



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ**  
**ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Θέμα: Εμβολιασμοί σε ασθενείς σε χρόνια ΑΚ και ΠΚ**

**Δέσποινα Πένου**

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής, Επιβλέπων
- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής
- Λιακόπουλος Βασίλειος, Αναπληρωτής Καθηγητής

Λάρισα, Απρίλιος, 2022



UNIVERSITY OF THESSALY  
SCHOLL OF HEALTH SCIENCE  
FACULTY OF MEDICINE



**MASTER PROGRAM IN**  
**«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»**

MASTER THESIS

**Subject: Vaccinations in patients with chronic HD and PD**

Despina Penou

- Stefanidis Ioannis, Professor, Supervisor
- Eleftheriadis Theodoros, Associate Professor
- Liakopoulos Vassilios, Associate Professor

Larissa, January, 2022

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

# Περιεχόμενα

Περίληψη.....	6
Abstract .....	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 <sup>ο</sup> .....	8
1.1 Ιστορική εξέλιξη των εμβολίων.....	8
1.2 Έντουαρντ Τζένερ .....	8
1.3 Χρηματοδότηση και Υποστήριξη.....	10
1.4 Κατασκευή, διανομή και ασφάλεια.....	13
1.5 Διαμαρτυρίες και αντιδράσεις για τα εμβόλια .....	14
1.6 Εμβόλια και η ηθική της έρευνας εμβολίων.....	16
1.6.1 Ελονοσία .....	16
1.6.2 HIV .....	16
1.7 Διδάγματα.....	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 <sup>ο</sup> .....	19
2.1 Χρόνια νεφρική νόσος.....	19
2.2 Χρόνια αιμοκάθαρση και εμβολιασμός.....	20
2.2.1 Εμβολιασμός κατά της ηπατίτιδας Β .....	21
2.2.2 Εμβολιασμός κατά της γρίπης .....	23
2.2.3 Εμβολιασμός κατά του πνευμονιόκοκκου .....	25
2.2.4 Εμβολιασμός κατά του έρπητα ζωστήρα.....	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 <sup>ο</sup> .....	27
3.1 Περιτοναϊκή κάθαρση.....	27
3.1.1 Εμβολιασμός κατά της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς με περιτοναϊκή κάθαρση.....	28
3.1.2 Εμβολιασμός κατά της γρίπης σε ασθενείς με περιτοναϊκή κάθαρση.....	35
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 <sup>ο</sup> .....	38

4.1 Covid-19 και εμβολιασμός για ασθενείς με χρόνια αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση.....	38
4.2 Στατιστικά στοιχεία .....	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 <sup>ο</sup> .....	46
5.1 Συμπεράσματα.....	46
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	48

## Περίληψη

Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση του εμβολιασμού σε ασθενείς με χρόνια αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση. Αρχικά στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται αναφορά στην ιστορική εξέλιξη και την προέλευση των εμβολίων, στο πώς αυτά έχουν βοηθήσει την ανθρωπότητα μέχρι σήμερα αλλά και στα εμπόδια τα οποία υπήρχαν και υπάρχουν ακόμα. Στην συνέχεια στο επόμενο κεφάλαιο γίνεται αναφορά στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και συγκεκριμένα σε αυτούς οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Αναλύεται ο τρόπος και οι συστάσεις που υπάρχουν σήμερα γύρω από τον εμβολιασμό των συγκεκριμένων ασθενών για την πρόληψη ασθενειών όπως η ηπατίτιδα Β, η γρίπη και ο έρπης ζωστήρας. Στο τρίτο κεφάλαιο επίσης γίνεται βιβλιογραφική ανασκόπηση της περιτοναϊκής κάθαρσης και του τρόπου εμβολιασμού των ασθενών οι οποίοι υποβάλλονται σε αυτή. Στο επόμενο κεφάλαιο γίνεται αναφορά στην επίδραση του SARS-CoV-2 στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, στις συστάσεις για τον εμβολιασμό έναντι του συγκεκριμένου ιού από την επιστημονική κοινότητα και επίσης παρατίθενται και κάποια στατιστικά στοιχεία. Τέλος στο τελευταίο κεφάλαιο παρατίθενται τα συμπεράσματα της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

**Λέξεις κλειδιά:** Χρόνια Νεφρική Νόσος, Αιμοκάθαρση, Περιτοναϊκή κάθαρση, Εμβολιασμός

## **Abstract**

*The purpose of this master's thesis is the literature review of vaccination in patients with chronic dialysis and peritoneal dialysis. Initially, the first chapter refers to the historical development and origin of vaccines, how they have helped humanity to date and the obstacles that have existed and still exist. Then in the next chapter reference is made to patients with chronic kidney disease and specifically to those who undergo dialysis. The way and the recommendations that exist today around the vaccination of specific patients for the prevention of diseases such as hepatitis B, influenza and shingles are analyzed. The third chapter also provides a literature review of peritoneal dialysis and how patients who undergo it are vaccinated. The next chapter the effect of SARS-CoV-2 on patients with chronic kidney disease, the recommendations for vaccination against this virus from the scientific community and also presents some statistics are analyzed. Finally, the last chapter presents the conclusions of this dissertation.*

**Keywords:** Chronic Kidney Disease, Hemodialysis, Peritoneal dialysis, Vaccination

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>

## 1.1 Ιστορική εξέλιξη των εμβολίων

Δεν αποτελεί έκπληξη, σε μια εποχή πριν από την ύπαρξη προληπτικών μεθόδων και αποτελεσματικών θεραπειών, μολυσματικές ασθένειες όπως η ιλαρά, η διφθερίτιδα, η ευλογιά και ο κοκκύτης ήταν στην κορυφή της λίστας με τους «δολοφόνους» της παιδικής ηλικίας. Ευτυχώς, πολλές από αυτές τις καταστροφικές ασθένειες έχουν περιοριστεί, ειδικά στα βιομηχανικά έθνη, λόγω της ανάπτυξης και της ευρείας διανομής ασφαλών, αποτελεσματικών και οικονομικά προσιτών εμβολίων. Πράγματι, αν ζητούσατε από έναν επαγγελματία δημόσιας υγείας να συντάξει μια λίστα με τα επιτεύγματα του περασμένου αιώνα, θα δυσκολευόταν να μην κατατάξει πρώτο τον εμβολιασμό [1]. Εκατομμύρια ζωές έχουν σωθεί και τα μικρόβια περιορίζονται πριν προλάβουν να προκαλέσουν τον ανεπανόρθωτο βλάβες. Εν ολίγοις, το εμβόλιο αντιπροσωπεύει τη μοναδική μεγαλύτερη υπόσχεση της βιοϊατρικής: την πρόληψη ασθενειών [2].

Ωστόσο, η ιστορία είναι πιο περίπλοκη από ό,τι φαίνεται με την πρώτη ματιά. Παρόλο που τα υπάρχοντα εμβόλια συνεχίζουν να ασκούν την ανοσολογική τους δύναμη και τα νέα εμβόλια προσφέρουν παρόμοιες ελπίδες, οι επανεμφανιζόμενες και νεοεμφανιζόμενες μολυσματικές ασθένειες απειλούν τη δραματική πρόοδο που έχει σημειωθεί.

## 1.2 Έντουαρντ Τζένερ

Η ιστορία για τα εμβόλια και την ανοσοποίηση ξεκινά με την ιστορία του Edward Jenner, ενός γιατρού που ζούσε στο Berkeley (Gloucestershire), στην Αγγλία, ο οποίος το 1796 έκανε τον πρώτο εμβολιασμό στον κόσμο σε ένα οκτάχρονο αγόρι, τον James Phipps με πύον από μολυσμένη πληγή από δαμαλίαση. Έξι εβδομάδες αργότερα ο Jenner έφερε σε επαφή δύο διαφορετικά μέρη στο χέρι του Phipps με δείγματα ευλογιάς, αλλά το αγόρι δεν επηρεάστηκε από αυτό καθώς και από τις επόμενες εκθέσεις [3]. Με βάση δώδεκα τέτοια πειράματα και δεκαέξι επιπλέον ιστορικά περιστατικών που είχε συλλέξει από τη δεκαετία του 1770, ο Jenner δημοσίευσε με δικά του έξοδα έναν τόμο που γρήγορα έγινε κλασικό κείμενο στα χρονικά της ιατρικής: «Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccine»



Ο ισχυρισμός του «ότι η δαμαλίαση προστατεύει το ανθρώπινο σώμα από τη μόλυνση της ευλογιάς» έθεσε τα θεμέλια για τη σύγχρονη εμβολιολογία [4]. Πώς όμως διατύπωσε ο Jenner, ένας επαρχιακός γιατρός, την έννοια του εμβολίου; Αρχικά, η ανακάλυψή του βασίστηκε σε μεγάλο βαθμό στη γνώση των τοπικών κοινοτήτων στις οποίες οι ντόπιοι γνώριζαν εμπειρικά ότι οι επαγγελματίες κτηνοτρόφοι που εξέτρεφαν αγελάδες όταν μολύνονταν με δαμαλίαση από αυτές (συνέπειες της οποίας ήταν φλύκταινες στο χέρι ή στο αντιβράχιο), είχαν ανοσία σε επακόλουθα κρούσματα ευλογιάς που σάρωναν περιοδικά την περιοχή. Επιπλέον, ως λόγιος άνθρωπος ο Jenner εφάρμοσε τις επιστημονικές μεθόδους παρατήρησης και πειραματισμού σε αυτή την ενοριακή εμπειρική γνώση, πραγματοποιώντας τελικά μια από τις πρώτες κλινικές δοκιμές στον κόσμο. Ο Τζένερ επωφελήθηκε επίσης από την εκπαίδευσή του ως ευρείας εμβέλειας γενικός με ευρεία γνώση της επιστήμης και της ιατρικής.

Το ενδιαφέρον του Jenner για τη φυσική ιστορία και τη βιολογία των ζώων όξυνε την ιατρική του κατανόηση για το ρόλο των ορίων μεταξύ ειδών ανθρώπου-ζώου στη μετάδοση ασθενειών. Η έμπνευση του για την δημιουργία των εμβολίων ήρθε πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1770, αφού άκουσε μια κτηνοτρόφο του Μπρίστολ να καυχείται: «Δεν θα πάθω ποτέ ευλογία γιατί είχα ευλογία αγελάδων. Ποτέ δεν θα έχω ένα άσχημο σημαδεμένο πρόσωπο» [5]. Δύο δεκαετίες αργότερα μετέφρασε αυτό το άκουσμα στην κατευθυντήρια αρχή της υπόθεσης του εμβολιασμού της ευλογιάς των αγελάδων. Η επίγνωσή του ότι τα ζώα εμπλέκονται και είναι απαραίτητα για την παραγωγή εμβολίων ήταν πραγματικά προφητική. Προανήγγειλε μεταγενέστερη χρήση αγελάδων, ινδικών χοιριδίων, κουνελιών, ακόμη και αυγών κοτόπουλου στην παραγωγή εμβολίων. Ωστόσο, αυτή η παραβίαση του φραγμού των ειδών έκανε επίσης πολλούς ανθρώπους επιφυλακτικούς και μερικές φορές εχθρικούς απέναντι στην ιδέα της συνειδητής εισαγωγής ξένων ζωικών προϊόντων στο σώμα τους. Στις αρχές του 1800, για παράδειγμα, δεν έλειπαν τα κινούμενα σχέδια που κοροϊδεύουν τον Τζένερ και απεικονίζουν τη μεταμόρφωση των πρόσφατα εμβολιασμένων σε άρρωστες αγελάδες και φανταστικά θηρία [6].

Αν και τα πειράματα του Jenner μπορεί τώρα να φαίνονται σαν γραφικοί μύθοι, παρείχαν την επιστημονική βάση για τον εμβολιασμό. Αυτό είναι ακόμη πιο εντυπωσιακό δεδομένου ότι οι τρέχουσες αντιλήψεις μας για την ανάπτυξη και τη θεραπεία εμβολίων είναι πλέον πολύ πιο περιεκτικές και ριζωμένες στην επιστήμη της ανοσολογίας.

Μέχρι τη στιγμή που ο λαμπρός Γάλλος χημικός Λουί Παστέρ ανέπτυξε αυτό που ονόμασε εμβόλιο κατά της λύσσας το 1885, τα εμβόλια μέχρι τότε αναφέρονταν μόνο στον εμβολιασμό για την ευλογία.

Έτσι πλέον ο σημερινός ορισμός του εμβολίου είναι ο εξής: «εναιώρημα ζωντανών (συνήθως εξασθενημένων) ή αδρανοποιημένων μικροοργανισμών (π.χ. βακτήρια ή ιούς) ή κλασμάτων τους που χορηγούνται για την πρόκληση ανοσίας και την πρόληψη μολυσματικών ασθενειών ή των συνεπειών τους».

Καθώς οι ορισμοί του εμβολίου, του εμβολιασμού και της ανοσοποίησης έχουν αλλάξει με την πάροδο του χρόνου, πολλά από τα βασικά προβλήματα του εμβολιασμού έχουν παραμείνει σταθερά. Ειδικότερα, τα ζητήματα χρηματοδότησης ήταν κεντρικά για τη σταθερή ανάπτυξη και διανομή εμβολίων, όπως και οι ανησυχίες σχετικά με τη μόλυνση και την ασφάλεια. Επιπλέον, οι αντιδράσεις του κοινού στα εμβόλια είναι συνήθως αρκετά έντονες, παρόλο που ποικίλλουν από το δέος ενός φαινομενικού επιστημονικού θαύματος έως τον σκεπτικισμό και την απόλυτη εχθρότητα. Πέρα από τις εκτεταμένες μικροβιολογικές και ανοσολογικές ανακαλύψεις που έχουν μεταμορφώσει την εμβολιολογία τον περασμένο αιώνα, η εμβολιολογία διαμορφώνεται όλο και περισσότερο από κανονισμούς που διέπουν την έρευνα σε ανθρώπινα υποκείμενα και την επιβολή των προτύπων στέρωσης και ασφάλειας. Ειδικά μετά τον Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο, όπως αποδεικνύεται από τα αυστηρά πρότυπα που ζήτησε ο Thomas Francis Jr. στις επιτόπιες δοκιμές πολιομυελίτιδας του 1954, ο ηθικός σχεδιασμός και η εκτέλεση της έρευνας για τα εμβόλια έχει γίνει βασικό μέλημα πολλών ενδιαφερομένων [7]

### **1.3 Χρηματοδότηση και Υποστήριξη**

Καθώς η αποδοχή των ανακαλύψεών του αυξανόταν, ο Jenner επαινέθηκε και τιμήθηκε από τη βρετανική αριστοκρατία και γρήγορα έγινε διασημότητα στην κοσμοπολίτικη πόλη Cheltenham, όπου είχε μετακομίσει την οικογένειά του τη δεκαετία του 1790 [8]. Στις πρώτες δεκαετίες του δέκατου ένατου αιώνα, οι Το Βρετανικό Κοινοβούλιο βράβευσε τον Τζένερ με ισοδύναμα σε σημερινό νόμισμα περισσότερα από ένα εκατομμύριο δολάρια και τα Πανεπιστήμια της Οξφόρδης, του Κέμπριτζ και του Χάρβαρντ, καθώς και πολλές επιστημονικές εταιρείες, του απένειμαν τιμές. Βασιλιάδες και πρόεδροι δημιούργησαν μαζικές εκστρατείες εμβολιασμού σε μια προσπάθεια να δείξουν τη μακροπρόθεσμη στάση τους

απέναντι στην επιστήμη και τη δέσμευσή τους για την υγεία των πολιτών τους. Μέχρι το 1800, για παράδειγμα, 100.000 άνθρωποι είχαν εμβολιαστεί στην Ευρώπη και ο εμβολιασμός είχε ξεκινήσει στις Ηνωμένες Πολιτείες, με επικεφαλής τον καθηγητή του Χάρβαρντ Benjamin Waterhouse και τον Πρόεδρο Thomas Jefferson

Από την ανακάλυψη του Jenner μέχρι και σήμερα, οι κυβερνήσεις έχουν συχνά επενδύσει, αν και άνισα και ελλιπώς, σε εμβόλια. Αρχικά τα εμβόλια θεωρούνταν θέμα εθνικής υπερηφάνειας και κύρους. Γρήγορα έγιναν αναπόσπαστο μέρος των χρηστικών αντιλήψεων και της δημόσιας υγείας για την κοινωνική ασφάλεια, την παραγωγικότητα και την προστασία. Στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική κατά τη διάρκεια του δέκατου ένατου αιώνα, για παράδειγμα, ο εμβολιασμός κατά της ευλογιάς έγινε υποχρεωτικός σύμφωνα με τους κρατικούς νόμους. Κατά τον εικοστό αιώνα, καθώς αναπτύχθηκε η τυπική σειρά παιδικών εμβολιασμών, συμπεριλαμβανομένης της διφθερίτιδας, της ιλαράς, της παρωτίτιδας και της ερυθράς, ο εμβολιασμός διαχειριζόταν ή δικάζονταν συχνά από κυβερνητικές οντότητες (από το δημοτικό έως το ομοσπονδιακό) και τελικά απαιτήθηκε για το δημόσιο σχολείο για να μπορέσει να παρακολουθήσει κάποιος.

