



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θέμα: Εμβολιασμοί σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο

Κωνσταντία Γεωργίου

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Καθηγητής Νεφρολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας – Νεφρολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Λιακόπουλος Βασίλειος, Καθηγητής Νεφρολογίας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Λάρισα, Ιανουάριος, 2024

Υπεύθυνη Δήλωση του Συντάκτη

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια στην 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.



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE**



MASTER PROGRAM IN

«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS

Title: Vaccinations in patients with chronic kidney disease

Konstantia Georgiou

Examination Committee:

- Eleftheriadis Theodoros, Professor of Nephrology, Department of Medicine, University of Thessaly, Supervisor
- Stefanidis Ioannis, Professor of Pathology – Nephrology, Department of Medicine, University of Thessaly
- Liakopoulos Vasilios, Professor Nephrology, Aristotle University of Thessaloniki

Larisa, January, 2024

Περίληψη

Η λοίμωξη παραμένει η κοινή αιτία νοσηρότητας, θνησιμότητας και νοσηλείας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο είναι ευαίσθητοι σε μολυσματικούς οργανισμούς, εν μέρει λόγω των πολλαπλών πτυχών της σχετιζόμενης με την ουραιμία ανοσοανεπάρκειας. Αυτές περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται, την αυξημένη παραγωγή αντιδραστικών ριζών οξυγόνου, την αυξημένη απόπτωση των πολυμορφοπύρηνων ουδετερόφιλων, την μειωμένη ικανότητα παραγωγής αντισωμάτων των Β – λεμφοκυττάρων και την εξάντληση των Τ – λεμφοκυττάρων μνήμης CD^{4+} και CD^{8+} . Η απώλεια αυτής της λειτουργίας είναι σημαντική, καθώς τα εμβόλια συχνά χρησιμοποιούν πρωτεΐνες για τα αντιγόνα τους και η προκύπτουσα απόκριση του αντισώματος εξαρτάται από τα Τ – κύτταρα. Ένα άλλο βασικό χαρακτηριστικό περιλαμβάνει την εξασθενημένη παρουσίαση του αντιγόνου από τα μονοκύτταρα. Για τη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας λόγω λοιμώξεων, οι εμβολιασμοί σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο είναι πρωταρχικής σημασίας για την προληπτική διατήρηση της υγείας. Επιπλέον, καθώς τα ποσοστά απόκρισης για πολλά εμβόλια σχετίζονται αντίστροφα με το στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου, ο εμβολιασμός των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο πρέπει να εκτελείται ιδανικά πριν από την έναρξη της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης.

Λέξεις – κλειδιά: εμβόλια, χρόνια νεφρική νόσος, εμβολιασμός, ανοσοποίηση, λοίμωξη, μόλυνση, θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης

Abstract

Infection remains the common cause of morbidity, mortality and hospitalization in patients with chronic kidney disease. Patients with chronic kidney disease are susceptible to infectious organisms, in part because of the multiple aspects of uremia-related immunodeficiency. These include, but are not limited to, increased production of reactive oxygen radicals, increased apoptosis of polymorphonuclear neutrophils, decreased antibody-producing capacity of B-lymphocytes, and depletion of CD4⁺ and CD8⁺ memory T-lymphocytes. The loss of this function is significant, as vaccines often use proteins for their antigens and the resulting antibody response is T-cell dependent. Another key feature involves impaired antigen presentation by monocytes. To reduce morbidity and mortality due to infections, vaccinations in patients with chronic kidney disease are of primary importance for preventive health maintenance. In addition, as response rates for many vaccines are inversely related to the stage of CKD, vaccination of patients with CKD should ideally be performed before initiation of renal replacement therapy.

Keywords: vaccines, chronic kidney disease, vaccination, immunization, infection, infection, renal replacement therapy

Πίνακας συμβόλων – ακρωνυμίων – συντομογραφιών

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
aHR	adjusted HR
AIDs	Acquired Immunodeficiency Syndrome
APCs	Antigen – Presenting Cells
CAPD	Chronic Ambulatory Peritoneal Disease
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CI	Confidence Interval
CLD	Chronic Liver Disease
CXCL 10	Chemokine Receptor 10 Ligand
DC	Dendritic Cells
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EPO	Erythropoietin
ESA	Erythropoiesis – Stimulating Agents
ESKD	End – Stage Kidney Disease
FDA	Food and Drug Administration
GM – CSF	Granulocyte Macrophage – Colony Stimulating Factor
HA	Haemagglutinin
HAV	Hepatitis A Virus
HBsAg	Hepatitis B surface Antigen
HBV	Hepatitis B Virus
HR	Hazard Ratio
HZ	Herpes Zoster
ID	Intradermal
IFN – γ	Interferon – γ
Ig	Immunoglobulin
IL	Interleukin
IM	Intramuscular
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes

LAV	Live – Attenuated Vaccines
LPS	Lipopolysaccharide
LZV	Live attenuated Zoster Vaccine
MHC	Major Histocompatibility Complex
MMR	Measles, Mumps and Rubella
NA	Neuraminidase
PCV13	Pneumococcal Conjugate Vaccine – 13
PPSV23	Pneumococcal Polysaccharide Vaccine 23
RNS	Reactive Nitrogen Species
ROS	Reactive Oxygen Species
RRT	Renal Replacement Therapy
RZV	Recombinant Zoster Vaccine
SC	Subcutaneous
TdaP	Tetanus – Diphtheria – acellular Pertussis
TFH	T Follicular Helper
TH1	T helper 1
TH2	T helper 2
TLR	Toll – Like Receptors
TNF	Tumor Necrosis Factor
VAR	Varicella
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής

Πίνακες

Πίνακας 1: Συστάσεις για τακτικούς εμβολιασμούς για ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και λήπτες μοσχευμάτων νεφρού. Πηγή: Thomson, Stang and Owoyemi, 2022	23
Πίνακας 2: Συστάσεις για όλα τα εμβόλια σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Πηγή: Centers for Disease Control and Prevention, 2012; Nuorti and Whitney, 2010a; Nuorti and Whitney, 2010b; Tomczyk et al., 2014.....	24
Πίνακας 3: Τυπικά σχήματα εμβολιασμού έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β, της γρίπης, του πνευμονικόκοκκου και του έρπητα ζωστήρα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Πηγή: Ma et al., 2021	28
Πίνακας 4: Μέθοδοι για την ενίσχυση της αποτελεσματικότητας του εμβολίου έναντι του HBV και της εποχικής γρίπης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Πηγή: Ma et al., 2021	30
Πίνακας 5: Συστάσεις για τη χορήγηση εμβολίων PCV13 και PPSV23 για ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Πηγή: Centers for Disease Control and Prevention, 2012; Nuorti and Whitney, 2010a; Nuorti and Whitney, 2010a; Tomczyk et al., 2014.....	34

Σχήματα

Εικόνα 1: Ανοσολογία εμβολιασμού σε υγιείς ενήλικες και ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Πηγή: Ma et al., 2021	4
Εικόνα 2: Η χρόνια συστηματική φλεγμονή (“inflammaging”) είναι η βασική μεταβολή του ανοσοποιητικού συστήματος στη χρόνια νεφρική νόσο, η οποία βλάπτει την απόκριση του εμβολίου. Διάφοροι παράγοντες που σχετίζονται με τη χρόνια νεφρική νόσο, τη νεφρική νόσο τελικού – σταδίου και / ή τη θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης και συμβάλλουν σε ανοσολογικές αλλοιώσεις περιλαμβάνουν την ουραιμία, την εντερική διαπερατότητα, το οξειδωτικό στρες, την ανεπάρκεια ερυθροποιητίνης (Erythropoietin, EPO), την ανεπάρκεια βιταμίνης D, τη χρόνια νεφρική βλάβη, τη βιο – ασυμβατότητα των μεμβρανών αιμοκάθαρσης και την ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Αυτοί οι παράγοντες παρεμβαίνουν στις διαδικασίες που εμπλέκονται στη δημιουργία ειδικής αντιγονικής ανοσοαπόκρισης, συμπεριλαμβανομένης της πρόσληψης αντιγόνου και την παρουσίασή του από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (Antigen – Presenting Cells, APCs), όπως τα δενδριτικά κύτταρα και / ή τα μακροφάγα, και την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των αντιγονοειδικών T – και B – κυττάρων. Επιπλέον, οι συστηματικές αλλαγές που συμβαίνουν σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο δρουν στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και προκαλούν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών (ιντερλευκίνη – 1β [Interleukin – 1β, IL – 1β], παράγοντας νέκρωσης όγκου [Tumor Necrosis Factor, TNF], ιντερφερόνη – γ [Interferon – γ, IFN – γ], IL – 6, IL – 12, IL – 18, συνδέτης του υποδοχέα 10 της χημοκίνης [Chemokine Receptor 10 Ligand, CXCL 10], κλάσματα C3a και C3a που δρουν ως μόρια τελεστές του συμπληρώματος), ενώ μειώνουν τα επίπεδα της αντιφλεγμονώδους IL – 10. Αυτές οι αλλοιώσεις οδηγούν στην ανάπτυξη χρόνιας συστηματικής φλεγμονής. Μακροπρόθεσμα, η εμμένουσα ενεργοποίηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να προκαλέσει εξάντληση, η οποία οδηγεί σε λειτουργική έκπτωση και συμβάλλει στην πρόωρη γήρανση του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτή η διαδικασία, που ονομάζεται “inflammaging”, θεωρείται χαρακτηριστικό των ανοσολογικών τροποποιήσεων σε περιβάλλον χρόνιας νεφρικής νόσου. Συγκεκριμένα, οι επιπτώσεις της ουραιμίας και της μικροφλεγμονής στον θυμικό ιστό επιταχύνουν την ηλικιακά – σχετιζόμενη μείωση της παραγωγής των μνημονικών T – κυττάρων, συμβάλλοντας στην απώλεια της ποικιλότητας των υποδοχέων των T – κυττάρων. Επιπλέον, η εμμένουσα ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος επεκτείνει τον πληθυσμό των τελικώς διαφοροποιημένων T – κυττάρων τελεστών. Αυτά τα πολύ διαφοροποιημένα T – κύτταρα περιέχουν προσχηματισμένα προφλεγμονώδη μόρια, συχνά αυτό – αντιδραστικά που μπορούν να υποστούν αποκοκκιοποίηση ως απόκριση σε μη – ειδικά σήματα, συμβάλλοντας περαιτέρω στη φλεγμονή. Πηγή: Babel, Hugo and Westhoff, 2022	5
Εικόνα 3: Δημιουργία ειδικής – για το εμβόλιο – ανοσίας και δυναμικοί μηχανισμοί τροποποίησης στη νεφρική ανεπάρκεια. Πηγή: Babel, Hugo and Westhoff, 2022	11
Εικόνα 4: Συστάσεις εμβολιασμού ενηλίκων ανά ηλικιακή ομάδα. Πηγή: Thomson, Stang and Owoyemi, 2022	20
Εικόνα 5: Συστάσεις ενηλίκων με βάσει ιατρικές καταστάσεις. Πηγή: Babu and Kotton, 2021	20
Εικόνα 6: Περιοχές υψηλού – κινδύνου για κίτρινο πυρετό σε Αφρική και Αμερική. Σε γενικές γραμμές, ο εμβολιασμός έναντι του κίτρινου πυρετού δεν συνιστάται σε περιοχές όπου υπάρχει χαμηλή πιθανότητα έκθεσης στον ιό του κίτρινου πυρετού. Ωστόσο, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο εμβολιασμού για ένα μικρό υποσύνολο ταξιδιωτών σε αυτές τις περιοχές που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο έκθεσης στον ιό του κίτρινου πυρετού λόγω παρατεταμένων ταξιδιών, υψηλής έκθεσης σε κουνούπια ή αδυναμία αποφυγής τσιμπήματος κουνουπιών. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο εμβολιασμού οποιουδήποτε ταξιδιώτη που ευρίσκεται σε κίνδυνο να μολυνθεί από τον ιό του κίτρινου πυρετού, τις απαιτήσεις εισόδου της χώρας και τους μεμονωμένους παράγοντες κινδύνου για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το εμβόλιο (για παράδειγμα, ηλικία, ανοσολογική κατάσταση). Πηγή: Gershman and Staples, 2020	46

Περιεχόμενα

Περίληψη	iv
Abstract.....	v
Πίνακας συμβόλων – ακρωνυμίων – συντομογραφιών.....	vi
Πίνακες	viii
Σχήματα	ix
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή.....	1
Κεφάλαιο 2: Ανοσοποιητικό σύστημα και χρόνια νεφρική νόσος.....	2
2.1 Έμφυτη και προσαρμοστική ανοσία σε εμβολιασμό.....	2
2.2 Προσαρμοστική ανοσία σε φυσική μόλυνση	2
2.3 Τροποποιήσεις στην ανοσολογική απόκριση σε ασθενείς με XNN.....	3
2.3.1 Διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλείται από νεφρική δυσλειτουργία	6
2.3.2 Διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλείται από τη θεραπεία	9
2.3.3 Πρόωρη γήρανση του ανοσοποιητικού συστήματος	10
2.3.4 Ειδική – για το εμβόλιο – ανοσία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια	11
2.3.5 Μηχανισμοί που διέπουν την ανεπαρκή προστασία του εμβολίου σε ασθενείς με XNN και προσεγγίσεις στρατηγικών εμβολιασμού.....	12
Κεφάλαιο 3: Εμβολιασμός και Χρόνια νεφρική νόσος	17
3.2 Γενικές θεωρήσεις εμβολιασμού σε ασθενείς με XNN.....	18
3.3 Χρόνος εμβολιασμού	19
3.4 Οφέλη εμβολιασμού σε ασθενείς με XNN.....	21
3.5 Ανησυχίες σχετικά με τις δυσμενείς επιπτώσεις του εμβολιασμού	22
3.6 Συνήθεις εμβολιασμοί για ασθενείς με XNN	22
3.7 Είδη εμβολίων	24
3.7.1 Ζωντανά / εξασθενημένα εμβόλια	24
3.7.2 Αδρανοποιημένα εμβόλια και τοξοειδή	24
Κεφάλαιο 4: Συνήθη εμβόλια για ασθενείς με XNN	26
4.1 Ηπατίτιδα Β.....	26
4.1.1 Τύπος εμβολίου, δοσολογία και πρόγραμμα.....	27
4.2 Πνευμονιόκοκκος	31
4.3 Γρίπη	34
4.4 Haemophilus influenzae	37
4.5 Νόσος COVID – 19	37
4.6 Τέτανος, διφθερίτιδα και κοκκύτης.....	38
4.7 Staphylococcus aureus.....	40

4.8 Έρπητας ζωστήρας	40
4.9 Παρά – παρωτίτιδα – ερυθρά και ανεμοβλογιά	42
4.10 Εμβόλια που σχετίζονται με ταξίδια	43
4.1.1 Ηπατίτιδα Α.....	43
4.1.2 Μηνιγγιτιδόκοκκος	44
4.1.3 Κίτρινος πυρετός.....	45
4.1.4 Χολέρα.....	46
Συζήτηση.....	47
Συμπεράσματα	50
Βιβλιογραφία	53

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

Οι λοιμώξεις είναι η δεύτερη κύρια αιτία θνησιμότητας σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού – σταδίου, αντιπροσωπεύοντας 22 θανάτους ανά 3.000 ασθενείς. Οι λοιμώξεις είναι ένα μείζον πρόβλημα υγείας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης, σε λήπτες μοσχευμάτων νεφρού, καθώς και σε ασθενείς σε πρώιμα στάδια χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Οι λοιμώξεις είναι πιο πιθανές σε άτομα με χρόνια νεφρική νόσο, λόγω του διαταραγμένου βλεννογονοδερματικού φραγμού, των λοιμώξεων κατά την εισαγωγή καθετήρα και της χρήσης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (Arya and Singh, 2022).

Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο επιδεικνύουν χαμηλότερη απόκριση στους εμβολιασμούς, η οποία πιστεύεται ότι οφείλεται εν μέρει στο εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα που σχετίζεται με την ουραιμία και την αποκλίνουσα λειτουργία των T – κυττάρων, των B – κυττάρων, των μονοκυττάρων και των μακροφάγων. Πρόσθετα, η σύνθεση της ανοσοσφαιρίνης G παρουσιάζεται μειωμένη ως απόκριση στον εμβολιασμό, αν και η συνολική παραγωγή αντισωμάτων δεν επηρεάζεται (Edwards, 2005). Λόγω της ανεπάρκειας του ανοσοποιητικού συστήματος που σχετίζεται με τη χρόνια νεφρική νόσο, τα ποσοστά ορομετατροπής σε εμβολιασμούς είναι χαμηλότερα, οι τίτλοι των αντισωμάτων είναι χαμηλότεροι και τα επίπεδα αντισωμάτων μειώνονται ταχύτερα (Arya and Singh, 2022).

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των εμβολιασμών σε άτομα με χρόνια νεφρική νόσο, με ιδιαίτερη έμφαση στα εμβόλια έναντι του πνευμονιόκοκκου, της γρίπης, της ηπατίτιδας B, του τετάνου – διφθερίτιδας – κοκκύτη, του έρπητα ζωστήρα, της ιλαράς – παρωτίτιδας – ερυθράς και της ανεμοβλογιάς, μεταξύ άλλων. Επίσης, αναφέρεται ο τρόπος βελτίωσης της αποτελεσματικότητας του εμβολίου και τα ποσοστά ανοσοποίησης.

Κεφάλαιο 2: Ανοσοποιητικό σύστημα και χρόνια νεφρική νόσος

2.1 Έμφυτη και προσαρμοστική ανοσία σε εμβολιασμό

Τόσο η έμφυτη όσο και η προσαρμοστική ανοσία απαιτούνται για μία αποτελεσματική απόκριση στον εμβολιασμό. Μετά τον εμβολιασμό, οι επίτοποι των αντιγόνων του εμβολίου αναγνωρίζονται από τους υποδοχείς, οι οποίοι περιλαμβάνουν τους toll – like υποδοχείς (Toll – Like Receptors, TLR), τους υποδοχείς καθαρισμού μακροφάγων και τη λεκτίνη που δεσμεύει τη μαννόζη, που εκφράζονται στα δενδριτικά κύτταρα και τα μακροφάγα (Kato et al., 2008). Η δέσμευση αυτών των υποδοχέων ενεργοποιεί τα δενδριτικά κύτταρα και τα μακροφάγα, τα οποία στη συνέχεια μεταναστεύουν σε λεμφοειδή όργανα, όπως στους λεμφαδένες και την σπλήνα, για την ενεργοποίηση των μνημονικών T – κυττάρων. Η αντίδραση βλαστικού κέντρου εντός των λεμφοειδών ιστών είναι πολύ σημαντική για την παραγωγή αντισωμάτων και περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση μεταξύ των θυλακιωδών βοηθητικών T – κυττάρων (T Follicular Helper, TFH) και των μνημονικών B – κυττάρων. Η αλληλεπίδραση μεταξύ των B – και T – κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα υπερμετάλλαξη και ανασυνδυασμό για την ενίσχυση της συγγένειας και του εύρους των αντισωμάτων. Τα μνημονικά B – κύτταρα υποβάλλονται σε προοδευτική ωρίμανση για να καταστούν κύτταρα που παράγουν αντισώματα, B – κύτταρα μνήμης ή πλασματοκύτταρα μακράς – επιβίωσης. Τα πλασματοκύτταρα μακράς – επιβίωσης μεταναστεύουν στον μυελό των οστών και ευθύνονται για την παραγωγή προστατευτικών αντισωμάτων. Τα B – κύτταρα μνήμης καθίστανται αδρανή, αλλά μπορούν να επανενεργοποιηθούν ταχέως όταν έρθουν σε επαφή με αντιγόνα (Ma et al., 2021).

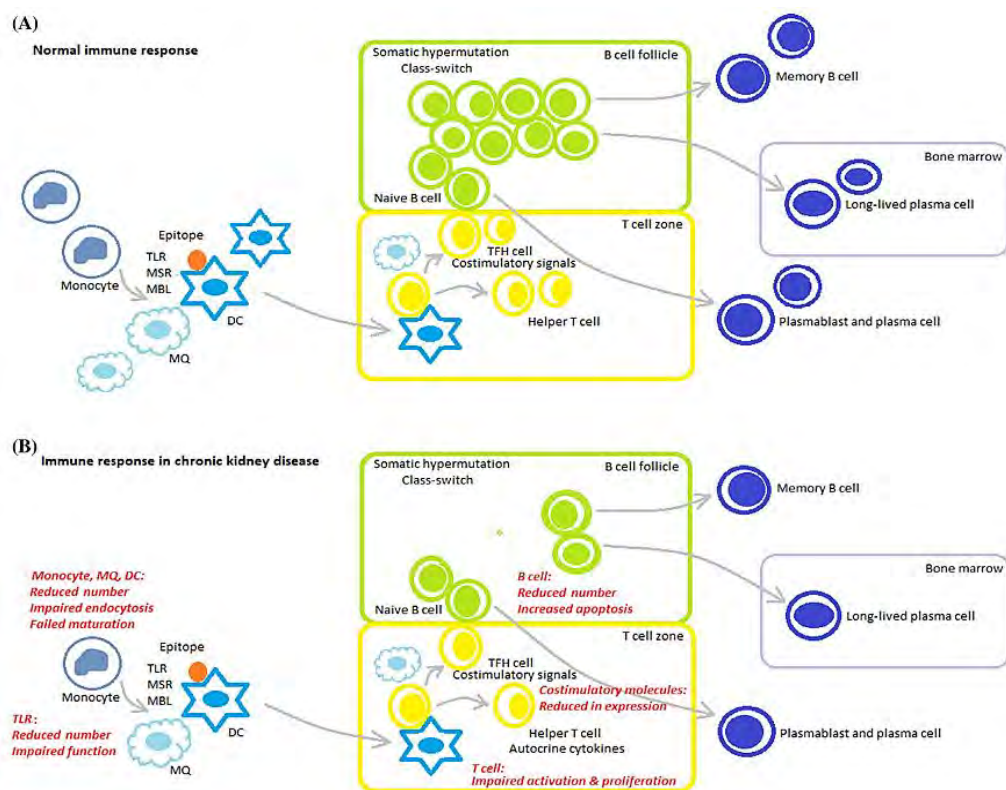
2.2 Προσαρμοστική ανοσία σε φυσική μόλυνση

Η δημιουργία αντισωμάτων μετά από μια αντιγονική πρόκληση είναι ευρέως αναγνωρισμένη ως κεντρικός μηχανισμός υποκείμενης προστασίας που προκαλείται από το εμβόλιο. Τα T – κύτταρα έχουν έναν κρίσιμο ρόλο στη χημική ανοσία παρέχοντας βοήθεια στα B – κύτταρα, τα οποία απαιτούνται για την ωρίμανση και την παραγωγή αντισωμάτων. Ωστόσο, λίγα είναι γνωστά για τον ρόλο άλλων τελεστικών λειτουργιών των T – κυττάρων, όπως η άμεση κυτταροτοξικότητα, η οποία μπορεί επίσης να προκληθεί μέσω του εμβολιασμού. Στο πλαίσιο των ιογενών λοιμώξεων, μελέτες σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια απέδειξαν τον ουσιαστικό ρόλο των T – κυττάρων στη μείωση του ιικού

φορτίου, καθώς και των αντισωμάτων για την πρόληψη της εισόδου του ιού στα κύτταρα – ξενιστές (Pollard and Bijker, 2021). Πολλές μελέτες παρατήρησης έχουν τονίσει επίσης τον σημαντικό ρόλο των B – κυττάρων και των αντισωμάτων στην πρόληψη της μόλυνσης – λοίμωξης ή / και στη μείωση του μεγέθους του εμβολίου, με τις αποκρίσεις των T – κυττάρων να μπορούν να είναι επαρκείς για την κάθαρση των παθογόνων (Soresina et al., 2020; Quinti et al., 2020).

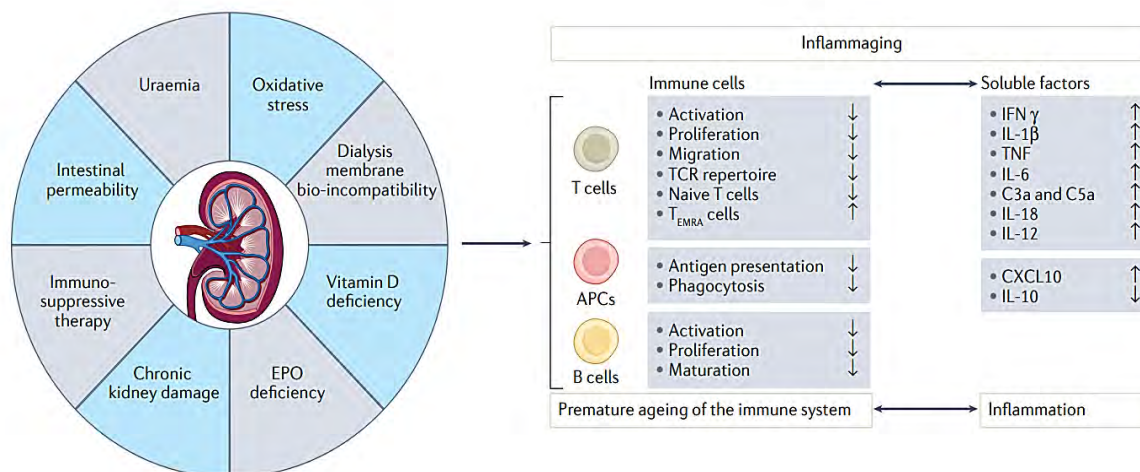
2.3 Τροποποιήσεις στην ανοσολογική απόκριση σε ασθενείς με ΧΝΝ

Η χρόνια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας συνεπάγεται με διάφορες δυσλειτουργίες τόσο στην έμφυτη όσο και στην προσαρμοστική ανοσία, που συμβάλλουν στον αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων και σε μειωμένη απόκριση στον εμβολιασμό, σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (Εικόνα 1). Πιο συγκεκριμένα, παρατηρείται μειωμένη παραγωγή B – λεμφοκυττάρων και CD4+ T – λεμφοκυττάρων, καθώς και μείωση της απόκρισης των T – κυττάρων σε αντιγονικά ερεθίσματα. Πρόσθετα, η εξασθενημένη δραστηριότητα των μονοκυττάρων (εξασθενημένη ενδοκυττάρωση και ωρίμανση) και η μειωμένη έκφραση του TLR και των μορίων συν – διέγερσης στα ανοσοαντιδραστικά κύτταρα έχει ως αποτέλεσμα ανεπαρκή έμφυτη ανοσία, δηλαδή ανεπαρκή αντιγονική παρουσίαση στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, οδηγώντας σε εξασθενημένα κύτταρα μνήμης και ανεπαρκή παραγωγή αντισωμάτων μετά τον εμβολιασμό. Αυτές οι διαταραχές παρατηρούνται κυρίως στα στάδια 4 και 5 της χρόνιας νεφρικής νόσου. Επιπλέον, οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο είναι γνωστό ότι έχουν εξασθενημένη λειτουργία των ουδετερόφιλων, με μικρότερη ικανότητα φαγοκυττάρωσης και μεγαλύτερο ποσοστό απόπτωσης, αν και ο αριθμός τους παραμένει αμετάβλητος (Gollapudi, Yoon and Gollapudi, 2010; Ishigami and Matsushita, 2019).



