DAT.20335.

Giannouchos, T. V. *et al.* (2020) ‘Characteristics and risk factors for COVID-19 diagnosis and adverse outcomes in Mexico: an analysis of 89,756 laboratory–confirmed COVID-19 cases’, *European Respiratory Journal*, p. 2002144. doi: 10.1183/13993003.02144-2020.

Gilbertson, D. T. *et al.* (2011) ‘The association of pneumococcal vaccination with hospitalization and mortality in hemodialysis patients’, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(9), pp. 2934–2939. doi: 10.1093/NDT/GFQ853.

Glatter, K. A. and Finkelman, P. (2021) ‘History of the Plague: An Ancient Pandemic for the Age of COVID-19’, *The American Journal of Medicine*, 134(2), p. 181. doi: 10.1016/J.AMJMED.2020.08.019.

Gokal, R. and Mallick, N. P. (1999) ‘Peritoneal dialysis’, *The Lancet*, 353(9155), pp. 823–828. doi: 10.1016/S0140-6736(98)09410-0.

Gottschalk, C. W. and Fellner, S. K. (1997) ‘History of the Science of Dialysis’, *American Journal of Nephrology*, 17(3–4), pp. 289–298. doi: 10.1159/000169116.

govgr (2022) *Εμβολιασμός κατά της COVID-19*. Available at: <https://emvolio.gov.gr/>

(Accessed: 23 November 2022).

Grob, P. J. *et al.* (1983) 'Immunogenicity of a hepatitis B subunit vaccine in hemodialysis and in renal transplant recipients', *Antiviral research*, 3(1), pp. 43–52. doi: 10.1016/0166-3542(83)90013-X.

Gross, C. P. and Sepkowitz, K. A. (1998) 'The myth of the medical breakthrough: Smallpox, vaccination, and Jenner reconsidered', *International Journal of Infectious Diseases*, 3(1), pp. 54–60. doi: 10.1016/S1201-9712(98)90096-0.

Guidelines for vaccination in patients with chronic kidney disease (2016) 'Guidelines for vaccination in patients with chronic kidney disease', *Indian Journal of Nephrology*, 26(Suppl 1), p. S15. Available at: /pmc/articles/PMC4928524/ (Accessed: 23 November 2022).

Gurland, H. J. and Chang, T. M. S. (1992) 'Dedication to Dr. Willem Johan Kolff', *Artificial Organs*, 16(1), pp. 1–3. doi: 10.1111/J.1525-1594.1992.TB00261.X.

H, K. *et al.* (1984) 'Active hepatitis B vaccination of dialysis patients and medical staff', *Kidney international*, 25(1), pp. 124–128. doi: 10.1038/KI.1984.18.

Hendricks, K. *et al.* (1996) 'Outbreaks of hepatitis B virus infection among hemodialysis patients - California, Nebraska, and Texas, 1994', *JAMA*, 275(18), pp. 1394–1395. doi: 10.1001/jama.275.18.1394.

Hou, Y. C., Lu, K. C. and Kuo, K. L. (2021) 'The Efficacy of COVID-19 Vaccines in Chronic Kidney Disease and Kidney Transplantation Patients: A Narrative Review', *Vaccines* 2021, Vol. 9, Page 885, 9(8), p. 885. doi: 10.3390/VACCINES9080885.

Hung, K. Y. *et al.* (1997) 'Viral Hepatitis in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients in an Endemic Area for Hepatitis B and C Infection: The Taiwan Experience', *Blood Purification*, 15(3), pp. 195–199. doi: 10.1159/000170332.

Hyun Kim, B. and Ray Kim, W. (2018) 'Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection in the United States', *Clinical Liver Disease*, 12(1), p. 1. doi: 10.1002/CLD.732.

Imai, K. *et al.* (2018) 'Whole genome sequencing of influenza A and B viruses with the MinION sequencer in the clinical setting: A pilot study', *Frontiers in Microbiology*, 9(NOV), p. 2748. doi: 10.3389/FMICB.2018.02748/BIBTEX.

Intongkam, S. *et al.* (2019) 'Efficacy and Safety of Hepatitis B Vaccination in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and/or Biologics

Therapy', *Journal of Clinical Rheumatology*, 25(8), pp. 329–334. doi: 10.1097/RHU.0000000000000877.