Μετά την ίδρυση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) και σχετικών οργανισμών όπως το Ταμείο των Ηνωμένων Εθνών για τα Παιδιά (UNICEF), τα προγράμματα εμβολίων έγιναν παγκόσμια. Το 1974, για παράδειγμα, ο ΠΟΥ ξεκίνησε το Εκτεταμένο Πρόγραμμα Ανοσοποίησης (Expanded Programme on Immunization EPI), με στόχο τη δραματική αύξηση των ποσοστών εμβολιασμού μεταξύ των παιδιών στις αναπτυσσόμενες χώρες. Για περισσότερες από τρεις δεκαετίες, το EPI λειτούργησε μέσω των περιφερειακών γραφείων του ΠΟΥ για να επιτύχει στόχους ανοσοποίησης για σχεδόν κάθε ασθένεια με έναν αντίστοιχο ανοσολογικό παράγοντα [9]. Ίσως το πιο θεαματικό επίτευγμα του ΠΟΥ ήταν η εκστρατεία της ευλογιάς της δεκαετίας του 1960 και του 1970. Οργανωμένη από τον Ντόναλντ Χέντερσον, αυτή η τεράστια προσπάθεια κορυφώθηκε με την τελευταία φυσική περίπτωση ευλογιάς στη Σομαλία το 1977 [10]. Σήμερα αυτό το παράδειγμα επιτυχίας χρησιμεύει ως φάρος ενθάρρυνσης για τους διεθνείς εργαζόμενους στον τομέα της υγείας που συμμετέχουν σε συνεχείς και απαιτητικές εκστρατείες ανοσοποίησης κατά της πολιομυελίτιδας, της ιλαράς και άλλων ασθενειών. Για περισσότερα από πενήντα χρόνια, παρόμοιες προσπάθειες -τόσο οι εκστρατείες εμβολιασμού όσο και οι διαδρομές εμβολίων- έχουν υποστηριχθεί από παγκόσμιες οργανώσεις υγείας και μεγάλες φιλανθρωπικές οργανώσεις όπως το Rockefeller Foundation και το Bill and Melinda Gates Foundation [11]. Κατά ειρωνικό τρόπο, καθώς τα εμβόλια έχουν γίνει πιο συνηθισμένα, έχουν χάσει μέρος της γοητείας τους, ιδιαίτερα σε δημόσιους

οργανισμούς χρηματοδότησης. Θα μπορούσε κανείς να υποστηρίξει ότι τα εμβόλια έχουν λειτουργήσει τόσο καλά που πολλοί άνθρωποι τα θεωρούν πλέον δεδομένα. Υπό αυτή την έννοια, η επιστημονική επιτυχία συνέβαλε παραδόξως στα σημερινά προβλήματα με τους κατάλληλους μηχανισμούς χρηματοδότησης. Σε παρόμοιο τρόπο, ο θρίαμβος του εμβολίου κατά της πολιομυελίτιδας το 1955 ενθάρρυνε την ιδέα ότι ήταν δυνατή η εξασφάλιση επαρκούς χρηματοδότησης χωρίς την κύρια υποστήριξη της κυβέρνησης, αντί να βασιζόταν σε συνεισφορές από φιλανθρωπικές ομάδες (το Εθνικό Ίδρυμα για την Παράλυση των Βρεφών ή το March of Dimes) [12].

Στην ιδανική περίπτωση, η μετανάστευση της παραγωγής εμβολίων μακριά από κυβερνητικές οντότητες, όπως φάνηκε τον δέκατο ένατο αιώνα, και όλο και περισσότερο σε εμπορικά χέρια θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα τα θετικά οφέλη του ανταγωνισμού, την ανώτερη παραγωγή και το χαμηλότερο κόστος [13]. Δυστυχώς, αυτό δεν συνέβη. Σήμερα, πολλές φαρμακευτικές εταιρείες αποφεύγουν την δημιουργία εμβολίων επειδή είναι οικονομικά απαγορευτική και επιβαρύνεται από ρυθμιστικούς φραγμούς [14]. Για παράδειγμα, το 1998 η Warner Lambert (τώρα Pfizer) σταμάτησε να παράγει το εμβόλιο Fluogen για τη γρίπη λόγω ρυθμιστικών εμποδίων και οικονομικών ζημιών. Πώλησε το εργοστάσιό της Fluogen στην King Pharmaceuticals, η οποία σύντομα αποσύρθηκε αφού διαπίστωσε ότι η συμμόρφωση του νέου της εργοστασίου ήταν πολύ δαπανηρή. Σαφώς, αυτό το μοτίβο συνέβαλε σε μεγάλο βαθμό στην έλλειψη εμβολίων κατά της γρίπης του φθινοπώρου του 2004 στις Ηνωμένες Πολιτείες [15]. Η κατάσταση είναι παρόμοια για τα δέκα βασικά παιδικά εμβόλια, η πλειονότητα των οποίων, συμπεριλαμβανομένων των εμβολίων ιλαράς-παρωτίτιδας-ερυθράς (MMR) και ανεμοβλογιάς, παρασκευάζονται από μία μόνο εταιρεία .

Τα κρίσιμα ερωτήματα που πρέπει να τεθούν είναι: Εάν αυτή η εταιρεία αντιμετωπίσει μια επιχειρηματική ή ξαφνική αποτυχία παραγωγής, πώς θα εμβολιάζαμε εκατομμύρια παιδιά; και τι εφεδρικά σχέδια έχουμε σε περίπτωση τέτοιου συμβάντος; Για να αποφευχθεί αυτό το σενάριο, το 2003 το Εθνικό Συμβουλευτικό Συμβούλιο εμβολίων κατέταξε μια αύξηση των κεφαλαίων για αποθέματα εμβολίων στην κορυφή της λίστας των συστάσεων.

## 1.4 Κατασκευή, διανομή και ασφάλεια

Τα αρχικά πειράματα του Jenner διεξήχθησαν σε μια εποχή της προ-μικροβιακής θεωρίας που δεν διέθετε σύγχρονες μεθόδους ποιοτικού ελέγχου και αποστείρωσης. Ως εκ τούτου, η προοπτική της μόλυνσης διαφαίνεται συνεχώς πάνω από την ανάπτυξη του εμβολίου κατά της ευλογιάς και πολλοί άνθρωποι δικαίως ήταν επιφυλακτικοί για την προσβολή μιας άλλης τρομερής ασθένειας μέσω του εμβολιασμού.

Με μια μέθοδο που συχνά περιλάμβανε την εξαγωγή λέμφου από φλύκταινες στα μπράτσα όσων εμβολιάστηκαν πρόσφατα, δεν ήταν ασυνήθιστο για υπάρχοντες μικροοργανισμούς να συνοδεύουν το εμβόλιο από χέρι σε χέρι, μεταδίδοντας ασθένειες όπως η ερυσίπελα ή σύφιλη [16]

Σε αντίθεση με τα περισσότερα φάρμακα, τα οποία είναι ουσιαστικά χημικοί παράγοντες, τα εμβόλια είναι βιολογικοί παράγοντες που μπορούν να τεθούν σε κίνδυνο κατά την επεξεργασία. Είτε σκοτωμένοι ιοί, ολόκληρα κύτταρα, βακτηριακά ή ζώντα εξασθενημένα, τα εμβόλια μπορούν να διαταραχθούν σε διάφορα σημεία της διαδρομής από το εργαστήριο στο φιαλίδιο. Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι ο ποιοτικός έλεγχος, η αποστείρωση και η παρακολούθηση έχουν γίνει αδιαπραγμάτευτα για την παραγωγή εμβολίων. Ωστόσο, ακόμη και με αυστηρά πρότυπα, η πιθανότητα μόλυνσης παραμένει (παρόλο που είναι πολύ λιγότερο πιθανή σήμερα από ό,τι πριν από αρκετές δεκαετίες). Επιπλέον, η παραγωγή εμβολίων πρέπει να παρακολουθείται στενά για να διασφαλιστεί ότι τα εμβόλια προκαλούν ανοσία και δεν προκαλούν σοβαρή μόλυνση. Για παράδειγμα, η αισιοδοξία για το εμβόλιο της πολιομυελίτιδας την άνοιξη του 1955 μειώθηκε προσωρινά αφού 200 παιδιά προσβλήθηκαν από ασθένεια (θανατηφόρα για πέντε παιδιά) από ένα εμβόλιο που περιείχε ενεργό ιό της πολιομυελίτιδας που κατασκευάστηκε από την Cutter Laboratories στην Καλιφόρνια [17].

Οι συζητήσεις σχετικά με τη λοιμογόνο δράση, τους νεκρού έναντι του ζωντανού ιού και τα αντιγονικά στελέχη έχουν παίξει κρίσιμο ρόλο στον καθορισμό των παραμέτρων της παραγωγής και της κατασκευής ασφαλών και αποτελεσματικών εμβολίων για περισσότερα από εκατό χρόνια. Η διαμάχη μεταξύ του Jonas Salk, ο οποίος υποστήριζε ένα σκοτωμένο εμβόλιο κατά της πολιομυελίτιδας, και του Albert Sabin, ο οποίος προτιμούσε ένα ζωντανό εμβόλιο πολιομυελίτιδας, χαρακτηρίζει αυτό το χάσμα, αν και υπάρχουν πολλά περισσότερα παραδείγματα [18]. Για παράδειγμα, καθώς ο εμβολιασμός κατά της ιλαράς έγινε ευρέως αποδεκτός στις Ηνωμένες Πολιτείες στη δεκαετία του 1960, ένα εμβόλιο αδρανοποιημένο με

φορμαλίνη που είχε λάβει άδεια το 1963 αποσύρθηκε επειδή προκάλεσε βραχύβια ανοσία και προδιέθετε τους λήπτες σε άτυπο σύνδρομο ιλαράς εάν εκτίθεντο στον ιό της ιλαράς. Τελικά ασφαλή και αξιόπιστα εμβόλια αναπτύχθηκαν από το αρχικό στέλεχος Edmonston B (αρχικά απομονώθηκε από τους John Enders και Thomas Peebles σε κυτταρικές καλλιέργειες ανθρώπου και πιθήκου το 1954) στις Ηνωμένες Πολιτείες σήμερα, ενώ δύο επιπλέον στελέχη—το Schwarz και το Edmonston-Zagreb—χρησιμοποιούνται σε παγκόσμιες εκστρατείες ανοσοποίησης κατά μιας ασθένειας που μολύνει περίπου τριάντα εκατομμύρια παιδιά ετησίως, σκοτώνοντας περίπου 750.000 από αυτά [19]. Στην περίπτωση του BCG (bacillus Calmette - Guérin) ο εμβολιασμός κατά της φυματίωσης, που αναπτύχθηκε στη Γαλλία το 1921, οι ανησυχίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια οδήγησαν σε πολύ διαφορετικά πρότυπα αποδοχής του εμβολίου. Στη Σκανδιναβία, το BCG διανεμήθηκε μαζικά ως μέρος της εμφάνισης ενός ολοκληρωμένου προγράμματος κοινωνικής πρόνοιας. Αντίθετα, στις Ηνωμένες Πολιτείες και τη Βρετανία, η αποδοχή ήταν πολύ πιο αργή λόγω της μεγαλύτερης εμπιστοσύνης στα μακροπρόθεσμα οφέλη των δοκιμών και θεραπείας για τη φυματίωση και της ανησυχίας ότι ο μαζικός εμβολιασμός BCG μπορεί να παρερμηνεύσει τα αποτελέσματα της μαζικής κλίμακας tuberculin Mantoux PPD (καθαρισμένο παράγωγο πρωτεΐνης) [20].

## 1.5 Διαμαρτυρίες και αντιδράσεις για τα εμβόλια

Ειδικά στη δεκαετία του 1830, αφού εμβολιάστηκε μια αρχική γενιά και η συχνότητα της ευλογιάς είχε μειωθεί αισθητά στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρώπη, εμφανίστηκε ένα θορυβώδες κίνημα κατά του εμβολιασμού. Μερικές φορές οι αντιεμβολιαστές διαμαρτύρονταν για την παραβίαση της ιδιωτικής ζωής και της σωματικής τους ακεραιότητας. Πολλοί Βρετανοί της εργατικής τάξης, για παράδειγμα, θεώρησαν τους νόμους υποχρεωτικού εμβολιασμού, που ψηφίστηκαν το 1821, ως άμεση κυβερνητική επίθεση στις κοινότητές τους από την άρχουσα τάξη. Για παράδειγμα, θεωρούσαν γενικά τον εμβολιασμό ως μια καταστροφική και δυνητικά βεβηλωτική διαδικασία ιατρικής, παρόμοια με την αιμοληψία [21]. Επιπλέον οι φιλόζωοι οι οποίοι απεχθάνονταν τα πειράματα σε ζώα, ένωσαν μερικές φορές τις δυνάμεις τους με τους αντιεμβολιαστές [22]. Σε μεγάλο βαθμό, τα έθνη-κράτη απάντησαν δηλώνοντας ότι είχαν το δικαίωμα να εμβολιάζουν για το «κοινό καλό». Το 1905, για παράδειγμα, το Ανώτατο Δικαστήριο των ΗΠΑ αποφάσισε στην υπόθεση Jacobson κατά Μασαχουσέτης ότι η ανάγκη προστασίας της δημόσιας υγείας μέσω του υποχρεωτικού εμβολιασμού κατά της ευλογιάς

υπερτερούσε του δικαιώματος του ατόμου στην ιδιωτική ζωή. Αυτό το δόγμα έχει επαναληφθεί με συνέπεια και ενισχύεται επιστημονικά από την έννοια της «ανοσίας της αγέλης», σύμφωνα με την οποία ένας συγκεκριμένος στόχος πληθυσμού περίπου το 85-95 τοις εκατό, ανάλογα με τη νόσο—πρέπει να ανοσοποιηθεί για προστασία που πρέπει να παρέχεται σε ολόκληρη την ομάδα [23]. Μέχρι πολύ πρόσφατα, οι ιστορικές μελέτες συχνά απεικόνιζαν όλους τους αντιεμβολιαστές ως παράλογους και αντιεπιστημονικούς. Αυτός ο χαρακτηρισμός ήταν άστοχος. Αν ερμηνεύσουμε τους αντιεμβολιαστές με τους δικούς τους όρους και εφαρμόζοντας το ιστορικό πλαίσιο, μπορούμε να δούμε ότι πολλοί συμπεριφέρθηκαν ως ορθολογικοί παράγοντες που ζύγιζαν τα υπέρ και τα κατά του εμβολιασμού. Ενώ οι φόβοι του δέκατου ένατου αιώνα για τον εμβολιασμό μπορεί να βασίζονταν σε ανέκδοτες ιστορίες τρόμου άλλων λοιμώξεων, οι στατιστικοί κίνδυνοι μόλυνσης από εμβόλια εκείνης της εποχής δεν θα ήταν ιατρικά αποδεκτοί σήμερα.

Επιπλέον, πολλοί επικριτές εμβολίων δεν απορρίπτουν κατηγορηματικά τον εμβολιασμό, αλλά τονίζουν ζητήματα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας ή αντιτίθενται σε συγκεκριμένα, αλλά όχι απαραίτητα, εμβόλια. Η ψήφιση του 1986 National Childhood Vaccine Injury Act (NCVIA), με αιχμή του δόρατος τους γονείς που προβληματίζονται από μια υποτιθέμενη σχέση μεταξύ εμβολιασμού και νευρολογικών προβλημάτων, δείχνει ότι οι νομοθέτες και οι επιστήμονες εξακολουθούν να ανησυχούν υπερβολικά με το ζήτημα της ασφάλειας των εμβολίων [24]. Την προηγούμενη δεκαετία οι γονείς και οι ομάδες παρακολούθησης τους είχαν εγείρει σημαντικά ερωτήματα σχετικά με την υποτιθέμενη σχέση μεταξύ μιας αξιοσημείωτης αύξησης του αυτισμού και του συντηρητικού thimerosal (που χρησιμοποιήθηκε προηγουμένως στη διφθερίτιδα, τον τέτανο, τον κοκκύτη, τον Haemo-philus influenzae τύπου b ή Hib και την ηπατίτιδα Β εμβόλια). Παρόλο που μια σειρά επιστημονικών μελετών έχει αποδείξει ότι δεν υπάρχει αιτιώδης σύνδεση μεταξύ του thimerosal και του αυτισμού, το 1999 η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA), σε συνεργασία με την Υπηρεσία Δημόσιας Υγείας των ΗΠΑ και την Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής, σταμάτησε να χορηγεί άδεια σε εμβόλια που περιέχουν thimerosal. Παρόμοιοι ισχυρισμοί για αιτιώδη συνάφεια μεταξύ του MMR και του αυτισμού έχουν επίσης ισχυριστεί και μερικές φορές προκαλούν αίσθηση από τα μέσα ενημέρωσης. Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι η πρόταση ότι ο εμβολιασμός του παιδιού μπορεί να οδηγήσει σε αναπτυξιακές διαταραχές έχει προκαλέσει ανησυχία σε πολλούς γονείς.

## 1.6 Εμβόλια και η ηθική της έρευνας εμβολίων

Χρειάστηκαν περισσότερα από ογδόντα χρόνια μετά την ανακάλυψη του Jenner για να αναπτύξουν οι επιστήμονες νέα εμβόλια. Με τη βακτηριολογική επανάσταση, που ξεκίνησε τη δεκαετία του 1880, γεννήθηκαν μεγάλες ελπίδες ότι ο εντοπισμός συγκεκριμένων μικροβίων που προκαλούν ασθένειες θα οδηγούσε άμεσα στην ανάπτυξη συγκεκριμένων παραγόντων εμβολιασμού. Αν και από τότε έχουν παραχθεί θεαματικά εμβόλια, αλλάζοντας την πορεία της ανθρώπινης ιστορίας, τα εμβόλια για πολλές ασθένειες παραμένουν άπιαστα.

### 1.6.1 Ελονοσία

Μία από τις πιο απογοητευτικές αναζητήσεις ήταν για το εμβόλιο της ελονοσίας. Τα πιο κοινά παράσιτα που ευθύνονται για την ελονοσία (πλασμοδία) έχουν επιδείξει μια εντυπωσιακή ικανότητα να παρακάμπτουν τις προσπάθειες εκρίζωσης καθιστώντας τα ανθεκτικά στα φάρμακα. Το γεγονός ότι ο ΠΟΥ ανακοίνωσε πρόσφατα ότι ήταν εξαιρετικά ευχαριστημένος με ένα νέο εμβόλιο που προστατεύει μόλις το 30 τοις εκατό των εμβολιασμένων δείχνει την τεράστια δυσκολία παραγωγής εμβολίου κατά της ελονοσίας. Αν και αυτό το ποσοστό είναι πολύ χαμηλό σε σύγκριση με άλλα εμβόλια, δεδομένης της σοβαρότητας της ελονοσίας παγκοσμίως και του γεγονότος ότι σκοτώνει περισσότερα από ένα εκατομμύριο και μολύνει περισσότερα από 300 εκατομμύρια παιδιά ετησίως, ακόμη και μια τέτοια περιορισμένη κάλυψη θα μπορούσε να σώσει χιλιάδες αν όχι εκατομμύρια ζωές στις περιοχές που έχουν πληγεί περισσότερο [25].