Εικόνα 1: Ανοσολογία εμβολιασμού σε υγιείς ενήλικες και ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Πηγή: Ma et al., 2021

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί και παράγοντες που συμβάλλουν στις ανοσολογικές αλλοιώσεις και τροποποιήσεις του ανοσοποιητικού συστήματος που παρατηρούνται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο είναι πολυπαραγοντικοί. Αρκετές μελέτες σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο έχουν εξετάσει μία πιθανή σχέση μεταξύ της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της εξασθενημένης ανοσολογικής λειτουργίας (Maverakis et al., 2015; Schmidt et al., 2012), εντοπίζοντας υψηλότερα επίπεδα δεικτών ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με τα άτομα – ελέγχου (Bazzoni et al., 2004; Kausz and Gilbertson, 2006; Landray et al., 2004). Πρόσθετοι παράγοντες που δύναται να συμβάλλουν στην μείωση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο περιλαμβάνουν την επιταχυνόμενη γήρανση, τις ουραιμικές τοξίνες – ουραιμία που προκαλείται από νεφρική δυσλειτουργία, το οξειδωτικό στρες – τα δραστικά είδη οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS), τη χαμηλού – βαθμού φλεγμονή, την εντερική διαπερατότητα, τις μεταβολικές διαταραχές, τις διαταραχές των οστών και των μεταλλικών στοιχείων, καθώς και τη βιο – ασυμβατότητα των μεμβρανών κάθαρσης και τη χρήση ανοσοκατασταλτικών θεραπειών σε λήπτες μεταμόσχευσης ή ασθενείς με αυτοάνοσες διαταραχές (Εικόνα 2) (Arya and Singh, 2022; Haddiya, 2020).



Εικόνα 2: Η χρόνια συστηματική φλεγμονή (“inflammaging”) είναι η βασική μεταβολή του ανοσοποιητικού συστήματος στη χρόνια νεφρική νόσο, η οποία βλάπτει την απόκριση του εμβολίου. Διάφοροι παράγοντες που σχετίζονται με τη χρόνια νεφρική νόσο, τη νεφρική νόσο τελικού – σταδίου και / ή τη θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης και συμβάλλουν σε ανοσολογικές αλλοιώσεις περιλαμβάνουν την ουραιμία, την εντερική διαπερατότητα, το οξειδωτικό στρες, την ανεπάρκεια ερυθροποιητίνης (Erythropoietin, EPO), την ανεπάρκεια βιταμίνης D, τη χρόνια νεφρική βλάβη, τη βιο – ασυμβατότητα των μεμβρανών αιμοκάθαρσης και την ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Αυτοί οι παράγοντες παρεμβαίνουν στις διαδικασίες που εμπλέκονται στη δημιουργία ειδικής αντιγονικής ανοσοαπόκρισης, συμπεριλαμβανομένης της πρόσληψης αντιγόνου και την παρουσίασή του από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (Antigen – Presenting Cells, APCs), όπως τα δένδριτικά κύτταρα και / ή τα μακροφάγα, και την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των αντιγονοειδικών T – και B – κυττάρων. Επιπλέον, οι συστηματικές αλλαγές που συμβαίνουν σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο δρουν στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και προκαλούν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών (ιντερλευκίνη – 1β [Interleukin – 1β, IL – 1β], παράγοντας νέκρωσης όγκου [Tumor Necrosis Factor, TNF], ιντερφερόνη – γ [Interferon – γ, IFN – γ], IL – 6, IL – 12, IL – 18, συνδέτης του υποδοχέα 10 της χημοκίνης [Chemokine Receptor 10 Ligand, CXCL 10], κλάσματα C3a και C3a που δρουν ως μόρια τελεστές του συμπληρώματος), ενώ μειώνουν τα επίπεδα της αντιφλεγμονώδους IL – 10. Αυτές οι αλλοιώσεις οδηγούν στην ανάπτυξη χρόνιας συστηματικής φλεγμονής. Μακροπρόθεσμα, η εμμένουσα ενεργοποίηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να προκαλέσει εξάντληση, η οποία οδηγεί σε λειτουργική έκπτωση και συμβάλλει στην πρόωρη γήρανση του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτή η διαδικασία, που ονομάζεται “inflammaging”, θεωρείται χαρακτηριστικό των ανοσολογικών τροποποιήσεων σε περιβάλλον χρόνιας νεφρικής νόσου. Συγκεκριμένα, οι επιπτώσεις της ουραιμίας και της μικροφλεγμονής στον θυμικό ιστό επιταχύνουν την ηλικιακά – σχετιζόμενη μείωση της παραγωγής των μνημονικών T – κυττάρων, συμβάλλοντας στην απώλεια της ποικιλότητας των υποδοχέων των T – κυττάρων. Επιπλέον, η εμμένουσα ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος επεκτείνει τον πληθυσμό των τελικώς διαφοροποιημένων T – κυττάρων τελεστών. Αυτά τα πολύ διαφοροποιημένα T – κύτταρα περιέχουν προσχηματισμένα προφλεγμονώδη μόρια, συχνά αυτό – αντιδραστικά που μπορούν να υποστούν αποκοκκιοποίηση ως απόκριση σε μη – ειδικά σήματα, συμβάλλοντας περαιτέρω στη φλεγμονή. Πηγή: Babel, Hugo and Westhoff, 2022

Οι ανοσολογικές ανωμαλίες σε αυτούς τους ασθενείς είναι σημαντικές γιατί έχουν επιπτώσεις στην επιλογή εμβολίων ή σχημάτων εμβολιασμού (Ma et al., 2021).

2.3.1 Διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλείται από νεφρική δυσλειτουργία

Στη χρόνια νεφρική νόσο, η μειωμένη απεκκριτική νεφρική λειτουργία οδηγεί σε συσσώρευση διαλυμένων ουσιών που διαφορετικά θα αποβάλλονταν από τα υγιή νεφρά. Καθώς η απεκκριτική νεφρική λειτουργία μειώνεται, τα επίπεδα αυτών αζωτούχων ουσιών αυξάνεται, γεγονός που επιδεινώνει τις ήδη τοξικές τους επιδράσεις. Αυτές οι ουραιμικές τοξίνες σύμφωνα με τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε μικρές υδατοδιαλυτές ενώσεις, μεσαία μόρια και μόρια συνδεδεμένα με πρωτεΐνες (Vanholder et al., 2003). Οι ουραιμικές τοξίνες μπορεί να επηρεάσουν αρκετές βασικές λειτουργίες των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της ενεργοποίησης, της μετανάστευσης, της κυτταροτοξικότητας και της απόπτωσης. Για παράδειγμα, σε κατάσταση ουραιμίας, η μικρή υδατοδιαλυτή ένωση – φαινυλοοξικό οξύ – αυξάνει την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων και μειώνει την απόπτωσή τους, προάγοντας κατά αυτό τον τρόπο μια φλεγμονώδη κατάσταση (Cohen, Raupachova and Horl, 2013). Μια άλλη βασική ουραιμική τοξίνη – το θεικό ινδοξύλιο – επάγει την έκκριση του παράγοντα νέκρωσης όγκου (Tumor Necrosis Factor, TNF) από τα μονοκύτταρα και την παραγωγή δραστικών ειδών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS), που προάγουν τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες, αντίστοιχα (Kim et al., 2017; Yu, Kim and Kang, 2011). Επιπλέον, το p – cresyl θεικό άλας ενισχύει τη φαγοκυττάρωση στα μακροφάγα, ενώ παράλληλα μειώνει την αντιγονοπαρουσιαστική τους ικανότητα στα T – κύτταρα, γεγονός που θέτει σε κίνδυνο την προσαρμοστική ανοσοαπόκριση στη χρόνια νεφρική νόσο (Azevedo et al., 2016).

Το οξειδωτικό στρες – ένας άλλος σημαντικός ανοσοποιητικός διαμορφωτής στη χρόνια νεφρική νόσο – μπορεί να προκληθεί από διαταραχές στην ισορροπία μεταξύ των οξειδωτικών και των αντιοξειδωτικών μορίων, συχνά λόγω της υπερβολικής παραγωγής ROS και δραστικών ειδών αζώτου (Reactive Nitrogen Species, RNS), και της εξάντλησης των αντιοξειδωτικών (Daenen et al., 2019). Η υπερπαραγωγή ROS και RNS έχει ως αποτέλεσμα την οξείδωση των λιπιδίων, των πρωτεϊνών και των νουκλεϊκών οξέων, η οποία προάγει την έκφραση προφλεγμονωδών κυτοκινών και την στρατολόγηση ανοσοποιητικών κυττάρων (Duni et al., 2019). In vitro μελέτες έχουν δείξει επίσης ότι τα ROS μπορεί να αυξήσουν την παραγωγή TNF στα μακροφάγα (Sanlioglu et al., 2001).

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι, σε σύγκριση με υγιή άτομα, ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο έχουν αυξημένα επίπεδα λιποπολυσακχαρίτη (Lipopolysaccharide, LPS) ενδοτοξίνης, λόγω της αύξησης της εντερικής διαπερατότητας που προκαλείται από την ουραιμία, η οποία επιτρέπει την μετατόπιση της ενδοτοξίνης από τον εντερικό αυλό στην κυκλοφορία του αίματος (Steiger et al., 2022). Ο LPS είναι ένας ευρύς και ισχυρός ανοσοδιεγέρτης διαφόρων ανοσοκυττάρων που προκαλεί την απελευθέρωση αρκετών προφλεγμονωδών κυτοκινών. Παραδόξως, η εμμένουσα έμφυτη ανοσολογική ενεργοποίηση που προκαλείται από την παρατεταμένη παρουσία χαμηλού – βαθμού επιπέδων LPS σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης μπορεί να προκαλέσει την παραγωγή ανοσορρυθμιστικών μεσολαβητών, όπως της ιντερλευκίνης – 10 (Interleukin – 10, IL – 10), οι οποίοι καταστέλλουν την έμφυτη και την προσαρμοστική ανοσία (Anders, Andersen and Stecher, 2013). Αυτή η επίδραση είναι παρόμοια με την «ανοχή ενδοτοξινών» (“endotoxin tolerance”) ή την «παράλυση του ανοσοποιητικού συστήματος» (“immune paralysis”) που παρατηρείται σε ασθενείς με προχωρημένη σήψη ή χρόνιες λοιμώξεις, η οποία αποτελεί τη βάση της μειωμένης ανοσίας σε αυτούς τους ασθενείς. Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, η επίδραση της παράλυσης του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη ειδικών – για παθογόνα – ανοσοαποκρίσεων (Babel, Hugo and Westhoff, 2022).

Εκτός από την απεκκριτική λειτουργία, τα νεφρά χαρακτηρίζονται από αρκετές σημαντικές μεταβολικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής βιταμίνης D και ερυθροποιητίνης (Erythropoietin, EPO), που από κοινού μπορεί να έχουν ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις. Πέρα από τη ρύθμιση της ομοιόστασης του ασβεστίου και των φωσφορικών αλάτων, ο μεταβολίτης της βιταμίνης D, η καλσιτριόλη (δηλαδή η βιολογικά ενεργή 1,25 – διυδροξυβιταμίνη D), ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Για παράδειγμα, η βιταμίνη D προάγει την ανεκτικότητα των δενδριτικών κυττάρων μειώνοντας την έκφραση του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, MHC), των μορίων προσκόλλησης και της προφλεγμονώδους IL – 12, ενώ αυξάνει την παραγωγή της αντιφλεγμονώδους IL – 10 (Adorini and Penna, 2009; Lang et al., 2014). Επιπλέον, σε αρκετές μελέτες σε ανθρώπους και ζώα έχειδειχθεί ότι, η βιταμίνη D μειώνει την έκκριση προφλεγμονωδών διαμεσολαβητών των T – βοηθητικών τύπου – 1 (T helper 1, TH1) κυττάρων (για παράδειγμα, IL – 2, IFN – γ και TNF), ενώ αυξάνει την παραγωγή των κυτοκινών των T – βοηθητικών τύπου – 2 (T helper 2, TH2) κυττάρων (συμπεριλαμβανομένων των IL – 3, IL – 4, IL – 5 και IL – 10) (Boonstra et al., 2001; Lemire

et al., 1995). Επομένως, η μειωμένη αντιγονική παρουσίαση σε συνδυασμό με μια μετατόπιση της διαφοροποίησης των T – κυττάρων από ένα προφίλ TH1 κυττάρων σε ένα προφίλ TH2 κυττάρων, που προκαλείται από τη θεραπεία με βιταμίνη D, μπορεί να μειώσει την πιθανή ιστική βλάβη που σχετίζεται με τις αποκρίσεις των TH1 κυττάρων. Επιπρόσθετα, τα ενεργοποιημένα T – κύτταρα που εκτίθενται σε βιταμίνη D παράγουν λιγότερες IL – 17 και TH1 προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, και αυξάνουν σημαντικά την έκφραση των ειδικών – για τα T – κύτταρα – ρυθμιστικών γονιδίων και μορίων (Jeffery et al., 2009), υποδηλώνοντας την επαγωγή ενός αντιφλεγμονώδους φαινοτύπου T – κυττάρων (Babel, Hugo and Westhoff, 2022).

Η χρόνια περίσσεια παραθυρεοειδούς ορμόνης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, η οποία προκαλείται από τη χρόνια διέγερση του παραθυρεοειδούς αδένος από την υποασβεσταιμία και την υπερφωσφαταιμία, μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μειωμένη ενεργοποίηση των T – κυττάρων λόγω της εμμένουσας αύξησης του ενδοκυτταρικού ασβεστίου. Αν και για την μετανάστευση των δενδριτικών κυττάρων απαιτείται εισροή ασβεστίου, η υπερφόρτωση ασβεστίου μειώνει σημαντικά την εξαρτώμενη από τις χημειοκίνες μετανάστευση των δενδριτικών κυττάρων. Η επακόλουθη διαταραχή της μετανάστευσης των δενδριτικών κυττάρων σε δευτερογενή λεμφικά όργανα μπορεί να περιορίσει την ενεργοποίηση των T – κυττάρων (Massry and Smogorzewski, 2001). Σε ποντίκια και ανθρώπους, η EPO φαίνεται να έχει άμεση ανασταλτική επίδραση στα T – κύτταρα τελεστές και στα T – κύτταρα μνήμης, ενώ προάγει τη διαφοροποίηση των ρυθμιστικών T – κυττάρων. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν την ιδέα ότι η σύνθεση της EPO εντός των νεφρών έχει εξελιχθεί ως ένας μηχανισμός περιφερικής ανοσολογικής ανοχής για την προστασία αυτού του οργάνου από τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις που προκαλούνται από την έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις μη – μολυσματικών αντιγόνων και νατρίου (Cantarelli et al., 2019). Κατά συνέπεια, η ανεπάρκεια EPO και βιταμίνης D που παρατηρείται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο μπορεί να συμβάλλει σε μειωμένη αντιφλεγμονώδη και αυξημένη προφλεγμονώδη κατάσταση. Μια τέτοια κατάσταση χρόνιας φλεγμονής μπορεί να βλάψει τη δημιουργία ειδικής – για παθογόνα – ανοσίας (Babel, Hugo and Westhoff, 2022).

2.3.2 Διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλείται από τη θεραπεία

Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και νεφρική νόσο τελικού – σταδίου μπορεί να απαιτούν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα για τον μετριασμό της αυτοάνοσης ιστικής βλάβης ή την αποτροπή της απόρριψης του μοσχεύματος νεφρού. Εκτός από την ανοσολογική αναστολή που προκαλείται από τη χρήση τέτοιων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, θεραπείες όπως η θεραπεία κάθαρσης μπορεί επίσης να έχουν ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις. Η διαδικασία αιμοκάθαρσης είναι γνωστό ότι προκαλεί φλεγμονή με αρκετούς μηχανισμούς να εμπλέκονται σε αυτή τη διαδικασία, συμπεριλαμβανομένων ζητημάτων βιο – ασυμβατότητας με μεμβράνες αιμοκάθαρσης, που μπορούν να επηρεάσουν το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή καθώς το αίμα έρχεται σε άμεση επαφή με τα τεχνητά υλικά του εξωσωματικού κυκλώματος. Η αλληλεπίδραση με την μεμβράνη αιμοκάθαρσης μπορεί να προκαλέσει την ενεργοποίηση των μονοπύρηνων κυττάρων του περιφερικού αίματος, με επακόλουθη παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτοκινών TNF και IL – 1 β (Libetta, Sepe and Canton, 2010). Αυτές οι κυτοκίνες μπορούν να δράσουν με αυτοκρινή τρόπο ενισχύοντας την κυτταρική επιβίωση· εντούτοις, ο TNF μπορεί επίσης να προκαλέσει απόπτωση σε ενεργοποιημένα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (Zanoni et al., 2009). Ο βαθμός της απόπτωσης σχετίζεται με τον βαθμό της βιο – ασυμβατότητας της μεμβράνης (Carracedo et al., 2002), η οποία εξακολουθεί να αποτελεί πρόβλημα παρά τις βελτιώσεις που έχουν πραγματοποιηθεί στη βιοσυμβατότητα των μεμβρανών αιμοκάθαρσης (Fukushi et al., 2020).

Εκτός τις επιδράσεις που σχετίζονται με την επαφή με τις μεμβράνες αιμοκάθαρσης, στα υγρά αιμοκάθαρσης μπορεί να υπάρχουν τυχόν βακτηριακές ενδοτοξίνες και αναφυλατοξικές ουσίες που προέρχονται από συμπλήρωμα, όπως το C3a, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν κυτταρική ενεργοποίηση και έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών (Libetta, Sepe and Canton, 2010). Ας σημειωθεί ότι, η διάσπαση του C3 στα ενεργά του θραύσματα, C3a και C3b, μπορεί να προκληθεί απευθείας από τα βιοϋλικά της αιμοκάθαρσης (Kourtzelis et al., 2010).

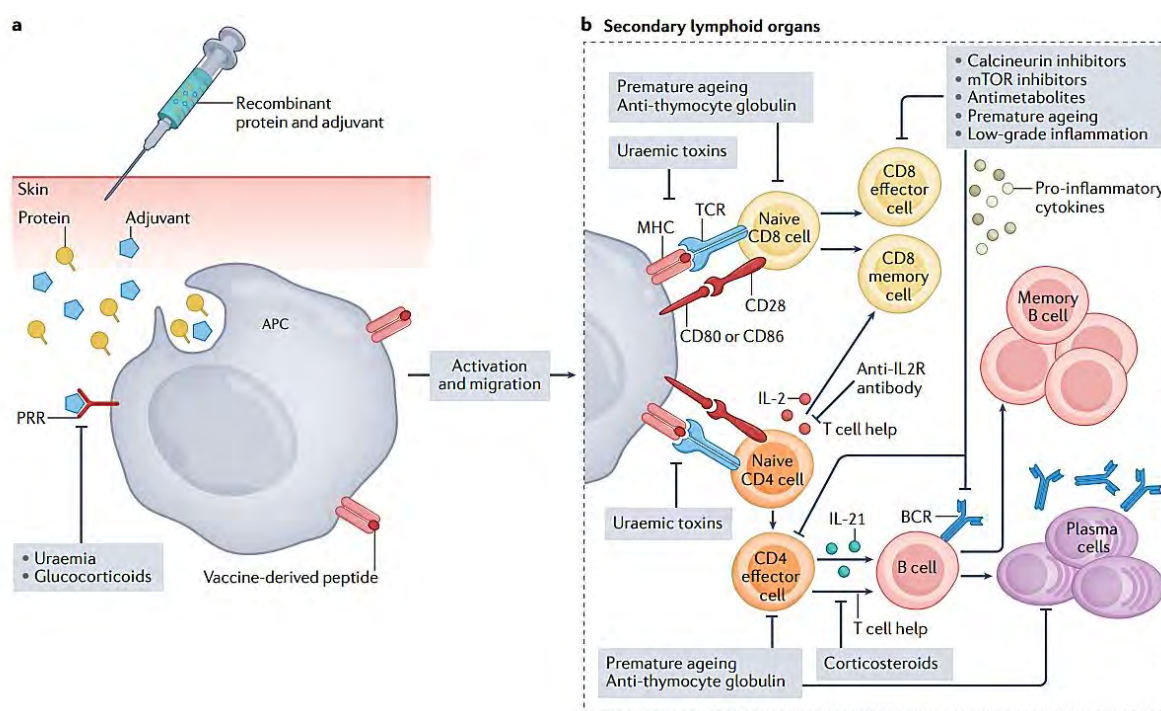
2.3.3 Πρόωρη γήρανση του ανοσοποιητικού συστήματος

Η ικανότητα δημιουργίας αποτελεσματικών ανοσολογικών αποκρίσεων σε μια ποικιλία νέων παθογόνων εξαρτάται από την παρουσία των μνημονικών T – κυττάρων, τα οποία αναπτύσσονται στον θύμο αδένα, με ένα ποικίλο εύρος TCRs (Xiang et al., 2021). Ωστόσο, υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο αριθμός των κυκλοφορούντων μνημονικών T – κυττάρων μειώνεται σταδιακά μετά την ηλικία των 40 ετών λόγω του ηλικιακά – σχετιζόμενου εκφυλισμού του θύμου αδένα και της συνακόλουθη μείωση της απόδοσής του θύμου (Naylor et al., 2005). Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, η απώλεια της νεφρικής λειτουργίας σχετίζεται με παρόμοια απώλεια της ποικιλομορφίας των TCRs σε σχέση με αυτή που παρατηρείται με τη γήρανση, ακόμη και στα πρώιμα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου (Litjens, Van Druningen and Betjes, 2006). Μια μελέτη ανέφερε ότι, σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, η ανοσολογική ηλικία των T – κυττάρων ήταν κατά 20 – 30 χρόνια μεγαλύτερη από τη φυσιολογική ηλικία των ασθενών (Betjes et al., 2011).

Επιπλέον, η ουραιμία όχι μόνο επηρεάζει την παραγωγή του θύμου αδένα αλλά οδηγεί στην επέκταση των τελικώς διαφοροποιημένων CD4+ και CD8+ T – κυττάρων (Crepin et al., 2020; Litjens, Van Druningen and Betjes, 2006). Αυτά τα υψηλά – διαφοροποιημένα T – κύτταρα περιέχουν προσχηματισμένα προφλεγμονώδη μόρια, τα οποία είναι συχνά αυτό – αντιδραστικά και μπορούν να υποστούν αποκοκκιοποίηση χωρίς την απαίτηση αντιγονοειδικής διέγερσης, επομένως συμβάλλουν έντονα στη φλεγμονή. Αυτά τα κύτταρα επίσης προοδευτικά χάνουν συν – διεγερτικά μόρια που είναι σημαντικά για την ενεργοποίησή τους μετά από διέγερση με ένα αντιγόνο (Betjes, 2020). Αυτά τα εξαιρετικά διαφοροποιημένα T – κύτταρα, σε συνδυασμό με την συσσώρευση ουραιμικών τοξινών, των μεταβολικών αποκλίσεων, της διαρροής του εντέρου και του οξειδωτικούς στρες που σχετίζονται με τη χρόνια νεφρική νόσο, καθώς και με διεργασίες βιο – ασυμβατότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας αιμοκάθαρσης, προάγουν την υπερπαραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, οδηγώντας σε χρόνια χαμηλού – βαθμού συστηματική φλεγμονή σε ασθενείς με ουραιμία (Cohen, 2020; Ebert et al., 2020). Αξίζει να σημειωθεί ότι, η χρόνια φλεγμονή προάγει την πρόωρη γήρανση του ανοσοποιητικού συστήματος και την άμεση δυσλειτουργία των ανοσοποιητικών κυττάρων, δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο (Ebert et al., 2020). Επιπλέον, σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τα T – κύτταρα παρουσιάζουν αυξημένη ευαισθησία στην απόπτωση, σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (Meier, Dayer and Blanc, 2002).