Jacobs, C. (2009a) '[Renal replacement therapy by hemodialysis: an overview]', *Néphrologie & thérapeutique*, 5(4), pp. 306–312. doi: 10.1016/J.NEPHRO.2009.03.001.

Jacobs, C. (2009b) 'La suppléance de la fonction rénale par l'hémodialyse. Un siècle et demi d'histoire', *Néphrologie & Thérapeutique*, 5(4), pp. 306–312. doi: 10.1016/J.NEPHRO.2009.03.001.

Jeyanathan, M. *et al.* (2020) 'Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies', *Nature Reviews Immunology*, 20(10), pp. 615–632. doi: 10.1038/s41577-020-00434-6.

Johnson, D. W. *et al.* (2009) 'Frequencies of hepatitis B and C infections among haemodialysis and peritoneal dialysis patients in Asia-Pacific countries: analysis of registry data', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24(5), pp. 1598–1603. doi: 10.1093/NDT/GFN684.

Kane, M. (1995) 'Global programme for control of hepatitis B infection', *Vaccine*, 13(SUPPL. 1), pp. S47–S49. doi: 10.1016/0264-410X(95)80050-N.

Kantrowitz, A. (1998) 'Willem Kolff: innovator, scholar, and world citizen.', *Artificial organs*, 22(11), pp. 983–984. doi: 10.1046/J.1525-1594.1998.06264.X.

Karkar, A. *et al.* (2006) 'Prevention of Viral Transmission in HD Units: The Value of Isolation', *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 17(2), p. 183. Available at: <https://www.sjkdt.org/article.asp?issn=1319-2442;year=2006;volume=17;issue=2;spage=183;epage=188;aulast=Karkar> (Accessed: 20 December 2022).

Karkar, A. (2018) 'Infection control guidelines in hemodialysis facilities', *Kidney Research and Clinical Practice*, 37(1), p. 1. doi: 10.23876/J.KRCP.2018.37.1.1.

Kataruka, M. *et al.* (2020) 'Incidence and Risk Factors for Hepatitis C Virus and Hepatitis B Virus Seroconversion in End-Stage Renal Failure Patients on Maintenance Hemodialysis', *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 10(4), pp. 316–321. doi: 10.1016/j.jceh.2019.11.002.

Kaur, S. P. and Gupta, V. (2020) 'COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report', *Virus*

Research, 288, p. 198114. doi: 10.1016/J.VIRUSRES.2020.198114.

Kazancioğlu, R. (2013) 'Risk factors for chronic kidney disease: an update', *Kidney International Supplements*, 3(4), pp. 368–371. doi: 10.1038/KISUP.2013.79.

Kliger, A. S. and Silberzweig, J. (2020) 'Mitigating Risk of COVID-19 in Dialysis Facilities', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 15(5), pp. 707–709. doi: 10.2215/CJN.03340320.

Koplan, J. P. *et al.* (2001) 'Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients', *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control*, pp. 1–43. Available at: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/13528> (Accessed: 20 December 2022).

Krueger, K. M., Ison, M. G. and Ghossein, C. (2020) 'Practical Guide to Vaccination in All Stages of CKD, Including Patients Treated by Dialysis or Kidney Transplantation', *American Journal of Kidney Diseases*, 75(3), pp. 417–425. doi: 10.1053/J.AJKD.2019.06.014.

Krugman, S., Giles, J. P. and Hammond, J. (1971) 'Viral Hepatitis, Type B (MS-2 Strain): Prevention With Specific Hepatitis B Immune Serum Globulin', *JAMA*, 218(11), pp. 1665–1670. doi: 10.1001/JAMA.1971.03190240019005.

Lanini, S. *et al.* (2009) 'Patient to patient transmission of hepatitis B virus: A systematic review of reports on outbreaks between 1992 and 2007', *BMC Medicine*, 7(1), pp. 1–9. doi: 10.1186/1741-7015-7-15/TABLES/2.

Lavanchy, D. (2004) 'Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures', *Journal of Viral Hepatitis*, 11(2), pp. 97–107. doi: 10.1046/J.1365-2893.2003.00487.X.

Lemone, P., Burke, K. and Bauldoff, G. (2014) *ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ - ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ (ΠΡΩΤΟΣ ΤΟΜΟΣ) / . ΑΘΗΝΑ: ΛΑΓΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ*. Available at: <https://www.politeianet.gr/books/9789607875815-lemone-priscilla-lagos-dimitrios-iatrikes-ekdoseis-pathologiki-cheirurgiki-nosileutiki-protos-tomos-314144> (Accessed: 17 November 2022).