### 1.6.2 HIV

Καμία συζήτηση για τα εμβόλια δεν είναι πλήρης χωρίς την αξιολόγηση των δυνατοτήτων ενός εμβολίου HIV στον εικοστό πρώτο αιώνα. Όπως το πλασμάδιο, ο ρετροϊός HIV είναι ένα ύπουλο και ανθεκτικό μικρόβιο. Οι περισσότερες προσπάθειες για την ανάπτυξη εμβολίου κατά του HIV απέτυχαν. Πρόσφατα, το Ίδρυμα Gates ξεκίνησε μια πρωτοβουλία με στόχο την ανάπτυξη και τελικά τη διανομή αποτελεσματικών εμβολίων κατά της φυματίωσης και του HIV [26]. Όπως και με άλλες παγκόσμιες προσπάθειες υγείας, υπάρχουν κρίσιμα πολιτιστικά και ηθικά ερωτήματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη [27]. Επειδή μερικά από τα πιο πολλά



υποσχόμενα εμβόλια δοκιμάζονται σε ευάλωτους και φτωχούς πληθυσμούς στην υποσαχάρια Αφρική, οργανισμοί όπως το HIV Vaccine Trials Network (HVTN) και η International AIDS Vaccine Initiative (IAVI) τονίζουν τη σημασία της τήρησης των ηθικών κατευθυντήριων γραμμών που εκδίδονται σε έγγραφα όπως ο Κώδικας της Νυρεμβέργης του 1947 και το Belmont Report του 1979 [28]. Υπό αυτή την έννοια, η ανοσοποίηση έχει επηρεαστεί βαθιά από την αλλαγή ιστορικών πλαισίων και κανόνων. Ειδικά από τη δεκαετία του 1970, δεν ήταν δυνατό να ξεκινήσουν δοκιμές εμβολίων και εκστρατείες με ανθρώπινα υποκείμενα χωρίς σαφείς προστασίες ενάντια στον ανθρώπινο πειραματισμό και την ιατρική κατάχρηση.

## 1.7 Διδάγματα

Ο αγώνας μας με τα μικρόβια είναι ατελείωτος και δεν μπορεί ούτε να σταματήσει εντελώς ούτε να κατευναστεί με τα εμβόλια, όσο μεγάλη και αν είναι η ανοσολογική τους δύναμη. Δυστυχώς, τα αποτελεσματικά εμβόλια για δύο από τους κορυφαίους δολοφόνους στον κόσμο, τον HIV και την ελονοσία, παραμένουν στο στάδιο της έρευνας. Επιπλέον, ακόμη και ο πιο ενημερωμένος επιστήμονας δεν μπορεί να προβλέψει με ακρίβεια το στέλεχος της γρίπης του επόμενου έτους, ούτε ένας ειδικός επιδημιολόγος μπορεί πάντα να εξηγήσει γιατί ορισμένες ασθένειες αυξάνονται ή μειώνονται με συγκεκριμένους ρυθμούς.

Η μοριακή βιολογία, η γονιδιωματική και η πρωτεϊνική θα αποκαλύψουν σίγουρα πολλά για παρόμοια αντιγόνα και θα ενισχύσουν την ανάπτυξη εμβολίων μέσω κυτταρικού χειρισμού και όχι πειραματισμού σε ζώα. Ωστόσο, αυτή η ιστορική επισκόπηση των εμβολίων και της ανοσοποίησης από τη μεγάλη ανακάλυψη του Jenner υποδηλώνει ότι μπορούμε να προβλέψουμε αρκετά από τα βασικά ζητήματα που θα μπορούσαν να εμποδίσουν και να περιπλέξουν το μέλλον της εμβολιολογίας.

Σαφώς, χωρίς επαρκή χρηματοδότηση και μηχανισμούς χρηματοδότησης, οι ελλείψεις εμβολίων θα συνεχιστούν και οι ζωές σε όλο τον κόσμο θα παραμένουν σε κίνδυνο. Στενά συνδεδεμένα είναι τα ζητήματα της ασφάλειας των εμβολίων και της αυστηρής τήρησης των προτύπων στείρωσης. Παρόλο που αυτά έχουν βελτιωθεί πολύ με την πάροδο του χρόνου, το γεγονός ότι τα εμβόλια είναι βιολογικοί παράγοντες συχνά τα καθιστά πολύ πιο δύσκολο να παραχθούν από τα φάρμακα. Ο Jenner και οι συνομήλικοί του αντιμετώπισαν αυτό το πρόβλημα και η ιστορία έχει δείξει ότι η παραγωγή ασφαλών, αποτελεσματικών εμβολίων θα απαιτήσει επίμονη επαγρύπνηση. Αν και οι αντιεμβολιαστές εξακολουθούν να παρουσιάζονται

συχνά ως ενοχλητικό αγκάθι στην ιατρική πρόοδο, οι ανησυχίες τους για την ασφάλεια και την προθυμία τους να ασκήσουν το καθήκον της αστικής επίβλεψης είχαν κάποια θετικά αποτελέσματα, ειδικά όσον αφορά τη εκπαίδευση για την υγεία.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>

### 2.1 Χρόνια νεφρική νόσος

Η Χρόνια νεφρική νόσος ορίζεται ως μια ανωμαλία στην δομή ή στην λειτουργία των νεφρών, η οποία υπάρχει για περισσότερο από 3 μήνες, με επιπτώσεις στην υγεία. Η νεφρική βλάβη αναφέρεται σε ένα ευρύ φάσμα ανωμαλιών που παρατηρούνται κατά την κλινική αξιολόγηση, οι οποίες μπορεί να είναι μη ευαίσθητες και μη ειδικές για την αιτία της νόσου, αλλά μπορεί να προηγούνται της μείωσης της νεφρικής λειτουργίας. Οι απεκκριτικές, ενδοκρινικές και μεταβολικές λειτουργίες μειώνονται μαζί στις περισσότερες χρόνιες νεφρικές παθήσεις. Οι επιπλοκές περιλαμβάνουν τοξικότητα φαρμάκων, μεταβολικές και ενδοκρινικές επιπλοκές, αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο και μια ποικιλία άλλων πρόσφατα αναγνωρισμένων επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων, της αδυναμίας και της εξασθένησης και τέλος της νεφρικής ανεπάρκειας.

Κριτήρια για ΧΝΝ:

Οι νεφρικές παθήσεις μπορεί να είναι οξείες ή χρόνιες. Ορίζουμε ρητά αλλά αυθαίρετα τη διάρκεια > 3 μηνών (> 90 ημερών) οριοθετώντας έτσι τη «χρόνια» νεφρική νόσο. Το σκεπτικό για τον ορισμό της χρονιότητας είναι να διαφοροποιηθεί η ΧΝΝ από τις οξείες νεφρικές παθήσεις (όπως η οξεία νεφρική νόσος), συμπεριλαμβανομένης της AKI (acute kidney disease), η οποία μπορεί να απαιτεί διαφορετικές παρεμβάσεις και να έχει διαφορετική αιτιολογία και έκβαση [36].

Η διάρκεια της νεφρικής νόσου μπορεί να τεκμηριωθεί με βάση το κλινικό πλαίσιο. Για παράδειγμα, ένας ασθενής με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή νεφρική βλάβη εν μέσω οξείας ασθένειας, χωρίς προηγούμενη τεκμηρίωση της νεφρικής νόσου, μπορεί να θεωρηθεί ως AKI. Η επίλυση σε διάστημα ημερών έως εβδομάδων θα επιβεβαιώνει τη προηγούμενη διάγνωση. Ένας ασθενής με παρόμοια ευρήματα απουσία οξείας νόσου μπορούμε να θεωρήσουμε ότι πάσχει από ΧΝΝ και, εάν ακολουθηθεί με την πάροδο του χρόνου, θα επιβεβαιωθεί ότι έχει ΧΝΝ. Και στις δύο περιπτώσεις, συνιστάται επαναλαμβανόμενη διαπίστωση της νεφρικής λειτουργίας και της νεφρικής βλάβης για ακριβή διάγνωση. Ο χρόνος της αξιολόγησης εξαρτάται από την κλινική κρίση, με προγενέστερη αξιολόγηση για τους ασθενείς για τους

οποίους υπάρχει υποψία ότι έχουν AKI και μεταγενέστερη αξιολόγηση για τον ασθενή που υποπτεύεται ότι έχει ΧΝΝ.

Οι περισσότερες νεφρικές παθήσεις δεν έχουν συμπτώματα ή ευρήματα παρά αργότερα στην πορεία τους και εντοπίζονται μόνο όταν είναι χρόνιες. Οι περισσότερες αιτίες της ΧΝΝ είναι μη αναστρέψιμες με ισόβια πορεία και η θεραπεία στοχεύει στην επιβράδυνση της εξέλιξης σε νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, η χρονιότητα δεν είναι συνώνυμη με τη μη αναστρέψιμη. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ΧΝΝ είναι πλήρως αναστρέψιμη, είτε αυθόρμητα είτε με θεραπεία, και σε άλλες περιπτώσεις, η θεραπεία μπορεί να προκαλέσει μερική υποχώρηση της νεφρικής βλάβης και βελτίωση της λειτουργίας (π.χ. ανοσοκατασταλτικές θεραπείες για σπειραματονεφρίτιδα (GN). Ακόμη και η νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να αντιστραφεί με μεταμόσχευση. Λόγω της μακράς πορείας των περισσότερων περιπτώσεων ΧΝΝ, οι ασθενείς έχουν συχνά ένα ή περισσότερα επεισόδια AKI, που επικαλύπτονται από ΧΝΝ.

## 2.2 Χρόνια αιμοκάθαρση και εμβολιασμός

Οι μολύνσεις είναι μια κύρια αιτία θνησιμότητας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Χρόνιες λοιμώξεις όπως αυτή από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές επιπλοκές κατά την ανοσοκαταστολή που χορηγείται για τη θεραπεία σπειραματικών παθήσεων ή για την πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος νεφρού. [30-32]. Επομένως, για λοιμώξεις με αποτελεσματικά εμβόλια, η πρόληψη της λοίμωξης με εμβολιασμό είναι υψίστης σημασίας στον πληθυσμό ασθενών χρόνιας ΑΚ. Ο HBV είναι ενδημικός στην περιοχή Ασίας-Ειρηνικού, ενώ η εποχική γρίπη, η διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσος και η επανενεργοποίηση του ζωστήρα συμβάλλουν σε σημαντικές νοσηλείες ετησίως σε όλο τον κόσμο και σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς με χρόνια ΑΚ [33]. Η μετάδοση και η σοβαρότητα αυτών των λοιμώξεων μπορούν να μειωθούν αποτελεσματικά με τους εμβολιασμούς [34-37]. Γενικά, οι ασθενείς με χρόνια ΑΚ παρουσιάζουν χαμηλότερο ποσοστό ορομετατροπής μετά τον εμβολιασμό και ταχύτερη αποσύνθεση των προστατευτικών αντισωμάτων μετά τον εμβολιασμό, λόγω μειωμένων εγγενών και προσαρμοστικών ανοσολογικών αποκρίσεων.

### 2.2.1 Εμβολιασμός κατά της ηπατίτιδας Β

Η λοίμωξη από HBV αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για χρόνια ηπατική νόσο και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και είναι ενδημική στην περιοχή Ασίας-Ειρηνικού με εκτιμώμενο ποσοστό μεταφοράς 5-7% [33]. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης της HBV [38]. Σε λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού, η λοίμωξη από HBV σχετίζεται τόσο με βραχυπρόθεσμες όσο και με μακροπρόθεσμες επιπλοκές, όπως η ακαριαία ηπατίτιδα, η κίρρωση και ο καρκίνος του ήπατος. Η πρόληψη της λοίμωξης HBV βελτιώνει έτσι τα αποτελέσματα στους ασθενείς με XNN και αυτό μπορεί να επιτευχθεί μέσω αποτελεσματικού εμβολιασμού κατά του HBV.

Συνήθως χρησιμοποιούνται δύο σκευάσματα εμβολίων που προέρχονται από ζυμομύκητες, τα Engerix και Recombinax. Το τυπικό σχήμα εμβολιασμού κατά του HBV για ασθενείς με XNN είναι διπλάσια από την τυπική δόση (40 μg αντί για 20 μg) που χορηγείται στους 0, 1<sup>ο</sup> και 6<sup>ο</sup> μήνα ενδομυϊκά. Η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού για τον HBV μειώνεται όσο εξελίσσεται η XNN, με αναφερόμενα ποσοστά ορομετατροπής άνω του 95% σε υγιείς ενήλικες και βρέφη, έως και 90% σε ασθενείς στο στάδιο 3 ή 4 της XNN και μεταξύ 40% και 50% σε ασθενείς με ESRD (end-stage renal disease) [39]. Η δόση των 40 μg οδηγεί σε σημαντικά υψηλότερο μέσο τίτλο (συγκέντρωση) αντι-HB μετά τον εμβολιασμό (95 IU/L έναντι <10 IU/L) και μειωμένο ποσοστό μη ανταπόκρισης (24% έναντι 71%) σε σύγκριση με την ομάδα δόσης 20 μg [40]. Συνιστάται ένα σχήμα τεσσάρων δόσεων για το Engerix σε ασθενείς με XNN καθώς αυτή η προσέγγιση αναφέρθηκε ότι επιτυγχάνει υψηλότερα ποσοστά ορομετατροπής με μέσο όρο 86% (εύρος 40-98%), σε σύγκριση με 64% (εύρος 34-88%) για το τυπικό σχήμα των τριών δόσεων [41]. Επίσης, ένα χρόνο μετά τον εμβολιασμό, το 77% των ασθενών εμφάνισε προστατευτικά επίπεδα αντι-HB, σε σύγκριση με το 53% των ασθενών με XNN που έλαβαν το σχήμα των τριών δόσεων. Τα αναφερθέντα ποσοστά ορομετατροπής ήταν της τάξης του 5-85% σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και ο τίτλος (συγκέντρωση) αντί-HB μειώθηκε πιο γρήγορα σε αυτούς τους ασθενείς [42]. Ένα χαμηλό ποσοστό ορομετατροπής 17,6% αναφέρθηκε μετά τον εμβολιασμό HBV σε λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού. χορηγείται πρώιμα σε ασθενείς με XNN, κατά προτίμηση πριν από την έναρξη των θεραπειών νεφρικής υποκατάστασης.

Γενικά, μια συγκέντρωση αντι-HB άνω των 100 IU/L θεωρούνται προστατευτικά. Ασθενείς με συγκεντρώσεις μεταξύ 10 IU/L και 100 IU/L μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο να αποκτήσουν λοίμωξη από HBV, ειδικά όταν εκτίθενται σε υψηλό εμβόλιο HBV. Η επανάληψη του πλήρους

προγράμματος εμβολιασμού μπορεί να επιχειρηθεί σε άτομα που δεν ανταποκρίνονται μετά τον εμβολιασμό και παρουσιάζουν αρνητικά αντί-HB ή τίτλους κάτω από 10 IU/L. Σε ασθενείς με ΧΝΝ ή υπό ανοσοκατασταλτική θεραπεία, συνιστάται ετήσια παρακολούθηση της συγκέντρωσης anti-HBs και το αναμνηστικό εμβόλιο θα πρέπει να χορηγείται όταν η συγκέντρωση πέσει κάτω από το προστατευτικό επίπεδο.

Υπάρχουν διαφορετικές προσεγγίσεις για την ενίσχυση της ανταπόκρισης στον εμβολιασμό HBV σε ασθενείς με ΧΝΝ (Πίνακας 3). Η ενδοδερμική χορήγηση του εμβολίου διεγείρει άμεσα τα δενδριτικά κύτταρα, τα οποία προάγουν την παρουσίαση αντιγόνου και την ανταπόκριση του εμβολιασμού, με αποτέλεσμα βελτιωμένα ποσοστά ορομετατροπής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. αναμνηστικά [43].

Νέα εμβόλια ηπατίτιδας Β (HBsAg-1018, HB-AS02) που περιλαμβάνουν TLR αγωνιστές έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα σε ασθενείς με ΧΝΝ που απέτυχαν να ανταποκριθούν στο συμβατικό εμβόλιο HBV. Μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή έδειξε ότι σε ασθενείς με ΧΝΝ, 3 δόσεις HBsAg-1018, η οποία αποτελείται από 20 μg ανασυνδυασμένου HBsAg και ένα ολιγονουκλεοτίδιο που μπορεί να ενεργοποιήσει τα δενδριτικά κύτταρα μέσω του TLR9, προκάλεσαν σημαντικά υψηλότερη και πιο ανθεκτική οροπροστασία από την τυπική δόση he4 του εμβολίου της ηπατίτιδας Β [44]. Την 28<sup>η</sup> εβδομάδα μετά τον εμβολιασμό, υπήρχαν 10% περισσότεροι συμμετέχοντες οι οποίοι παρουσίασαν συγκέντρωση anti-HBs  $\geq$  100 IU/L στην ομάδα HBsAg-1018 από την ομάδα που ελάμβανε το συμβατικό εμβόλιο και επίσης 3,5 φορές υψηλότερη γεωμετρική μέση συγκέντρωση των τίτλων αντισωμάτων.