2.3.4 Ειδική – για το εμβόλιο – ανοσία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Ο επιτυχής εμβολιασμός εξαρτάται από την ικανότητα ενός εμβολίου να διεγείρει τη δημιουργία αντισωμάτων και κυτταροτοξικών T – κυττάρων που μπορούν να εξουδετερώσουν μια επακόλουθη μόλυνση – λοίμωξη. Το εμβόλιο προκαλεί μια πρωτογενή ανοσοαπόκριση, η οποία οδηγεί σε διαφοροποίηση των B – κυττάρων και των T – κυττάρων μνήμης που επιτρέπουν τη μακροπρόθεσμη προστατευτική ανοσία μέσω ειδικής – για το αντιγόνο –μεσολαβούμενης – από αντισώματα και κυτταρικής κυτταροτοξικότητας μετά από επαναπρόκληση του αντιγόνου (Εικόνα 3). Οι προαναφερθείσες ανοσολογικές αλλοιώσεις σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, και ιδιαίτερα η πρόωρη γήρανση του ανοσοποιητικού συστήματος και η χαμηλού – βαθμού συστηματική φλεγμονή (Εικόνα 2) (Akchurin and Kaskel, 2015; Stavropoulou et al., 2021), παρεμποδίζουν τη δημιουργία προστατευτικής ανοσίας, είτε στην πορεία της φυσικής λοίμωξης ή μετά από τον εμβολιασμό (Mathew, Mason and Kennedy, 2014), γεγονός που αυξάνει την συχνότητα και την σοβαρότητα των λοιμωδών ασθενειών σε αυτούς τους ασθενείς (Dalrymple and Go, 2008; Ishigami and Matsushita, 2019).



Εικόνα 3: Δημιουργία ειδικής – για το εμβόλιο – ανοσίας και δυνητικοί μηχανισμοί τροποποίησης στη νεφρική ανεπάρκεια. Πηγή: Babel, Hugo and Westhoff, 2022

2.3.5 Μηχανισμοί που διέπουν την ανεπαρκή προστασία του εμβολίου σε ασθενείς με ΧΝΝ και προσεγγίσεις στρατηγικών εμβολιασμού

Τα τελευταία 10 χρόνια υπήρξε μια σταθερή βελτίωση στην κατανόηση της ανθρώπινης ανοσολογικής απόκρισης στον εμβολιασμό που οδήγησε σε προόδους στην επιλογή αντιγόνου και στη βελτιστοποίηση των αναμνηστικών δόσεων, καθώς και σε ορθολογικούς σχεδιασμούς νέων εμβολίων που συνδέουν τις κυτταρικές ανοσοαποκρίσεις με την αποτελεσματικότητα του εμβολίου στην κλινική πράξη. Η έγκαιρη χρήση των εμβολίων σε πληθυσμούς με χρόνια νεφρική νόσο και η αύξηση της δόσης του αντιγόνου και της συχνότητας εμβολιασμού σε στοχευμένους πληθυσμούς ασθενών έχουν βελτιώσει τα κλινικά αποτελέσματα με την μείωση πολλών ιογενών και βακτηριακών λοιμώξεων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (Roy, Darius and Jeffrey, 2014).

Παραδοσιακά, τα ανοσοενισχυτικά ήταν φορείς που είτε προκαλούσαν μη – ειδική τοπική φλεγμονώδη απόκριση είτε επέτρεπαν την παρατεταμένη έκθεση στα συστατικά του εμβολίου δημιουργώντας μια τοπική αποθήκη αντιγόνων για τη βελτίωση της μακροπρόθεσμης ανοσίας. Η έλευση των αντίστροφων γενετικών προσεγγίσεων για την επιλογή αντιγόνων έχει δημιουργήσει τα επόμενης – γενιάς εμβόλια που είναι πιο ικανά να προκαλέσουν σταθερή ανοσολογική μνήμη, η οποία είναι σημαντική για τη διατήρηση της προστασίας. Αυτές οι προσεγγίσεις είναι πιθανό να οδηγήσουν σε βελτιωμένη αποτελεσματικότητα του εμβολίου έναντι ενός ευρύτερου συνόλου ανθρώπινων παθογόνων. Σε αυτό το σύγχρονο παράδειγμα, αναπτύσσονται νέες στρατηγικές για την ενίσχυση της πρόσληψης αντιγόνων από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα ως μέσο για την ενίσχυση των κυτταρικών, χυμικών και εγγενών ανοσοαποκρίσεων σε μια σειρά ασθενειών που τροποποιούν την ανοσολογική απόκριση στα παθογόνα. Όλες αυτές οι προσεγγίσεις έχουν σχεδιαστεί ειδικά για να δημιουργήσουν επαρκείς βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις έναντι μικροβιακών / ιικών συστατικών, αποφέροντας προστασία από την έκθεση στο παθογόνο (Coffman, Sher and Seder, 2010). Η αποτελεσματικότητα αυτών των προσεγγίσεων στη χρόνια νεφρική νόσο θα εξαρτηθεί από τη βελτίωση της κατανόησης των ανοσολογικών αλλοιώσεων κατά την εξέλιξη της ΧΝΝ σε ESRD (Roy, Darius and Jeffrey, 2014).

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, έχει αναφερθεί ένας αριθμός διαταραχών στη λειτουργία των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι πιο σχετικές με τον εμβολιασμό περιλαμβάνουν την έμφυτη ανοσία – συμπεριλαμβανομένων των δενδριτικών κυττάρων, των T – λεμφοκυττάρων (T – βοηθητικά και κυτταροτοξικά κύτταρα) και των B – λεμφοκυττάρων (συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής ανοσοσφαιρίνης [Immunoglobulin, Ig]). Δύο ανασκοπήσεις έχουν αναφέρει λεπτομερώς τις βλάβες της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος που βρέθηκαν σε ασθενείς με ESRD (Kato et al., 2008; Vaziri et al., 2012). Σε μεταγενέστερα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου, η έμφυτη ανοσία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη επαρκούς ανοσολογικής απόκρισης (Pashine, Valiante and Ulmer, 2005). Τα δενδριτικά κύτταρα (Dendritic Cells, DC) είναι επίσης κρίσιμα για την παρουσίαση αντιγόνων και την παροχή σημάτων για την ενεργοποίηση των B – και T – κυττάρων που είναι απαραίτητα για την προσαρμοστική χυμική και κυτταρική ανοσία. Σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, μεταξύ των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 4 και 5, τα απομονωμένα δενδριτικά κύτταρα επιδεικνύουν μειωμένες ειδικές – για το αντιγόνο – αποκρίσεις, συμπεριλαμβανομένης της επαγωγής κυτοκινών κρίσιμων για την ενεργοποίηση του αντιγονοειδικού πολλαπλασιασμού των T – κυττάρων. Το ελάττωμα έχει οριστεί περαιτέρω ως εξασθενημένη τερματική διαφοροποίηση των δενδριτικών κυττάρων σε ώριμα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα εξηγώντας τη μείωση στα αντιγονοειδικά T – κύτταρα (Verkade et al., 2007).

Αυτοί και άλλοι ερευνητές έχουν δείξει ότι, σε ασθενείς με προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο (στάδια 4 και 5), τα δενδριτικά κύτταρα επιδεικνύουν μείωση τόσο του αριθμού τους όσο και της ικανότητάς τους να παρουσιάσουν το αντιγόνο (Hesselink et al., 2005; Verkade et al., 2007). Οι βλάβες στην ικανότητα των δενδριτικών κυττάρων να παρουσιάσουν το αντιγόνο μπορεί να βοηθήσει στην εξήγηση της ανεπαρκούς ανταπόκρισης των T – και B – κυττάρων στον εμβολιασμό σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και νεφρική νόσο τελικού – σταδίου. Ως εκ τούτου, οι ερευνητές εξετάζουν παράγοντες που διεγείρουν τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (δενδριτικά κύτταρα), όπως ο παράγοντας διέγερσης σχηματισμού αποικιών κοκκιοκυττάρων – μακροφάγων (Granulocyte Macrophage – Colony Stimulating Factor, GM – CSF) και η λεβαμισόλη, που έχουν δείξει ενίσχυση των ανοσοαποκρίσεων των T – και B – κυττάρων σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (Chen, Lin and Chiang, 2008; Kang et al., 2005; Zhang et al., 2009). Επιπλέον, η στόχευση του αντιγόνου στα δενδριτικά κύτταρα χρησιμοποιώντας συνδέτη Fc ή C3d, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την προσαρμοστική ανοσία που προκαλείται από τις αποκρίσεις των δενδριτικών

κυττάρων (Bitsaktsis et al., 2012; Cruz et al., 2012; Kamimura and Bevan, 2007; Zhang et al., 2011). Είναι πιθανό ότι αυτές οι προσεγγίσεις θα έχουν εφαρμογή σε πληθυσμούς ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο και νεφρική νόσο τελικού – σταδίου. Πρόσθετα, πολλές ερευνητικές ομάδες διερευνούν την σύνδεση στρατηγικών στόχευσης με σχεδιασμούς νανοσωματιδίων που επιτρέπουν τη χορήγηση συγκεκριμένων ανοσοενισχυτικών (όπως IL – 12 ή GM – CSF), που θα μπορούσαν να ενισχύσουν περαιτέρω την επεξεργασία και παρουσίαση των αντιγόνων των δενδριτικών κυττάρων και / ή τη δραστηριότητα των T – βοηθητικών κυττάρων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (Roy, Darius and Jeffrey, 2014).

Τα T – κύτταρα έχουν αποτελέσει το κύριο επίκεντρο του εμβολίου λόγω του πολύπλευρου ρόλου τους στην προώθηση της θανάτωσης παθογόνων και της δημιουργίας προστατευτικών αντισωμάτων. Η έλλειψη επαρκούς προστατευτικής απόκρισης από τα αντισώματα μετά τον εμβολιασμό έναντι των ιικών παθογόνων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο υποδηλώνει ότι η λειτουργία των CD4+ T – βοηθητικών κυττάρων είναι ανεπαρκής για την επαρκή ενεργοποίηση των B – κυττάρων. Η πρόσθετη αδυναμία δημιουργίας ισχυρών T – κυττάρων μνήμης, ιδιαίτερα ιικά – ειδικών κυττάρων – τελεστών CD8+, μειώνει περαιτέρω την προστασία κατά την επακόλουθη έκθεση σε ιικά παθογόνα (Roy, Darius and Jeffrey, 2014).

Αρκετοί ερευνητές έχουν υποδείξει μείωση του συνολικού αριθμού και της λειτουργίας των κυκλοφορούντων T – κυττάρων, σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και νεφρική νόσο τελικού – σταδίου. Ο Litjens και οι συνεργάτες του (2008) εξέτασαν την απόκριση των T – κυττάρων μνήμης στο επιφανειακό αντιγόνο της ηπατίτιδας B (Hepatitis B surface Antigen, HBsAg). Χρησιμοποιώντας δύο βασικούς δείκτες αποτελεσματικής ανοσολογικής απόκρισης, την IL – 2 και την IFN – γ, απέδειξαν ότι ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός των αντιγονοειδικών για το HBsAg T – κυττάρων και η επαγωγή της IL – 2 και της IFN – γ μειώθηκαν σημαντικά σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού – σταδίου, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα – ελέγχου (Litjens et al., 2008). Η ίδια ομάδα έδειξε ότι το προφίλ φαινοτύπου των μονοπύρηνων κυττάρων σε ασθενείς με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας (χρόνια νεφρική νόσος σταδίου 2 – 5 και νεφρική νόσος τελικού – σταδίου) δεν διέφερε σημαντικά από τους υγιείς μάρτυρες, υποδηλώνοντας ότι η έκπτωση του ανοσοποιητικού συστήματος είναι ένα φαινόμενο κυτταρικής λειτουργίας (Litjens, Van Druningen and Betjes, 2006).

Σε ορισμένες μελέτες έχει δειχθεί ότι, σε προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια (χρόνια νεφρική νόσος σταδίου 5) οι ανωμαλίες στους υποπληθυσμούς των λεμφοκυττάρων αναπτύσσονται παρόμοια με αυτές που παρατηρούνται σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού – σταδίου που υποβάλλονται σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Σε αυτές τις μελέτες η μείωση τόσο των μνημονικών CD4+ όσο και των CD8+ T – κυττάρων εμφανίστηκαν πολύ αργά (χρόνια νεφρική νόσος σταδίου 5 και νεφρική νόσος τελικού – σταδίου). Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, τα μνημονικά CD4+ T – κύτταρα επιδεικνύουν έναν φλεγμονώδη φαινότυπο, σε σύγκριση με μνημονικά CD4+ T – κύτταρα των ατόμων – ελέγχου, που θα εξηγούσε την ανικανότητά τους να ανταποκρίνονται σε νέα παθογόνα ή στον εμβολιασμό με αντιγόνα του εμβολίου. Ας σημειωθεί ότι, σε αυτές τις μελέτες μέτριες αλλαγές στους υποπληθυσμούς των λεμφοκυττάρων ήταν εμφανείς στα στάδια 2 και 4 της χρόνιας νεφρικής νόσου (Roy, Darius and Jeffrey, 2014).

Η μείωση των T – λεμφοκυττάρων κεντρικής μνήμης είναι επίσης χαρακτηριστικό γνώρισμα της κακής ανοσολογικής απόκρισης (Kamimura and Bevan, 2007). Περαιτέρω ανάλυση αποκάλυψε μείωση των CD4+ T – κυττάρων κεντρικής μνήμης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού – σταδίου. Τα συμπεράσματα του συγγραφέα από τις παραπάνω μελέτες προτείνουν ότι καθώς εξελίσσεται η χρόνια νεφρική νόσος παρατηρείται επαγωγή μιας χρόνιας ενεργοποιημένης κατάστασης σε μνημονικά T – κύτταρα που η θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης δεν τροποποιεί, ενώ παράλληλα μπορεί να συμβαίνουν ανεπαίσθητες αλλαγές σε προηγούμενα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου (3 και 4), αλλά ο φαινότυπος και οι λειτουργικές δοκιμασίες που βασίζονται σε αντιγόνο δεν είναι αρκετά ευαίσθητες ώστε να ανιχνεύσουν αυτές τις ανωμαλίες. Η έρευνα στην ανθρώπινη μετάφραση (Human Translational Research) πρέπει να επικεντρωθεί στον σχεδιασμό κλινικών μελετών που να καθορίζουν τους μηχανισμούς εξάντλησης ή τις αιτίες της ενδογενούς δυσλειτουργίας συγκεκριμένων υποομάδων πληθυσμών λεμφοκυττάρων, καθώς και των παραγόντων που συμβάλλουν στην παθογένεση της χρόνιας νεφρικής νόσου, και οι οποίοι μεταβάλλουν την ανοσολογική εκκίνηση και τη διατήρηση της αποτελεσματικής ανοσολογικής μνήμης (Roy, Darius and Jeffrey, 2014).

Δεν απαιτούν όλα τα εμβόλια T – βοηθητικά κύτταρα για επαρκή ανοσολογική ενεργοποίηση. Τα λεγόμενα T – ανεξάρτητα εμβόλια είναι σε θέση να προκαλέσουν ανοσολογική απόκριση των B – κυττάρων και την παραγωγή αντισωμάτων, ενώ παρακάμπτουν την ανάγκη διέγερσης των T – και B – βοηθητικών κυττάρων. Ο Krishnamurthy και οι συνεργάτες του (2002) εξέτασαν τη λειτουργία των B – κυττάρων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και νεφρική νόσο τελικού – σταδίου. Η εργασία τους αποκάλυψε ότι η *in vitro* διέγερση των B – κυττάρων με ένα συγκεκριμένο για B – κύτταρα – μιτογόνο (pokeweed mitogen) ή με ένα επιφανειακό αντιγόνο της ηπατίτιδας β, είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές αυξήσεις στην παραγωγή της ανοσοσφαιρίνης από τα B – κύτταρα ακόμη και από ασθενείς με διάφορα επίπεδα μειωμένης νεφρικής λειτουργίας. Η παρατηρούμενη απόκριση ήταν εμφανής τόσο σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και κακή κλινική απόκριση όσο και σε ασθενείς που ανέπτυξαν επαρκή αντισώματα έναντι του HBsAg εμβολιασμού (Krishnamurthy, Kher and Naik, 2002).

Μια πιθανή εξήγηση για την εξασθενημένη *in – vivo* απόκριση των B – κυττάρων στα T – ανεξάρτητα αντιγόνα παρασχέθηκε από τον Contin και τους συνεργάτες του (2003), οι οποίοι υπέθεσαν ότι η διαλυτή CD40 (συν – διεγερτική πρωτεΐνη σε αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα) που δεν αφαιρέθηκε με την αιμοκάθαρση, ανέστειλε την επαρκή αλληλεπίδραση των κυττάρων CD40 / CD156, η οποία είναι απαραίτητη για την επαρκή ενεργοποίηση των B – κυττάρων. Επιπλέον, η διαλυτή CD40 θα μπορούσε να βλάψει περαιτέρω τη λειτουργία των T – βοηθητικών κυττάρων, η οποία είναι γνωστό ότι είναι μειωμένη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και νεφρική νόσο τελικού – σταδίου (Contin et al., 2003).

Πιο πρόσφατα, ο Kim και οι συνεργάτες του (2012) εξέτασαν τις αλλαγές στα υποσύνολα των B – κυττάρων μεταξύ ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο και νεφρική νόσο τελικού – σταδίου και έδειξαν χαμηλότερο αριθμό ανώριμων B – κυττάρων και υψηλότερο αριθμό B – κυττάρων μνήμης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σε σύγκριση με υγιή άτομα – ελέγχου. Η ακριβής αιτία αυτών των διαφορών δεν καθορίστηκε, αλλά η μη – ειδική διέγερση από το ουραιμικό περιβάλλον θα μπορούσε να ενισχύσει τη μετάβαση σε B – κύτταρα μνήμης στο τελευταίο στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου XNN, και εν μέρει να διορθωθεί από τη θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (Kim et al., 2012).

Κεφάλαιο 3: Εμβολιασμός και Χρόνια νεφρική νόσος

Οι λοιμώξεις αναγνωρίζονται ως η συχνότερη αιτία νοσηλείας και θνησιμότητας σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού – σταδίου, ιδιαίτερα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Snigdha, Chandrika and Jerry, 2019). Η συχνότητα εμφάνισης των πιο κοινών λοιμώξεων (λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, πνευμονία, σήψη) είναι τρεις φορές μεγαλύτερη μεταξύ των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο προ – διαλυτικού σταδίου, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, ενώ οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έχουν υψηλότερη ετήσια ποσοστά θνησιμότητας λόγω σήψης, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Naqvi and Collins, 2006). Αντίθετα, αρκετές δημοσιεύσεις έχουν αναφέρει μικρότερα ποσοστά μόλυνσης και επομένως μειωμένη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε νοσοκομεία που υιοθετούν σχήμα εμβολιασμού για ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και νεφρική νόσο τελικού – σταδίου (Kosmadakis and Albaret, 2018; Naqvi and Collins, 2006; Snigdha, Chandrika and Jerry, 2019).

Εντούτοις, αυτοί οι ασθενείς, ανεξάρτητα από τη νεφρική νόσο ή τις συννοσηρότητές τους, είναι λιγότερο αποτελεσματικά ανοσοποιημένοι από το γενικό πληθυσμό (Lee Ventola, 2016). Στην πραγματικότητα, το ιδιαίτερα δυσλειτουργικό ανοσοποιητικό σύστημα των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο, με την εξασθενημένη έμφυτη και προσαρμοστική ανοσία, είναι εν μέρει υπεύθυνη για την αυξημένη ευαισθησία στη μόλυνση καθώς και τη χαμηλή απόκριση στα εμβόλια (Lee Ventola, 2016; Kosmadakis and Albaret, 2018). Από τη μία πλευρά, αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η επέκταση των στρατηγικών εμβολιασμού θα μείωνε το φόρτο που σχετίζεται με τις λοιμώξεις και πιθανώς θα βελτίωνε την ευημερία και την επιβίωση των εν λόγω ασθενών, ωστόσο, από την άλλη πλευρά, οι πρακτικές εμβολιασμού σε αυτούς τους ασθενείς συχνά παρεμποδίζονται από την μειωμένη αποτελεσματικότητα των καθιερωμένων πρωτοκόλλων, την συχνή ανάγκη αναμνηστικών δόσεων καθώς και των ζητημάτων ασφάλειας που προκύπτουν σε λήπτες μοσχεύματος νεφρού (Annunziata et al., 2012; Bitsori and Galanakis, 2015).

Ως εκ τούτου, έχουν αναπτυχθεί διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες για τη βελτίωση της φροντίδας και την μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας σε αυτή την ομάδα ασθενών υψηλού – κινδύνου (Haddiya, 2021).

3.2 Γενικές θεωρήσεις εμβολιασμού σε ασθενείς με ΧΝΝ

Μία από τις δυσκολίες στην ανοσοποίηση ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο είναι η έλλειψη βέλτιστης πολιτικής, καθώς υπάρχουν παραλλαγές στην ανοσοποίηση μεταξύ των χωρών, κυρίως λόγω επιδημιολογικών προτεραιοτήτων (Naqvi and Collins, 2006; Snigdha, Chandrika and Jerry, 2019). Οι κατευθυντήριες οδηγίες των Κέντρων Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) για τον εμβολιασμό σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο συνοψίζονται στις Συστάσεις της Συμβουλευτικής Επιτροπής για Πρακτικές Ανοσοποίησης (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) συνιστούν για όλους τους ενήλικες τον εμβολιασμό έναντι της διφθερίτιδας – τετάνου, της εποχικής γρίπης, της ιλαράς – παρωτίτιδας – ερυθράς και της ανεμοβλογιάς, αν δεν αντενδείκνυται. Σε περιβάλλον χρόνιας νεφρικής νόσου και θεραπείας κάθαρσης, προστίθεται το εμβόλιο έναντι της ηπατίτιδας Β (σε προσαρμοσμένη δόση) και του πνευμονιόκοκκου (Haddiya, 2020).

Επιπλέον, υπάρχουν ορισμένες θεμελιώδεις θεωρήσεις για τις πρακτικές εμβολιασμού και πιο συγκεκριμένα (Danziger – Isakov and Kumar, 2013; Kosmadakis and Albaret, 2018; Naqvi and Collins, 2006; Snigdha, Chandrika and Jerry, 2019):

- Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σε πρώιμο στάδιο μπορούν να εμβολιαστούν με ασφάλεια καθώς χαρακτηρίζονται από ήπια έκπτωση του ανοσοποιητικού συστήματος
- Οι ασθενείς με ESRD θα πρέπει αποκλείονται από τον τακτικό εμβολιασμό με ζωντανά εξασθενημένα εμβόλια (Live – Attenuated Vaccines, LAV)
- Η ανοσοποιητική κατάσταση των υποψηφίων για μεταμόσχευση πρέπει να αξιολογηθεί και να πραγματοποιηθεί πλήρης εμβολιασμός, όπως υποδεικνύεται, κατά την προμεταμοσχευτική περίοδο, τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την μεταμόσχευση νεφρού

Πρόσθετα, σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, η KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) συνιστά τις ακόλουθες κατευθυντήριες οδηγίες (KDIGO, 2012):

- Ετήσιος εμβολιασμός έναντι της εποχικής γρίπης σε ενήλικες με χρόνια νεφρική νόσο, εκτός εάν αντενδείκνυται
- Εμβολιασμός με πολυδύναμο εμβόλιο έναντι του πνευμονιόκοκκου κάθε 5 έτη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 4 και 5 και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική

νόσο και υψηλό κίνδυνο για πνευμονιοκοκκική λοίμωξη (νεφρωσικό σύνδρομο, σακχαρώδης διαβήτης, ανοσοκαταστολή), εκτός εάν αντενδείκνυται

- Εμβολιασμός έναντι του ιού της ηπατίτιδας B σε ενήλικες με προοδευτική χρόνια νεφρική νόσο και $GFR < 30 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$. Η απόκριση πρέπει να αξιολογείται με κατάλληλο ορολογικό έλεγχο

3.3 Χρόνος εμβολιασμού

Τα εμβόλια τείνουν να είναι πιο αποτελεσματικά νωρίς στην πορεία της νεφρικής νόσου και είναι πιο πιθανό να προσφέρουν προστασία πριν από την μεταμόσχευση και την ανοσοκαταστολή (Chong and Avery, 2017). Σε μια δοκιμή όπου άτομα ηλικίας ≥ 60 ετών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση ανοσοποιήθηκαν με ζωντανό εμβόλιο έναντι του έρπητα δείχθηκε ότι η προστασία του εμβολίου ήταν καλύτερη όταν χορηγούνταν 2 έτη πριν από την έναρξη της αιμοκάθαρσης (Tseng et al., 2016). Μετά την μεταμόσχευση, ο εμβολιασμός είναι λιγότερο πιθανό να προσφέρει προστασία κατά τον πρώτο χρόνο και σε περιόδους έντονης ανοσοκαταστολής. Εάν τα εμβόλια χορηγούνται κατά τη διάρκεια αυτών των περιόδων, για την παροχή βέλτιστης προστασίας ο εμβολιασμός θα πρέπει να επαναληφθεί μόλις οι ασθενείς είναι λιγότερο ανοσοκατασταλμένοι. Μια μελέτη σε λήπτες μοσχευμάτων οργάνων έδειξε ότι η απόκριση στο εμβόλιο έναντι της γρίπης ήταν πιο πιθανή στους > 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση (53,2% έναντι 19,2%, $p = 0,001$) (Baluch et al., 2013). Η πλειονότητα των προγραμματίων μεταμόσχευσης χορηγούν το εμβόλιο έναντι της γρίπης κατά τους πρώτους 3 – 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση (Kumar et al., 2011). Όταν είναι δυνατόν, για την παροχή βέλτιστης προστασίας αποφεύγονται περίοδοι κατά τις οποίες χορηγούνται υψηλότερες δόσεις μυκοφαινόλης μοφετίλ (Baluch et al., 2013; Siegrist et al., 2012). Αν και δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες για ασθενείς που λαμβάνουν rituximab, για την καλύτερη ανοσολογική απόκριση, ο εμβολιασμός μπορεί να εφαρμοστεί 2 – 4 εβδομάδες πριν από την επόμενη δόση rituximab. Η Εικόνα 4 και η Εικόνα 5 παρουσιάζουν το τρέχον προτεινόμενο χρονοδιαγράμματα εμβολίων για ενήλικες στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (Babu and Kotton, 2021).