Leung, A. K. C. (2011) "'Variolation" and Vaccination in Late Imperial China, Ca 1570–1911', *History of Vaccine Development*, pp. 5–12. doi: 10.1007/978-1-4419-1339-5_2.

Ligon, B. L. (2004) 'Penicillin: its discovery and early development', *Seminars in Pediatric*

Infectious Diseases, 15(1), pp. 52–57. doi: 10.1053/J.SPID.2004.02.001.

Ludwig, E. *et al.* (2012) ‘The remaining challenges of pneumococcal disease in adults’, *European Respiratory Review*, 21(123), pp. 57–65. doi: 10.1183/09059180.00008911.

Luo, Z., Li, L. and Ruan, B. (2012) ‘Impact of the implementation of a vaccination strategy on hepatitis B virus infections in China over a 20-year period’, *International Journal of Infectious Diseases*, 16(2). doi: 10.1016/J.IJID.2011.10.009.

Luyckx, V. A. *et al.* (2017) ‘Reducing major risk factors for chronic kidney disease’, *Kidney International Supplements*, 7(2), pp. 71–87. doi: 10.1016/J.KISU.2017.07.003.

Ma, B. M. *et al.* (2021) ‘Vaccination in patients with chronic kidney disease—Review of current recommendations and recent advances’, *Nephrology*, 26(1), pp. 5–11. doi: 10.1111/NEP.13741.

Mathieu, E. *et al.* (2020) *Coronavirus Pandemic (COVID-19)*, *Our World in Data*. Nature Research. doi: 10.1038/S41562-021-01122-8.

Maxwell Parkin, D. *et al.* (2001) ‘Estimating the world cancer burden: Globocan 2000’, *International Journal of Cancer*, 94(2), pp. 153–156. doi: 10.1002/IJC.1440.

McClellan, W. M. (2005) ‘Epidemiology and Risk Factors for Chronic Kidney Disease’, *Medical Clinics*, 89(3), pp. 419–445. doi: 10.1016/J.MCNA.2004.11.006.

McClellan, W. M. and Flanders, W. D. (2003) ‘Risk Factors for Progressive Chronic Kidney Disease’, *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(suppl 2), pp. S65–S70. doi: 10.1097/01.ASN.0000070147.10399.9E.

McMahon, B. J. *et al.* (1992) ‘Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43,618 persons’, *The American journal of medicine*, 92(3), pp. 254–256. doi: 10.1016/0002-9343(92)90073-K.

Mehrotra, R. *et al.* (2016) ‘The Current State of Peritoneal Dialysis’, *J Am Soc Nephrol*, 27, pp. 3238–3252. doi: 10.1681/ASN.2016010112.

Miskulin, D. C. *et al.* (2018) ‘High-Dose Seasonal Influenza Vaccine in Patients Undergoing Dialysis’, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 13(11), pp. 1703–1711. doi: 10.2215/CJN.03390318.

Mittal, G. *et al.* (2013) ‘Profile of Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus, Hepatitis D Virus and Human Immunodeficiency Virus Infections in Hemodialysis Patients of a Tertiary Care

Hospital in Uttarakhand', *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 3(1), pp. 24–28. doi: 10.1016/j.jceh.2013.02.003.

Mo, Y. *et al.* (2020) 'Effectiveness and safety of pneumococcal vaccines used alone or combined with influenza vaccination in dialysis patients: A systematic review and meta-analysis', *Vaccine*, 38(47), pp. 7422–7432. doi: 10.1016/J.VACCINE.2020.09.080.

Mosnier, A. *et al.* (2015) 'Ten influenza seasons in France: Distribution and timing of influenza A and B circulation, 2003-2013', *BMC Infectious Diseases*, 15(1), pp. 1–8. doi: 10.1186/S12879-015-1056-Z/TABLES/2.

National Foundation for Infectious Diseases (2022) *Pneumococcal Disease*. Available at: <https://www.nfid.org/infectious-diseases/pneumococcal/> (Accessed: 22 November 2022).

NHS (2021) *Hepatitis B vaccine*. Available at: <https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/hepatitis-b-vaccine/> (Accessed: 15 November 2022).