Το HB-AS02 περιέχει 20 μg ανασυνδυασμένου HBsAg σκευασμένο με ένα ανοσοενισχυτικό σύστημα που περιέχει μονοφωσφορυλολιπίδιο, το οποίο είναι γνωστό ότι δρα ως TLR4 αγωνιστής. Σε υγιείς ενήλικες, το ανασυνδυασμένο εμβόλιο Pre-S1/Pre-S2/S ηπατίτιδας Β που προέρχεται από κύτταρα θηλαστικών σχετίζεται με υψηλότερο ποσοστό οροπροστασίας σε σύγκριση με το συμβατικό εμβόλιο που προέρχεται από ζυμομύκητα, αλλά η αποτελεσματικότητά του σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ή σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς παραμένει προς διερεύνηση.<sup>22</sup> Τα αποτελέσματα από μια μετα-ανάλυση έδειξαν ότι η συγχορήγηση από του στόματος λεβαμισόλης, η οποία προάγει τη λειτουργία Β λεμφοκυττάρων και διεγείρει την καταθλιπτική δραστηριότητα των Τ κυττάρων, αύξησε το ποσοστό οροπροστασίας μετά τον εμβολιασμό κατά του HBV. Το σελήνιο που χορηγήθηκε

από το στόμα πριν από τον εμβολιασμό για τον HBV συσχετίστηκε με υψηλότερο επίπεδο αντί- HB, που αποδόθηκε στην αυξημένη απόκριση Th1.

## 2.2.2 Εμβολιασμός κατά της γρίπης

Η εποχική γρίπη έχει σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ΧΝΝ. Ο ιός της γρίπης μπορεί να ταξινομηθεί σε τρεις τύπους (συγκεκριμένα Α, Β και Γ) και ο ιός της γρίπης Α μπορεί περαιτέρω να υποτυπωθεί με βάση την έκφραση της αιμοσυγκολλητίνης (HA) και της νευραμινιδάσης (NA) της κυτταρικής επιφάνειας. Οι ιοί Α και Β της ανθρώπινης γρίπης είναι υπεύθυνοι για τις εποχιακές επιδημίες. Ένα τρισθενές εμβόλιο περιέχει στελέχη ιού H1N1, H3N2 και ένα στέλεχος γρίπης Β, ενώ το τετρασθενές εμβόλιο περιέχει ένα επιπλέον στέλεχος γρίπης Β.

Ο ετήσιος εμβολιασμός κατά της γρίπης συνιστάται σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με ΧΝΝ. Σε ασθενείς με eGFR  $\geq$  30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, ο αντιγριπικός εμβολιασμός συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο νοσηλείας λόγω πνευμονίας [45]. Ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή σε αιμοκάθαρση εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης στο εμβόλιο της γρίπης 30-40%, σε σύγκριση με περίπου 70% σε υγιείς ενήλικες [46]. Μια μελέτη που διεξήχθη κατά την περίοδο της γρίπης 2009/2010 έδειξε ότι ο εμβολιασμός ήταν γενικά αποτελεσματικός σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, αλλά τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν χαμηλότερα, σε 37%, 66% και 68% για τη γρίπη Α (H1N1), Α(H3N2) και Β αντίστοιχα, σε σύγκριση με 65%, 70% και 38% αντίστοιχα σε υγιή άτομα [47]. Μια συστηματική ανασκόπηση που περιελάμβανε πέντε μελέτες παρατήρησης σε ασθενείς με ESRD έδειξε ότι το εμβόλιο τυπικής δόσης της εποχικής γρίπης προσέφερε μόνο μέτρια προστατευτική δράση κατά της θνησιμότητας από κάθε αιτία και της νοσηλείας λόγω γρίπης ή πνευμονίας [48].

Συνιστάται η ετήσια χορήγηση αδρανοποιημένου εμβολίου κατά της γρίπης σε λήπτες μεταμόσχευσης, σε στενές οικιακές επαφές και σε εργαζόμενους στον τομέα της υγείας που τους φροντίζουν. Τα ποσοστά ορομετατροπής του αντιγριπικού εμβολίου αναφέρθηκαν ως 20,5%, 32,5% και 41,6% αντίστοιχα έναντι της γρίπης Α (H1N1), Α (H3N2) και Β σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού [49]. Ο αντιγριπικός εμβολιασμός κατά το πρώτο έτος της μεταμόσχευσης συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο απώλειας μοσχεύματος και θανάτου [50]. Οι πιθανοί τρόποι για την αύξηση της ανταπόκρισης στον εμβολιασμό περιλαμβάνουν

αυξημένη δόση, αναμνηστικό και τοπικά χορήγηση Ιμικιμόδης. Η αύξηση της δόσης ενίσχυσε την ανοσογονικότητα χωρίς αυξημένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες [51]. Ο εμβολιασμός με σκεύασμα υψηλής δόσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση συσχετίστηκε με μειωμένα ποσοστά νοσηλείας σε σύγκριση με τον εμβολιασμό τυπικής δόσης, ειδικά σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών [52]. Μια μελέτη ανέφερε ότι μια αναμνηστική δόση που χορηγήθηκε στις 4-8 εβδομάδες μετά τον αρχικό εμβολιασμό είχε ως αποτέλεσμα αύξηση του τίτλου αντισωμάτων κατά των H1N1, H3N2 και B κατά περισσότερο από τέσσερις φορές.

Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα αυτής της προσέγγισης παρέμεινε αμφιλεγόμενη με βάση τα ευρήματα μιας μεταγενέστερης μετα-ανάλυσης [53]. Δεδομένα από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές υποδηλώνουν ότι η τοπική imiquimod, θα μπορούσε να αυξήσει σημαντικά την ανοσογονικότητα έναντι των στελεχών της γρίπης του εμβολίου και επίσης να παρέχει διασταυρούμενη προστασία έναντι ετερόλογων μη εμβολιασμένων στελεχών γρίπης σε υγιείς ενήλικες και ηλικιωμένους [54]. Σε μια δοκιμή που περιελάμβανε 160 υγιείς ενήλικες ηλικίας 18-30 ετών, τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε τέσσερις ομάδες

- i. την ομάδα μελέτης στην οποία τα άτομα έλαβαν τοπική εφαρμογή imiquimod ακολουθούμενη από ενδοδερμικό τριδύναμο εμβόλιο γρίπης (INF-Q-ID)
- ii. άτομα που έλαβαν τοπική υδατική κρέμα ακολουθούμενη από φυσιολογικό ορό (SAL-Q-ID)
- iii. άτομα που έλαβαν τοπική υδατική κρέμα ακολουθούμενη από ενδοδερμικό τριδύναμο εμβόλιο (INF-C-ID) και
- iv. άτομα που έλαβαν τοπική υδατική κρέμα ακολουθούμενη από ενδομυϊκό τριδύναμο εμβόλιο (INF-C-IM) [55].

Τα ποσοστά ορομετατροπής την 7η Ημέρα μετά τον εμβολιασμό έναντι και των τριών στελεχών του εμβολίου ήταν σημαντικά υψηλότερα σε αυτά που έλαβαν τοπικά imiquimod από αυτά που έλαβαν τοπική υδατική κρέμα (98%, 75% και 90% έναντι των H1N1, H3N2 και B αντίστοιχα στο INF-Q-ID, σε σύγκριση με 63%, 10%, 68% στο INF-C-ID,  $p < 0,0001$ ). Σε εξέλιξη βρίσκονται μελέτες για τη διερεύνηση της χρήσης της imiquimod στον εμβολιασμό κατά της γρίπης σε ασθενείς με ΧΝΝ.



### 2.2.3 Εμβολιασμός κατά του πνευμονιόκοκκου

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και οι λήπτες μοσχευμάτων νεφρού εμφανίζουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο διεισδυτικών πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων, οι οποίες σχετίζονται με σοβαρές επιπλοκές και υψηλό ποσοστό θνησιμότητας, για πάνω από το 80% του συνόλου της επιβάρυνσης της νόσου. Δύο τύποι εμβολίων κατά του πνευμονιόκοκκου είναι συνήθως διαθέσιμα, συγκεκριμένα το εμβόλιο πολυσακχαρίτη πνευμονιόκοκκου (PPSV) και το συζευγμένο εμβόλιο πνευμονιόκοκκου (PCV). Η Συμβουλευτική Επιτροπή για τις Πρακτικές Ανοσοποίησης (ACIP) υπό το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) των Ηνωμένων Πολιτειών συνιστά εμβολιασμό με PCV13 ακολουθούμενο από PPSV23 για όλους τους ενήλικες 65 ετών και άνω και άλλους πληθυσμούς σε κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ΧΝΝ [56]. Οι οδηγίες κλινικής διαχείρισης KDIGO του 2012 συνιστούσαν όλοι οι ενήλικες με GFR <30 ml/min/1.732 και όσοι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης (π.χ. νεφρωσικό σύνδρομο, διαβήτη ή όσοι λαμβάνουν ανοσοκαταστολή) να εμβολιάζονται με πολυδύναμο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο, εκτός εάν αντενδείκνυται, με επακόλουθο επανεμβολιασμό μετά από 5 χρόνια.

Έχει αναφερθεί ότι ο εμβολιασμός PCV13-PPSV23 θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου κατά 75% σε ηλικιωμένους πληθυσμούς άνω των 65 ετών και σε πληθυσμούς σε κίνδυνο, και ο τίτλος αντισωμάτων θα επανέλθει σταδιακά στα προ-εμβολιαστικά επίπεδα μετά από 5 χρόνια [57]. Ωστόσο, τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα του εμβολίου σε ασθενείς με ΧΝΝ παραμένουν σχετικά σπάνια. Μετά τον εμβολιασμό, οι ασθενείς με ΧΝΝ είχαν σημαντικά χαμηλότερους τίτλους αντιπνευμονιοκοκκικής IgG και περισσότερα επεισόδια πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων από τα υγιή άτομα [58]. Μια μελέτη που περιελάμβανε 155 ασθενείς αιμοκάθαρσης ανέφερε ότι το ποσοστό ανταπόκρισης του PCV13 ήταν 23,5-94,1% στους 2 μήνες και μειώθηκε σε 5-2 65,0% στους 12 μήνες μετά τον εμβολιασμό [59]. Τα δεδομένα για τα εμβόλια κατά του πνευμονιόκοκκου σε λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού είναι επίσης περιορισμένα. Μια ανάλυση που περιλαμβάνει 18 μελέτες έδειξε ότι, σε σύγκριση με υγιή άτομα, οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος εμφάνισαν μειωμένη ορολογική ανταπόκριση στον εμβολιασμό κατά του πνευμονιόκοκκου και η ανοσία μειώθηκε επίσης ταχύτερα. Το ποσοστό ανταπόκρισης και η διάρκεια αυτού του τυπικού σχήματος ανοσοποίησης σε λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού παραμένουν αβέβαιες. Απαιτούνται επίσης περαιτέρω μελέτες για τη διερεύνηση των τρόπων

αύξησης της ανοσοποιητικής απόκρισης στα εμβόλια κατά του πνευμονιόκοκκου σε ασθενείς με ΧΝΝ.

#### **2.2.4 Εμβολιασμός κατά του έρπητα ζωστήρα**

Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία έχουν υψηλότερο ποσοστό επικράτησης του έρπητα ζωστήρα από τον γενικό πληθυσμό. Οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος είναι η πιο ευαίσθητη ομάδα, με ετήσια επίπτωση 3,7%, σε σύγκριση με 3,66%, 1,67% και 1,4% σε ασθενείς με PD, HD και σε ασθενείς με ΧΝΝ πριν από αιμοκάθαρση [60]. Σημαντικές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένου οφθαλμικού έρπητα ζωστήρα, εγκεφαλίτιδας, αγγειοπάθειας, νευραλγίας και οι δευτερογενείς βακτηριακές λοιμώξεις είναι επίσης συχνότερες σε άτομα με μειωμένη ανοσία. Έχει επίσης προταθεί ότι ο έρπητα ζωστήρας μπορεί να επιταχύνει την εξέλιξη της ΧΝΝ, αν και ο μηχανισμός παραμένει ασαφής [61].

Τα δύο εμβόλια ζωστήρα που είναι διαθέσιμα σήμερα περιλαμβάνουν το (ζωντανό) εξασθενημένο εμβόλιο (LZV) Zostavax, το οποίο χορηγείται μία φορά για άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω, και το αδρανοποιημένο ανασυνδυασμένο εμβόλιο με επικουρικό (RZV) Shingrix, το οποίο χορηγείται σε δύο δόσεις με τουλάχιστον δύο μήνες χρονικό διάστημα μεταξύ τους [62-63]. Και τα δύο εμβόλια μπορούν να χορηγηθούν σε ασθενείς με ΧΝΝ, αν και το RZV προτιμάται λόγω της μεγαλύτερης αποτελεσματικότητάς του και της μακροχρόνιας ανοσίας που προσφέρει [64]. Ο πρώτος εμβολιασμός εντός δύο ετών από την έναρξη της αιμοκάθαρσης συσχετίστηκε με μεγαλύτερη προστασία σε σύγκριση με εμβολιασμό που έγινε αργότερα [65]. Ζωντανό εξασθενημένο εμβόλιο αντενδείκνυται σε άτομα που έχουν δεχτεί μόσχευμα που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Τα αποτελέσματα από μια κλινική δοκιμή φάσης III σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος έδειξαν υψηλή αποτελεσματικότητα του RZV σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, με ποσοστό ανταπόκρισης εμβολίου 80,2% και 4,2% αντίστοιχα ( $p < 0,0001$ ) και το RZV έδειξε καλό προφίλ ασφάλειας [66]. Επίσης από δεδομένα προκύπτει ότι το ανασυνδυασμένο εμβόλιο μπορεί να παρέχει πιο ουσιαστική προστασία σε άτομα που δεν ανταποκρίνονται και επίσης το κόστος είναι λιγότερο σε σύγκριση με το εμβόλιο ζωντανού εξασθενημένου ζωστήρα [67].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>

### 3.1 Περιτοναϊκή κάθαρση

Η περιτοναϊκή κάθαρση (Peritoneal dialysis - PD) είναι η κύρια καθιερωμένη μορφή θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης που πραγματοποιείται κυρίως στο σπίτι. Μέχρι πρόσφατα, το επικρατούν ποσοστό ασθενών με PD στις Ηνωμένες Πολιτείες μειώνονταν, φθάνοντας στο χαμηλό 6,9% το 2009. Έκτοτε, υπήρξε μια εντυπωσιακή αύξηση στη χρήση PD, με ποσοστό 9,7% το 2014.

Ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με PD αυξάνεται. Αυτό οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στο γεγονός ότι η PD είναι πιο οικονομική από την αιμοκάθαρση σε κέντρο (HD), ιδιαίτερα μετά την απορρόφηση του κόστους έναρξης. Συγκρίνοντας το πρώτο τρίμηνο του 2010 και το τέταρτο τρίμηνο του 2012, ο συχνός αριθμός ασθενών που έλαβαν θεραπεία με PD αυξήθηκε κατά 24%. Η αντίστοιχη αύξηση στους ασθενείς με HD ήταν μόνο 9,6%. Την περίοδο δύο ετών πριν από αυτό, τα ποσοστά της PD είχαν παραμείνει ουσιαστικά σταθερά.

Μια μεγάλη αύξηση περιστατικών ασθενών με PD στον Καναδά παρουσίασε βελτιωμένη επιβίωση τα χρόνια 2001-2005 και 2006-2009 σε σχέση με τα προηγούμενα χρόνια (1995-2000). Κατά τη διάρκεια του 2012, τα ετήσια ποσοστά θνησιμότητας σε PD και HD ήταν παρόμοια, σε 1,55 και 1,60 ανά 1.000 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία, αντίστοιχα. Αυτό αντικατοπτρίζει μια ουσιαστική βελτίωση από το 1993, όταν το ποσοστό θνησιμότητας στην PD (47%) ήταν μεγαλύτερο από αυτό στην HD (28%). Οι νοσηλείες ακολούθησαν παρόμοιες τάσεις: οι ασθενείς με PD νοσηλεύτηκαν με ρυθμό 1,61 ανά ασθενή-έτος το 2012, βελτίωση 21% από το 1985 και ελαφρώς καλύτερα από τους ασθενείς με HD (1,73 νοσηλεία ανά ασθενή-έτος την ίδια περίοδο). Αρκετοί λόγοι έχουν διατυπωθεί για να εξηγήσουν αυτές τις βελτιώσεις, όπως καλύτερος έλεγχος λοιμώξεων και πρακτικές αγγειακής πρόσβασης, χρήση καρδιοπροστατευτικών φαρμάκων και διαδικασιών, εφαρμογή ποιοτικών μετρήσεων και αλλαγές στα ποσοστά θνησιμότητας του πληθυσμού.

Πολυάριθμες μελέτες έχουν εξετάσει την επιβίωση της μεθόδου PD έναντι της HD. Δεν είναι σαφές εάν υπάρχει πραγματικά ένα διακριτό πλεονέκτημα μιας μεθόδου. Δεδομένα καναδικού μητρώου από το 1991 έως το 2007 έδειξαν ένα ελαφρύ όφελος επιβίωσης για την PD έως και 18 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας αιμοκάθαρσης και ένα όφελος HD μετά από 36 μήνες.

Μια ομάδα ασθενών που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση στις ΗΠΑ από το 2001 έως το 2004 έδειξε 48% χαμηλότερη θνησιμότητα στην ομάδα της PD. Μια φινλανδική μελέτη ασθενών με μακροχρόνια αιμοκάθαρση από το 2000 έως το 2009 έδειξε υψηλότερη θνησιμότητα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αποκλειστικά θεραπεία με PD έναντι HD. Τα δεδομένα του μητρώου της Αυστραλίας και της Νέας Ζηλανδίας έδειξαν αυξημένη καρδιακή θνησιμότητα τις Δευτέρες για ασθενείς με HD στο κέντρο, αλλά καμία διακύμανση στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με PD ή στο σπίτι HD. Επιπλέον, μια καναδική μελέτη με περισσότερους από 38.000 ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία αιμοκάθαρσης μεταξύ 2001 και 2008 διαπίστωσε ότι στα 5 χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας αιμοκάθαρσης, ο κίνδυνος θανάτου ήταν 20% υψηλότερος σε ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία HD με κεντρικό φλεβικό καθετήρα (CVC) σε σύγκριση με εκείνα που έλαβαν θεραπεία με PD. Οι ασθενείς που ξεκινούσαν θεραπεία HD με αρτηριοφλεβική πρόσβαση είχαν παρόμοια επιβίωση με την ομάδα PD. Η επιβίωση σε συνεχή περιπατητική PD (CAPD) και αυτοματοποιημένη PD ήταν επίσης παρόμοια.