Vaccine	19–26 years	27–49 years	50–64 years	≥65 years
Influenza inactivated (IIV) or Influenza recombinant (RIV)	1 dose annually			
Influenza live, attenuated (LAIV)	1 dose annually			
Tetanus, diphtheria, pertussis (Tdap or Td)	1 dose Tdap, then Td or Tdap booster every 10 years			
Measles, mumps, rubella (MMR)	1 or 2 doses depending on Indication (If born in 1957 or later)			
Varicella (VAR)	2 doses (If born in 1980 or later)		2 doses	
Zoster recombinant (RZV) (preferred)			2 doses	
Zoster live (ZVL)			1 dose	
Human papillomavirus (HPV)	2 or 3 doses depending on age at Initial vaccination or condition	27 through 45 years		
Pneumococcal conjugate (PCV13)	1 dose			65 years and older
Pneumococcal polysaccharide (PPSV23)	1 or 2 doses depending on Indication			1 dose
Hepatitis A (HepA)	2 or 3 doses depending on vaccine			
Hepatitis B (HepB)	2 or 3 doses depending on vaccine			
Meningococcal A, C, W, Y (MenACWY)	1 or 2 doses depending on Indication, see notes for booster recommendations			
Meningococcal B (MenB)	2 or 3 doses depending on vaccine and Indication, see notes for booster recommendations			
Haemophilus influenzae type b (Hib)	1 or 3 doses depending on Indication			

Recommended vaccination for adults who meet age requirement, lack documentation of vaccination, or lack evidence of past infection
Recommended vaccination for adults with an additional risk factor or another indication
Recommended vaccination based on shared clinical decision-making
No recommendation/Not applicable

Εικόνα 4: Συστάσεις εμβολιασμού ενηλίκων ανά ηλικιακή ομάδα. Πηγή: Thomson, Stang and Owogemi, 2022

Vaccine	Pregnancy	Immuno-compromised (excluding HIV infection)	HIV Infection CD4 count	Asplenia, complement deficiencies	End-stage renal disease; or on hemodialysis	Heart or lung disease, alcoholism*	Chronic liver disease	Diabetes	Health care personnel ²	Men who have sex with men	
			<200	≥200							
IIV or RIV or LAIV	1 dose annually										
	NOT RECOMMENDED				PRECAUTION				1 dose annually		
Tdap or Td	1 dose Tdap each pregnancy	1 dose Tdap, then Td or Tdap booster every 10 years									
MMR	NOT RECOMMENDED		1 or 2 doses depending on Indication								
VAR	NOT RECOMMENDED		2 doses								
RZV (preferred) or ZVL	DELAY				2 doses at age ≥50 years or 1 dose at age ≥60 years						
HPV	DELAY	3 doses through age 26 years			2 or 3 doses through age 26 years						
PCV13		1 dose									
PPSV23		1, 2, or 3 doses depending on age and Indication									
HepA				2 or 3 doses depending on vaccine							
HepB					2 or 3 doses depending on vaccine						
MenACWY	1 or 2 doses depending on Indication, see notes for booster recommendations										
MenB	PRECAUTION	2 or 3 doses depending on vaccine and indication, see notes for booster recommendations									
Hib		3 doses HSCT ³ recipients only		1 dose							

Recommended vaccination for adults who meet age requirement, lack documentation of vaccination, or lack evidence of past infection

Recommended vaccination for adults with an additional risk factor or another indication

Precaution—vaccination might be indicated if benefit of protection outweighs risk of adverse reaction

Delay vaccination until after pregnancy if vaccine is indicated

Not recommended/contraindicated—vaccine should not be administered

No recommendation/Not applicable

Recommended vaccination for adults who meet age requirement, lack documentation of vaccination, or lack evidence of past infection
Recommended vaccination for adults with an additional risk factor or another indication
Precaution—vaccination might be indicated if benefit of protection outweighs risk of adverse reaction
Delay vaccination until after pregnancy if vaccine is indicated
Not recommended/contraindicated—vaccine should not be administered
No recommendation/Not applicable

Εικόνα 5: Συστάσεις ενηλίκων με βάσει ιατρικές καταστάσεις. Πηγή: Babu and Kotton, 2021

3.4 Οφέλη εμβολιασμού σε ασθενείς με ΧΝΝ

Σύμφωνα με ένα αυξανόμενο σώμα δεδομένων έχειδειχθεί ότι, οι ανοσοποιήσεις μειώνουν τις ασθένειες, τις νοσηλείες και τους θανάτους στο γενικό πληθυσμό. Παρά τη λιγότερο αποτελεσματική απόκριση του εμβολίου, υπάρχουν στοιχεία ότι οι εμβολιασμοί βοηθούν και τα άτομα με χρόνια νεφρική νόσο. Ο εμβολιασμός έναντι του πνευμονιόκοκκου είναι αποτελεσματικός σε άτομα με χρόνια νεφρική νόσο, με αναμνηστικές δόσεις να χορηγούνται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κάθαρση και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, αποτρέποντας την λοίμωξη από τον πνευμονιόκοκκο. Αν και ο βελτιωμένος έλεγχος των προϊόντων αίματος και η διαβούλευση για την ελαχιστοποίηση της μόλυνσης από τον ιό της ηπατίτιδας Β έχουν βοηθήσει, ο εκτεταμένος εμβολιασμός έναντι της ηπατίτιδας Β πριν από την αιμοκάθαρση έχει οδηγήσει σε σημαντική μείωση των λοιμώξεων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και νεφρική νόσο τελικού – σταδίου. Πρόσθετα, ο εμβολιασμός έναντι της γρίπης φαίνεται να συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο νοσηλείας ή θνησιμότητας (Ada, 2005).

Η λοίμωξη, ειδικά σε λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού, είναι η δεύτερη κύρια αιτία νοσηλείας και θνησιμότητας μεταξύ των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο και νεφρική νόσου τελικού – σταδίου. Μεταξύ των δεδομένων διαφόρων μελετών έχειδειχθεί ότι, ο επιπολασμός των ιογενών ασθενειών (λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, πνευμονία και σήψη) ήταν τρεις φορές υψηλότερη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, επιδεικνύοντας υψηλότερα ετήσια ποσοστά θνησιμότητας. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης που χρησιμοποιούν προγράμματα εμβολιασμού σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και νεφρική νόσο τελικού – σταδίου επιδείκνυν χαμηλότερα ποσοστά λοιμώξεων και, ως αποτέλεσμα, χαμηλότερη νοσηρότητα και θνησιμότητα (Amirfakhryan, 2020; Del Giudice, 2003; Edwards, 2005). Ωστόσο, αυτοί οι ασθενείς ήταν σε μικρότερο βαθμό ανοσοποιημένοι, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, ανεξαρτήτου νεφροπάθειας ή συννοσηροτήτων (Ada, 2005). Το ανοσοποιητικό σύστημα των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο και ιδιαίτερα με νεφρική νόσο τελικού – σταδίου, είναι ιδιαίτερα δυσλειτουργικό, με μειωμένη έμφυτη και προσαρμοστική ανοσία, γεγονός που συμβάλλει σε μεγαλύτερη ευπάθεια στη μόλυνση και κακή απόκριση στον εμβολιασμό. Στον αντίποδα, η επέκταση των στρατηγικών εμβολιασμού μειώνει την επιβάρυνση που σχετίζεται με τις λοιμώξεις, ενώ επίσης βελτιώνει την υγεία και την ποιότητα των ασθενών (Arya and Singh, 2022).

3.5 Ανησυχίες σχετικά με τις δυσμενείς επιπτώσεις του εμβολιασμού

Ενώ υπήρξε μια θεωρητική ανησυχία ότι ο εμβολιασμός θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης αυτοάνοσης νόσου ή απόρριψης του μοσχεύματος νεφρού, καμία μελέτη δεν έχει δείξει κλινικά σημαντική δυσλειτουργία του αλλομοσχεύματος και / ή απώλεια της ανοχής του μοσχεύματος (Pereira et al., 2020). Ο σχηματισμός αντισωμάτων HLA έχει αναφερθεί σε πολύ χαμηλά ποσοστά μετά τον εμβολιασμό έναντι της γρίπης, αλλά δεν έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί απόρριψη (Baluch et al., 2013; Chong, Handler and Weber, 2018; Danziger – Isakov et al., 2010). Ενώ υπήρξε ανησυχία ότι τα ανοσοενισχυτικά, που προορίζονται ως ανοσοδιεγερτικά, θα μπορούσαν να έχουν δυσμενείς επιπτώσεις σε λήπτες μοσχευμάτων, κανένα κλινικό στοιχείο δεν υποστηρίζει αυτή τη θεωρία. Σε μια δοκιμή ανοσοενισχυμένου εμβολίου και μη – ανοσοενισχυμένου εμβολίου έναντι της γρίπης, δεν υπήρχαν αυξημένα αλλοαντισώματα HLA σε ασθενείς που έλαβαν ανοσοενισχυμένο εμβόλιο, αν και η ανοσοποίηση με το εν λόγω εμβόλιο έδειξε δυναμικό όφελος ανοσογονικότητας για άτομα ηλικίας 18 έως 64 ετών (Kumar et al., 2016). Ομοίως, σε μία μελέτη ληπτών μεταμόσχευσης νεφρού, στους οποίους χορηγήθηκε μη – ανοσοενισχυμένο εμβόλιο έναντι της γρίπης ή με βάση το σκουαλένιο AS03 – ή MF59 ανοσοενισχυμένο εμβόλιο, δεν βρέθηκαν διαφορές στη λειτουργία του μοσχεύματος μετά τον εμβολιασμό (Fernandez – Ruiz et al., 2015). Συνολικά, η υπεροχή των δεδομένων υποδηλώνει την σημαντική προστασία και ασφάλεια του εμβολιασμού σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (Babu and Kotton, 2021).

3.6 Συνήθειες εμβολιασμοί για ασθενείς με ΧΝΝ

Λόγω της ανοσοκατασταλτικής τους κατάστασης, οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο διατρέχουν κίνδυνο για πολλές λοιμώξεις, ορισμένες από τις οποίες μπορούν να προληφθούν με εμβολιασμό. Η γνώση του εμβολιασμού είναι επιτακτική για την αποτελεσματική θεραπεία ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο. Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο απαιτούν τις συνήθειες ανοσοποιήσεις ενηλίκων, συμπεριλαμβανομένου του ετήσιου εμβολίου έναντι της γρίπης και του δεκαετούς εμβολίου έναντι του τετάνου – διφθερίτιδας – κοκκύτη, όπως περιγράφεται στην Εικόνα 4. Πρόσθετα, συνιστώνται όλα τα κατάλληλα – για την ηλικία – εμβόλια, όπως το εμβόλιο έναντι του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων σε

ενήλικες ηλικίας κάτω των 27 ετών και του ανασυνδυασμένου εμβολίου ανεμοβλογιάς – ζωστήρα σε ηλικία 50 ετών. Αξίζει να σημειωθεί ότι τον Ιανουάριο του 2022, τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) δημοσίευσαν νέες συστάσεις που συμβουλεύουν την ανοσοποίηση των ανοσοκατεσταλμένων ενηλίκων ηλικίας 19 ετών και άνω με δύο δόσεις του εμβολίου ανεμοβλογιάς – ζωστήρα, δεδομένου ότι ο κίνδυνος από τον έρπητα ζωστήρα και τις επιπλοκές του, σε αυτή την ομάδα ασθενών, μπορεί να είναι συγκρίσιμος ή υψηλότερος από αυτόν που παρατηρείται στο γενικό ενήλικο πληθυσμό ηλικίας > 50 ετών (Anderson et al., 2022). Ο Πίνακας 1 και 2 συνοψίζει τις συστάσεις εμβολιασμού για ασθενείς με ΧΝΝ και λήπτες μοσχευμάτων νεφρού (Thomson, Stang and Owoyemi, 2022).

Πίνακας 1: Συστάσεις για τακτικούς εμβολιασμούς για ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και λήπτες μοσχευμάτων νεφρού. Πηγή: Thomson, Stang and Owoyemi, 2022

Vaccine	Type	Safe in CKD patients prior to transplantation	Safe after Kidney Transplantation	Notes
Influenza	Inactivated	Yes	Yes	Higher dose influenza vaccination should be considered in transplant recipients
Influenza	Live attenuated vaccine (intranasal)	Yes	No	
Hepatitis B	Inactivated	Yes	Yes	Hepatitis B vaccine both ESKD patients and kidney transplant recipients should receive the higher dose vaccine at 40 mcg of HBV (hepatitis B virus) surface antigen for Recombivax HG or Engerix-B. Heplisav-B can also be given as 2 doses, 1 month apart.
Hepatitis A	Inactivated	Yes	Yes	
Tetanus/diphtheria /Pertussis	Inactivated	Yes	Yes	
Measles, mumps, rubella	Live attenuated vaccine	Yes	No	
Varicella	Live attenuated vaccine	Yes	No	1 dose PCV 15 followed by PPSV23 (a minimum interval of 8 weeks between PCV and PPSV23 can be considered or 1 dose PCV20
Zoster (Shingrix)	Inactivated	Yes	Yes	
Pneumococcus	Inactivated	Yes	Yes	MenACWY and Men B when using complement inhibitor (e.g., eculizumab, ravilzumab) and in functional or anatomical asplenia (including sickle cell disease)
Meningococcus	Inactivated	Yes	Yes	
<i>Haemophilus influenzae</i> type B	Inactivated	Yes	Yes	If asplenic and not previously vaccinated

Πίνακας 2: Συντάσεις για όλα τα εμβόλια σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Πηγή: Centers for Disease Control and Prevention, 2012; Nuorti and Whitney, 2010a; Nuorti and Whitney, 2010b; Tomczyk et al., 2014

Vaccine	Age	Dose	Vaccination schedule/ route of administration	Booster doses
Hepatitis B, Engerix B®	≥ 20 years	40 mcg	0, 1, 2, and 6 months/IM	Yes, when anti-HBs <10 U/l
	<20 years	10 mcg	0, 1, and 6 months/IM	Yes, when anti-HBs <10 U/l
Pneumococcal	Refer Table 13.			
Influenza	3-8 years	15 µg	Each year/IM	No
	9-12 years	15 µg	Each year/IM	No
	>12 years	15 µg	Each year/IM	No
Varicella	1-12 years	0.5 ml	One single dose/SC	No
Hepatitis A, Havrix®	>17 years	1440 U	0, 6-12 months/IM	No
Measles, mumps, and rubella	>18 years	0.5 ml	One single dose/SC	No
Inactivated poliovirus	<18 years	0.5 ml	Three doses with an interval of 1-2 months	No (revaccination 1 year after the third dose)
Diphtheria and tetanus toxoids	7 years	0.5 ml	Three doses/IM	No

IM: Intramuscular, SC: Subcutaneous

3.7 Είδη εμβολίων

3.7.1 Ζωντανά / εξασθενημένα εμβόλια

Οποιαδήποτε εμβόλια με ζωντανούς εξασθενημένους μικροοργανισμούς, όπως το εμβόλιο έναντι της ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς (Measles, Mumps, Rubella, MMR), θα πρέπει να χορηγούνται προληπτικά σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς που αναμένουν μεταμόσχευση νεφρού, τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από τη μεταμόσχευση (Puttarajappa et al., 2021). Λόγω του πιθανού κινδύνου μετάδοσης μέσω στενής επαφής, τα εμβόλια έναντι της πολιομυελίτιδας, της γρίπης και της ευλογίας θα πρέπει να αναβάλλονται σε εργαζόμενους υγειονομικής περίθαλψης και τα μέλη της οικογένειας των ληπτών μοσχευμάτων, όταν είναι δυνατόν. Ζωντανά εξασθενημένα εμβόλια όπως το εμβόλιο έναντι του MMR, του κίτρινου πυρετού, της ανεμοβλογιάς, του έρπητα ζωστήρα και του τυφοειδή πυρετού είναι απίθανο να οδηγήσουν σε μετάδοση από έναν υγιή ξενιστή σε έναν ανοσοκατεσταλμένο ξενιστή (Kamboj and Sepkowitz, 2007).

3.7.2 Αδρανοποιημένα εμβόλια και τοξοειδή

Όλα τα αδρανοποιημένα εμβόλια και τα τοξοειδή είναι ασφαλή και αποτελεσματικά όταν χρησιμοποιούνται σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, και θα πρέπει να χορηγούνται χρησιμοποιώντας τις ίδιες δόσεις και σχήματα που συνιστώνται για ανοσοεπαρκή άτομα (Ranger et al., 2000).

Κεφάλαιο 4: Συνήθη εμβόλια για ασθενείς με ΧΝΝ

4.1 Ηπατίτιδα Β

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β είναι ενδημική στην περιοχή του Ασιατικού Ειρηνικού με εκτιμώμενο ποσοστό φορέων από 5% έως 7% και αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για χρόνια ηπατική νόσο και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (Seto et al., 2018). Ένας καλά αναγνωρισμένος κίνδυνος για ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, οι οποίοι μπορεί να προοδεύσουν σε νεφρική νόσο τελικού – σταδίου (End – Stage Kidney Disease, ESKD) και να απαιτήσουν χρόνια αιμοκάθαρση είναι η απειλή μετάδοσης της ηπατίτιδας Β μέσω διαδερμικής έκθεσης σε μολυσματικό αίμα ή σωματικά υγρά (Thomson, Stang and Owoyemi, 2022). Ο ιός της ηπατίτιδας Β (Hepatitis B Virus, HBV) είναι πολύ μολυσματικός και παραμένει σε περιβαλλοντικές επιφάνειες για τουλάχιστον 7 ημέρες (Haddiya, 2020). Επιπλέον, ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και ιστορικό προηγούμενης λοίμωξης από ηπατίτιδα Β μπορεί να βιώσουν επανενεργοποίηση λόγω της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας (Thomson, Stang and Owoyemi, 2022). Ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για κίρρωση και καρκίνο του ήπατος (Haddiya, 2020).

Λόγω του δυσλειτουργικού ανοσοποιητικού συστήματος, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης και χρόνιας μεταφοράς του HBV (Edey, Barraclough and Johnson, 2010; Fabrizi, Lunghi and Martin, 2002). Τα τελευταία έτη, η επίπτωση της HBV λοίμωξης έχει μειωθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση λόγω της εισαγωγής παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης (Erythropoiesis – Stimulating Agents, ESA), της βελτίωσης του ελέγχου των προϊόντων αίματος για HBV, της εισαγωγής προγραμμάτων εμβολιασμού έναντι της ηπατίτιδας Β και της τήρησης των αυστηρών καθολικών προφυλάξεων για τον τακτικό έλεγχο της HBV λοίμωξης στις μονάδες αιμοκάθαρσης (Kosmadakis and Albaret, 2018; Snigdha, Chandrika and Jerry, 2019). Επιπλέον, σε λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού, η λοίμωξη από HBV σχετίζεται τόσο με βραχυπρόθεσμες όσο και με μακροπρόθεσμες επιπλοκές συμπεριλαμβανομένης της κεραυνοβόλου ηπατίτιδας, της κίρρωσης του ήπατος και του καρκίνου του ήπατος (Ma et al., 2021).

Δεδομένου ότι ο πρώτος εμβολιασμός σχετίζεται με καλύτερα ποσοστά ορομετατροπής, συνιστάται ο εμβολιασμός έναντι της ηπατίτιδας Β από τα αρχικά στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου, όσο το δυνατόν νωρίτερα (DaRoza et al., 2003). Στην πραγματικότητα, οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 5 παρουσιάζουν χαμηλότερα ποσοστά ορομετατροπής και χαμηλότερης αποτελεσματικότητας και διάρκειας αποκρίσεις αντισωμάτων έναντι του αντιγόνου του HBV (Mast et al., 2005). Ως εκ τούτου, το εμβόλιο έναντι της ηπατίτιδας Β συνιστάται για όλους τους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (Thomson, Stang and Owoyemi, 2022).

4.1.1 Τύπος εμβολίου, δοσολογία και πρόγραμμα

Σε άτομα με χρόνια νεφρική νόσο (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR] < 30 ml / min) συνιστώνται υψηλότερες δόσεις εμβολίων ή αυξημένος αριθμός δόσεων. Ειδικότερα (Centers for Disease Control, 2012; Indian Journal of Nephrology, 2016):

- Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν 4 δόσεις εμβολίου έναντι της ηπατίτιδας Β όσο το δυνατόν νωρίτερα στην πορεία της νόσου
- Συνιστάται το ανασυνδυασμένο εμβόλιο έναντι της ηπατίτιδας Β
- Χρήση ειδικών σκευασμάτων εμβολίου (40 mcg / ml) ή δύο δόσεις 1 ml των 20 mcg (που χορηγούνται στο ίδιο σημείο)
- Το δοσολογικό σχήμα πρέπει να είναι 0, 1, 2 και 6 μήνες
- Το εμβόλιο πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκά στο δελτοειδή μυ
- Η εκτίμηση του τίτλου αντισωμάτων έναντι του επιφανειακού αντιγόνου της ηπατίτιδας Β (anti – HBs) πρέπει να γίνεται 1 – 2 μετά την ολοκλήρωση του αρχικού κύκλου και στη συνέχεια ετησίως
- Η αναμνηστική δόση θα πρέπει να χορηγείται εάν ο τίτλος anti – HBs πέσει κάτω από 10 mU / ml
- Ο επανεμβολιασμός με πλήρεις δόσεις συνιστάται σε άτομα που δεν αναπτύσσουν προστατευτικό τίτλο αντισωμάτων μετά την αρχική θεραπεία

Η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού έναντι του HBV μειώνεται καθώς εξελίσσεται η χρόνια νεφρική νόσος, με αναφερόμενα ποσοστά ορομετατροπής πάνω από 95% σε υγιείς ενήλικες και βρέφη, έως και 90% σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3 ή 4 και μεταξύ 40% και 50% σε ασθενείς με ESRD (DaRoza et al., 2003). Καθώς τα πρώτης – γενιάς εμβόλια έναντι της ηπατίτιδας Β (τα οποία προέρχονται από το πλάσμα) ήταν γενικά αναποτελεσματικά, αντικαταστάθηκαν σταδιακά από τα δεύτερης – γενιάς εμβόλια (που προέρχονται από ανασυνδυασμένο ζυμομύκητα), με στόχο τη βελτίωση των ποσοστών ορομετατροπής (Kosmadakis and Albaret, 2018). Επί του παρόντος, οι εμπορικές μάρκες που συνήθως χρησιμοποιούνται είναι οι Recombivax και Engerix – B (Snigdha, Chandrika and Jerry, 2019). Οι ασθενείς με ESRD, καθώς και εκείνοι που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση απαιτούν υψηλότερες δόσεις εμβολίου για αύξηση της οροαπόκρισης (Barracough et al., 2009; Micozkadioglu et al., 2007). Οι τρέχουσες συστάσεις για ενήλικες που υποβάλλονται σε θεραπείακάθαρσης αναφέρονται είτε σε διπλή τυπική δόση (40 mcg αντί για 20 mcg Recombivax) χορηγούμενη ενδομυϊκά στους 0, 1 και 6 μήνες (Πίνακας 3), είτε σε τετραπλή δόση Engerix – B χορηγούμενη στους 0, 1, 2 και 6 μήνες. Τα εν λόγω δύο σχήματα δίνουν καλύτερο ποσοστό οροπροστασίας (73 – 92%) σε σύγκριση με το συμβατικό πρόγραμμα των 3 δόσεων (45 – 67%) (Fabrizi, Martin and Messa, 2015; Kosmadakis and Albaret, 2018; Rubin et al., 2014; Snigdha, Chandrika and Jerry, 2019).

Πίνακας 3: Τυπικά σχήματα εμβολιασμού έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β, της γρίπης, του πνευμονοκόκκου και του έρπητα ζωστήρα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Πηγή: Ma et al., 2021

	Chronic kidney disease (pre-dialysis)	Maintenance dialysis	Kidney transplant recipient
Hepatitis B	- Engerix-B: High dose (40 µg) at 0, 1, 2 and 6 month, ±booster^a OR - Recombivax-HB: High dose (40 µg) at 0, 1 and 6 month, ±booster^a	- Same^b - Same	Usual^c
Influenza	- IIV/RIV: Single standard dose^d, annual administration OR - LAIV: Use with precaution	- Same - Same	- Same^e - Contraindicated
Pneumococcal	- PCV13 followed by PPSV23 8+ week later, 2nd dose 5 years later^f OR - PPSV23 followed by PCV13 1 year later, second dose PPSV23 4 years later^f	- Same - Same	- Same - Same
Herpes zoster	- Zostavax: Single dose OR - Shingrix: 2 doses given at least 2 months apart	- Same - Same	- Contraindicated - Same

Μελέτες έχουν δείξει ότι η προγραμματισμένη δόση των 40 µg οδηγεί σε σημαντικά υψηλότερο διάμεσο τίτλο anti – HBs μετά τον εμβολιασμό (95 IU / L έναντι < 10 IU / L) και μειωμένο ποσοστό μη – απόκρισης (24% έναντι 71%), σε σύγκριση με τη δόση των 20 µg (da Silva et al., 2018). Η προσέγγιση του σχήματος των 4 δόσεων ανέφερε ότι επιτυγχάνει επίσης υψηλότερα ποσοστά ορομετατροπής με μέσο όρο 86% (εύρος 40 – 98%) σε σύγκριση με 64% (εύρος 34 – 88%) για το τυπικό σχήμα τριών δόσεων (Lacson et al., 2005). Έχει βρεθεί ότι με τα παραπάνω σχήματα, 1 έτος μετά τον εμβολιασμό το 77% των ασθενών παρουσίασε προστατευτικά επίπεδα anti – HB, σε σύγκριση με το 53% των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο που έλαβαν το σχήμα των τριών δόσεων. Τα αναφερόμενα ποσοστά ορομετατροπής κυμαίνονταν από 5% έως 85% σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση, με τον τίτλο anti – HBs να μειώνεται πιο γρήγορα σε αυτούς τους ασθενείς (Eleftheriadis et al., 2014). Αντίθετα, χαμηλό ποσοστό ορομετατροπής αναφέρθηκε μετά τον εμβολιασμό έναντι του HBV σε λήπτες μεταμόσχευση νεφρού (Agora et al., 2019). Βάσει των παραπάνω ευρημάτων, η KDIGO συνιστά τον έγκαιρο εμβολιασμό έναντι του HBV σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, κατά προτίμηση πριν από την έναρξη των θεραπειών νεφρικής υποκατάστασης (Renal Replacement Therapy, RRT).