NHS (2022) *Measles*. Available at: <https://www.nhs.uk/conditions/measles/> (Accessed: 15 November 2022).

Oreopoulos, D. G. (1972) 'Hepatitis and treatment of chronic renal failure by peritoneal dialysis.', *Lancet*, 2(7789), p. 1256. doi: 10.1016/s0140-6736(72)92314-8.

Pasteur, M. (1881) 'An address on vaccination in relation to chicken cholera and splenic fever', *British Medical Journal*, 2(1076), pp. 283–284. doi: 10.1136/BMJ.2.1076.283.

Pearce, J. M. S. (2002) 'Louis Pasteur and Rabies: a brief note', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73(1), pp. 82–82. doi: 10.1136/JNNP.73.1.82.

Plotkin, S. (2014) 'History of vaccination', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(34), pp. 12283–12287. doi: 10.1073/PNAS.1400472111.

Polack, F. P. *et al.* (2020) 'Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine', *New England Journal of Medicine*, 383(27), pp. 2603–2615. doi: 10.1056/NEJMOA2034577/SUPPL_FILE/NEJMOA2034577_PROTOCOL.PDF.

Public Health Laboratory Service (PHLS) (2002) *Good Practice Guidelines for Renal Dialysis/Transplantation Units Prevention and Control of Blood-borne Virus Infection*.

Puttinger, H. and Vychytil, A. (2002) 'Hepatitis B and C in peritoneal dialysis patients', *Seminars in Nephrology*, 22(4), pp. 351–360. doi: 10.1053/SNEP.2002.33676.

- Rappuoli, R. and Malito, E. (2014) *History of diphtheria vaccine development, Corynebacterium diphtheriae and Related Toxigenic Species: Genomics, Pathogenicity and Applications*. Springer Netherlands. doi: 10.1007/978-94-007-7624-1_11/COVER.
- Ribot, S. *et al.* (1979) 'Duration of Hepatitis B Surface Antigenemia (HBs Ag) in Hemodialysis Patients', *Archives of Internal Medicine*, 139(2), pp. 178–180. doi: 10.1001/ARCHINTE.1979.03630390036015.
- Richardson, S. *et al.* (2020) 'Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area', *JAMA*, 323(20), pp. 2052–2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
- Riedel, S. (2005) 'Jenner and the History of Smallpox and Vaccination', *Baylor University Medical Center Proceedings*, 18(1), pp. 21–25. doi: 10.1080/08998280.2005.11928028.
- SA Teles, R. M. S. S. (1998) 'Hepatitis B virus infection profile in Central Brazilian haemodialysis population', *Rev Inst Med trop S Paulo*, 40, pp. 281–286.
- Saadatian-Elahi, M. *et al.* (2016) 'Beyond efficacy: The full public health impact of vaccines', in *Vaccine*. Elsevier Ltd, pp. 1139–1147. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.01.021.
- Salo, R. J. *et al.* (1980) 'Hepatitis b surface antigen (hbsag) in peritoneal fluid of hbsag carriers undergoing peritoneal dialysis', *Journal of Medical Virology*, 6(1), pp. 29–35. doi: 10.1002/JMV.1890060105.
- Schillie, S. *et al.* (2018) 'Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices', *MMWR Recommendations and Reports*, 67(1), p. 1. doi: 10.15585/MMWR.RR6701A1.
- Scobey-Thal, J. (2015) 'The plague', *Foreign Policy*, (210), p. 3. Available at: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5462082&info=resumen&idioma=ENG> (Accessed: 14 November 2022).
- Seto, W. K. *et al.* (2018) 'Chronic hepatitis B virus infection', *The Lancet*, 392(10161), pp. 2313–2324. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31865-8.
- Shea, K. M. *et al.* (2014) 'Rates of Pneumococcal Disease in Adults With Chronic Medical Conditions', *Open Forum Infectious Diseases*, 1(1). doi: 10.1093/OFID/OFU024.
- Sheena, B. S. *et al.* (2022a) 'Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019', *The lancet*.

Gastroenterology & hepatology, 7(9), pp. 796–829. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00124-8.

Sheena, B. S. *et al.* (2022b) ‘Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019’, *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, 7(9), pp. 796–829. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00124-8.