Τα δεδομένα μητρώου δείχνουν ότι η καρδιακή ανεπάρκεια είναι συχνή μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με PD και οδηγεί σε κακή έκβαση.

Με βάση δεδομένα από τις Ηνωμένες Πολιτείες, η καρδιαγγειακή θνησιμότητα και η θνησιμότητα από όλες τις αιτίες βρέθηκε να είναι χειρότερη σε ασθενείς με πολύ χαμηλά ( $3,5 \text{ mEq/L}$ ) και πολύ υψηλά επίπεδα καλίου ( $0,5,5 \text{ mEq/L}$ ).

Οι ασθενείς με διαβήτη που έλαβαν θεραπεία με CAPD έχουν χειρότερη επιβίωση και επιτυχία τεχνικής από άτομα που ταιριάζουν με την ηλικία χωρίς διαβήτη. Είναι επίσης πολύ σημαντικό να διατηρηθεί η υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία (RKF) δεδομένης της ισχυρής συσχέτισης της με την επιβίωση. Μικρές τυχαιοποιημένες δοκιμές σε επικρατούντες ασθενείς με PD που χρησιμοποιούν αναστολείς MEA ή ARBs έχουν αποδειχθεί ότι συντηρούν την RKF.

### **3.1.1 Εμβολιασμός κατά της ηπατίτιδας B σε ασθενείς με περιτοναϊκή κάθαρση**

Η νεφρική νόσος τελικού σταδίου (ESRD) σχετίζεται με μειωμένη άμυνα του ανοσοποιητικού συστήματος λόγω δυσλειτουργίας των T-κυττάρων [68], η οποία αυξάνει την ευαισθησία σε μολυσματικές ασθένειες [69].

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV) είναι μια πανταχού παρούσα χρόνια ιογενής λοίμωξη με σημαντική νοσηρότητα και οικονομική επιβάρυνση και η επικράτηση της σε

ασθενείς με ESRD που υποβάλλονται σε μακροχρόνια αιμοκάθαρση δεν είναι αμελητέος [70-71]. Αυτοί οι ασθενείς είναι πιο επιρρεπείς να γίνουν χρόνιοι φορείς του HBV, αυξάνοντας τον κίνδυνο ακαριαίας ηπατίτιδας, χρόνιας ηπατικής νόσου, κίρρωσης ήπατος ή ηπατοκυτταρικού καρκινώματος [72].

Προκειμένου να αποφευχθεί η λοίμωξη από τον HBV, πρέπει να εφαρμόζονται προφυλάξεις υγιεινής και η Συμβουλευτική Επιτροπή Πρακτικών Ανοσοποίησης συνιστά τον εμβολιασμό κατά της ηπατίτιδας Β για όλους τους ευαίσθητους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Εκτός από τη μεγαλύτερη προδιάθεση για λοιμώξεις, οι ασθενείς με ESRD εμφανίζουν μειωμένα ποσοστά ορομετατροπής σε εμβόλια [73]. Στην πραγματικότητα, σε σύγκριση με τον μη ουραιμικό πληθυσμό, ένας μικρότερος αριθμός ασθενών που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση αναπτύσσει προστατευτικά επίπεδα αντισωμάτων επιφανειακής ηπατίτιδας Β ορού (anti-HBs) και ακόμη και μεταξύ των ατόμων που ανταποκρίνονται, οι τίτλοι αντί-HB τείνουν να είναι χαμηλοί και να μειώνονται ταχύτερα. [74].

Υπάρχουν δύο κύριες μέθοδοι αιμοκάθαρσης, η αιμοκάθαρση (HD) και η περιτοναϊκή κάθαρση (PD), με ίσα αποτελέσματα όσον αφορά την ποιότητα ζωής και τη θνησιμότητα [75-76]. Υπάρχουν πολλές μελέτες που προσπαθούν να βρουν μια ευνοϊκή ανταπόκριση στον εμβολιασμό HBV σε ασθενείς με HD. Οι παράγοντες που ήδη σχετίζονται με αυτό είναι: χαμηλότερη ηλικία [71], φύλο [70, 77], παχυσαρκία [78], διαβήτη [79], απουσία μόλυνσης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας [80] ή μόλυνση από τον ιό της ηπατίτιδας C [81], αυξημένο χρονικό διάστημα στην αιμοκάθαρση πριν από τη λήψη του εμβολίου [82], επαρκή διατροφική κατάσταση [83], θεραπεία με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη (rHuEPO) [84], χωρίς ιστορικό μετάγγισης αίματος [73] ή μεταμόσχευσης νεφρού [85], αιμοσφαιρίνη >11g/dL και κατάθλιψη [86]. Ωστόσο, υπάρχει έλλειψη πληροφοριών σχετικά με την ορομετατροπή μετά τον εμβολιασμό HBV σε ασθενείς με PD.

Σε μια μελέτη που έγινε [97] συλλέχθηκαν δεδομένα από 91 ενήλικες ασθενείς με ESRD με μέθοδο συντήρησης PD. Μετά τον αποκλεισμό ασθενών που δεν εμβολιάστηκαν για τον HBV ενώ βρίσκονταν σε PD και που ήταν θετικοί είτε για επιφανειακό αντιγόνο της ηπατίτιδας Β είτε για τον πυρήνα κατά της ηπατίτιδας Β, λήφθηκαν συνολικά 35 ασθενείς - 18 ασθενείς που ολοκλήρωσαν μια σειρά αρχικού εμβολιασμού κατά τη διάρκεια της PD (ομάδα V1) και 17 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επαναληπτική ανοσοποίηση ενώ βρίσκονταν σε PD (ομάδα V2).

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών συνοψίζονται στον πίνακα 3.1. Η ηλικία κυμαινόταν από 31 έως 82 ετών με μέσο όρο τα 54 έτη, η κατανομή ανά είδος ήταν αρκετά ισορροπημένη (51% άνδρες και 49% γυναίκες) και οι περισσότεροι ήταν υπέρβαροι (66%). Η υπέρταση, ο διαβήτης ή η χρόνια σπειραματονεφρίτιδα εξηγούν τις μισές περιπτώσεις ΧΝΝ. Η CAPD ήταν η πιο συχνή μέθοδος αιμοκάθαρσης (60%) και η πλειονότητα των ασθενών είχε ικανοποιητική επάρκεια αιμοκάθαρσης (94%), τους χορηγήθηκε rHuEPO (57%) και ταξινομήθηκαν ως υψηλού μέσου όρου ή υψηλού μεταφορέα (88%) σύμφωνα με την μαγνητική τομογραφία. Το συνολικό ποσοστό ορομετατροπής ήταν 69%.

Πίνακας 3.1 Περιγραφή ασθενών με περιτοναϊκή κάθαρση [97]

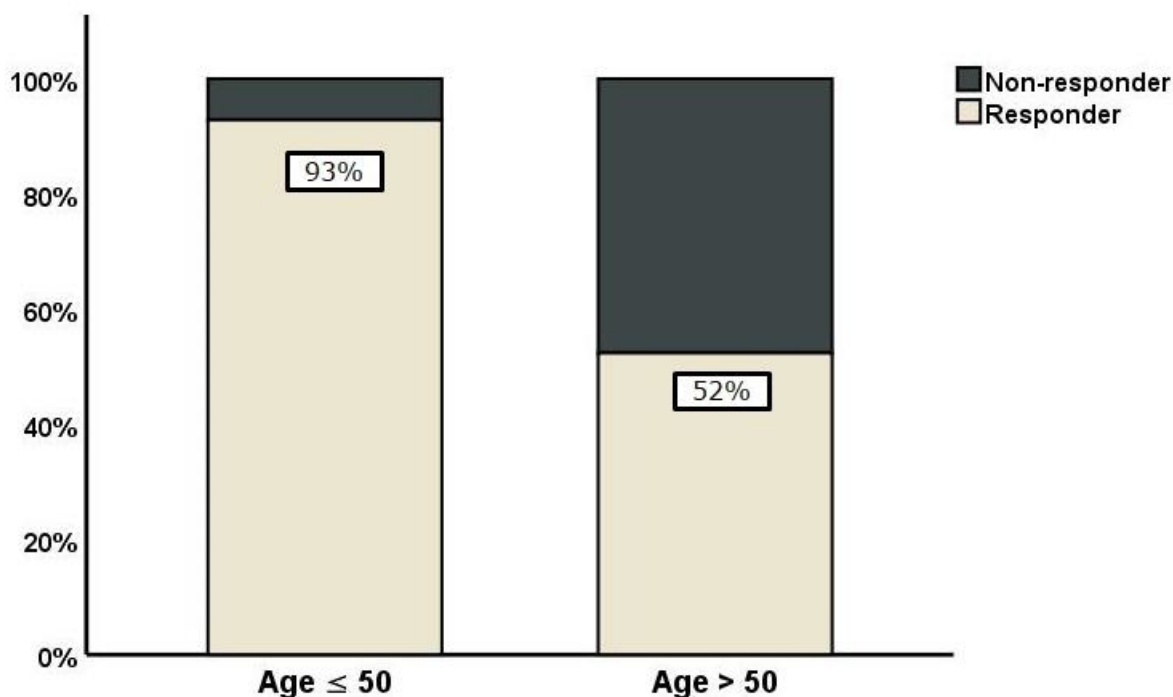
<i>Χαρακτηριστικό</i>	<i>Ασθενείς με PD (n = 35)</i>
Ηλικία	54 (45-65)
≤50, <i>n</i>	14 (40.0%)
>50, <i>n</i>	21 (60.0%)
Φύλο	
Αρσενικό, <i>n</i>	18 (51.4%)
Θηλυκό, <i>n</i>	17 (48.6%)
Βάρος, kg	68.4 (62.3-68.7)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	27 (22-30)
Καπνίζοντες, <i>n</i>	9 (25.7%)
Διαβήτης, <i>n</i>	8 (22.9%)
Μετάγγιση αίματος, <i>n</i>	13 (37.1%)
Αιτιολογία ΧΝΝ	
ADPKD, <i>n</i>	1 (2.9%)
Αμυλοείδωση, <i>n</i>	1 (2.9%)
CAF, <i>n</i>	2 (5.7%)
CGN, <i>n</i>	5 (14.3%)
Διαβήτης, <i>n</i>	6 (17.1%)
Υπέρταση, <i>n</i>	7 (20.0%)
Αποφρακτική ουροπάθεια, <i>n</i>	2 (5.7%)
Απροσδιόριστο, <i>n</i>	11 (31.4%)
Μεταμόσχευση νεφρού, <i>n</i>	3 (8.6%)
Χρόνος σε PD πριν από τον εμβολιασμό, μήνες	2 (1-13)
Τρόπος PD	
APD, <i>n</i>	14 (40.0%)
CAPD, <i>n</i>	21 (60.0%)
επάρκεια PD, Kt/V	2.3 (1.8-2.7)

Ταξινόμηση PET	
Χαμηλό έως χαμηλό μέσο όρο, <i>n</i>	4 (11.8%)
Υψηλός μέσος όρος έως υψηλός, <i>n</i>	30 (88.2%)
RRF, mL/min	5.36 (3.86-8.67)
Περιτονίτιδα	0 (0-1)
Αιμοσφαιρίνη, g/dL	
Πριν από τον εμβολιασμό	11.9 (10.8-12.6)
Μετά τον εμβολιασμό	11.4 (10.4-12.4)
Λευκωματίνη, g/L	
Πριν από τον εμβολιασμό	39.1 (35.6-41.3)
Μετά τον εμβολιασμό	38.6 (35.3-41.0)
rHuEPO, <i>n</i>	20 (57.1%)
IST, <i>n</i>	3 (8.6%)
βιταμίνη D, <i>n</i>	18 (51.4%)
Σε αντικαταθλιπτικά, <i>n</i>	3 (8.6%)
Με ανταπόκριση, <i>n</i>	24 (68.6%)

\* Τα δεδομένα εκφράζονται ως διάμεσος (IQR) ή *n* (%).

\*\* BMI = δείκτης μάζας σώματος. XNN = χρόνια νεφρική νόσος; ADPKD = αυτοσωμική επικρατούσα πολυκυστική νεφρική νόσος. CAF = χρόνια αποτυχία αλλομοσχεύματος. CGN = χρόνια σπειραματονεφρίτιδα. PD = περιτοναϊκή κάθαρση; APD = αυτοματοποιημένο PD; CAPD = συνεχής περιπατητική PD. PET = δοκιμασία περιτοναϊκής ισορροπίας. rHuEPO = ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη. IST = ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

Οι πίνακες 3.2 και 3.3 συγκρίνουν τους ανταποκρινόμενους με τους μη αποκρινόμενους σε σχέση με αριθμητικές και κατηγορικές μεταβλητές, αντίστοιχα. Τα άτομα που δεν ανταποκρίθηκαν ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα σε ηλικία σε σύγκριση με τα άτομα που ανταποκρίθηκαν (60 έναντι 50 ετών,  $p = 0,014$ ) (πίνακας 3.2). Οι ηλικιωμένοι ασθενείς, που ορίζονται ως ηλικία άνω των 50 ετών, είχαν χαμηλότερο ποσοστό ορομετατροπής από τους νεότερους ασθενείς (52% έναντι 93%,  $p = 0,023$ ) (εικόνα 3.1).



Εικόνα 1 – Ηλικία και ποσοστό ορομετατροπής στον εμβολιασμό κατά της ηπατίτιδας Β. [97]

Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ανταποκρινόμενων και των μη ανταποκρινόμενων σε σχέση με όλες τις υπόλοιπες μεταβλητές, δηλαδή φύλο, σωματικό βάρος, ΔΜΣ, κάπνισμα, διαβήτης, προηγούμενη μετάγγιση αίματος, μεταμόσχευση νεφρού, τρόπος PD, χρόνος σε PD πριν από τον εμβολιασμό, επάρκεια PD, Ταξινόμηση PET, RRF, αριθμός περιτονίτιδας, επίπεδα αιμοσφαιρίνης ή λευκοματίνης και rHuEPO, ανοσοκατασταλτικό, βιταμίνη D ή αντικαταθλιπτική θεραπεία.

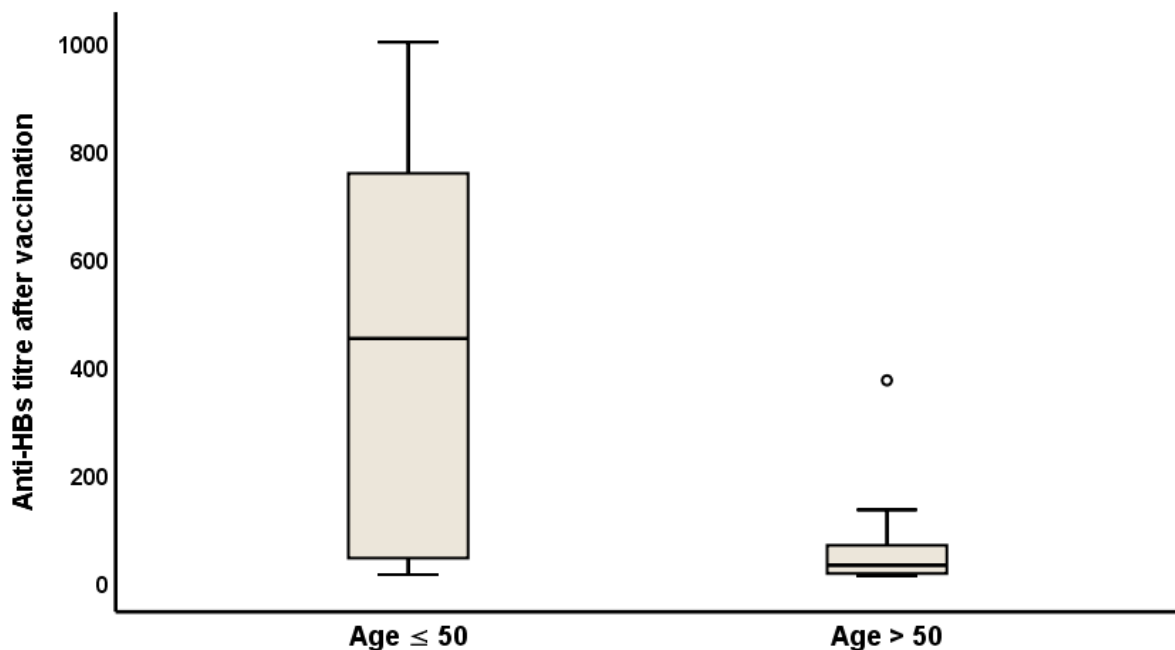
Ωστόσο, οι διαβητικοί ασθενείς ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν από τους μη διαβητικούς (37,5% έναντι 77,8%) και οι ασθενείς με APD εμφάνισαν μεγαλύτερο ποσοστό ορομετατροπής (85,7%) σε σύγκριση με τους χρήστες CAPD (57,1%). Ωστόσο, καμία από αυτές τις διαφορές δεν ήταν σημαντική ( $p = 0,077$  και  $p = 0,137$ , αντίστοιχα).