Τέλος, ο τίτλος των αντισωμάτων έναντι του HBV θα πρέπει να αξιολογείται 1 – 2 μήνες μετά την τελική δόση (Fabrizi, Martin and Messa, 2015; Mulley, Le and Ives, 2017). Σε γενικές γραμμές, ο τίτλος anti – HBs > 100 IU / L θεωρείται προστατευτικός. Αντίθετα, ασθενείς με τίτλους μεταξύ 10 και 100 IU / L μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο μόλυνσης από HBV (Ma et al., 2021). Εάν η τελευταία μέτρηση είναι < 10 IU / L, προτείνεται επανάληψη του πλήρους προγράμματος εμβολιασμού και αξιολόγηση της απόκρισης των αντισωμάτων σε 1 – 4 μήνες. Για ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, ασθενείς υπό ανοσοκατασταλτική θεραπεία και ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η ανάγκη για χορήγηση αναμνηστικών δόσεων θα πρέπει να καθοδηγείται από τον ετήσιο έλεγχο των επιπέδων anti – HB (όταν ο τίτλος πέσει κάτω από το προστατευτικό επίπεδο) (Kim, Riley and Hunter, 2018; Ma et al., 2021; Mulley, Le and Ives, 2017; Ong, Wong and Khee, 2018).

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, υπάρχουν διαφορετικές προσεγγίσεις για την ενίσχυση της απόκρισης του εμβολιασμού έναντι του HBV (Πίνακας 4). Αρκετές μελέτες έχουν συγκρίνει την ενδοδερμική (Intradermal, ID) και την ενδομυϊκή (Intramuscular, IM) οδό χορήγησης. Μία μετά – ανάλυση απέδειξε ότι η ID οδός ήταν πιο αποτελεσματική και αποκάλυψε ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ορομετατροπής σε σύγκριση με την IM οδό (Barracough et al., 2009; Micozkadioglu et al., 2007; Schmidt et al., 2012). Αυτό μπορεί να

οφείλεται στο ότι η ενδοδερμική χορήγηση του εμβολίου διεγείρει άμεσα τα δενδριτικά κύτταρα, τα οποία προάγουν την παρουσίαση του αντιγόνου και την απόκριση του εμβολιασμού, με αποτέλεσμα την αύξηση του ποσοστού της ορομετατροπής (Yousaf et al., 2015). Οι λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού που απέτυχαν να ανταποκριθούν στην τυπική ενδομυϊκή ανοσοποίηση έναντι του HBV, μπορεί να ωφεληθούν από την ενδοδερμική ανοσοποίηση που ακολουθείται από ένα ενδομυϊκό ενισχυτικό (booster) (Choy et al., 2002).

Πίνακας 4: Μέθοδοι για την ενίσχυση της αποτελεσματικότητας του εμβολίου έναντι του HBV και της εποχικής γρίπης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Πηγή: Ma et al., 2021

Hepatitis B vaccination	Influenza vaccination
• Intra-dermal administration • Novel vaccine epitopes/toll-like receptor agonist eg, recombinant Pre-S1/Pre-S2/S hepatitis B vaccine, engineered vaccines containing Toll-like receptor agonist • Adjuvant eg, levamisole, selenium and topical imiquimod	• Intra-dermal administration • High-dose vaccine • Adjuvant eg, topical imiquimod

Νέα εμβόλια έναντι του HBV (HBsAg – 1018, HB – AS02), τα οποία περιλαμβάνουν αγωνιστές του TLR έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που απέτυχαν να ανταποκριθούν στο συμβατικό εμβόλιο έναντι του HBV. Μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή έδειξε ότι σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, τρεις δόσεις από HBsAg – 1018, το οποίο αποτελείται από 20 µg ανασυνδυασμένου HBsAg και ένα ολιγονουκλεοτίδιο που μπορεί να ενεργοποιήσει τα δενδριτικά κύτταρα μέσω του TLR9, οδήγησε σε σημαντικά υψηλότερη και πιο ανθεκτική οροπροστασία, σε σύγκριση με τις τέσσερις διπλές δόσεις του τυπικού εμβολίου έναντι του HBV. Την 28^η εβδομάδα μετά τον εμβολιασμό, υπήρχαν 10% περισσότεροι συμμετέχοντες με αντι – HB ≥ 100 IU / L στην ομάδα που έλαβε το εμβόλιο HBsAg – 1018, σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε το συμβατικό εμβόλιο, επιδεικνύοντας παράλληλα 3,5 φορές υψηλότερη μέση συγκέντρωση τίτλων αντισωμάτων (Janssen et al., 2013).

Το HB – AS02 περιέχει 20 μg ανασυνδυασμένου HBsAg σκευασμένο με ένα ανοσοενισχυτικό σύστημα που περιέχει μονοφωσφορυλολιπίδιο, το οποίο είναι γνωστό ότι δρα ως αγωνιστής του TLR4. Η τοπική εφαρμογή ιμικιμόδης πριν από την ενδοδερμική χορήγηση του εμβολίου έναντι του HBV μείωσε το ποσοστό υποαπόκρισης σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία κάθαρσης (Hung et al., 2017). Σε υγιείς ενήλικες, το ανασυνδυασμένο εμβόλιο έναντι του HBV που προέρχεται από τα κύτταρα θηλαστικών Pre – S1 / Pre – S2 / S σχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό οροπροστασίας, σε σύγκριση με το συμβατικό εμβόλιο έναντι του HBV που προέρχεται από ζυμομύκητα, αλλά απομένει να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητά του σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (Shouval, Roggendorf and Roggendorf, 2015). Αποτελέσματα από μια μετά – ανάλυση έδειξαν ότι η συγχορήγηση από του στόματος λεβαμισόλης, η οποία προάγει τη λειτουργία των B – λεμφοκυττάρων και διεγείρει την κατεσταλμένη δραστηριότητα των T – κυττάρων, αύξησε τα ποσοστά οροπροστασίας μετά τον εμβολιασμό έναντι του HBV. Η από του στόματος χορήγηση σεληνίου πριν από τον εμβολιασμό έναντι του HBV συσχετίστηκε επίσης με υψηλότερο επίπεδο anti – HBs, που αποδίδεται στην αυξημένη Th1 απόκριση (Ma et al., 2021).

4.2 Πνευμονιόκοκκος

Λόγω της χαμηλής ανοσολογικής προστασίας, η επιβάρυνση των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, και ιδιαίτερα σε παιδιά με νεφρωσικό σύνδρομο και σε ηλικιωμένους που υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης, είναι υψηλή (Kosmadakis and Albaret, 2018). Μάλιστα, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων του αναπνευστικού, οι οποίες σχετίζονται με σοβαρές επιπλοκές και υψηλό ποσοστό θνησιμότητας (16 φορές υψηλότερο), σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (Wantuch and Ancí, 2018). Επιπλέον, η πνευμονία που αποκτάται στην κοινότητα, τόσο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κάθαρση όσο και σε λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού, προκαλείται κυρίως από *Streptococcus pneumonia* (Sarnak and Jaber, 2001). Από την άλλη πλευρά, το κόστος του εμβολιασμού έναντι του πνευμονιόκοκκου είναι χαμηλό σε σύγκριση με το παγκόσμιο κόστος υγείας σε αυτόν τον πληθυσμό και δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποδεικνύουν πιθανά μειονεκτήματα. Επομένως, ο εμβολιασμός έναντι του πνευμονιόκοκκου θα πρέπει να

πραγματοποιείται σε όλους τους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο όσο το δυνατόν νωρίτερα (Vandecasteele et al., 2015).

Ο *Streptococcus pneumoniae* έχει πολλούς διαφορετικούς ορότυπους που μπορούν να αναγνωριστούν από τον μοναδικό τους καψιδικό πολυσακχαρίτη. Συνολικά, 23 κοινοί ορότυποι αντιπροσωπεύουν πάνω από το 80% του συνόλου της επιβάρυνσης της νόσου (Ma et al., 2021). Επί του παρόντος, υπάρχουν διαθέσιμα 2 διαφορετικά εμβόλια έναντι του πνευμονιοκόκκου. Το 13δύναμο συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβόλιο (Pneumococcal Conjugate Vaccine – 13, PCV13, Pnevna 13) και το 23δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (Pneumococcal Polysaccharide Vaccine 23, PPSV23, Pneumovax 23) (Kosmadakis and Albaret, 2018). Η χρήση και των δύο εμβολίων έναντι του πνευμονιοκόκκου μπορεί να προσφέρει ευρύτερη προστασία. Επομένως, το PCV13 σε συνδυασμό με το PPSV23 έχει συμπεριληφθεί στις συστάσεις εμβολιασμού ανοσοκατεσταλμένων ατόμων, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (Vandecasteele et al., 2015). Πιο συγκεκριμένα, οι συστάσεις για τη χορήγηση του 13δύναμου συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου (Pneumococcal Conjugate Vaccine – 13, PCV13) και του 23δύναμου πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου (Pneumococcal Polysaccharide Vaccine 23, PPSV23) σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο παρουσιάζονται στον Πίνακα 13 (Centers for Disease Control and Prevention, 2012; Nuorti and Whitney, 2010a; Nuorti and Whitney, 2010a; Tomczyk et al., 2014).

Από το 2013 έως το 2014, σύμφωνα με τις Αμερικανικές, Ισπανικές και Γαλλικές κατευθυντήριες οδηγίες, όλοι οι ενήλικες ηλικίας 65 ετών και άνω, οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που είναι άνω των 19 ετών και οι ενήλικες ηλικίας 19 ετών και άνω με συγγενή ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια θα πρέπει να λάβουν πρώτα μια δόση PCV13, ακολουθούμενη από μια δόση PPSV23, 6 – 12 μήνες αργότερα. Οι επόμενες δόσεις του PPSV23 θα πρέπει να ακολουθούν τις τρέχουσες συστάσεις για ενήλικες υψηλού – κινδύνου. Συγκεκριμένα, για άτομα ηλικίας 19 – 64 ετών, η δεύτερη δόση PPSV23 συνιστάται 5 χρόνια μετά την πρώτη δόση PPSV23 (Πίνακας 5) (Centers for Disease Control and Prevention, 2012; Nuorti and Whitney, 2010a; Nuorti and Whitney, 2010a; Tomczyk et al., 2014). Σε άτομα που εμβολιάστηκαν με PPSV23, το PCV13 θα πρέπει να χορηγηθεί τουλάχιστον 1 έτος μετά τη δόση PPSV23. Επιπλέον, η συγχορήγηση με αδρανοποιημένο εμβόλιο έναντι της γρίπης μπορεί να έχει συνεργιστικές θετικές επιδράσεις (Portoles – Perez et al., 2014; Tomczyk et al., 2014). Στην πράξη, βάσει των τρεχουσών γνώσεων, σε όλους τους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και ασθενείς με ESRD συνιστάται ενδομυϊκός εμβολιασμός αρχικά με το

PCV13 και έπειτα, τουλάχιστον 8 εβδομάδες αργότερα, με το PPSV23, καθώς και αναμνηστική δόση με PPSV23 κάθε 5 έτη (Kosmadakis and Albaret, 2018).

Έχει αναφερθεί ότι, στον ηλικιωμένο πληθυσμό ηλικίας άνω των 65 ετών και σε πληθυσμούς υψηλού – κινδύνου, ο εμβολιασμός PCV13 – PPSV23 θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο διηθητικής πνευμονιοκοκκικής νόσου, κατά 75%, με τον τίτλο αντισωμάτων να επανέρχεται σταδιακά σε προ - εμβολιαστικά επίπεδα μετά από 5 έτη (van Deursen et al., 2017). Μία προοπτική μελέτη – κοόρτης που περιλάμβανε 155 ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση ανέφερε ότι, το ποσοστό απόκρισης του PCV13 κυμαινόταν από 23,5% έως 94,1% κατά τους πρώτους 2 μήνες και μειώθηκε στο 23,5% έως 65,0% τους επόμενους 12 μήνες μετά την ανοσοποίηση (Vandecasteele et al., 2018). Τα δεδομένα για τα εμβόλια έναντι του πνευμονιόκοκκου σε λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού είναι επίσης περιορισμένα. Μία μετά – ανάλυση που περιλάμβανε 18 προοπτικές μελέτες έδειξε ότι, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, οι λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού εμφάνισαν μειωμένη ορολογική απόκριση στον εμβολιασμό έναντι του πνευμονιόκοκκου και ταχύτερα μείωση της ανοσίας (Dendle et al., 2018).

Πίνακας 5: Συστάσεις για τη χορήγηση εμβολίων PCV13 και PPSV23 για ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Πηγή: Centers for Disease Control and Prevention, 2012; Nuorti and Whitney, 2010a; Nuorti and Whitney, 2010a; Tomczyk et al., 2014

Infants and children (ages 0-18)			
Vaccine history	Recommended regimen		
Never vaccinated with PCV7 or PCV13 up to age	Routine vaccination for PCV13 (4 dose series)	Administer 1 dose of PPSV23 at age ≥ 2 years and ≥ 8 weeks after last indicated dose of PCV13	Administer 1 dose of PPSV23 after 5 years
Completed all recommended doses of PCV7	Administer 1 dose of PCV13 ≥ 8 weeks later	Administer 1 dose of PPSV23 at age ≥ 2 years and ≥ 8 weeks after last indicated dose of PCV13	Administer 1 dose of PPSV23 after 5 years
Children aged 24-71 months who received <3 doses of PCV7 before age 24 months	Administer 2 doses of PCV13 now	Administer 1 dose of PPSV23 ≥ 8 weeks later after last indicated dose of PCV13	Administer 1 dose of PPSV23 after 5 years
Children aged 24-71 months who received any incomplete schedule of 3 doses of PCV7 before age 24 months	Administer 1 dose of PCV13 now	Administer 1 dose of PPSV23 ≥ 8 weeks later	Administer 1 dose of PPSV23 after 5 years
Completed all recommended doses of PCV13	Administer 1 dose of PPSV23 at age ≥ 2 years and ≥ 8 weeks after last indicated dose of PCV13	Administer 1 dose of PPSV23 after 5 years	Administer 1 dose of PPSV23 5 year after
Children aged 6-18 years who have not received PCV13	Administer 1 dose of PCV13 now		
Age 19-64 year			
Never vaccinated with PCV13 or PPSV23	Administer 1 dose of PCV13 now	Administer 1 dose of PPSV23 ≥ 8 weeks later	Administer 1 dose of PPSV23 ≥ 5 years later
Previously vaccinated with 1 dose PPSV23 ≥ 1 year ago; never vaccinated with PCV13	Administer 1 dose of PCV13 now	Administer 1 dose of PPSV23 ≥ 8 weeks after PCV13, which must be ≥ 5 years after first dose of PPSV23	
Previously vaccinated with 2 doses of PPSV23 (last dose was ≥ 1 year ago); never vaccinated with PCV13	Administer 1 dose of PCV13 now		
Previously vaccinated with ≥ 1 dose PCV13 (≥ 8 weeks ago); never vaccinated with PPSV23	Administer 1 dose of PCV13 now	Administer 1 dose of PPSV23 ≥ 5 years later	
Previously vaccinated with ≥ 1 dose PCV13 (≥ 8 weeks ago) and 1 dose PPSV23	Administer 1 dose of PPSV23 ≥ 5 years after first PPSV23 dose		
Age 65 year and over			
Never vaccinated with PCV13	Administer 1 dose of PCV13 now	Administer 1 dose of PPSV23 ≥ 8 weeks after PCV13, which must be ≥ 5 years after last dose of PPSV23	
Previously vaccinated with ≥ 1 dose PCV13 (≥ 8 weeks ago)	Administer 1 dose of PPSV23 now		

4.3 Γρίπη

Κατά τη διάρκεια των ετών, οι επιδημίες της γρίπης έχουν προκαλέσει πολλούς θανάτους, με τους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο να είναι πιο επιρρεπείς να εμφανίσουν περίπλοκές μορφές γρίπης λόγω του διαταρασμένου ανοσοποιητικού τους συστήματος (Bosaeed and Kumar, 2018). Ο ιός της γρίπης μπορεί να ταξινομηθεί σε τρεις τύπους (συγκεκριμένα A, B και C). Ο ιός της γρίπης A μπορεί περαιτέρω να υποτυπωθεί με βάση την έκφραση του επιφανειακού αντιγόνου αιμοσυγκολλητίνη (Haemagglutinin, HA) και νευραμινιδάση (Neuraminidase, NA). Οι ιοί της ανθρώπινης γρίπης A και B ευθύνονται για τις εποχικές επιδημίες. Ένα τριδύναμο εμβόλιο περιέχει τα στελέχη του ιού H₁N₁, H₃N₂ και ένα στέλεχος της γρίπης B, ενώ το τετραδύναμο εμβόλιο περιέχει ένα επιπλέον στέλεχος της γρίπης B (Ma et al., 2021).

Τα εμβόλια έναντι της εποχικής γρίπης προσφέρουν αποδεδειγμένα οφέλη σε αυτό τον ευπαθή πληθυσμό (Bosaeed and Kumar, 2018). Ο ετήσιος εμβολιασμός έναντι της εποχικής γρίπης συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με χρόνιες ιατρικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων των ανοσοκατεσταλμένων ασθενών, των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο, των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης και των ασθενών με μεταμόσχευση (Ma et al., 2021). Σε ασθενείς με $eGFR \geq 30 \text{ ml / min / } 1.73 \text{ m}^2$, ο αντιγριπικός εμβολιασμός έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο νοσηλείας λόγω πνευμονίας (Ishigami et al., 2020). Ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης επιδεικνύουν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά απόκρισης στο εμβόλιο έναντι της γρίπης (30 – 40%) σε σύγκριση με τους υγιείς ενήλικες (περίπου 70%) (Eiselt et al., 2016). Μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου της γρίπης 2009/2010 έδειξε ότι ο εμβολιασμός ήταν γενικά αποτελεσματικός σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρσης, αλλά τα ποσοστά απόκρισης ήταν χαμηλότερα για τη γρίπη Α (H₁N₁) (37%), Α (H₃N₂) (66%) και Β (68%), σε έγκριση με τα άτομα – ελέγχου (65%, 70% και 38%, αντίστοιχα) (Mastalerz – Migas, Gwiazda and Brydak, 2013). Μία συστηματική ανασκόπηση που περιλάμβανε πέντε μελέτες παρατήρησης σε ασθενείς με ESRD έδειξε ότι η τυπική δόση εμβολίου έναντι της γρίπης προσέφερε μόνο μέτρια προστατευτική δράση έναντι της θνησιμότητας από κάθε αιτία και της νοσηλείας λόγω γρίπης ή πνευμονίας (Remschmidt, Wichmann and Harder, 2014).

Ιδανικά, ο εμβολιασμός (δόση 0,5 ml αδρανοποιημένου εμβολίου έναντι της γρίπης) πρέπει να πραγματοποιείται καθ' όλη την περίοδο της γρίπης, πριν από το ξέσπασμα της δραστηριότητάς της, σε όλους τους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο ηλικίας 6 μηνών και άνω, σε λήπτες μοσχευμάτων, καθώς και σε στενές επαφές αυτών, όπως η οικογένεια, οι φροντιστές και οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, για την μείωση της μετάδοσης σε ασθενείς υψηλού – κινδύνου με χρόνια νεφρική νόσο (Bosaeed and Kumar, 2018; Kim, Riley and Hunter, 2018; Kumar et al., 2011; Wang et al., 2013). Σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού τα ποσοστά ορομετατροπής του εμβολίου έναντι της γρίπης αναφέρθηκαν ως 20.5%, 32.5% και 41.6% έναντι της γρίπης Α (H₁N₁), Α (H₃N₂) και Β, αντίστοιχα (Natori et al., 2018). Όταν ο αντιγριπικός εμβολιασμός πραγματοποιείται εντός του πρώτου έτους μετά την μεταμόσχευση, βρέθηκε να σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο απώλειας του αλλομοσχεύματος και θνησιμότητας (Hurst et al., 2011).

Λόγω της απουσίας μεγάλων, προοπτικών τυχαιοποιημένων δοκιμών, τα βέλτιστα σχήματα εμβολιασμού κατά της γρίπης σε ασθενείς με ESRD εκλείπουν (Kim, Riley and Hunter, 2018; Kumar et al., 2011). Στην πράξη, συνιστάται ανεπιφύλακτα μια δόση 0,25 mL (ενδομυϊκά) αδρανοποιημένου εμβολίου της γρίπης, σε ετήσια βάση, για άτομα ηλικίας μεταξύ 6 και 35 ετών και στη συνέχεια μία δόση των 0,5 ml. Σε ασθενείς ηλικίας < 9 ετών, χορηγούνται 2 δόσεις εμβολίου με τμήματα ιού με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 1 μήνα, μεταξύ τους, και στα 9 – 12 έτη χορηγείται μία δόση εμβολίου με ολόκληρο ή τμήματα του ιού (Arya and Singh, 2022; Indian Journal of Nephrology, 2016). Όλοι οι τύποι των εμβολίων έναντι της γρίπης έχουν σημαντικά μειωμένο αποτέλεσμα 7 μήνες μετά τον εμβολιασμό. Σύμφωνα με πολλές μελέτες, δεν συνιστώνται αναμνηστικές δόσεις, διότι είναι αναποτελεσματικές και επομένως περιττές (Remschmidt, Wichmann and Harder, 2014; Song et al., 2006). Αξίζει να σημειωθεί ότι, τα ζωντανά εξασθενημένα εμβόλια έναντι της γρίπης αντενδείκνυται σε ασθενείς υψηλού – κινδύνου, όπως ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και δεν έχουν μελετηθεί σε άτομα με χρόνια νεφρική νόσο, ESRD, ή / και μεταμόσχευση οργάνων (Arya and Singh, 2022; Bosaeed and Kumar, 2018; Kim, Riley and Hunter, 2018; Kumar et al., 2011).

Οι πιθανοί τρόποι για την αύξηση της απόκρισης στον εμβολιασμό περιλαμβάνουν την αύξηση της δόσης, τη χορήγηση αναμνηστικής δόσης και την εφαρμογή τοπικής ιμικιμόδης. Η αύξηση της δόσης ενισχύει την ανοσοποιητική ικανότητα χωρίς αυξημένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (Chang et al., 2019). Ο εμβολιασμός με σκεύασμα εμβολίου υψηλής – δόσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση συσχετίστηκε με μειωμένα ποσοστά νοσηλείας, σε σύγκριση με τον εμβολιασμό τυπικής δόσης, ιδιαίτερα σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών (McGrath et al., 2018). Επίσης, μια μελέτη ανέφερε ότι μία αναμνηστική δόση που χορηγήθηκε στις 4 – 8 εβδομάδες μετά τον αρχικό εμβολιασμό είχε ως αποτέλεσμα μία > 4πλάσια αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων έναντι των H1N1, H3N2 και B. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα αυτής της προσέγγισης παραμένει αμφιλεγόμενη με βάση τα ευρήματα μιας επακόλουθης μετά – ανάλυσης (Liao et al., 2016). Δεδομένα από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές υποδηλώνουν ότι η τοπική εφαρμογή ιμικιμόδης, ενός συνθετικού αγωνιστή του TLR7, θα μπορούσε να αυξήσει σημαντικά την ανοσογονικότητα έναντι των στελεχών της γρίπης και να παράσχει διασταυρούμενη προστασία έναντι ετερόλογων στελεχών της γρίπης σε υγιείς ενήλικες και ηλικιωμένους (Hung et al., 2014). Επίσης, σε μια δοκιμή που περιλάμβανε 160 υγιείς ενήλικες ηλικίας 18 έως 30 ετών, τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε τέσσερις ομάδες: (α) την ομάδα – μελέτης, στην οποία οι

συμμετέχοντες έλαβαν τοπική κρέμα ιμικιμόδης ακολουθούμενη από ενδοδερμικό τριδύναμο εμβόλιο έναντι της γρίπης (INF – Q – ID), (β) ομάδα όπου οι συμμετέχοντες έλαβαν τοπική κρέμα ιμικιμόδης, ακολουθούμενη από φυσιολογικό ορό (SAL – Q – ID), (γ) ομάδα όπου οι συμμετέχοντες έλαβαν τοπική ενυδατική κρέμα, ακολουθούμενη από ενδοδερμικό τριδύναμο εμβόλιο έναντι της γρίπης (INF – C – ID) και (δ) ομάδα όπου οι συμμετέχοντες έλαβαν τοπική ενυδατική κρέμα, ακολουθούμενη από ενδομυϊκό τριδύναμο εμβόλιο έναντι της γρίπης (INF – C – IM). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, τα ποσοστά ορομετατροπής την 7^η ημέρα μετά τον εμβολιασμό έναντι και των τριών στελεχών ήταν σημαντικά υψηλότερα στις ομάδες που χορηγήθηκε τοπική κρέμα ιμικιμόδης, σε σύγκριση με τις ομάδες που χορηγήθηκε τοπική ενυδατική κρέμα (98%, 75% και 90% έναντι των H₁N₁, H₃N₂ και B, αντίστοιχα, στο INF – Q – ID, σε σύγκριση με 63%, 10% και 68% στο INF – C – ID, P < .0001) (Hung et al., 2016).