Shepard, C. W. *et al.* (2006) ‘Hepatitis B Virus Infection: Epidemiology and Vaccination’, *Epidemiologic Reviews*, 28(1), pp. 112–125. doi: 10.1093/EPIREV/MXJ009.

Smith, K. A. (2011) ‘Edward Jenner and the small pox vaccine’, *Frontiers in Immunology*, 2(JUN), p. 21. doi: 10.3389/FIMMU.2011.00021/BIBTEX.

Soveri, I. *et al.* (2014) ‘Measuring GFR: A Systematic Review’, *American Journal of Kidney Diseases*, 64(3), pp. 411–424. doi: 10.1053/J.AJKD.2014.04.010.

Steele Rodway, M. (2007) ‘CHICA-CANADA POSITION STATEMENT’.

Stevens, C. E. *et al.* (1984) ‘Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy’, *The New England journal of medicine*, 311(8), pp. 496–501. doi: 10.1056/NEJM198408233110803.

Stewart, A. J. and Devlin, P. M. (2006) ‘The history of the smallpox vaccine’, *Journal of Infection*, 52(5), pp. 329–334. doi: 10.1016/J.JINF.2005.07.021.

Strebel, P. M. *et al.* (1992) ‘Epidemiology of Poliomyelitis in the United States One Decade after the Last Reported Case of Indigenous Wild Virus-Associated Disease’, *Clinical Infectious Diseases*, 14(2), pp. 568–579. doi: 10.1093/CLINIDS/14.2.568.

Swanepoel, C. R. *et al.* (2018) ‘Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference’, *Kidney International*, 93(3), pp. 545–559. doi: 10.1016/J.KINT.2017.11.007.

Szmunes, W. *et al.* (1980) ‘Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States’, *The New England journal of medicine*, 303(15), pp. 833–41. doi: 10.1056/NEJM198010093031501.

Teles, S. A. *et al.* (2001) ‘Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine (Euvax-B) in haemodialysis patients and staff’, *European Journal of Epidemiology*, 17(2), pp. 145–149. doi: 10.1023/A:1017918218784/METRICS.

The National Archives (1972) *Hepatitis and the treatment of chronic renal failure: 1970-1972 advisory group report:...* | *The National Archives*. Available at:

- <https://discovery.nationalarchives.gov.uk/details/r/C6027132> (Accessed: 20 December 2022).
- Thomas, N. (2019) 'The History of Dialysis and Transplantation', in Nicola Thomas (ed.) *Renal Nursing: Care and Management of People with Kidney Disease: Fifth Edition*. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 1–19. doi: 10.1002/9781119413172.CH1.
- Tokars, J. I. *et al.* (2002) 'National Surveillance of Dialysis-Associated Diseases in the United States, 2000', *Seminars in Dialysis*, 15(3), pp. 162–171. doi: 10.1046/J.1525-139X.2002.00051.X.
- Udomkarnjananun, S. *et al.* (2019) 'Hepatitis B virus vaccine immune response and mortality in dialysis patients: a meta-analysis', *Journal of Nephrology* 2019 33:2, 33(2), pp. 343–354. doi: 10.1007/S40620-019-00668-1.
- Udomkarnjananun, S. *et al.* (2020) 'Hepatitis B virus vaccine immune response and mortality in dialysis patients: a meta-analysis', *Journal of Nephrology*, 33, pp. 343–354. doi: 10.1007/s40620-019-00668-1.
- Upadhyay, A. and Jaber, B. L. (2016) 'We Use Impure Water to Make Dialysate for Hemodialysis', *Seminars in Dialysis*, 29(4), pp. 297–299. doi: 10.1111/SDI.12493.
- Vesikari, T. *et al.* (2021) 'Immunogenicity and safety of a tri-antigenic versus a mono-antigenic hepatitis B vaccine in adults (PROTECT): a randomised, double-blind, phase 3 trial', *The Lancet Infectious Diseases*, 21(9), pp. 1271–1281. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30780-5.
- Vladutiu *et al.* (2000) 'Infections with hepatitis B and C viruses in patients on maintenance dialysis in Romania and in former communist countries: Yellow spots on a blank map?', *Journal of Viral Hepatitis*, 7(4), pp. 313–319. doi: 10.1046/J.1365-2893.2000.00222.X.
- Wang, I. K. *et al.* (2016) 'Seasonal influenza vaccination is associated with reduced morbidity and mortality in peritoneal dialysis patients', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31(2), pp. 269–274. doi: 10.1093/NDT/GFV360.
- Weng, M. K. *et al.* (2022) 'Universal hepatitis B vaccination in adults aged 19–59 years: Updated recommendations of the advisory committee on immunization practices—United States, 2022', *American Journal of Transplantation*, 22(6), pp. 1714–1720. doi: 10.1111/AJT.16661.
- WHO (2022a) *Hepatitis*. Available at: https://www.who.int/health-topics/hepatitis#tab=tab_1

(Accessed: 15 November 2022).