Πίνακας 3.2 Σύγκριση ανταποκρινόμενων και μη- ανταποκρινόμενων - Αριθμητικές μεταβλητές [97]

Χαρακτηριστικό	Ανταποκρινόμενοι (n = 24)	Μη- ανταποκρινόμενοι (n = 11)	Τιμή p
Ηλικία, έτη	50 (43-56)	60 (54-68)	0.014
Βάρος, kg	68.6 (62.3-78.6)	65 (62.3-79.3)	0.929
BMI, kg/m <sup>2</sup>	26 (22-29)	27 (24-32)	0.309
Χρόνος πριν από τον εμβολιασμό PD,	4 (1-14)	1 (0-13)	0.367
Επάρκεια PD, Kt/V	2.3 (1.8-2.8)	2.3 (2.0-2.6)	0.669
RRF, mL/min	5.45 (3.76-7.98)	4.98 (3.86-10.72)	0.644
Περιτονίτιδα	0 (0-1)	0 (0-0)	0.302
Αιμοσφαιρίνη, g/dL			
Πριν από τον εμβολιασμό	11.7 (10.8-12.6)	12.0 (11.0-13.0)	0.581
Ένα χρόνο μετά τον εμβολιασμό	11.5 (10.5-12.6)	11.3 (10.4-11.9)	0.892
Λευκωματίνη, g/L			
Πριν από τον εμβολιασμό	38.8 (36.6-41.2)	39.6 (34.7-41.3)	0.817
Ένα χρόνο μετά τον εμβολιασμό	38.4 (36.2-41.0)	40.4 (35.3-41.0)	0.931

Μεταξύ των ασθενών που ανταποκρίθηκαν, οι ηλικιωμένοι ασθενείς είχαν στατιστικά σημαντικά κατώτερους τίτλους anti-HBs από τους νεότερους ασθενείς (31 έναντι 451 IU/L, p = 0,01) (εικόνα 3.2).



Εικόνα 2 – Τίτλος αντισωμάτων μετά τον εμβολιασμό. [97]

Τα ευρήματα αυτής της μελέτης υποδηλώνουν ότι οι μεγαλύτεροι σε ηλικία ασθενείς με PD, είναι λιγότερο πιθανό να επιτύχουν προστατευτικούς τίτλους anti-HBs μετά τον εμβολιασμό, κάτι που συμφωνεί με προηγούμενα δεδομένα από πολλαπλές μελέτες [71, 87,88]. Επιπλέον, βρέθηκε ότι οι ηλικιωμένοι που ανταποκρίθηκαν εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα αντι-HB. Δεδομένου του σταθερά χαμηλότερου ρυθμού ορομετατροπής και των τίτλων anti-HBs μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών, η ερμηνεία για αυτά τα αποτελέσματα είναι ότι η μεγαλύτερη ηλικία σε έναν πληθυσμό με PD σχετίζεται σημαντικά με εξασθενημένη ανοσοαπόκριση στον εμβολιασμό HBV. Πράγματι, τόσο η απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος κατά τη διάρκεια της ESRD όσο και η ανοσολογία έχουν συνδεθεί με ανεπαρκή προστασία μετά τον εμβολιασμό [69, 89].

Εκτός από την ηλικία, κανένας άλλος παράγοντας δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στην ανοσολογική απόκριση στο εμβόλιο HBV. Ωστόσο, υπήρξε μια έντονη τάση ο διαβήτης να συσχετίζεται αρνητικά με την ορομετατροπή (62,5% μη ανταποκρινόμενοι μεταξύ των διαβητικών σε σύγκριση με 28,6% μη ανταποκρινόμενοι μεταξύ των μη διαβητικών,  $p = 0,077$ ) που είναι βιολογικά εύλογο. Μάλιστα, μια ανάλυση των Fabrizi et al. [79] έδειξε ότι ο σακχαρώδης διαβήτης σχετίζεται σημαντικά με μια εξασθενημένη ανοσοπροφύλαξη από τον HBV τόσο σε ασθενείς με HD όσο και σε ασθενείς με CAPD.

Οι κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν η επάρκεια PD, μετρούμενη ως ολικό Kt/V, όπου:

**K** – κάθαρση ουρίας από τη συσκευή αιμοκάθαρσης

**t** – χρόνος αιμοκάθαρσης

**V** – όγκος κατανομής ουρίας, περίπου ίσος με το συνολικό νερό του σώματος του ασθενούς

να είναι τουλάχιστον 1,7 την εβδομάδα. Μελέτες που συνέκριναν την επάρκεια PD μεταξύ ανταποκρινόμενων και μη αποκρινόμενων στο εμβόλιο HBV ανέφεραν ασυνεπή αποτελέσματα.

Οι Dervisoglu et al. [80] δεν βρήκαν σημαντικές διαφορές, ενώ οι Svac et al. [81] βρήκαν σημαντική διαφορά στο ποσοστό ανταπόκρισης μεταξύ ασθενών με εβδομαδιαία Kt/V μεγαλύτερη από 1,7 και ασθενών με εβδομαδιαία Kt/V κάτω από 1,7 (71% και 8%, αντίστοιχα). Στην μελέτη [97] προέκυψαν πέτυχε παρόμοια ποσοστά ορομετατροπής με αυτά που περιγράφει ο Svac. et al (73% με Kt/V μεγαλύτερη από 1,7 και 0% με Kt/V κάτω από 1,7), αλλά δεν κατέστη εφικτή η αποκάλυψη μια στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ των ομάδων.

Προηγούμενες μελέτες [70] είχαν δείξει σημαντική προδιάθεση του φύλου στην ορομετατροπή μετά από εμβόλιο HBV σε ασθενείς με HD, αλλά όχι σε ασθενείς με PD. Ομοίως, δεν βρέθηκε καμία σχέση μεταξύ του φύλου και της ανοσολογικής απόκρισης στην μελέτη [97], όμοια με την μελέτη των Khan et al. [72].

Παλαιότερες έρευνες συνέδεσαν την παχυσαρκία με μια μη ικανοποιητική ανοσοπροφύλαξη από τον HBV, είτε σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση [92], είτε σε ασθενείς με HD [78]. Οι Khan et al. [72], στη ανάλυσή τους, δεν παρατήρησαν σημαντική διαφορά βάρους μεταξύ των ατόμων που ανταποκρίθηκαν σε PD και των μη ανταποκρινόμενων. Συνεπώς, τα αποτελέσματά μας υποδηλώνουν ότι ούτε το βάρος ούτε ο ΔΜΣ έχουν επίδραση στην ορομετατροπή μετά το εμβόλιο HBV ( $p = 0,929$  και  $p = 0,309$ , αντίστοιχα), παρά το μεγαλύτερο ποσοστό ανταποκρινόμενων μεταξύ ασθενών με ΔΜΣ κάτω των 25 kg/m<sup>2</sup> (83% έναντι 61%).

Τα επίπεδα λευκωματίνης έχουν προηγουμένως αναφερθεί ότι επηρεάζουν θετικά την ανοσολογική αντιδραστικότητα στο εμβόλιο HBV σε ασθενείς με HD [83]. Στην πραγματικότητα, οι Kara et al. [96] δήλωσαν ότι η αποτυχία επίτευξης προστατευτικών τίτλων anti-HBs ήταν σημαντικά πιο συχνή (87,5%) μεταξύ των ασθενών με HD που είχαν επίπεδα λευκωματίνης μεταξύ 3 και 3,5 g/dL, σε σύγκριση με επίπεδα λευκωματίνης τουλάχιστον 4,5 g/dL. Ωστόσο, αυτό δεν συνέβη στη μελέτη [97], η οποία είναι σύμφωνη με τα προηγούμενα δεδομένα [93,94].

Το κάπνισμα έχει αποδειχθεί ότι καταστέλλει το ανοσοποιητικό σύστημα σε ασθενείς με ΧΝΝ [95] και ότι επηρεάζει δυσμενώς τον σχηματισμό αντισωμάτων κατά τον εμβολιασμό κατά της ηπατίτιδας Β (30). Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη [97], η κατάσταση καπνίσματος δεν είχε καμία επίδραση στην ανοσολογική απόκριση στο εμβόλιο HBV.

### **3.1.2 Εμβολιασμός κατά της γρίπης σε ασθενείς με περιτοναϊκή κάθαρση**

Η λοίμωξη είναι η δεύτερη πιο κοινή αιτία θανάτου σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) [68]. Τα ποσοστά θνησιμότητας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση αυξάνονται 10 φορές για την πνευμονία και έως και 100 φορές για τη σήψη, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό [69,70]. Η γρίπη, μια από τις πιο κοινές μεταδοτικές λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού, μπορεί να προκαλέσει επακόλουθη σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους, τις εγκύους και εκείνες με χρόνιες παθήσεις

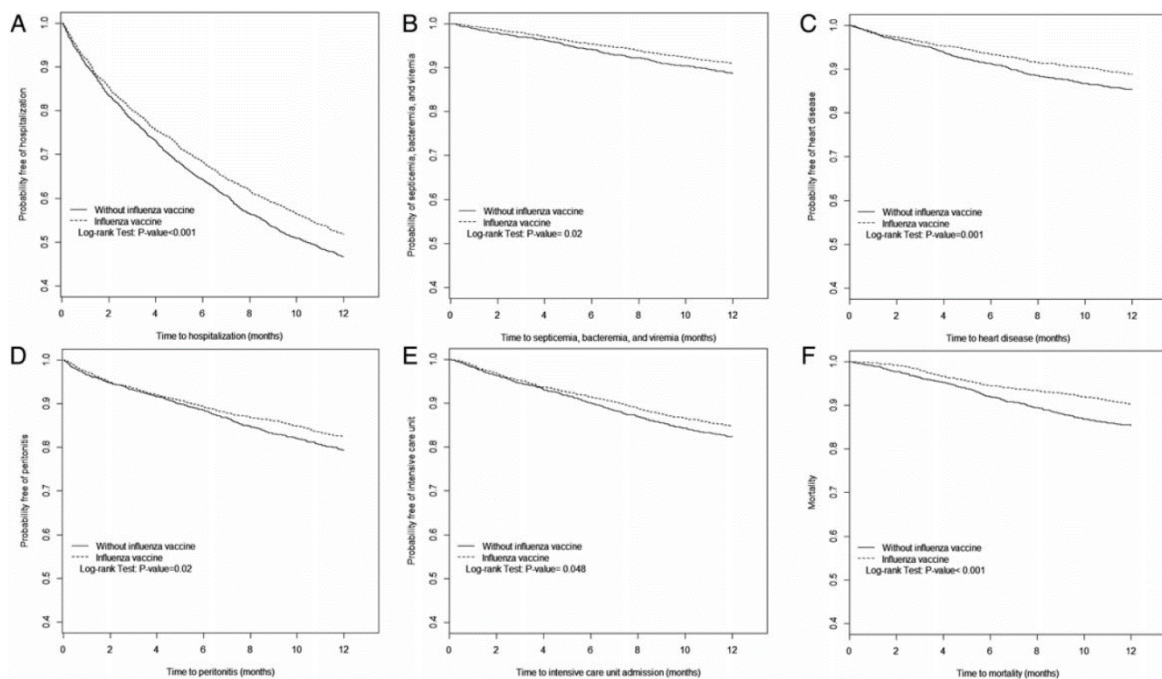
[71]. Η γρίπη μπορεί να οδηγήσει σε ιογενή πνευμονία και δευτερογενή βακτηριακή λοίμωξη. Έχει υπολογιστεί ότι η γρίπη προκαλεί περίπου 225.000 νοσηλεία και 36.000 θανάτους και κόστος περίπου 87 δισεκατομμυρίων δολαρίων ετησίως μόνο στις ΗΠΑ [69,72,73]. Τα άτομα με μειωμένη ανοσολογική απόκριση διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο μόλυνσης από γρίπη και σχετικών επιπλοκών [74]. Οι ασθενείς με ESRD θεωρούνται ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο λοίμωξης από γρίπη και επιπλοκών λόγω αλλοιωμένης ανοσολογικής κατάστασης [75,76].

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι ο εμβολιασμός κατά της γρίπης συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο νοσηλείας και θανάτων σε ηλικιωμένους και άτομα υψηλού κινδύνου [74,77,78]. Ο ετήσιος εμβολιασμός για τη γρίπη συνιστάται σε ασθενείς με ESRD [76, 79]. Λόγω δεοντολογικών κριτηρίων, η διεξαγωγή μιας τυχαίοποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του αντιγριπικού εμβολιασμού είναι δύσκολη. Οι μελέτες παρατήρησης έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού κατά της γρίπης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση [80-84]. Επιπλέον, οι μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού κατά της εποχικής γρίπης σε ασθενείς με περιτοναϊκή κάθαρση (PD) είναι περιορισμένες [80,82].

Η μελέτη [97] έδειξε ότι ο εμβολιασμός κατά της εποχικής γρίπης για ασθενείς με PD συσχετίστηκε με χαμηλότερες νοσηρότητες, συμπεριλαμβανομένης της συνολικής νοσηλείας, σηψαιμίας/βακτηριαιμίας/ιαμίας, καρδιακών παθήσεων, περιτονίτιδας και χρήσης ΜΕΘ. Τα προστατευτικά αποτελέσματα του εμβολιασμού δεν ήταν σημαντικά για τη γρίπη και την πνευμονία, την αναπνευστική ανεπάρκεια και το εγκεφαλικό. Ωστόσο, αυτά τα προστατευτικά οφέλη αυξήθηκαν περαιτέρω για εκείνους που έκαναν τον εμβολιασμό για πολλά χρόνια. Ο αντιγριπικός εμβολιασμός συσχετίστηκε με 72% χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία.

Οι Gilbertson et al. χρησιμοποίησε το Σύστημα Νεφρικών Δεδομένων των ΗΠΑ (USRDS) για να εξετάσει την προστατευτική επίδραση του εμβολιασμού κατά της γρίπης κατά την περίοδο γρίπης 1997-1998 και 1998-1999 [82]. Το ποσοστό εμβολιασμού ήταν χαμηλότερο σε ασθενείς με PD σε σχέση με ασθενείς με HD (περίπου 40 έναντι 50%). Βρήκε ότι ο εμβολιασμός κατά της γρίπης συσχετίστηκε με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο νοσηλείας και θανάτου σε ασθενείς με HD. Επιπλέον, οι κίνδυνοι καρδιακών και λοιμωδών θανάτων ήταν επίσης χαμηλότεροι στους εμβολιασμένους ασθενείς με HD σε σύγκριση με τους μη εμβολιασμένους ασθενείς. Ο εμβολιασμός συσχετίστηκε επίσης με μειωμένο κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με PD. Οι Bond

et al. ανέφεραν ότι τόσο ο εμβολιασμός κατά της γρίπης όσο και ο εμβολιασμός κατά του πνευμονιόκοκκου συσχετίστηκαν με βελτιωμένη επιβίωση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, με ανεξάρτητες επιπτώσεις στη θνησιμότητα [80]. Η μελέτη [97] έδειξε επίσης ότι ο αντιγριπικός εμβολιασμός για ασθενείς με περιστατικό HD συσχετίστηκε με χαμηλότερη θνησιμότητα και νοσηρότητα, όπως η συνολική νοσηλεία, η εισαγωγή στη ΜΕΘ, η πνευμονία/γρίπη, η σηψαιμία/βακτηριαιμία/αιμία, η αναπνευστική ανεπάρκεια και η καρδιακή νόσος [84]. Τέλος, μια άλλη μελέτη χρησιμοποίησε πληροφορίες από το USRDS για να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα του εμβολίου για ασθενείς με HD που εμβολιάστηκαν το 1998, 1999 και 2001 [85]; Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο αντιγριπικός εμβολιασμός παρείχε μικρό όφελος στην πρόληψη της νοσηλείας και του θανάτου για ασθενείς με HD [85].



Εικ. 1 : Πιθανότητα χωρίς ολική νοσηλεία (A), νοσηλεία για σηψαιμία, βακτηριαιμία και αιμία (B), νοσηλεία για καρδιοπάθεια (C), περιτονίτιδα (D), νοσηλεία για εντατική θεραπεία (E) και θνησιμότητα (F) για Ασθενείς με ESRD που λαμβάνουν PD με (διακεκομμένη γραμμή) ή χωρίς (συμπαγής γραμμή) αντιγριπικό εμβολιασμό. [97]

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup>

### 4.1 Covid-19 και εμβολιασμός για ασθενείς με χρόνια αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) είναι ένας σημαντικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για σοβαρή νόσο COVID-19 [98]. Η θνησιμότητα μεταξύ ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και αναπτύσσουν COVID-19 είναι υψηλή [98] και η XNN υπερτερεί άλλων παραγόντων κινδύνου για σοβαρή νόσο, όπως η ηλικία, ο διαβήτης και οι καρδιαγγειακές παθήσεις. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι επίσης ιδιαίτερα ευαίσθητοι στη λοίμωξη SARS-CoV-2, ειδικά όσοι επισκέπτονται κέντρα αιμοκάθαρσης ή διαμένουν σε γηροκομεία (Πίνακας 4.1). Οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις για τη μείωση του κινδύνου μόλυνσης, όπως η εντολή χρήσης μάσκας προσώπου, τακτικές δοκιμές SARS-CoV-2 και μέτρα απομόνωσης για ασθενείς με COVID-19, είναι αποτελεσματικές αλλά δύσκολο να εφαρμοστούν στην κλινική πράξη.

Η αδειοδότηση νέων εμβολίων κατά του SARS-CoV-2 στις αρχές του 2021 επέτρεψε την παγκόσμια κυκλοφορία εμβολίων που μείωσαν σημαντικά τους κινδύνους θνησιμότητας, αλλά οι ανισότητες στη διανομή των εμβολίων έχουν αποκλείσει την πρόσβαση σε αυτή τη σωτήρια παρέμβαση για πολλά άτομα στον κόσμο. Ωστόσο, η XNN συνδέεται συχνά με ανοσοανεπάρκεια και άλλα υπάρχοντα εμβόλια, όπως τα εμβόλια κατά της ηπατίτιδας Β, έχουν μειωμένη αποτελεσματικότητα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Ως εκ τούτου, τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα του εμβολίου και τις ανοσολογικές αποκρίσεις στον εμβολιασμό που λαμβάνονται από υγιείς κοόρτες έχουν περιορισμένη σχέση με τις κοόρτες ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και παραμένει ασαφές εάν οι τρέχουσες προσεγγίσεις εμβολιασμού SARS-CoV-2 είναι κατάλληλες για αυτούς τους ασθενείς.