4.4 *Haemophilus influenzae*

Το συζευγμένο εμβόλιο έναντι του *Haemophilus influenzae* – τύπου B (*Haemophilus Influenzae* type B, HiB) είναι ασφαλές και θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο ηλικίας 2 μηνών έως 5 ετών χρησιμοποιώντας το ίδιο πρόγραμμα που χρησιμοποιείται για υγιή παιδιά και ενήλικες. Μία μελέτη σε παιδιά με χρόνια περιπατητική περιτοναϊκή νόσο (Chronic Ambulatory Peritoneal Disease, CAPD) έδειξε ποσοστό ορομετατροπής 90%. Τα παιδιά που υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης θα πρέπει να λαμβάνουν εμβόλιο έναντι της τοξοειδούς διφθερίτιδας και του τετάνου, καθώς και εμβόλιο έναντι του κοκκύτη, όπως συνιστάται για υγιή παιδιά. Το εμβόλιο είναι επίσης καλώς ανεκτό από ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης (Indian Journal of Nephrology, 2016).

4.5 Νόσος COVID – 19

Η αυξημένη ευπάθεια των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο σε ασθένειες που προλαμβάνονται με εμβόλιο και η σημασία της προσπάθειας μετριασμού αυτού του κινδύνου υπογραμμίστηκε περαιτέρω κατά τη διάρκεια της πανδημίας της νόσου COVID – 19. Αρκετές μελέτες έχουν εντοπίσει ότι η χρόνια νεφρική νόσος, ως βασική υποκείμενη πάθηση, αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής νόσου COVID – 19. Για παράδειγμα, στο project

OpenSAFELY που ανέλυσε δεδομένα από περισσότερους από 17 εκατομμύρια ενήλικες ασθενείς, η χρόνια νεφρική νόσος, η αιμοκάθαρση και η μεταμόσχευση νεφρού αναγνωρίστηκαν ως τρεις από τις τέσσερις συννοσηρότητες που σχετίζονται με τον υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από τη νόσο COVID – 19 (Williamson et al., 2020). Τα εμβόλια έναντι της νόσου COVID – 19 που έχουν εγκριθεί για χρήση στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) έχει βρεθεί ότι είναι εξαιρετικά αποτελεσματικά σε κλινικές δοκιμές και σε πολλαπλές παγκόσμιες μελέτες – κοόρτης, αν και στον πληθυσμό ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο φαίνεται να υπάρχει εξασθενημένη απόκριση (Chen et al., 2021). Για μέτρια ή σοβαρά ανοσοκατεσταλμένα άτομα, όπως λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού, ένα ολοκληρωμένο σχήμα εμβολιασμού ακολουθούμενο από μια πρόσθετη αναμνηστική δόση του εμβολίου έχει προταθεί για ενεργό ανοσοποίηση έναντι της νόσου COVID – 19 και χορήγηση tixagevimab / cilgavimab για παθητική ανοσοποίηση. Σαφώς, υπάρχει ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης στρατηγικών για τη βελτιστοποίηση της προστασίας έναντι της νόσου COVID – 19 στους πιο απαιτητικούς πληθυσμούς ασθενών (Thomson, Stang and Owoyemi, 2022).

4.6 Τέτανος, διφθερίτιδα και κοκκύτης

Μια Ιρανική μελέτη σε μια ομάδα ασθενών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση βρήκε ότι μόνο το 16% και το 24% των ασθενών είχαν ανοσία έναντι της διφθερίτιδας και του τετάνου, αντίστοιχα, καταδεικνύοντας μία ιδιαίτερα χαμηλή οροπροστασία σε αυτούς τους ασθενείς (Sagheb, Sajjadi and Sajjady, 2009). Επιπλέον, τα δεδομένα της έρευνας ανέφεραν υπό – εμβολιασμό έναντι του τετάνου και της διφθερίτιδας σε ενήλικες (Mathew, Mason and Kennedy, 2014; Sagheb, Sajjadi and Sajjady, 2009). Η διατήρηση της οροπροστασίας έναντι αυτών των ασθενειών μέσω της τήρησης του προγράμματος εμβολιασμού που συνιστά η ACIP είναι σημαντική για ενήλικες όλων των ηλικιών (Mathew, Mason and Kennedy, 2014).

Όσον αφορά τον κοκκύτη, αν και η προστασία που προκαλείται από τα εμβόλια μειώνεται με την πάροδο του χρόνου, ο εμβολιασμός παραμένει η καλύτερη διαθέσιμη προστασία έναντι αυτής της ασθένειας (Snigdha, Chandrika and Jerry, 2019). Επομένως, συνιστώνται τρεις δόσεις του εμβολίου (0,1 και 6 – 12 μήνες) συμπεριλαμβανομένης μιας δόσης του εμβολίου έναντι του τετάνου, της διφθερίτιδας και του κοκκύτη (Tetanus – Diphtheria – acellular Pertussis, Tdap) σε ανεμβολίαστους ενήλικες, ακολουθούμενη από μια

αναμνηστική δόση τετάνου και τοξινών της διφθερίτιδας κάθε 10 έτη (Mathew, Mason and Kennedy, 2014; Sagheb, Sajjadi and Sajjady, 2009; Snigdha, Chandrika and Jerry, 2019; Ventola, 2016). Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και έχουν παράλληλα ανοιχτά τραύματα, θα πρέπει να χορηγείται αναμνηστική δόση τοξοειδών τετάνου, εάν υπάρχουν αμφιβολίες σχετικά με την οροαπόκριση (Naqvi and Collins, 2006).

Επί του παρόντος, δύο εμβόλια Tdap έχουν άδεια χρήσης στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Το Boostrix (GlaxoSmithKline) και το Adacel (Sanofi Pasteur) έχουν εγκριθεί για άτομα 9 – 10 ετών και 10 – 64 ετών, αντίστοιχα. Ενώ η διφθερίτιδα και ο τέτανος είναι ασυνήθιστες ασθένειες στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, ο κοκκύτης θεωρείται ενδημικός, με την συχνότητά του να έχει αυξηθεί, παγκοσμίως, τα τελευταία 20 έτη (Babu and Kotton, 2021). Τα υπάρχοντα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το εμβόλιο έναντι του τετάνου έχει χαμηλότερη ανοσογονικότητα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (Girndt, Pietsch and Kohler, 1995). Σε μία μελέτη ασθενών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση ($n = 40$), χωρίς αρχικά αντισώματα έναντι του τοξοειδούς του τετάνου, οι ασθενείς έλαβαν μία δόση εμβολίου έναντι του τετάνου ή εμβολίου έναντι του τετάνου – διφθερίτιδας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, 15 (38%) ασθενείς παρουσίασαν ορομετατροπή, ενώ 25 (63%) ασθενείς δεν ανταποκρίθηκαν. Η απόκριση στην ανατοξίνη της διφθερίτιδας συσχετίστηκε με απόκριση στο τοξοειδές του τετάνου ($p < 0,04$) (Kruger et al., 1999).

Σε μια μελέτη ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού ($n = 164$), στους οποίους χορηγήθηκε αναμνηστικό εμβόλιο έναντι του τετάνου – διφθερίτιδας, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όλοι οι ασθενείς ανέπτυξαν ένα προστατευτικό αντίσωμα έναντι του τετάνου στις 4 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Στο 1 έτος μετά την αναμνηστική δόση, τα επίπεδα του αντισώματος έναντι του τετάνου μειώθηκαν. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς ($n = 55$) διατήρησαν προστατευτικά επίπεδα ($\geq 0,01$ IU / mL). Μετά την αναμνηστική δόση έναντι του τετάνου – διφθερίτιδας, 4 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό, το 88,5% των ληπτών μεταμόσχευσης νεφρού ανέπτυξαν αντίσωμα έναντι του τοξοειδούς της διφθερίτιδας, σε σύγκριση με το 96,2% των υγιών μαρτύρων. Εντούτοις, μέχρι το 1 έτος, το 38% των ληπτών μεταμόσχευσης νεφρού είχαν χαμηλού τίτλους αντισωμάτων έναντι των τοξινών της διφθερίτιδας, τα οποία ήταν κάτω από το προστατευτικό επίπεδο (0,1 IU / mL) (Huzly et al., 1997).

4.7 *Staphylococcus aureus*

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μόλυνσης από τον *Staphylococcus aureus* (Kessler et al., 1993). Αντίθετα, έχειδειχθεί ότι οι ασθενείς με προχωρημένα στάδια χρόνιας νεφρικής νόσου και ασθενείς με ESRD παρουσιάζουν μειωμένη ανοσολογική απόκριση στον εμβολιασμό έναντι του *Staphylococcus aureus* και εμφανίζουν μείωση των επιπέδων IgG, κατά 50%, 6 μήνες μετά από εμβολιασμό με δόση 25 μg μονοδύναμου συζευγμένου πολυσακχαριτιδικού αντιγόνου της κάψας του *Staphylococcus aureus* τύπου – 5 (Welch et al., 1996). Επίσης, σε μια άλλη μελέτη, μια εφάπαξ έγχυση ενός δισθενούς πολυσακχαριτιδικού αντιγόνου της κάψας του *Staphylococcus aureus* τύπου – 5 και 8 (25 μg από κάθε τύπο) έδειξε μόνο μερική και βραχύβια προστασία σε ασθενείς με προχωρημένα στάδια χρόνιας νεφρικής νόσου και ασθενείς με ESRD. Επίσης, σημειώθηκε μείωση της αποτελεσματικότητας του εμβολίου μετά από 40 εβδομάδες (Fattom et al., 2004). Για την παράταση της αποτελεσματικότητας του εμβολίου, δοκιμάστηκε υψηλότερη δόση του ίδιου εμβολίου (100 μg από κάθε τύπο). Το εμβόλιο βρέθηκε να ήταν αποτελεσματικό και καλώς ανεκτό κατά την περίοδο της μελέτης. Ωστόσο, μετά από 50 εβδομάδες, η συχνότητα εμφάνισης βακτηριαιμιών από *Staphylococcus aureus* δεν ήταν στατιστικά διαφορετική από το εικονικό φάρμακο (Shinefield et al., 2002).

Συμπερασματικά, λόγω των περιορισμένων δεδομένων για τον εμβολιασμό έναντι του *Staphylococcus aureus* σε αυτούς τους ασθενείς, το εν λόγω εμβόλιο δεν συνιστάται επί του παρόντος. Φαίνεται ότι υπάρχει ανάγκη εμβολίων πολλαπλών συστατικών που να ενσωματώνουν διάφορες επιφανειακές πρωτεΐνες, τοξοειδή και επιφανειακούς πολυσακχαρίτες για να ξεπεραστούν οι πολλαπλοί λοιμογόνοι παράγοντες του *Staphylococcus aureus* (Schaffer and Lee, 2009).

4.8 Έρπητας ζωστήρας

Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία παρουσιάζουν υψηλότερη επίπτωση και επιπολασμό της λοίμωξης από έρπητα ζωστήρα, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Σε μία αναδρομική μελέτη – κοόρτηςδείχθηκε ότι οι λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού (σε σύγκριση με άτομα – ελέγχου χωρίς νεφρική νόσο) είχαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης έρπητα ζωστήρα (αναλογία κινδύνου [Hazard Ratio, HR] 8,46, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [Confidence Interval, CI] 5,85 –12,2), ακολουθούμενοι από εκείνους που υποβάλλονταν σε

περιτοναϊκή κάθαρση (HR 3,61, 95%CI 2,49 – 4,83) και εκείνους που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση (HR 1,35, 95%CI 1,18 – 1,55) (Lin et al., 2012). Επίσης μία πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε ότι ο 36μηνος αθροιστικός κίνδυνος για έρπητα ζωστήρα σε μη – εμβολιασμένους ενήλικες $\geq$ ετών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση ήταν 6,6% ή ποσοστό 22,3 ανά 1.000 άτομα – έτη. Ο εμβολιασμός με Zostavax μεταφράζεται με μειωμένο κίνδυνο για έρπητα ζωστήρα (προσαρμοσμένος HR [adjusted HR, aHR] 0,49, 95%CI 0,29 – 0,85), με καλύτερη προστασία εάν το εμβόλιο χορηγηθεί εντός 2 ετών από την έναρξη της θεραπείας κάθαρσης (Tseng et al., 2016). Σημαντικές επιπλοκές από λοίμωξη από τον έρπητα ζωστήρα περιλαμβάνουν τον οφθαλμικό έρπητα ζωστήρα (εκδηλώνεται σαν ετερόπλευρο, επώδυνο, φυσαλιδώδες εξάνθημα στην περιοχή του οφθαλμικού κλάδου του τριδύμου νεύρου), την εγκεφαλίτιδα, την εγκάρσια μυελίτιδα, την αγγειοπάθεια, την νευραλγία και τις δευτερογενείς βακτηριακές λοιμώξεις. Επίσης, έχει προταθεί ότι ο έρπητας ζωστήρας μπορεί να επιταχύνει την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου, αν και ο μηχανισμός παραμένει ασαφής (Lin et al., 2014).

Το εμβόλιο έναντι του έρπητα ζωστήρα έχει αναφερθεί ότι μειώνει τον έρπητα ζωστήρα (Herpes Zoster, HZ) και τη μεταερπητική νευραλγία (Snigdha, Chandrika and Jerry, 2019). Τα δύο εμβόλια έναντι του έρπητα ζωστήρα περιλαμβάνουν το ζωντανό εμβόλιο έναντι του έρπητα ζωστήρα (Live attenuated Zoster Vaccine, LZV) (Zostavax, Merck) και το ανασυνδυασμένο ανοσοενισχυμένο (μη – ζωντανό) εμβόλιο έναντι του έρπητα ζωστήρα (Recombinant Zoster Vaccine, RZV) (Shingrix, GlaxoSmithKline). Σε πολλές χώρες, το LZV εξακολουθεί να είναι το μόνο διαθέσιμο εμβόλιο έναντι του έρπητα ζωστήρα, και δίνεται μία φορά για τους ηλικιωμένους ηλικίας 60 ετών και άνω (Ma et al., 2021). Εντούτοις, το LZV εμβόλιο σταδιακά καταργείται λόγω της διαθεσιμότητας του Shingrix. Το RZV εγκρίθηκε πρόσφατα για την πρόληψη του έρπητα ζωστήρα (Naqvi and Collins, 2006) και χορηγείται σε ενήλικες ηλικίας 50 ετών και άνω σε δύο δόσεις, σε μεσοδιάστημα 2 – 6 μηνών, ανεξαρτήτου προηγούμενου επεισοδίου λοίμωξης ή λήψης ZLV (Dooling et al., 2018).

Από κοινού, και τα δύο εμβόλια μπορούν να χορηγηθούν σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, αν και προτιμάται το RZV λόγω της μεγαλύτερης αποτελεσματικότητάς του και της μακροχρόνιας ανοσίας (Freedman et al., 2020). Ο πρώιμος εμβολιασμός, εντός 2 ετών από την έναρξη της θεραπείας κάθαρσης, συσχετίστηκε με μεγαλύτερη προστασία σε σύγκριση με τον εμβολιασμό που πραγματοποιήθηκε αργότερα (Tseng et al., 2016). Η αποτελεσματικότητα του Shingrix σε μη – ανοσοεπαρκείς ασθενείς είναι περιορισμένη, αλλά φαίνεται να είναι ασφαλές (Vink et al., 2020). Αποτελέσματα από μία κλινική δοκιμή φάσης

III σε λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού έδειξαν υψηλή αποτελεσματικότητα του RZV, σε σύγκριση με το εικονικό – φάρμακο (placebo), με ποσοστό απόκρισης του εμβολίου 80,2% και 4,2%, αντίστοιχα ($P < 0.0001$), επιδεικνύοντας παράλληλα καλό προφίλ ασφαλείας (Godeaux et al., 2017). Αντίθετα, το ζωντανό εξασθενημένο εμβόλιο έναντι του έρπητα ζωστήρα (Zostavax) αντενδείκνυται σε ασθενείς με πρωτοπαθή ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ισχυρή ανοσοκατασταλτική θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων νέκρωσης όγκου)· ως εκ τούτου, αποκλείεται η ασφαλής χρήση του στους περισσότερους λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού (Ranabothu et al., 2020). Θεραπεία με χαμηλές δόσεις μεθοτρεξάτης ($< 0,4 \text{ mg / kg / εβδομάδα}$), αζαθειοπρίνης ($< 3,0 \text{ mg / kg / ημέρα}$) ή 6 – μερκαπτοπουρίνης ($< 1,5 \text{ mg / kg / ημέρα}$) για διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα δεν θεωρείται επαρκώς ανοσοκατασταλτική και δεν αποτελεί αντένδειξη για τη χορήγηση του εμβολίου έναντι του έρπητα ζωστήρα (Ranabothu et al., 2020).

4.9 Ιλαρά – παρωτίτιδα – ερυθρά και ανεμοβλογιά

Οι επιδημίες της ιλαράς και της παρωτίτιδας συνεχίζουν να εμφανίζονται παγκοσμίως. Ιδιαίτερα στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής παρατηρήθηκε μία αύξηση των κρουσμάτων ιλαράς και παρωτίτιδας λόγω μη – εμβολιασμένων πληθυσμών και των ταξιδιωτών που επιστρέφουν από χώρες όπου οι εν λόγω ασθένειες ενδημούν (Babu and Kotton, 2021). Η ορολογία της ιλαράς – παρωτίτιδας – ερυθράς (Measles, Mumps and Rubella, MMR) και της ανεμοβλογιάς (Varicella, VAR) θα πρέπει να αξιολογηθεί πριν από την μεταμόσχευση και οι υποψήφιοι θα πρέπει να ανοσοποιηθούν κατάλληλα (McLean et al., 2013; Kim and Kim, 2016). Σε οροαρνητικούς ενήλικες και ενήλικες που δε νόσησαν ποτέ από ιλαρά – παρωτίτιδα – ερυθρά, ανεμοβλογιά με χρόνια νεφρική νόσο ανοσοκαταστολή (δηλαδή όχι μετά την μεταμόσχευση νεφρού), οι πρακτικές ποικίλλουν σε ένα σχήμα δύο δόσεων έναντι ενός σχήματος 1 δόσης ακολουθούμενης από επιβεβαίωση της ορολογικής μετατροπής > 4 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό (Danziger – Isakov, Kumar and Practice AICo, 2019; McLean et al., 2013; Kim and Kim, 2016). Εάν δεν συμβεί ορομετατροπή, η δόση μπορεί να επαναληφθεί ακόμη μία φορά, εάν το επιτρέπει ο χρόνος πριν από τη μεταμόσχευση (McLean et al., 2013). Τα δύο ζωντανά εμβόλια έναντι της MMR και της VAR μπορούν να δοθούν και τα δύο την ίδια μέρα. Σε διαφορετική περίπτωση, το δεύτερο

ζωντανό εμβόλιο θα πρέπει να χορηγηθεί τουλάχιστον 28 ημέρες αργότερα (McLean et al., 2013).

Η ανοσοποίηση των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία πριν από τη μεταμόσχευση είναι σημαντική για την πρόληψη του συνδρόμου της συγγενούς ερυθράς. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν ότι ο εμβολιασμός θα πρέπει να προγραμματίζεται για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από τη μεταμόσχευση λόγω ανησυχιών σχετικά με τις επιπλοκές που μπορούν να αναπτυχθούν με την αλληλεπίδραση του εμβολιασμού και της ανοσοκαταστολής, εάν χορηγηθούν κοντά (Babu and Kotton, 2021). Όσον αφορά τα παιδιά, μία μελέτη έδειξε ότι, σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική νόσο ($n = 10$) που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση και έλαβαν το εμβόλιο MMR, οι προστατευτικοί τίτλοι για την ιλαρά, την παρωτίτιδα και την ερυθρά ήταν 70%, 50% και 80%, αντίστοιχα, ενώ μόνο το 30% των ασθενών αποκρίθηκε και στα 3 συστατικά του εμβολίου σε σύγκριση με το 90% των υγιών – μαρτύρων (Schulman et al., 1992). Υπάρχουν ορισμένα στοιχεία που υποστηρίζουν την ασφάλεια του εμβολίου MMR σε παιδιατρικούς λήπτες μοσχεύματος ήπατος (Kano et al., 2002; Shinjoh et al., 2008)· ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα για ενήλικες λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού (Babu and Kotton, 2021).

Το εμβόλιο MMR αντενδείκνυται μετά τη μεταμόσχευση όταν οι ασθενείς βρίσκονται σε ενεργή ανοσοκαταστολή. Επίσης το εμβόλιο VAS θα πρέπει να αποφεύγεται σε άτομα με αιματολογικές δυσκρασίες, αιματολογικές και λεμφικές κακοήθειες, εγγενείς ή επίκτητες ανοσοανεπάρκειες, κυτταρικές ανοσοανεπάρκειες και υπογαμμασφαιριναιμία, καθώς και σε άτομα που υποβάλλονται σε συστηματική ανοσοκατασταλτική θεραπεία υψηλής – δόσης, συμπεριλαμβανομένων των ατόμων που λαμβάνουν από του στόματος στεροειδή $> 2 \text{ mg / kg}$ σωματικού βάρους ή συνολικά $> 20 \text{ mg / ημέρα}$ πρεδνιζόνης ή ισοδύναμό της για περισσότερο από 2 εβδομάδες (Babu and Kotton, 2021). Τα εν λόγω άτομα μπορούν να εμβολιαστούν μόλις διακοπεί η θεραπεία με στεροειδή, > 1 μήνα, σύμφωνα με τις συνήθειες συστάσεις για εμβόλια ζωντανών ιών (Marin et al., 2007; Pereira et al., 2020).

4.10 Εμβόλια που σχετίζονται με ταξίδια

4.1.1 Ηπατίτιδα Α

Το εμβόλιο έναντι της ηπατίτιδας Α είναι εξαιρετικά ανοσογονικό σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες, με έως και 100% των ληπτών να αναπτύσσουν προστατευτικό επίπεδο

αντισωμάτων > 20 mU / ml που εμμένει για έως και 48 μήνες. Σε γενικές γραμμές, ο εμβολιασμός κατά του ιού της ηπατίτιδας Α (Hepatitis A Virus, HAV) δε συνιστάται καθολικά (Lin et al., 2017), καθώς η HAV λοίμωξη συνήθως παρέχει μία δια βίου ανοσία στους περισσότερους υγιείς ανθρώπους, ενώ ο εμβολιασμός έχει ως αποτέλεσμα περίπου 99% ορομετατροπής (Craig et al., 2007). Αντίθετα, ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και ESRD με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, όπως αυτοί που ταξιδεύουν και κατοικούν σε περιοχές με μέση ή υψηλή ενδημικότητα της λοίμωξης, ασθενείς με χρόνιες παθήσεις του ήπατος, ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο (Chronic Liver Disease, CLD) ή διαταραχές πήξης ή σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDs), ομοφυλόφιλοι άνδρες ή χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών, θα πρέπει όλοι να είναι εμβολιασμένοι. Αυτά τα άτομα διατρέχουν ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας που σχετίζεται με τον HAV (Craig et al., 2007; DeVault et al., 2016; Gunawansa et al., 2018). Σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται ανοσοποίηση με την ενδομυϊκή χορήγηση δύο δόσεων του εμβολίου στους 0 και 6 – 12 μήνες (Gunawansa et al., 2018). Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) έχει αδειοδοτήσει δύο αδρανοποιημένα εμβόλια, το Harvix (GlaxoSmithKline) και το Vaqta (Merck), τα οποία είναι διαθέσιμα σε δύο δόσεις (two – dose series) (DeVault et al., 2016). Υπάρχουν αρκετές μελέτες που έχουν αξιολογήσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού έναντι του HAV σε άτομα με χρόνια νεφρική νόσο (Arya and Singh, 2022). Ας σημειωθεί ότι η υποδόρια (Subcutaneous, SC) οδός χορήγησης είναι το ίδιο αποτελεσματική με την ενδομυϊκή οδό χορήγησης (Craig et al., 2007; DeVault et al., 2016; Gunawansa et al., 2018).

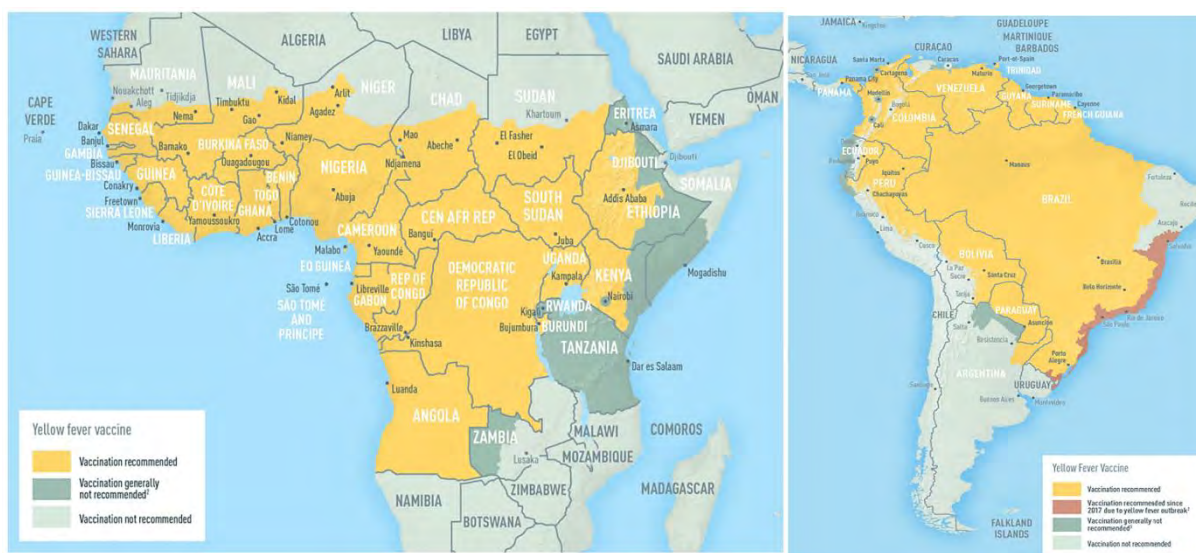
4.1.2 Μηνιγγιτιδόκοκκος

Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή και στους οποίους χορηγήθηκε εκουλιζουμάμπη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο. Σε περιπτώσεις που αναμένεται σπληνεκτομή ή θεραπεία με εκουλιζουμάμπη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο εμβολιασμού. Προτιμάται ο εμβολιασμός πριν από την μεταμόσχευση, δεδομένης της πιθανότητας βελτιωμένης ανοσογονικότητας. Διαφορετικά, ο εμβολιασμός θα πρέπει να γίνεται πριν από τη σπληνεκτομή ή τη θεραπεία με εκουλιζουμάμπη, όταν είναι δυνατόν. Οι συστάσεις είναι για 2 δόσεις τετραδύναμου εμβολίου (έναντι των οροομάδων A, C, Y και W) (Kim et al., 2017) και 2 δόσεις εμβολίου έναντι της οροομάδας B (Patton et al.,

2017). Πρόσφατες εργασίες έχουν δείξει μια εξασθενημένη απόκριση σε δέκτες μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων, με απόκριση όχι μεγαλύτερη από 50%, υποδηλώνοντας ότι θα πρέπει να εφαρμοστούν πρόσθετα μέτρα για όσους διατρέχουν υψηλό – κίνδυνο νόσου (δηλαδή, αντιβιοτικά, χημειοπροφύλαξη με πενικιλίνη ή σε αλλεργικά άτομα χημειοπροφύλαξη με αζιθρομυκίνη ή σιπροφλοξασίνη) (Benamu and Montoya, 2016; Wyplosz et al., 2015).