WHO (2022b) *Influenza (seasonal)*. Available at: https://www.who.int/health-topics/influenza-seasonal?gclid=Cj0KCQiAg_KbBhDLARIsANx7wAyqqd14QclE8oFkBZt0zLvfiK0Aoa4auQKSGohKpGJ5B0MUqesbAoYaAmJNEALw_wcB#tab=tab_1 (Accessed: 22 November 2022).

WHO (2022c) *Pneumococcal Disease*. Available at: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/pneumococcal-disease> (Accessed: 22 November 2022).

WHO (2022d) *Poliomyelitis*. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/poliomyelitis> (Accessed: 15 November 2022).

WHO (2022e) *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data*. Available at: https://covid19.who.int/?adgroupsurvey=%7Badgroupsurvey%7D&gclid=CjwKCAiAjs2bBhACEiwALTBWZRIcGa8h9H6aEr_WNIIC9w5Dw3e0ircs_6cfoC7yBb3j6fHGW15Y4RoCLiYQAvD_BwE (Accessed: 15 November 2022).

World Health Organization (2020) *Media Statement: Knowing the risks for COVID-19*. Available at: <https://www.who.int/indonesia/news/detail/08-03-2020-knowing-the-risk-for-covid-19> (Accessed: 17 November 2021).

Wu, Z. and McGoogan, J. M. (2020) ‘Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention’, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association, pp. 1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.

Yakaryilmaz, F. *et al.* (2009) ‘Prevalence of Occult Hepatitis B and Hepatitis C Virus Infections in Turkish Hemodialysis Patients’, *Renal Failure*, 28(8), pp. 729–735. doi: 10.1080/08860220600925602.

Zhang, C. *et al.* (2022) ‘Global Patterns and Trends in Total Burden of Hepatitis B from 1990 to 2019 and Predictions to 2030’, *Clinical Epidemiology*, 14, pp. 1519–1533. doi: 10.2147/CLEP.S389853.

Ziv, E., Daley, C. L. and Blower, S. (2004) ‘Potential public health impact of new

tuberculosis vaccines’, *Emerging Infectious Diseases*. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), pp. 1529–1535. doi: 10.3201/eid1009.030921.

Zuckerman, J. N. *et al.* (1997) ‘Immune response to a new hepatitis B vaccine in healthcare workers who had not responded to standard vaccine: randomised double blind dose-response study’, *British Medical Journal*, 314(7077), pp. 329–334. Available at: <https://go.gale.com/ps/i.do?p=AONE&sw=w&issn=17592151&v=2.1&it=r&id=GALE%7CA19122998&sid=googleScholar&linkaccess=fulltext> (Accessed: 20 December 2022).

Zuckerman, M. (2002) ‘Surveillance and control of blood-borne virus infections in haemodialysis units’, *Journal of Hospital Infection*, 50(1), pp. 1–5. doi: 10.1053/jhin.2001.1068.

Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας (2022) *Εβδομαδιαία έκθεση επιδημιολογικής επιτήρησης λοίμωξης από τον SARS-CoV-2 ISO 45/2022 (07 Νοεμβρίου 2022 - 13 Νοεμβρίου 2022)*.

Περσιάνης, Ν. (2011) *ΣΥΝΤΟΜΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΩΝ ΕΜΒΟΛΙΩΝ 1796-2011*. Available at: <https://docplayer.gr/1124205-Syntomi-istoria-ton-emvolion-1796-2011.html> (Accessed: 20 December 2020).

Στεφανίδης, Ι. (2020) *Θέματα νεφρολογίας*. Νέον Ιατρικές Εκδόσεις. Available at: <https://www.protoporia.gr/stefanidhs-iwannhs-8emata-nefrologias-9786188415041.html> (Accessed: 4 December 2022).