Δεδομένου του υψηλού κινδύνου μόλυνσης και σοβαρής νόσου, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έχουν προτεραιότητα στον εμβολιασμό κατά του SARS-CoV-2. Πολυάριθμες μελέτες έχουν διερευνήσει την αποτελεσματικότητα αυτών των εμβολίων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και πολλές από αυτές χρησιμοποίησαν σειριακές μετρήσεις

ELISA των κυκλοφορούντων αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης υικικής ακίδας (S) ως υποκατάστατο προστασίας που προκαλείται από το εμβόλιο [99].

Σε υγιή άτομα, οι τίτλοι των αντισωμάτων που στοχεύουν την πρωτεΐνη S συσχετίζονται με την ικανότητα εξουδετέρωσης που καταδεικνύεται σε λειτουργικές δοκιμασίες [99]. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού με κλινικά τελικά σημεία δεν έχει προσδιοριστεί σε μεγάλες κλινικές μελέτες ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Γενικά, η μεγαλύτερη ηλικία και η ανοσοανεπάρκεια επηρεάζουν αρνητικά τις ανοσολογικές αποκρίσεις στον εμβολιασμό και οι ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στον εμβολιασμό κατά της ηπατίτιδας B φαίνεται να αναπτύσσουν χαμηλούς τίτλους αντισωμάτων πρωτεΐνης αντι-S. Αντίθετα, οι ασθενείς που έχουν αναρρώσει από το COVID-19 φαίνεται να έχουν υψηλότερους τίτλους πρωτεΐνης anti-S [100]. Ωστόσο, τα εμβόλια mRNA επάγουν ειδικές για το εμβόλιο ανοσοαποκρίσεις στους περισσότερους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και οι μη ανταποκρινόμενοι αποτελούν μειοψηφία.

Ωστόσο, το αν η ανοσολογική απόκριση σε αυτούς τους ασθενείς είναι μειωμένη και λιγότερο προστατευτική από αυτή των υγιών ατόμων παραμένει θέμα συζήτησης. Μια πρόσφατη ενδιάμεση ανάλυση μιας μεγάλης μελέτης κοόρτης συνέκρινε την επαγωγή αντισωμάτων εξουδετέρωσης του SARS-CoV-2 σε ασθενείς χωρίς COVID-19 που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση μετά από δύο δόσεις είτε του εμβολίου BNT162b2 που βασίζεται σε mRNA (n = 55) είτε του αδενοϊού με βάση το εμβόλιο AZD1222 (n = 53) και υγιείς συμμετέχοντες ελέγχου (n = 162) [101]. Είναι ενδιαφέρον ότι σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, το εμβόλιο BNT162b2 προκάλεσε υψηλότερους τίτλους εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι του ιού και των παραλλαγών του άγριου τύπου (για παράδειγμα, η παραλλαγή Delta) από το εμβόλιο AZD1222 33 ημέρες μετά τη δεύτερη δόση.

Επιπλέον, σε όλες τις παραλλαγές που δοκιμάστηκαν, οι τίτλοι αντισωμάτων μετά τον εμβολιασμό BNT162b2 ήταν παρόμοιοι μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση και των υγιών μαρτύρων, ενώ ο εμβολιασμός με AZD1222 ήταν λιγότερο αποτελεσματικός σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση. Οι ασθενείς που έλαβαν AZD1222 είχαν σημαντικά χαμηλότερες αποκρίσεις εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι παραλλαγών όπως η παραλλαγή Delta σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες [101]. Η διαφορά μεταξύ των εμβολίων AZD1222 και BNT162b2 ήταν λιγότερο έντονη σε ασθενείς με προηγούμενη λοίμωξη που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση.

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα διαθέσιμα δεδομένα αντικατοπτρίζουν ως επί το πλείστον την πρόωμη ανταπόκριση εμβολιασμού και η διάρκεια και η επιμονή της επαγόμενης από το εμβόλιο ανοσίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν έχει αξιολογηθεί λεπτομερώς. Σε υγιή άτομα, παρά τη μείωση των επιπέδων αντισωμάτων, τα αντισώματα δέσμευσης του SARS-CoV-2 παρέμειναν σε όλους τους συμμετέχοντες 6 μήνες μετά τη δεύτερη δόση του εμβολίου mRNA-1273 [102]. Ωστόσο, η λειτουργική δραστηριότητα της συγκεκριμένης παραλλαγής χάθηκε σε ορισμένα άτομα. Σε μια άλλη μελέτη, οι τίτλοι αντισωμάτων ειδικών για τον SARS-CoV-2 αξιολογήθηκαν 6 μήνες μετά τη μόλυνση σε ασθενείς που ήταν σε ανάρρωση και υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση [103]. Σε αυτήν την κοόρτη, το 85% των ασθενών με ορομετατροπή μετά από μόλυνση εξακολουθούσαν να έχουν ειδικά αντισώματα για τον SARS-CoV-2, αλλά οι τίτλοι μειώθηκαν σημαντικά με την πάροδο του χρόνου. Μια πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι η κυτταρική ανοσία για το εμβόλιο εξασθενεί 4 μήνες μετά από δύο δόσεις εμβολίου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Σε αυτό το χρονικό σημείο, το 17,1% αυτών των ασθενών είχαν χάσει την ειδική για το εμβόλιο απόκριση T-λεμφοκυττάρων ή B-λεμφοκυττάρων [104].

Οι ενισχυτικοί εμβολιασμοί πιστεύεται ότι εξουδετερώνουν τη μείωση της επαγόμενης από το εμβόλιο ανοσίας και είναι καλά εδραιωμένοι στα πρωτόκολλα εμβολιασμού έναντι άλλων τύπων μολυσματικών ασθενειών. Η χορήγηση μίας δόσης εμβολίου σε άτομα με προηγούμενο ιστορικό COVID-19, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, προκαλεί σημαντική αύξηση στους τίτλους αντισωμάτων ειδικών για τον SARS-CoV-23 και έχει καταστεί κοινή στρατηγική προστασίας σε αυτούς τους ασθενείς. Ομοίως, οι ενισχυτικοί εμβολιασμοί μπορεί να προκαλέσουν ανοσολογική απόκριση σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν σε τυπική ανοσοποίηση δύο δόσεων. Μια τρίτη δόση εμβολίου mRNA προκάλεσε ανιχνεύσιμη απόκριση στο 54,5% των ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση [105]. Το κατά πόσον οι ενισχυτικοί εμβολιασμοί είναι επίσης αποτελεσματικοί για την αντιμετώπιση της εξασθένησης της ειδικής για το εμβόλιο ανοσίας με την πάροδο του χρόνου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι επί του παρόντος υπό διερεύνηση.

Ο εμβολιασμός κατά του SARS-CoV-2 είναι αποτελεσματικός σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, αν και αρκετοί μοναδικοί παράγοντες κινδύνου έχουν επιπτώσεις στη φροντίδα των ασθενών (πίνακας 4.1). Τα προγράμματα εμβολιασμού θα πρέπει να είναι εξατομικευμένα και να λαμβάνουν υπόψη την ανταπόκριση στον εμβολιασμό, τη μακροζωία του και την έκταση της παρεχόμενης προστασίας. Οι περισσότερες μελέτες έχουν αξιολογήσει



τα εμβόλια mRNA σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, αλλά λιγότερα δεδομένα είναι διαθέσιμα για εμβόλια που βασίζονται σε φορείς. Το πρόγραμμα εμβολιασμού θα πρέπει επίσης να εξαρτάται από το κλινικό ιστορικό του ατόμου. Οι ασθενείς χωρίς COVID-19 πρέπει να συμπληρώσουν το τυπικό πρόγραμμα εμβολιασμού, ενώ οι ασθενείς με ιστορικό COVID-19 χρειάζονται συνήθως μόνο μία δόση εμβολίου για να δημιουργήσουν το ίδιο επίπεδο ή ακόμη πιο εκτεταμένη ανοσία σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έχουν προσβληθεί από COVID-19 που έχουν έλαβε δύο δόσεις εμβολίου [106]. Η χρονική περίοδος μεταξύ των δόσεων του εμβολίου μπορεί να ποικίλλει και τα μεγαλύτερα διαστήματα μπορεί να προσφέρουν ορισμένα πλεονεκτήματα, αν και ο βέλτιστος χρόνος παραμένει ασαφής. Διατίθενται πλέον κλινικές δοκιμές για τη μέτρηση της ειδικής IgG του SARS-CoV-2 στον ορό, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση των ανταποκρίσεων των ασθενών στον εμβολιασμό και θα πρέπει να επιτρέπει την παρακολούθηση της μακροζωίας αυτών των αποκρίσεων. Έτσι, ασθενείς χωρίς ανταπόκριση ή φθίνουσα ανοσία (για παράδειγμα, ασθενείς με τρέχουσα ή προηγούμενη ανοσοκαταστολή) μπορούν να ταυτοποιηθούν και να εξεταστούν για περαιτέρω μέτρα, όπως οι δόσεις αναμνηστικού εμβολίου. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση μετά τον εμβολιασμό μπορούν ακόμα να μολυνθούν από τον SARS-CoV-2 και να είναι μολυσματικοί.

Κατά συνέπεια, πρέπει να διατηρούνται μη φαρμακολογικά μέτρα, όπως οι εντολές για μάσκα προσώπου, η φυσική απόσταση, οι τακτικοί έλεγχοι και τα μέτρα απομόνωσης [107].

Πίνακας 4.1 Μετριασμός λοίμωξης και σοβαρού κινδύνου ασθένειας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση [113]

<p>Διάφοροι παράγοντες κινδύνου συμβάλλουν στον αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης από SARS-CoV-2 και σοβαρού COVID-19 σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μεγαλύτερη ηλικία</li> <li>• Διαμονή σε οίκο ευγηρίας</li> <li>• Ανοσοανεπάρκεια ή ανοσοκαταστολή</li> <li>• Αιμοκάθαρση σε κέντρο (υψηλός αριθμός προσωπικών επαφών πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την αιμοκάθαρση ή/και χρήση μικρών αιθουσών αιμοκάθαρσης σε κοινόχρηστους άλλους ασθενείς)</li> <li>• Υψηλή συχνότητα μόλυνσης από SARS-CoV-2</li> </ul>

Οι στρατηγικές για τον μετριασμό αυτών των παραγόντων κινδύνου περιλαμβάνουν:

- Συχνά τεστ SARS-CoV-2
- Μη φαρμακολογικά μέτρα για την πρόληψη λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένου του ενισχυμένου αερισμού στις μονάδες αιμοκάθαρσης και της χρήσης μασκών προσώπου
- Στρατηγικές ομαδοποίησης με συντονισμένους χρόνους άφιξης και αναχώρησης ασθενών και τροποποιημένα προγράμματα θεραπείας αιμοκάθαρσης

Ο εμβολιασμός (των ασθενών και του προσωπικού αιμοκάθαρσης) είναι ζωτικής σημασίας για την προστασία των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, αλλά πρέπει να λαμβάνονται υπόψη παράγοντες που επηρεάζουν τις ανταποκρίσεις στον εμβολιασμό, όπως η ηλικία, το ιστορικό COVID-19 ή η ανοσοκαταστολή. Τα μέτρα για τη διασφάλιση της βέλτιστης προστασίας με βάση τα εμβόλια περιλαμβάνουν:

- Μέτρηση μετά τον εμβολιασμό της ειδικής IgG για τον SARS-CoV-2 για ενημέρωση εξατομικευμένων προγραμμάτων εμβολιασμού
- Χρήση ενισχυτών εμβολίων σε ασθενείς με χαμηλά ή μειωμένα επίπεδα IgG

## 4.2 Στατιστικά στοιχεία

Τα άτομα που λαμβάνουν θεραπεία αιμοκάθαρσης για νεφρική νόσο τελικού σταδίου έχουν συγκεκριμένες καταστάσεις που οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης από SARS-CoV-2. Οι περισσότεροι ασθενείς λαμβάνουν αιμοκάθαρση σε κέντρο αιμοκάθαρσης (ICHD), η οποία απαιτεί να ταξιδεύουν στο κέντρο αιμοκάθαρσης 3 φορές την εβδομάδα, παρακολουθώντας τουλάχιστον 3 έως 4 ώρες, γενικά περιτριγυρισμένοι από πολλούς άλλους ασθενείς καθώς και από προσωπικό. Επομένως, αυτοί οι ασθενείς δεν μπορούν να απομονωθούν. Για παράδειγμα, οι ασθενείς που λάμβαναν ICHD στη Φλάνδρα της Γαλλίας και στη Νέα Υόρκη της Νέας Υόρκης των ΗΠΑ είχαν 5 έως 16 φορές περισσότερες πιθανότητες να διαγνωστούν με νόσο COVID-19 σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.

Αναφορές από τη Γαλλία, την Αγγλία, το Βέλγιο, την Ιταλία και τις Ηνωμένες Πολιτείες κατά τη διάρκεια ενός μεσοδιαστήματος 4 έως 15 εβδομάδων στο πρώτο κύμα COVID-19 έδειξαν ότι το 5% έως 20% των ασθενών με ICHD είχαν μολυνθεί από SARS-CoV-2 σε αυτό το σύντομο χρονικό διάστημα. [108,109]. Η ασυμπτωματική λοίμωξη και οι περιορισμοί στις δοκιμές υποδηλώνουν ότι ο μολυσμένος πληθυσμός ήταν ακόμη μεγαλύτερος, με ορολογικές μελέτες από μονάδες ICHD του Λονδίνου, του Ηνωμένου Βασιλείου και της Νέας Υόρκης να αποκαλύπτουν ποσοστό οροθετικού επιπολασμού 28% έως 36%, αυξανόμενο σε Το 70% σε μονάδα αιμοκάθαρσης που εξυπηρετεί κέντρο αποκατάστασης. Παρόμοια δεδομένα έχουν αναφερθεί από χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Μακροπρόθεσμα δεδομένα από ένα μεγάλο δίκτυο στην Ινδία αποκάλυψαν ότι το 9% των ασθενών σε αιμοκάθαρση βρέθηκαν θετικοί μεταξύ Μαρτίου και Δεκεμβρίου 2020, ποσοστό 20 φορές υψηλότερο από τον γενικό πληθυσμό. Επιπλέον, εκτός από το ότι είναι ιδιαίτερα επιρρεπή στη μόλυνση επειδή δεν μπορούν να απομονωθούν, τα άτομα που λαμβάνουν ICHD που αναπτύσσουν COVID-19 έχουν τουλάχιστον 30% έως 130% περισσότερες πιθανότητες να πεθάνουν (μετά την προσαρμογή στην ηλικία) από τους νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19, αλλά όχι χρόνια νεφρική νόσο, [108] με ποσοστά θνησιμότητας που κυμαίνονται από 16% έως 32%. [108,110,111] Ο υψηλότερος κίνδυνος θανάτου από τη στιγμή που θα μολυνθούν για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση μπορεί να είναι λόγω μειωμένης ανοσοποιητικής λειτουργίας και αυξημένου επιπολασμού άλλων καθιερωμένων παραγόντων κινδύνου για θάνατο από COVID-19, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, της παχυσαρκίας, του διαβήτη και των καρδιακών παθήσεων [110,111].

Επιπλέον, ο επιπολασμός της νεφρικής ανεπάρκειας είναι υψηλότερος σε Έγχρωμες, Ασιατικές και μειονοτικές εθνοτικές ομάδες και άτομα με χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση, ομάδες που έχουν υψηλότερη επιβάρυνση από τη νόσο COVID-19, όπου αναφέρεται. Η αυξημένη συχνότητα μόλυνσης από SARS-CoV-2 και η αυξημένη θνησιμότητα όταν μολύνθηκαν έχουν οδηγήσει σε εκτεταμένο θάνατο, με 1 στους 33 ασθενείς με ICHD στο Ηνωμένο Βασίλειο να πεθαίνει από COVID-19 στο πρώτο κύμα.

Ο κίνδυνος θανάτου από COVID-19 για έναν ασθενή με ICHD σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 432 για έναν ασθενή 20 έως 39 ετών έως περίπου 10 για έναν ασθενή ηλικίας >80 ετών [112]. Ως εκ τούτου, μέχρι σήμερα υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι οι μη ηλικιωμένοι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έχουν παρουσιάσει εξαιρετικά υψηλά ποσοστά θνησιμότητας, που στις περισσότερες περιπτώσεις ισούνται ή υπερβαίνουν τα ποσοστά που παρατηρούνται σε ηλικιωμένους ασθενείς στην περιοχή τους (δηλαδή, σε αυτούς

ηλικίας >80 ετών), στους οποίους (κατάλληλα) έχει γενικά δοθεί προτεραιότητα στον εμβολιασμό. Υπάρχει μια κοινή λανθασμένη αντίληψη ότι οι περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι πολύ ηλικιωμένοι και έτσι θα πληρούν αυτόματα τις προϋποθέσεις για άμεσο εμβολιασμό. Στην πραγματικότητα, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι κατά μέσο όρο νεότεροι (μέση ηλικία, 65-70 έτη) από την κλασική ομάδα υψηλού κινδύνου των ατόμων ηλικίας 85 ετών, με μεγάλα πιθανά κέρδη στα χρόνια ζωής που σώζονται από το εμβόλιο. Σε πολλές χώρες, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έχουν ίση προτεραιότητα με τις ομάδες κινδύνου, όπως αυτοί με παχυσαρκία, καρδιακές παθήσεις ή διαβήτη ή καπνιστές, που αντιπροσωπεύουν μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού. S15 Η ανοσοποίηση αυτής της τεράστιας ομάδας θα χρειαστεί χρόνο. Έτσι θα πρέπει να δοθεί προτεραιότητα στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, καθώς διατρέχουν πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο να αποκτήσουν COVID-19 από αυτές τις προαναφερθείσες ομάδες και, μόλις μολυνθούν, ο κίνδυνος θανάτου λόγω COVID-19 είναι σημαντικά μεγαλύτερος.