4.1.3 Κίτρινος πυρετός

Ζώνες κίτρινου πυρετού υπάρχουν στη Νότια Αμερική και την υποσαχάρια Αφρική (Εικόνα 6). Σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή δεν πρέπει να χορηγείται εμβόλιο έναντι του κίτρινου πυρετού (Boyarsky et al., 2021). Εάν μετά τη μεταμόσχευση αναμένεται ταξίδι σε ζώνες κίτρινου πυρετού, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο εμβολιασμού πριν από την μεταμόσχευση (με ελάχιστη περίοδο 1 μήνα πριν την έναρξη της ανοσοκαταστολής). Για μη – εμβολιασμένους μεταμοσχευμένους ασθενείς που ταξιδεύουν σε ζώνες κίτρινου πυρετού, απαιτείται δήλωση αποποίησης ιατρικής ευθύνης από τον κίτρινο πυρετού, προκειμένου να περάσουν τα διεθνή σύνορα, συνιστάται συμβουλευτική σχετικά με μεθόδους για την αποφυγή τσιμπήματος κουνουπιών και οργάνωση ταξιδιού κατά προτίμηση κατά τις περιόδους χαμηλότερης μετάδοσης της νόσου. Θα πρέπει να αναγνωριστεί ότι ο κίτρινος πυρετός μπορεί να μεταδοθεί ακόμη και κατά τη διάρκεια της ξηρής περιόδου, τόσο σε αγροτικές όσο και σε αστικές περιοχές (CDC Yellow Book, 2020). Σε μια μελέτη από τη Βραζιλία, 19 λήπτες μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων εμβολιάστηκαν χωρίς σημαντικές παρενέργειες, με την αναλογία κινδύνου / οφέλους να είναι διαφορετική για όσους ζουν σε ενδημικές περιοχές, σε σύγκριση με τους ταξιδιώτες (Azevedo et al., 2012). Μια αναδρομική ανάλυση ληπτών μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων που εμβολιάστηκαν πριν από τη μεταμόσχευση διαπίστωσε ότι όλοι εκτός από έναν (98%) είχαν προστατευτικούς τίτλους αντισωμάτων μετά από διάμεση διάρκεια 3 ετών (εύρος, 0,8 – 21 έτη) μετά τη μεταμόσχευση, με τα αντισώματα έναντι του κίτρινου πυρετού να ήταν ανιχνεύσιμα ακόμη και μετά από διάμεσο χρόνο των 13 ετών (εύρος 2 – 32) μετά τον εμβολιασμό (Wyplosz et al., 2013).



Εικόνα 6: Περιοχές υψηλού – κινδύνου για κίτρινο πυρετό σε Αφρική και Αμερική. Σε γενικές γραμμές, ο εμβολιασμός έναντι του κίτρινου πυρετού δεν συνιστάται σε περιοχές όπου υπάρχει χαμηλή πιθανότητα έκθεσης στον ιό του κίτρινου πυρετού. Ωστόσο, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο εμβολιασμού για ένα μικρό υποσύνολο ταξιδιωτών σε αυτές τις περιοχές που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο έκθεσης στον ιό του κίτρινου πυρετού λόγω παρατεταμένων ταξιδιών, υψηλής έκθεσης σε κουνούπια ή αδυναμία αποφυγής τσιμπήματος κουνουπιών. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο εμβολιασμού οποιουδήποτε ταξιδιώτη που ευρίσκεται σε κίνδυνο να μολυνθεί από τον ιό του κίτρινου πυρετού, τις απαιτήσεις εισόδου της χώρας και τους μεμονωμένους παράγοντες κινδύνου για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το εμβόλιο (για παράδειγμα, ηλικία, ανοσολογική κατάσταση). Πηγή: Gershman and Staples, 2020

4.1.4 Χολέρα

Το εμβόλιο έναντι της χολέρας είναι πλέον διαθέσιμο στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Το Vaxchora προλαμβάνει την σοβαρή διάρροια που προκαλείται από τον πιο κοινό τύπο βακτηρίων της χολέρας. Το CDC συνιστά σε όλους τους ενήλικες που ταξιδεύουν σε περιοχές με ενεργή μετάδοση της χολέρας να κάνουν το εμβόλιο, το οποίο λαμβάνεται από το στόμα, 10 ημέρες πριν από το ταξίδι. Επίσης, διατίθενται αδρανοποιημένα εμβόλια έναντι της χολέρας εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής. Σε μια δοκιμή αξιολόγησης του εμβολίου Dukoral, οι λήπτες μοσχεύματος είχαν λιγότερο ισχυρή απόκριση, αλλά πάνω από το ήμισυ παρουσίασε ορομετατροπή και φαινόταν ασφαλές (Jonker et al., 2019).

Συζήτηση

Οι νέες στρατηγικές εμβολίων που αναπτύσσονται αυτή τη στιγμή χαρακτηρίζονται από μοναδικά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα που περιορίζουν την κλινική τους αποτελεσματικότητα. Ωστόσο, αυτές οι νέες στρατηγικές αποδεικνύονται πιο χρήσιμες για τη βελτίωση της κατανόησης των αναδυόμενων παθογόνων από άποψη ανοσολογικών παραμέτρων που μπορεί να συσχετίζονται με την προστασία, την αντιγονική μεταβλητότητα και τα ανοσοκυριαρχικά αντιγόνα για αποκρίσεις B – και T – κυττάρων. Οι τρέχουσες στρατηγικές εμβολίων περιλαμβάνουν ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη και πεπτίδια, σωματίδια που μοιάζουν με ιούς, νανοσωματίδια με πολυμερή πεπτίδια και πρωτεΐνες, ανασυνδυασμένες ιικές και βακτηριακές προσεγγίσεις και εμβόλια νουκλεϊκού οξέος. Για παράδειγμα, για την ενίσχυση της ανοσοαπόκρισης των εμβολίων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και νεφρική νόσο τελικού – σταδίου έχει αναφερθεί η χρήση νεότερων ανοσοενισχυτικών / ανοσοτροποποιητικών παραγόντων, όπως τα CPG – ολιγοδεοξυνουκλιοετίδια. Τέτοιες καινοτομίες ενισχύουν τη δραστηριότητα του εμβολίου, επιτρέποντας την απαραίτητη απόκριση για την έναρξη της μακροπρόθεσμης ανοσίας (Roy, Darius and Jeffrey, 2014).

Οι φορείς για τη χορήγηση του εμβολίου είναι ένα νέο μέσο στόχευσης συγκεκριμένων συστατικών της ανοσολογικής απόκρισης στα εμβόλια, που δυνητικά προάγουν τη διατήρηση των T – και B – κυττάρων μνήμης. Φορείς εμβολίων DNA έχουν χρησιμοποιηθεί για την παροχή HBsAg (Hanke, 2006). Σε προκλινικές μελέτες, επιδείχθηκε εμμένουσα έκκριση HBsAg στον ορό. Η κύρια ανησυχία που προκύπτει από αυτή τη μελέτη ήταν η ανάπτυξη κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων που σχηματίζουν εναποθέσεις εντός του ήπατος και των νεφρών (Zi et al., 2006). Αυτό προκαλεί μεγάλη ανησυχία για άτομα με χρόνια νεφρική νόσο. Οποιαδήποτε εναπόθεση ανοσολογικού συμπλέγματος μπορεί να προάγει την εξέλιξη της υποκείμενης νεφρικής νόσου προς νεφρική νόσο τελικού – σταδίου. Ωστόσο, για ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού – σταδίου, ο κίνδυνος εναπόθεσης ανοσολογικού συμπλέγματος μπορεί να μην αποτελεί τόσο σημαντικό ζήτημα. Σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού – σταδίου, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η παρατεταμένη απόκριση μνήμης είναι μία από τις βασικές ελλείψεις στην επαρκή πρόληψη των λοιμώξεων. Μία από τις στρατηγικές που φαίνεται να βελτιώνουν τη δημιουργία αντισωμάτων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και νεφρική νόσο τελικού – σταδίου είναι η επαναλαμβανόμενη χορήγηση αναμνηστικών δόσεων (Roy, Darius and Jeffrey, 2014).

Τα εμβόλια DNA παρέχουν ένα θεωρητικό πλεονέκτημα σε αυτόν τον πληθυσμό, καθώς μπορεί να επιτρέπουν την επίμονη παρουσίαση του αντιγόνου χωρίς επαναλαμβανόμενη χορήγηση του εμβολίου. Επιπλέον, η προσθήκη ενός ισχυρού ανοσοενισχυτικού σε αυτά τα βασιζόμενα – σε φορέα – εμβόλια μπορεί να ενισχύσει περαιτέρω την ανοσογονικότητά τους. Ως εκ τούτου, πραγματοποιούνται μελέτες για την κατανόηση της δυνατότητας χρήσης πρωτεϊνών σύντηξης μεταξύ των περιοχών ολιγομερισμού της πρωτεΐνης δέσμευσης C4b και των αντιγονικών πεπτιδίων για την ενίσχυση των κυτταροτοξικών και χυμικών αποκρίσεων στο αντιγόνο (Forbes et al., 2012). Εντούτοις, θα πρέπει να αντιμετωπιστούν ορισμένα ζητήματα που αφορούν την αποφυγή αυτοαντισωμάτων έναντι της ανθρώπινης πρωτεΐνης που δεσμεύει το C4b, με την εύρεση πρωτεϊνικών κατασκευασμάτων με μικρή ομολογία με την ανθρώπινη παραλλαγή. Απαιτείται η έναρξη δοκιμών, τουλάχιστον στον πληθυσμό με νεφρική νόσο τελικού – σταδίου, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας αυτών και άλλων νέων προσεγγίσεων (Roy, Darius and Jeffrey, 2014).

Επιπλέον, η πρόιμη μελέτη στρατηγικών εμβολίων DNA που χρησιμοποιούν νέα μόρια στόχευσης περιλαμβάνουν αυτές που χρησιμοποιούν την ενεργοποίηση συν – υποδοχέα για τη βελτίωση της ενεργοποίησης των T – και B – κυττάρων έναντι ενός αντιγόνου, καθώς και την ενεργοποίηση σηματοδότησης μέσω LIGHT, BAFF και APRIL ενισχύοντας την ανταπόκριση των T – και B – κυττάρων έναντι ενός αντιγόνου (Anderson et al., 2012; Hanke, 2006). Τα βασισμένα – σε πεπτίδια – εμβόλια δεν έχουν αποδειχθεί πολύ αποτελεσματικά μέχρι σήμερα, αν και δοκιμάζονται νεότερες προσεγγίσεις σε ζωικά μοντέλα οι οποίες οδηγούν στην παραγωγή προστατευτικών CD8 T – κυττάρων, τα οποία φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικά έναντι των ιικών παθογόνων (Zi et al., 2006), και των ενδοκυτταρικών βακτηριακών παθογόνων, όπως η *Listeria* (Forbes et al., 2012). Αυτή η ιδέα του πεπτιδικού εμβολίου βασίζεται στην προϋπόθεση ότι τα CD8⁺ T – κύτταρα είναι εξαιρετικά διασταυρούμενα – αντιδραστικά. Τέτοιες προσεγγίσεις, της άμεσης επιλογής ανοσοποιητικών κυττάρων μπορεί να βελτιώσουν την προστασία έναντι ορισμένων ιικών παθογόνων, τα οποία διαφεύγουν από την ανοσία του ξενιστή μέσω αλλοίωσης των επιφανειακών τους γλυκοπρωτεϊνών· τέτοια ιικά παθογόνα είναι ο ιός της γρίπης και ο ιός του Δυτικού Νείλου. Ωστόσο, αν αυτά τα εμβόλια θα αυξήσουν τις προστατευτικές αποκρίσεις σε ασθενείς με μειωμένες ανοσολογικές αποκρίσεις, όπως για παράδειγμα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, μέσω περισσότερο αποτελεσματικής ενίσχυσης της

απόκρισης του αντιγόνου στα T – βοηθητικά κύτταρα τύπου – 1, σε ένα περιβάλλον με αυξημένη παρουσία T – βοηθητικών κυττάρων τύπου – 2, παραμένει ένα ερώτημα για τη διεξαγωγή μελλοντικών ερευνών (Roy, Darius and Jeffrey, 2014).

Συμπεράσματα

Ο εμβολιασμός σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο παραμένει ένας σημαντικός παράγοντας για τη διατήρηση της υγείας και της ευημερίας αυτού του πληθυσμού. Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί καταδεικνύουν ότι, στον πληθυσμό ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο υπάρχουν ελλείψεις σε κάθε επίπεδο της ανοσοποιητικής απόκρισης στον εμβολιασμό. Δεδομένου ότι, τα παραδοσιακά εμβόλια παρουσιάζουν φτωχή αποτελεσματικότητα στον πληθυσμό ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο, έχουν χρησιμοποιηθεί μη – ειδικές βοηθητικές ενώσεις για την ενίσχυση της απόκρισης του ξενιστή στο εμβόλιο. Πιο πρόσφατα, ανοσοενισχυτικά που στοχεύουν σημαντικά κυτταρικά στοιχεία της απόκρισης του εμβολίου έχει δοκιμαστεί σε ανθρώπους. Η πρόσφατη χρήση ενός ανοσοενισχυτικού ολιγοδεοξυνουκλεοτιδίου CPG, που διεγείρει τον toll – like υποδοχέα – 9, έχει ενισχύσει με επιτυχία τους δείκτες εμβολίου με βάση το αντιγόνο της ηπατίτιδας Β της προστατευτικής ανοσίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Παρόλα αυτά, εν αναμονή νέων πιο αποτελεσματικών εμβολίων, θα πρέπει να προωθηθούν τα παραδοσιακά προγράμματα εμβολιασμού στον πληθυσμό ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο. Καθώς έρχονται στην αγορά πιο αποτελεσματικά εμβόλια, οι κατασκευαστές εμβολίων θα πρέπει να ενθαρρύνονται να δοκιμάζουν τα νέα τους εμβόλια σε ενήλικες και παιδιατρικούς πληθυσμούς ασθενών υψηλού – κινδύνου (ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, σακχαρώδη διαβήτη, όγκους – καρκίνο και αυτοάνοσα νοσήματα), οι οποίοι χαρακτηρίζονται από μειωμένη ανοσοποιητική αποτελεσματικότητα σε σχέση με τα παραδοσιακά εμβόλια.

Από την τρέχουσα βιβλιογραφία γίνονται κατανοητές αρκετές επιπτώσεις του εμβολιασμού που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη:

- Τα ποσοστά εμβολιασμού τόσο σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο όσο και σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού – σταδίου είναι πολύ χαμηλότερα από τις προσδοκίες καλής κλινικής φροντίδας. Αυτά περιλαμβάνουν εμβόλια για λοιμώξεις υψηλού – κινδύνου όπως ηπατίτιδα Β, γρίπη και πνευμονιόκοκκος, μεταξύ άλλων. Μια επίπτωση των σημερινών δεδομένων είναι ότι οι νεφρολόγοι και οι ιατροί πρωτοβάθμιας περίθαλψης θα πρέπει να είναι πιο προσεκτικοί στην ενημέρωση της κατάστασης εμβολιασμού σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών
- Στρατηγικές προληπτικού εμβολιασμού έναντι της ανεμοβλογιάς, του έρπητα ζωστήρα, του MMR, του κοκκύτη και του τετάνου θα πρέπει να εξετάζονται τακτικά

σε ασθενείς υψηλού – κινδύνου, όπως ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο ή ασθενείς σε πολύ πρώιμα στάδια έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας

- Βελτιωμένη κατανόηση των πιθανών αναγκών για αναμνηστικές δόσεις εμβολίου που να διατηρούν την οροθετικότητα
- Στην εποχή των ηλεκτρονικών ιατρικών αρχείων, σε ασθενείς υψηλού – κινδύνου, θα πρέπει να εφαρμόζεται πιο επίσημη παρακολούθηση της κατάστασης εμβολιασμού και επακόλουθη παρακολούθηση της υγειονομικής περίθαλψης της κατάστασης εμβολιασμού, τόσο πριν από την εμφανή ανάπτυξη της νόσου όσο και καθ' όλη τη διάρκεια της μελλοντικής αντιμετώπισής της

Πρέπει να εφαρμοστεί σημαντική χρηματοδότηση για την έρευνα που επικεντρώνεται στον τρόπο με τον οποίο θα ωφελήσει ο προληπτικός εμβολιασμός – έναντι συγκεκριμένων παθογόνων – τους πληθυσμούς που διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιας νεφρικής νόσου. Επιπλέον, απαιτείται χρηματοδότηση για την διεύρυνση του εύρους των διαθέσιμων εμβολίων έναντι συγκεκριμένων παθογόνων, ιδιαίτερα του MRSA, της ομάδας A του στρεπτόκοκκου, και άλλων βακτηρίων. Υπάρχει επίσης επείγουσα ανάγκη για έρευνα σε ανθρώπους σχετικά με το πώς τα εμβόλια επόμενης – γενιάς μπορούν να βελτιώσουν τη διατήρηση της ανοσολογικής μνήμης, η οποία δύναται να έχει μέγιστες επιδράσεις στην πρόληψη της χρόνιας ιογενούς νόσου (ηπατίτιδα B, C, γρίπη και ιός έρπητα).

- Τα τρέχοντα ανοσοενισχυμένα εμβόλια που βασίζονται σε TLR μπορεί να αποδειχθούν πιο αποτελεσματικά για την ενίσχυση της ανοσολογικής μνήμης σε βασικά ιικά παθογόνα, και ως εκ τούτου, δύναται να βελτιώσουν την προστασία έναντι αυτών των παθογόνων
- Απαιτούνται έρευνες σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο για τη βελτίωση της συμμόρφωσης στις συστάσεις εμβολιασμού της ACIP
- Απαιτείται συγκριτική έρευνα της αποτελεσματικότητας διαφόρων σχημάτων εμβολιασμού και συνδυασμού αντιγόνων του εμβολίου για τη βελτίωση των προστατευτικών αποκρίσεων και την παράταση της ανοσολογικής μνήμης.
- Απαιτείται έρευνα για την κατανόηση των υποκείμενων ελαττωμάτων στην ανοσία των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (μελέτη απόκρισης στον εμβολιασμό, μελέτη του ρόλου των ρυθμιστικών T – και B – κυττάρων, μελέτη των διαταραχών στην κυτταρική σηματοδότηση που μπορεί να επηρεάσουν την παρουσίαση ή την επεξεργασία του αντιγόνου και μελέτη των αλλαγών στην καθιέρωση της

ανοσολογικής μνήμης που μπορεί να είναι τροποποιημένη σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών)

Βιβλιογραφία

- Ada G. Overview of vaccines and vaccination. *Mol Biotechnol.* 2005, 29(3), 255–71
- Adorini L and Penna G. Dendritic cell tolerogenicity: a key mechanism in immunomodulation by vitamin D receptor agonists. *Hum. Immunol.* 2009, 70, 345–352
- Akchurin OM and Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2015, 39, 84–92
- Amirfakhryan H. Vaccination against atherosclerosis: An overview. *Hell J Cardiol.* 2020, 61(2), 78–91.
- Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int.* 2013, 83, 1010–1016
- Anderson AS, Scully IL, Timofeyeva Y, et al. Staphylococcus aureus manganese transport protein C is a highly conserved cell surface protein that elicits protective immunity against S. aureus and Staphylococcus epidermidis. *J Infect Dis.* 2012, 205(11), 1688-1696
- Anderson TC, Masters NB, Guo A, et al. Use of Recombinant zoster vaccine in immunocompromised adults aged ≥ 19 years: recommendations of the advisory committee on immunization practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022, 71(3), 80–84
- Annunziata K, Rak A, Del Buono H, et al. Vaccination rates among the general adult population and high-risk groups in the United States. *PLoS One.* 2012, 7(11), e50553
- Arora S, Kipp G, Bhanot N, Sureshkumar KK. Vaccinations in kidney transplant recipients: clearing the muddy waters. *World J Transplant.* 2019, 9, 1-13
- Arya N and Singh KR. Vaccination in chronic kidney disease: An overview. *IKIREM* 2022, 9(1), 157-160
- Azevedo LS, Lasmar EP, Contieri FL, et al. Yellow fever vaccination in organ transplanted patients: is it safe? A multicenter study. *Transpl Infect Dis.* 2012, 14(3), 237–41
- Azevedo MLV, Bonan NB, Dias G, et al. p-Cresyl sulfate affects the oxidative burst, phagocytosis process, and antigen presentation of monocyte-derived macrophages. *Toxicol. Lett.* 2016, 263, 1–5
- Babel N, Hugo C, Westhoff TH. Vaccination in patients with kidney failure: lessons from COVID – 19. *Nature* 2022, 18, 708-723

- Babu TM and Kotton CN. Immunizations in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Curr Treat Options Infect Dis* 2021, 13, 47-65
- Baluch A, Humar A, Eurich D, et al. Randomized controlled trial of highdose intradermal versus standard-dose intramuscular influenza vaccine in organ transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transplant Surg*. 2013, 13(4), 1026–33.
- Barracough KA, Wiggins KJ, Hawley CM, et al. Intradermal versus intramuscular hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: a prospective open-label randomized controlled trial in nonresponders to primary vaccination. *Am J Kidney Dis*. 2009, 54, 95-103
- Bazzoni G and Dejana E. Endothelial cell-to-cell junctions: molecular organization and role in vascular homeostasis. *Physiol Rev*. 2004, 84 (3)
- Benamu E and Montoya JG. Infections associated with the use of eculizumab: recommendations for prevention and prophylaxis. *Curr Opin Infect Dis*. 2016, 29(4), 319–29
- Betjes MGH. Uremia-associated ageing of the thymus and adaptive immune responses. *Toxins* 2020, 12, 224
- Betjes MGH, Langerak AW, Van Der Spek A, et al. Premature aging of circulating T cells in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2011, 80, 208–217
- Bitsakis C, Iglesias BV, Li Y, et al. Mucosal immunization with an unadjuvanted vaccine that targets *Streptococcus pneumoniae* PspA to human Fcγ receptor type I protects against pneumococcal infection through complement- and lactoferrin-mediated bactericidal activity. *Infect Immun*. 2012, 80(3), 1166-1180
- Bitsori M and Galanakis E. Vaccine-preventable infection morbidity of patients with chronic kidney disease and cocoon cination strategies, expert review of vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2015, 14 (10), 1385–1395
- Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4+ T cells to enhance the development of Th2 cells. *J. Immunol*. 2001, 167, 4974–4980
- Bosaeed M and Kumar D. Seasonal influenza vaccine in immunocompromised persons. *Hum Vaccin Immunother*. 2018, 14(6), 1311–1322
- Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, et al. Immunogenicity of a Single Dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA*. Published online March 15, 2021.
- Cantarelli C, Angeletti A, Cravedi P. Erythropoietin, a multifaceted protein with innate and adaptive immune modulatory activity. *Am. J. Transplant*. 2019, 19, 2407–2414

- Carracedo J, Ramirez R, Madueno JA, et al. Cell apoptosis and hemodialysis-induced inflammation. *Kidney Int. Suppl.* 2002, 61, 89–93
- CDC Yellow Book 2020. 2020 Health Information for International Travel. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2020
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012, 61, 816–9.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for vaccinating kidney dialysis patients and patients with chronic kidney disease. Summary of ACIP Recommendations, 2012.
- Chang LJ, Meng Y, Janoszyk H, et al. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults ≥ 65 years of age: a phase 3 randomized clinical trial. *Vaccine.* 2019, 37, 5825–5834
- Chen JJ, Lee TH, Tian YC, et al. Immunogenicity rates after SARS-CoV-2 vaccination in people with end-stage kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021, 4(10), e2131749
- Chen LY, Lin YL, Chiang BL. Levamisole enhances immune response by affecting the activation and maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *Clin Exp Immunol.* 2008, 151(1), 174–181
- Chong PP and Avery RK. A comprehensive review of immunization practices in solid organ transplant and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Ther.* 2017, 39(8), 1581–98
- Chong PP, Handler L, Weber DJ. A systematic review of safety and immunogenicity of influenza vaccination strategies in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2018, 66(11), 1802–11
- Choy BY, Peiris JS, Chan TM, et al. Immunogenicity of intradermal hepatitis B vaccination in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2002, 2, 965–969
- Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. *Immunity.* 2010, 33(4), 492–503
- Cohen G. Immune Dysfunction in Uremia 2020. *Toxins* 2020, 12, 439
- Cohen G, Raupachova J, Hörl WH. The uraemic toxin phenylacetic acid contributes to inflammation by priming polymorphonuclear leucocytes. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2013, 28, 421–429

- Contin C, Pitard V, Delmas Y, et al. Potential role of soluble CD40 in the humoral immune response impairment of uraemic patients. *Immunology*. 2003, 110(1), 131-140
- Craig AS, Watson B, Zink TK, et al. Hepatitis A outbreak activity in the United States: responding to a vaccine-preventable disease. *Am J Med Sci*. 2007, 334(3), 180-183
- Crépin T, Legendre M, Carron C, et al. Uraemia-induced immune senescence and clinical outcomes in chronic kidney disease patients. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2020, 35, 624-632
- Cruz LJ, Tacke PJ, Rueda F, et al. Targeting nanoparticles to dendritic cells for immunotherapy. *Methods Enzymol*. 2012, 509, 143-163
- da Silva EN, Baker A, Alshekaili J, et al. A randomized trial of serological and cellular responses to hepatitis B vaccination in chronic kidney disease. *PLoS One*. 2018, 13(10), e0204477
- Daenen K, Andries A, Mekahli D. et al. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2019, 34, 975-991
- Dalrymple LS and Go AS. Epidemiology of acute infections among patients with chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 3, 1487-1493
- Danziger-Isakov L, Cherkassky L, Siegel H, et al. Effects of influenza immunization on humoral and cellular alloreactivity in humans. *Transplantation*. 2010, 89(7), 838-44
- Danziger-Isakov L, Kumar D, Practice AICo. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant*. 2019, 33(9), e13563
- Danziger-Isakov L and Kumar D. AST Infectious diseases community of practice. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013, 13(Suppl 4), 311-317
- DaRoza G, Loewen A, Djurdjev O, et al. Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: earlier is better. *Am J Kidney Dis*. 2003, 42, 1184-1192
- Del Giudice G. Vaccination strategies: An overview. *Vaccine*. 2003, 21(SUPPL. 2), 83-8
- Dendle C, Stuart RL, Mulley WR, Holdsworth SR. Pneumococcal vaccination in adult solid organ transplant recipients: a review of current evidence. *Vaccine*. 2018, 36, 6253-6261
- DeVault KR, Wallace MB, Aqel BA, Keith D. Practical Gastroenterology and Hepatology Board Review Toolkit. Lindor John Wiley & Sons 2016, 26, 680
- Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the advisory committee on immunization practices for use of herpes zoster vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:103-108. doi:10.15585/mmwr.mm6703a5

- Duni A, Liakopoulos V, Roumeliotis S, et al. Oxidative stress in the pathogenesis and evolution of chronic kidney disease: untangling Ariadne's thread. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 3711
- Ebert T, Pawelzik SC, Witasch A, et al. Inflammation and premature ageing in chronic kidney disease. *Toxins* 12, 227 (2020). 48. Cohen, G. Immune Dysfunction in Uremia 2020. *Toxins* 2020, 12, 439
- Edey M, Barraclough K, Johnson DW. Review article: hepatitis B and dialysis. *Nephrology*. 2010, 15(2), 137–145.
- Edwards KM. Overview of pertussis: Focus on epidemiology, sources of infection, and long-term protection after infant vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2005, 24(6 SUPPL.), 104–8.
- Eiselt J, Kielberger L, Rajdl D, et al. Previous vaccination and age are more important predictors of immune response to influenza vaccine than inflammation and iron status in dialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2016, 41, 139–147
- Eleftheriadis T, Pissas G, Antoniadi G, et al. Factors affecting effectiveness of vaccination against hepatitis B virus in haemodialysis patients. *World J Gastroenterol.* 2014, 20, 12018–12025
- Fabrizi F, Lunghi G, Martin P. Hepatitis B virus infection in haemodialysis: recent discoveries. *J Nephrol.* 2002, 15, 463–468
- Fabrizi F, Martin P, Messa P. Novel perspectives on the hepatitis B virus vaccine in the chronic kidney disease population. *Int J Artif Organs.* 2015, 38, 625–631
- Fattom A, Fuller S, Propst M, et al. Safety and immunogenicity of a booster dose of *Staphylococcus aureus* types 5 and 8 capsular polysaccharide conjugate vaccine (StaphVAX) in hemodialysis patients. *Vaccine.* 2004, 23, 656–63
- Fernandez-Ruiz M, Lumbreras C, Arrazola MP, et al. Impact of squalene-based adjuvanted influenza vaccination on graft outcome in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2015, 17(2), 314–21
- Fivush BA and Neu AM. Immunization guidelines for pediatric renal disease. *Semin Nephrol.* 1998, 18, 256–63
- Forbes EK, De Cassan SC, Llewellyn D, et al. T cell responses induced by adenoviral vectored vaccines can be adjuvanted by fusion of antigen to the oligomerization domain of C4b-binding protein. *PLoS One.* 2012, 7(9), e44943
- Freedman MS, Hunter P, Ault K, Kroger A. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older—United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020, 69, 133–135

- Fukushi T, Yamamoto T, Yoshida M, et al. Enhanced neutrophil apoptosis accompanying myeloperoxidase release during hemodialysis. *Sci. Rep.* 2020, 10, 21747
- Gabutti G, Bolognesi N, Sandri F, et al. Varicella zoster virus vaccines: an update. *Immunotargets Ther.* 2019, 8, 15–28
- Gershman MD and Staples JE. Travel-Related Infectious Diseases: Yellow Fever. In: *CDC Yellow Book 2020*, Brunette GW, Nemhauser JB (Eds), Oxford University Press, New York 2020
- Girndt M, Pietsch M, Kohler H. Tetanus immunization and its association to hepatitis B vaccination in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1995, 26(3), 454–60
- Godeaux O, Kovac M, Shu D, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in adults ≥ 50 years of age with a prior history of herpes zoster: a phase III, non-randomized, open-label clinical trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2017, 13, 1051-1058
- Gollapudi P, Yoon JW, Gollapudi S, et al. Leukocyte toll-like receptor expression in end-stage kidney disease. *Am J Nephrol.* 2010, 31, 247-254
- Gunawansa N, Rathore R, Sharma A, Halawa A. Vaccination practices in end stage renal failure and renal transplantation; review of current guidelines and recommendations. *World J Transpl.* 2018, 8 (3), 68–74
- Haddiya I. current knowledge of vaccinations in chronic kidney disease patients. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2020, 13, 179-185
- Hanke T. On DNA vaccines and prolonged expression of immunogens. *Eur J Immunol.* 2006, 36(4), 806- 809
- Hesselink DA, Betjes MG, Verkade MA, et al. The effects of chronic kidney disease and renal replacement therapy on circulating dendritic cells. *Nephrol Dial Transplant.* 2005, 20(9), 1868-1873
- Hung IF, Tang SCW, Chan JF, et al. Topical imiquimod before intradermal hepatitis B vaccination overcome hyporesponsiveness in chronic renal failure patients on dialysis, a double blind randomized controlled trial. 27th ECCMID 2017.
- Hung IF, Zhang AJ, To KK, et al. Immunogenicity of intradermal trivalent influenza vaccine with topical imiquimod: a double blind randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2014, 59, 1246-1255
- Hung IF, Zhang AJ, To KK, et al. Topical imiquimod before intradermal trivalent influenza vaccine for protection against heterologous nonvaccine and antigenically drifted viruses: a single-

- centre, double-blind, randomised, controlled phase 2b/3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2016, 16, 209-218
- Hurst FP, Lee JJ, Jindal RM, et al. Outcomes associated with influenza vaccination in the first year after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011, 6, 1192-1197
- Huzly D, Neifer S, Reinke P, et al. Routine immunizations in adult renal transplant recipients. *Transplantation.* 1997, 63(6), 839–45.
- Indian Journal of Nephrology. Guidelines for vaccination in patients with chronic kidney disease. *Indian J Nephrol* 2016, 26(1), S15-S18
- Ishigami J and Matsushita K. Clinical epidemiology of infectious disease among patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2019, 23(4), 437–447
- Ishigami J, Sang Y, Grams ME, et al. Effectiveness of influenza vaccination among older adults across kidney function: pooled analysis of 2005-2006 through 2014-2015 influenza seasons. *Am J Kidney Dis.* 2020, 75(6), 887-896.
- Ishigami J and Matsushita K. Clinical epidemiology of infectious disease among patients with chronic kidney disease. *Clin. Exp. Nephrol.* 2019, 23, 437–447
- Janssen RS, Mangoo-Karim R, Pergola PE, et al. Immunogenicity and safety of an investigational hepatitis B vaccine with a toll-like receptor 9 agonist adjuvant (HBsAg-1018) compared with a licensed hepatitis B vaccine in patients with chronic kidney disease. *Vaccine.* 2013, 31(46), 5306-5313
- Jeffery LE, Burke F, Mura M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D 3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J. Immunol.* 2009, 183, 5458–5467
- Jonker EFF, Uijlings MAC, Visser LG, Soonawala D. Comparison of the immunogenicity of Dukoral(R) oral cholera vaccine between renal transplant recipients on either a calcineurin inhibitor or mycophenolate—a controlled trial. *Vaccine.* 2019, 37(23), 3133–9
- Kamboj M and Sepkowitz KA. Risk of transmission associated with live attenuated vaccines given to healthy persons caring for or residing with an immunocompromised patient. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007, 28(6), 702–707.
- Kamimura D and Bevan MJ. Naive CD8+ T cells differentiate into protective memory-like cells after IL-2 anti IL-2 complex treatment in vivo. *J Exp Med.* 2007, 204(8), 1803-1812
- Kang Y, Jin H, Zheng G, et al. The adjuvant effect of levamisole on killed viral vaccines. *Vaccine.* 2005, 23(48-49), 5543-5550

- Kano H, Mizuta K, Sakakihara Y, et al. Efficacy and safety of immunization for pre- and post-liver transplant children. *Transplantation*. 2002, 74(4), 543–50
- Kato S, Chmielewski M, Honda H, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008, 3, 1526- 1533
- Kausz AT and Gilbertson DT. Overview of Vaccination in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006, 13(3), 209–14
- Kessler M, Hoen B, Mayeux D, et al. Bacteremia in patients on chronic hemodialysis. A multicenter prospective survey. *Nephron*. 1993, 64, 95–100.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2012, 2013(Suppl 3), 1–150.
- Kim DK, Riley LE, Harriman KH, et al. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older—United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017, 66(5), 136–8
- Kim DK, Riley LE, Hunter P. on behalf of the Advisory Committee on Immunization Practices. recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older, united states, 2018. *Ann Intern Med*. 2018, 168(3), 210–220
- Kim YJ and Kim SI. Vaccination strategies in patients with solid organ transplant: evidences and future perspectives. *Clin Exp Vaccine Res*. 2016, 5(2), 125–131
- Kim HY, Yoo TY, Hwang Y, et al. Indoxyl sulfate (IS)-mediated immune dysfunction provokes endothelial damage in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Sci. Rep*. 2017, 7, 3057
- Kosmadakis G and Albaret J. Enrique Da Costa Correia, Frederic Somda, Didier Aguilera. Vaccination practices in dialysis patients: A narrative review. *Semin Dial*. 2018, 1, 1–12
- Kourtzelis I, Markiewski MM, Doumas M, et al. Complement anaphylatoxin C5a contributes to hemodialysis-associated thrombosis. *Blood* 2010, 116, 631–639
- Krishnamurthy G, Kher V, Naik S. Low response to HBsAg vaccine in chronic renal failure patients is not due to intrinsic defect of B cells. *Scand J Urol Nephrol*. 2002, 36(5), 377-382
- Kruger S, Seyfarth M, Sack K, Kreft B. Defective immune response to tetanus toxoid in hemodialysis patients and its association with diphtheria vaccination. *Vaccine*. 1999, 17(9–10), 1145–50

- Kumar D, Blumberg EA, Danziger-Isakov L, et al. Influenza vaccination in the organ transplant recipient: review and summary recommendations. *Am J Transplant*. 2011, 11(10), 2020–2030
- Kumar D, Campbell P, Hoschler K, et al. Randomized controlled trial of adjuvanted versus nonadjuvanted influenza vaccine in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2016, 100(3), 662–9
- Lacson E, Teng M, Ong J, et al. Antibody response to Engerix-B and Recombivax-HB hepatitis B vaccination in end-stage renal disease. *Haemodial Int*. 2005, 9, 367-3
- Landray MJ, Wheeler DC, Lip GY, et al. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *Am J Kidney Dis*. 2004, 43(2), 244–253
- Lang CL, Wang MH, Chiang CK, Lu KC. Vitamin D and the immune system from the nephrologist's viewpoint. *ISRN Endocrinol*. 2014, 1, 105456
- Lee Ventola C. Immunization in the United States: recommendations, barriers, and measures to improve compliance. part 2: adult vaccinations. *Pharm Ther*. 2016, 41(8), P&T
- Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J. Nutr*. 1995, 125, 1704S–1708S
- Liao Z, Xu X, Liang Y, et al. Effect of a booster dose of influenza vaccine in patients with haemodialysis, peritoneal dialysis and renal transplant recipients: a systematic literature review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2016, 12, 2909-2915
- Libetta C, Sepe V, Canton AD. Bio-incompatibility and Th2 polarization during regular dialysis treatment. *Int. Rev. Immunol*. 2010, 29, 608–625
- Lin KY, Chen GJ, Lee YL, et al. Hepatitis A virus infection and hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-positive patients: A review. *World J Gastroenterol*. 2017, 23(20), 3589–3606
- Lin SY, Liu JH, Lin CL, et al. A comparison of herpes zoster incidence across the spectrum of chronic kidney disease, dialysis and transplantation. *Am J Nephrol*. 2012, 36, 27-33
- Lin SY, Liu JH, Yeh HC, et al. Association between herpes zoster and end stage renal disease entrance in chronic kidney disease patients: a population-based cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014, 33, 1809-1815

- Litjens NH, Huisman M, Van Den Dorpel M, Betjes MG. Impaired immune responses and antigen-specific memory CD4⁺ T cells in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2008, 19(8), 1483- 1490
- Litjens NH, Van Druningen CJ, Betjes MG. Progressive loss of renal function is associated with activation and depletion of naive T lymphocytes. *Clin Immunol.* 2006, 118(1), 83-91
- Ma BM, Yap DYH, Yip TPS, et al. Vaccination in patients with chronic kidney disease – Review of current recommendations and recent advances. *Nephrology* 2021, 26, 5-11
- Marin M, Guris D, Chaves SS, et al. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007, 56(RR-4), 1–40
- Massry SG and Smogorzewski M. Dysfunction of polymorphonuclear leukocytes in uremia: role of parathyroid hormone. *Kidney Int.* 2001, 59, 195–196
- Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recommend Rep.* 2005, 54 (RR16), 1–31
- Mastalerz-Migas A, Gwiazda E, Brydak LB. Effectiveness of influenza vaccine in patients on haemodialysis—a review. *Med Sci Monit.* 2013, 19, 1013-1018
- Mathew R, Mason D, Kennedy JS. Vaccination issues in patients with chronic kidney disease. *Expert Rev Vaccin.* 2014, 13(2), 285–298
- Maverakis E, Kim K, Shimoda M, et al. Glycans in the immune system and the altered gly- can theory of autoimmunity: a critical review. *J Autoimmun.* 2015, 57, 1–13
- McGrath LJ, Layton JB, Krueger WS, et al. High-dose influenza vaccine use among patients receiving haemodialysis in the United States, 2010-2013. *Vaccine.* 2018, 36, 6087-6094
- McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2013, 62 (RR04), 1–34.
- Meier P, Dayer E, Blanc E. Early T cell activation correlates with expression of apoptosis markers in patients with end-stage renal disease. 2002, 13, 204–212
- Micozkadioglu H, Zumurtdal A, Torun D, et al. Low dose intradermal vaccination is superior to high dose intramuscular vaccination for hepatitis B in unresponsive hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2007, 29, 285–288

- Mulley WR, Le ST, Ives KE. Primary seroresponses to double-dose compared with standard-dose hepatitis B vaccination in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017, 32, 136–143
- Naqvi SB and Collins AJ. Infectious complications in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006, 13(3), 199–204
- Natori Y, Shiotsuka M, Slomovic J, et al. A double-blind, randomized trial of high-dose vs standard-dose influenza vaccine in adult solidorgan transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2018, 66, 1698-1704
- Naylor K, Li G, Vallejo AN, et al. The influence of age on T cell generation and TCR diversity. *J. Immunol*. 2005, 174, 7446–7452
- Nuorti JP and Whitney CG. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children – use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR Recomm Rep*. 2010a, 59, 1–18
- Nuorti JP and Whitney CG. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010b, 59, 1102–6
- Ong KY, Wong HY, Khee GY. What is the hepatitis B vaccination regimen in chronic kidney disease? *Cleve Clin J Med*. 2018, 85 (1), 32–34
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005, 352, 2271-2284.
- Pashine A, Valiante NM, Ulmer JB. Targeting the innate immune response with improved vaccine adjuvants. *Nat Med*. 2005, 11(4 Suppl), S63-68
- Patton ME, Stephens D, Moore K, MacNeil JR. Updated recommendations for use of MenB-FHbp serogroup B meningococcal vaccine—Advisory Committee on Immunization Practices, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017, 66(19), 509–13
- Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. COVID19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*. 2020, 20(7), 1800-1808.
- Pollard AJ and Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat. Rev. Immunol*. 2021, 21, 83–100

- Portoles-Perez J, Marques-Vidas M, Picazo JJ, et al. Recommendations for vaccination against pneumococcus in kidney patients in Spain. *Nefrologia*. 2014, 34, 545–551
- Puttarajappa CM, Schinstock CA, Wu CM, et al. KDOQI US commentary on the 2020 KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation. *Am J Kidney Dis: the Off J Natl Kidney Found*. 2021, 77(6), 833–856
- Quinti I, Lougaris V, Milito C, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2020, 146, 211
- Ranabothu S, Kanduri SR, Nalleballe K, et al. Outcomes of COVID-19 in Solid Organ Transplants. *Cureus*. 2020, 12(11), e11344
- Rangel MC, Coronado VG, Euler GL, Strikas RA. Vaccine recommendations for patients on chronic dialysis. The Advisory Committee on Immunization Practices and the American Academy of Pediatrics. *Semin Dial*. 2000, 13, 101–7
- Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Influenza vaccination in patients with end-stage renal disease: systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness, and safety. *BMC Med*. 2014, 12, 244
- Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Methodological quality of systematic reviews on influenza vaccination. *Vaccine*. 2014, 32, 1678–1684
- Roy M, Darius M, Kennedy JS. Vaccination Issues in Patients with Chronic Kidney Disease. *Expert Review of Vaccines*, 2014, 1, 1-33
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014, 58, e44100.
- Sagheb MM, Sajjadi S, Sajjadi G. A study on the protection of hemodialysis patients against diphtheria and tetanus. *Ren Fail*. 2009, 31, 904–909
- Sanlioglu S, Williams CM, Samavati L, et al. Lipopolysaccharide induces Rac1-dependent reactive oxygen species formation and coordinates tumor necrosis factor- α secretion through IKK regulation of NF- κ B. *J. Biol. Chem*. 2001, 276, 30188–30198
- Sarnak MJ and Jaber BL. Pulmonary infectious mortality among patients with end-stage renal disease. *Chest*. 2001, 120, 1883–1887
- Schaffer AC and Lee JC. Staphylococcal vaccines and immunotherapies. *Infect Dis Clin North Am*. 2009, 23, 153–71.

- Schmidt EP, Yang Y, Janssen WJ, et al. The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis. *Nat Med*. 2012, 18(8), 1217–1223
- Schulman SL, Deforest A, Kaiser BA, et al. Response to measles-mumps-rubella vaccine in children on dialysis. *Pediatr Nephrol*. 1992, 6(2), 187–9
- Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, Yuen MF. Chronic hepatitis B virus infection. *The Lancet*. 2018, 392, 2313–2324
- Shinefield H, Black S, Fattom A, et al. Use of a *Staphylococcus aureus* conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*. 2002, 346, 491–6
- Shinjo M, Miyairi I, Hoshino K, et al. Effective and safe immunizations with live-attenuated vaccines for children after living donor liver transplantation. *Vaccine*. 2008, 26(52), 6859–63
- Shouval D, Roggendorf H, Roggendorf M. Enhanced immune response to hepatitis B vaccination through immunization with a PreS1/Pre-S2/S vaccine. *Med Microbiol Immunol*. 2015, 204, 57–68
- Siegrist CA, Ambrosioni J, Bel M, et al. Responses of solid organ transplant recipients to the AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine. *Antivir Ther*. 2012, 17(5), 893–903
- Snigdha R, Chandrika C, Jerry Y. Vaccination in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019, 26(1), 72–78
- Song JY, Cheong HJ, Ha SH, et al. Active influenza immunization in hemodialysis patients: comparison between single-dose and booster vaccination. *Am J Nephrol*. 2006, 26, 206–211
- Soresina A, Moratto D, Chiarini M, et al. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2020, 31, 565–569
- Stavropoulou E, Kantartzi K, Tsigalou C, et al. Microbiome, immunosenescence, and chronic kidney disease. *Front. Med*. 2021, 8, 1–8
- Steiger S, Rossaint J, Zarbock A, Anders HJ. Secondary immunodeficiency related to kidney disease (SIDKD) — definition, unmet need, and mechanisms. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2022, 33, 259–278
- Thomson D, Stanf A, Owoyemi I. chronic kidney disease and vaccinations – A practical guide for primary care providers. *Journal of the National Medical Association* 2022, 114(3S2), S20-S24

- Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014, 63, 822–825
- Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged >65 years: Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP) *Morb Mortal Wkly Rep (MMWR)* 2014, 63, 822–5.
- Tricco AC, Zarin W, Cardoso R, et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2018, 363, k4029.
- Tseng HF, Luo Y, Shi J, et al. Effectiveness of herpes zoster vaccine in patients 60 years and older with end-stage renal disease. *Clin Infect Dis*. 2016, 62, 462-467
- Tseng HF, Luo Y, Shi J, et al. Effectiveness of herpes zoster vaccine in patients 60 years and older with end-stage renal disease. *Clin Infect Dis*. 2016, 62(4), 462–7.
- van Deursen AMM, van Houten MA, Webber C, et al. Immunogenicity of the 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine in older adults with and without comorbidities in the community-acquired pneumonia immunization trial in adults (CAPiTA). *Clin Infect Dis*. 2017, 65, 787-795
- Vandecasteele SJ, De Bacquer D, Caluwe R, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 23- valent pneumococcal polysaccharide vaccine-naïve and pre immunized patients under treatment with chronic haemodialysis: a longitudinal quasi-experimental phase IV study. *Clin Microbiol Infect*. 2018, 24, 65-71
- Vandecasteele SJ, Ombelet S, Blumental S, Peetermans WE. The ABC of pneumococcal infections and vaccination in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2015, 8(3), 318–324
- Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int*. 2003, 63, 1934–1943
- Vaziri ND, Pahl MV, Crum A, Norris K. Effect of uremia on structure and function of immune system. *J Ren Nutr*. 2012, 22(1), 149-156
- Ventola CL. Immunization in the United States: recommendations, barriers, and measures to improve compliance. Part 2: adult vaccinations. *P T*. 2016, 41(8), 492–506

- Verkade MA, Van Druningen CJ, Vaessen LM, et al. Functional impairment of monocyte-derived dendritic cells in patients with severe chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2007, 22(1), 128-138
- Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in chronically immunosuppressed adults following renal transplant: a phase 3, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2020, 70(2), 181–90
- Wang IK, Lin CL, Lin PC, et al. Effectiveness of influenza vaccination in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis: a population-based study. *PLoS One*. 2013, 8(3), e58317
- Wantuch PL and Avci FY. Current status and future directions of invasive pneumococcal diseases and prophylactic approaches to control them. *Hum Vaccin Immunother*. 2018, 14, 2303-2309
- Welch PG, Fattom A, Moore J, et al. Safety and immunogenicity of Staphylococcus aureus type 5 capsular polysaccharide-Pseudomonas aeruginosa recombinant exoprotein A conjugate vaccine in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1996, 7, 247–53.
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020, 584(7821), 430–436.
- Wyplosz B, Burdet C, Francois H, et al. Persistence of yellow fever vaccine-induced antibodies after solid organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transplant Surg*. 2013, 13(9), 2458– 61
- Wyplosz B, Derradji O, Hong E, et al. Low immunogenicity of quadrivalent meningococcal vaccines in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2015, 17(2), 322–7
- Xiang F, Cao X, Chen X, et al. Decreased peripheral naïve T cell number and its role in predicting cardiovascular and infection events in hemodialysis patients. *Front. Immunol*. 2021, 12, 1–9
- Yousaf F, Gandham S, Galler M, et al. Systematic review of the efficacy and safety of intradermal versus intramuscular hepatitis B vaccination in end-stage renal disease population unresponsive to primary vaccination series. *Ren Fail*. 2015, 37, 1080-1088.
- Yu M, Kim YJ, Kang D. H. Indoxyl sulfate-induced endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease via an induction of oxidative stress. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2011, 6, 30–39
- Zanoni I, Ostuni R, Capuano G, et al. CD14 regulates the dendritic cell life cycle after LPS exposure through NFAT activation. *Nature* 2009, 460, 264–268

- Zhang D, Xia Q, Wu J, et al. Construction and immunogenicity of DNA vaccines encoding fusion protein of murine complement C3d-p28 and GP5 gene of porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Vaccine*. 2011, 29(4), 629-635
- Zhang W, Du X, Zhao G, et al. Levamisole is a potential facilitator for the activation of Th1 responses of the subunit HBV vaccination. *Vaccine*. 2009, 27(36), 4938-4946
- Zi XY, Yao YC, Zhu HY, et al. Long-term persistence of hepatitis B surface antigen and antibody induced by DNA-mediated immunization results in liver and kidney lesions in mice. *European Journal of Immunology*. 2006, 36(4), 875-886