Υπάρχουν επίσης μη αναγνωρισμένες έμμεσες επιδράσεις της πανδημίας SARS-CoV-2 σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η συνεχής απειλή θανάτου από τη μόλυνση από τον SARS-CoV-2, ιδιαίτερα σε μια συνεδρία αιμοκάθαρσης, έχει οδηγήσει σε εκτεταμένο φόβο και άγχος για τα άτομα που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. απουσία της νόσου COVID-19. Επιπλέον, το γενικό στέλεχος του συστήματος υγείας και η πολυπλοκότητα της απομόνωσης ασθενών με ICHD θετικού στον SARS-CoV-2 κατά τη διάρκεια αυξήσεων ανάγκασαν ορισμένες μονάδες αιμοκάθαρσης να μειώσουν τον αριθμό των εβδομαδιαίων συνεδριών από 3 σε 2, επηρεάζοντας περαιτέρω τη φροντίδα των ασθενών.

Υπάρχει κάποιος μηδενισμός στην ιατρική κοινότητα σχετικά με τον εμβολιασμό ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση λόγω των σπάνιων δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των εμβολίων SARS-CoV-2 σε αυτόν τον πληθυσμό. Είναι αξιοσημείωτο ότι κανένας ασθενής αιμοκάθαρσης δεν έχει αναφερθεί να έχει συμπεριληφθεί σε καμία από τις δοκιμές εμβολίων παγκοσμίως. Αυτός ο προφανής «ρεαλισμός» δεν πρέπει να επιτραπεί να μεταφραστεί σε προσπάθειες εμβολιασμού.

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι χρήστες υψηλής υγειονομικής περίθαλψης, επιτρέποντας την αποτελεσματική επικοινωνία σχετικά με το εμβόλιο και κάθε δισταγμό εμβολιασμού. Η συχνή παρουσία στο κέντρο διευκολύνει τα εμπόδια χορήγησης και χορήγησης του εμβολίου, τα οποία μπορούν να παρέχονται κατά τη διάρκεια συνεδριών ρουτίνας αιμοκάθαρσης. Η ευκαιρία για μαζικό εμβολιασμό σε μονάδες αιμοκάθαρσης παρέχει

μια άνευ προηγουμένου ευκαιρία για λειτουργική αποτελεσματικότητα, καθώς σε όλους τους συμμετέχοντες σε μια μονάδα αιμοκάθαρσης θα μπορούσαν να χορηγηθεί η πρώτη τους δόση εντός 2 ημερών. Αυτό, με τη σειρά του, θα προστατεύει τις οικογένειες των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση από την έκθεση στον SARS-CoV-2. Οι διαχειριστές πρέπει να χρησιμοποιούν ιεράρχηση βάσει στοιχείων για τον εμβολιασμό αντί της προσέγγισης «ένα μέγεθος για όλους» για ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο. Καθώς οι ασθενείς με αιμοκάθαρση βρίσκονται στο υψηλότερο κίνδυνο από τον COVID-19 (Πίνακας 1), ο εμβολιασμός ασθενών σε αιμοκάθαρση μπορεί να έχει τον υψηλότερο σχετικό αντίκτυπο από όλες τις ομάδες υγειονομικής περίθαλψης, μέσω της μείωσης των λοιμώξεων, της θνησιμότητας και της επιβάρυνσης του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης.

Απαιτούνται ιδιαίτερες σκέψεις για την παράδοση του εμβολιασμού σε χώρες με περιορισμένους πόρους. Τα άτομα που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση αναφέρουν βαθύ ψυχοκοινωνικό στρες που σχετίζεται με την πανδημία και περιμένουν με αγωνία τον εμβολιασμό. Η International Society of Nephrology ζητά επείγοντως την άμεση ιεράρχηση των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση σε όλο τον κόσμο για να λάβουν τη σωτήρια θεραπεία του εμβολίου SARS-CoV-2. Οι εθνικοί και περιφερειακοί φορείς μπορούν να υποστηρίξουν την πρόσβαση κατά προτεραιότητα στον εμβολιασμό για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και να βοηθήσουν την αποτελεσματική εφαρμογή ενός προγράμματος εμβολίων που θα προστατεύει τους πιο ευάλωτους: αυτούς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5<sup>ο</sup>

### 5.1 Συμπεράσματα

Η μάχη μας με τα μικρόβια είναι ατελείωτη και δεν μπορεί ούτε να σταματήσει εντελώς ούτε να κατευναστεί με εμβόλια, όσο μεγάλη και αν είναι η ανοσολογική τους δύναμη. Δυστυχώς, τα αποτελεσματικά εμβόλια για δύο από τους κορυφαίους δολοφόνους στον κόσμο, τον HIV και την ελονοσία, παραμένουν στο στάδιο της έρευνας. Επιπλέον, ακόμη και ο πιο ενημερωμένος επιστήμονας δεν μπορεί να προβλέψει με ακρίβεια το στέλεχος της γρίπης του επόμενου έτους, ούτε ένας ειδικός επιδημιολόγος μπορεί πάντα να εξηγήσει γιατί ορισμένες ασθένειες αυξάνονται και εξελίσσονται με συγκεκριμένους ρυθμούς.

Η μοριακή βιολογία, η γονιδιωματική και η πρωτεϊνική θα αποκαλύψουν σίγουρα πολλά για παρόμοια αντιγόνα και θα ενισχύσουν την ανάπτυξη εμβολίων μέσω κυτταρικού χειρισμού και όχι πειραματισμού σε ζώα. Σαφώς, χωρίς επαρκή χρηματοδότηση και ρευστούς μηχανισμούς χρηματοδότησης, οι ελλείψεις εμβολίων θα συνεχιστούν και οι ζωές σε όλο τον κόσμο θα παραμείνουν σε κίνδυνο. Στενά συνδεδεμένα είναι τα ζητήματα της ασφάλειας των εμβολίων και της αυστηρής τήρησης των προτύπων στείρωσης. Παρόλο που αυτά έχουν βελτιωθεί σημαντικά με την πάροδο του χρόνου, το γεγονός ότι τα εμβόλια είναι βιολογικοί παράγοντες συχνά τα καθιστά πολύ πιο δύσκολο να παραχθούν από ότι τα φάρμακα.

Ο HBV, η γρίπη, ο πνευμονιόκοκκος και ο ζωστήρας είναι σημαντικές λοιμώξεις σε ασθενείς με ΧΝΝ στην περιοχή Ασίας-Ειρηνικού και είναι δυνητικά αποτρέψιμες με εμβολιασμό. Η ανταπόκριση της ανοσοποίησης και η διάρκεια της είναι γενικά χαμηλότερη σε ασθενείς με ΧΝΝ και σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία σε σύγκριση με υγιείς ενήλικες. Ο εμβολιασμός νωρίς στην πορεία της προοδευτικής ΧΝΝ σχετίζεται με πιο ευνοϊκό ποσοστό ανταπόκρισης και ελαχιστοποιεί τις μακροχρόνιες επιπλοκές των αντίστοιχων λοιμώξεων. Η ενσωμάτωση αγωνιστών TLR ή άλλων ανοσοενισχυτικών στη διαδικασία εμβολιασμού, ο ενδοδερμικός εμβολιασμός με στόχο την ενίσχυση της παρουσίας αντιγόνου από τα δενδριτικά κύτταρα και η χρήση περισσότερων ανοσογόνων μορίων από αντίστοιχα βακτήρια ή ιούς είναι μερικά από τα μέσα για την αύξηση της απόκρισης ανοσοποίησης σε ασθενείς με ΧΝΝ.

Η βέλτιστη πολιτική εμβολιασμού για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση παραμένει ασαφής. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις πρακτικές εμβολιασμού μεταξύ των

χωρών, ανάλογα με τις τοπικές επιδημιολογικές προτεραιότητες και το κλινικό περιβάλλον. Στο πλαίσιο της έλλειψης καθοδήγησης από μεγάλες τυχαιοποιημένες δοκιμές, υπάρχει σοβαρή ανάγκη για κεντρικές οδηγίες που παρέχουν στους επαγγελματίες μια οδό που βασίζεται σε στοιχεία και γνώμες για τη χρήση εμβολίων. Απαιτείται βελτίωση στα χαμηλά ποσοστά οροαπόκρισης, καθώς και στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα λόγω λοιμώξεων που είναι δυνητικά επιδεκτικές σε εμβόλια.

Συμπερασματικά, όσον αφορά την περιτοναϊκή κάθαρση τα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας που αναλύθηκε στα προηγούμενα κεφάλαια υπογραμμίζουν μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μεγαλύτερης ηλικίας και μιας εξασθενημένης ανοσολογικής απόκρισης στο εμβόλιο HBV μεταξύ ασθενών με ESRD σε περιτοναϊκή κάθαρση. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα με μεγαλύτερα δείγματα PD για να εκτιμηθεί με μεγαλύτερη ακρίβεια ποιοι άλλοι παράγοντες μπορεί να σχετίζονται με την ανοσοποίηση του HBV.

Ο εμβολιασμός κατά του SARS-CoV-2 είναι αποτελεσματικός σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, αν και αρκετοί μοναδικοί παράγοντες κινδύνου έχουν επιπτώσεις στη φροντίδα των ασθενών. Τα προγράμματα εμβολιασμού θα πρέπει να είναι εξατομικευμένα και να λαμβάνουν υπόψη την ανταπόκριση στον εμβολιασμό, τη μακροζωία του και την έκταση της παρεχόμενης προστασίας. Οι περισσότερες μελέτες έχουν αξιολογήσει τα εμβόλια mRNA σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, αλλά λιγότερα δεδομένα είναι διαθέσιμα για εμβόλια που βασίζονται σε φορείς. Το πρόγραμμα εμβολιασμού θα πρέπει επίσης να εξαρτάται από το κλινικό ιστορικό του ατόμου. Η χρονική περίοδος μεταξύ των δόσεων του εμβολίου μπορεί να ποικίλλει και τα μεγαλύτερα διαστήματα μπορεί να προσφέρουν ορισμένα πλεονεκτήματα, αν και ο βέλτιστος χρόνος παραμένει ασαφής.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1]. U.S. Centers for Disease Control and Prevention, *Ten Great Public Health Achievements in the Twentieth Century, 1900–1999*, [www.cdc.gov/od/oc/media/tengpha.htm](http://www.cdc.gov/od/oc/media/tengpha.htm) (8 February 2005).
- [2]. H. Markel, “Taking Shots: The Modern Miracle of Vaccines,” *Medscape*, 23 June 2004, [www.medscape.com/viewarticle/481059](http://www.medscape.com/viewarticle/481059) (14 March 2005, free sign-in required).
- [3]. N. Barquet and P. Domingo, “Smallpox: The Triumph over the Most Terrible of the Ministers of Death,” *Annals of Internal Medicine* 127, no. 8, Part 1 (1997): 635–642.
- [4]. E. Jenner, *Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccine* (London: Sampson Low, 1798), 45.
- [5]. Quoted in Barquet and Domingo, “Smallpox,” 639.
- [6]. T. Fulford and D. Lee, “The Generation of Disease: Vaccination, Romanticism, and Revolution,” *Studies in Romanticism* 39, no. 1 (2000): 139–163.
- [7]. S.M. Lambert and H. Markel, “Making History: Thomas Francis Jr., M.D., and the 1954 Salk Poliomyelitis Vaccine Field Trial,” *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 154, no. 5 (2000): 512–517.
- [8]. Saunders, *Edward Jenner*; and Fulford and Lee, “The Generation of Disease.”
- [9]. R.H. Henderson, “Vaccination: Successes and Challenges,” in *Vaccination and World Health*, ed. F.T. Cutts and P.G. Smith (Chichester, U.K.: John Wiley and Sons, 1995), 3–16.
- [10]. D.A. Henderson, “Edward Jenner’s Vaccine,” *Public Health Reports* 112, no. 2 (1997): 116–121; and G. Williams, “WHO—The Days of the Mass Campaigns,” *World Health Forum* 9, no. 1 (1988): 7–23.
- [11]. World Health Organization, “Global Polio Eradication Initiative,” 2004, [www.polioeradication.org](http://www.polioeradication.org) (8 February 2005).
- [12]. Lambert and Markel, “Making History.”
- [13]. L. Galambos with J.E. Sewell, *Networks of Innovation: Vaccine Development at Merck, Sharp, and Dome, and Milford, 1895–1995* (New York: Cambridge University Press, 1995).
- [14]. National Vaccine Advisory Committee, “Strengthening the Supply of Routinely Recommended Vaccines in the United States: Recommendations from the National



- Vaccine Advisory Committee,” *Journal of the American Medical Association* 290, no.23 (2003): 3122–3128.
- [15]. D. Grady, “Before Shortage of Flu Vaccine, Many Warnings,” *New York Times*, 17 October 2004. 25. R. Giffin, K. Stratton, and R. Chalk, “Childhood Vaccine Finance and Safety Issues,” *Health Affairs* 23, no. 5 (2004): 98–111.
- [16]. Baxby, *Smallpox Vaccine*.
- [17]. J.S. Smith, *Patenting the Sun: Polio and the Salk Vaccine* (New York: Anchor Books, 1991); J.P. Baker, “Immunization and the American Way: Four Childhood Vaccines,” *American Journal of Public Health* 90, no. 2 (2000): 199–207; and R.D. Johnston, “Contemporary Anti-Vaccination Movements in Historical Perspective,” in *The Politics of Healing: Histories of Alternative Medicine in Twentieth-Century North America*, ed. R.D. Johnston (New York: Routledge, 2004), 259–286.
- [18]. M.L. Meldrum, “The Historical Feud over Polio Vaccine: How Could a Killed Vaccine Contain a Natural Disease? » *Western Journal of Medicine* 171, no. 4 (1999): 271–273; and A. Chase, *Magic Shots: Human and Scientific Account of the Long and Continuing Struggle to Eradicate Infectious Diseases by Vaccination* (New York: William Morrow and Company, 1982).
- [19]. Meissner et al., “Measles Vaccines.”
- [20]. L. Bryder, “‘We Shall Not Find Salvation in Inoculation’: BCG Vaccination in Scandinavia, Britain, and the USA, 1921–1960,” *Social Science and Medicine* 49, no. 9 (1999): 1157–1167.
- [21]. Kaufman, “The American Anti-Vaccinationists.”
- [22]. 36. Baker, “Immunization and the American Way”; and N. Davidovitch, “Negotiating Dissent: Homeopathy and Anti-Vaccinationism at the Turn of the Twentieth Century,” in *The Politics of Healing*, 11–28.
- [23]. Ibid.
- [24]. Johnston, “Contemporary Anti-Vaccination Movements.”
- [25]. D.G. McNeil Jr., “Malaria Vaccine Proves Effective,” *New York Times*, 15 October 2004.
- [26]. Bill and Melinda Gates Foundation, “Global Health,” [www.gatesfoundation.org/GlobalHealth](http://www.gatesfoundation.org/GlobalHealth) (25 October 2004).
- [27]. M. Specter, “The Vaccine: Has the Race to Save Africa from AIDS Put Western Science at Odds with Western Ethics?” *New Yorker*, 3 February 2003, 54–65; and M. Angell,

- “The Ethics of Clinical Research in the Third World,” *New England Journal of Medicine* 337, no. 12 (1997): 847–849.
- [28]. See HIV Vaccine Trials Network, [www.hvtn.org](http://www.hvtn.org); and International AIDS Vaccine Initiative, [www.iavi.org](http://www.iavi.org).
- [29]. Alexandra Minna Stern and Howard Markel The History Of Vaccines And Immunization: Familiar Patterns, New Challenges *Health Affairs*, 24, no.3 (2005):611-621
- [30]. Chan TM. (2020). Hepatitis B virus and dialysis patients. In J A Melin (Ed.), *UpToDate*. [Http://www.uptodate.com/contents/hepatitis-B-virus-and-dialysispatients](http://www.uptodate.com/contents/hepatitis-B-virus-and-dialysispatients).(Accessed on 2nd May, 2020).
- [31]. Chan TM, Fang GX, Tang CS, et al. Preemptive lamivudine therapy based on HBV DNA level in HBsAg-positive kidney allograft recipients. *Hepatology* 2002;36:1246-52.
- [32]. Chan TM. Hepatitis B and Renal Disease. *Curr Hepat Rep* 2010;9:99-105.
- [33]. Seto W-K, Lo Y-R, Pawlotsky J-M, et al. Chronic hepatitis B virus infection. *The Lancet* 2018;392:2313-24.
- [34]. Krueger KM, Ison MG, Ghossein C. Practical Guide to Vaccination in All Stages of CKD, Including Patients Treated by Dialysis or Kidney Transplantation. *Am J Kidney Dis* 2019.
- [35]. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;1:1-150.
- [36]. Kim DK, Hunter P. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended adult immunization schedule, United States, 2019. *Ann Intern Med.* 2019;170(3):182-192.
- [37]. Janus N, Vacher L-V, Karie S, et al. Vaccination and chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2007;23(3):800-7.
- [38]. Fabrizi F, Lunghi G, Martin P. Hepatitis B virus infection in haemodialysis: recent discoveries. *J Nephrol* 2002;15:463-8.
- [39]. 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;42:1184-92.
- [40]. 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).

- [41]. 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;9:367-75.
- [42]. Eleftheriadis T, Pissas G, Antoniadis G, et al. Factors affecting effectiveness of vaccination against hepatitis B virus in haemodialysis patients. *World J Gastroenterol* 2014;20:12018-25.
- [43]. Choy BY, Peiris JS, Chan TM, et al. Immunogenicity of intradermal hepatitis B vaccination in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2002;2:965-9.
- [44]. 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):5306-13.
- [45]. 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. *American Journal of Kidney Diseases*. 2019.
- [46]. 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;41:139-47.
- [47]. Mastalerz-Migas A, Gwiazda E, Brydak LB. Effectiveness of influenza vaccine in patients on haemodialysis--a review. *Med Sci Monit* 2013;19:1013-8.
- [48]. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Influenza vaccination in patients with endstage renal disease: systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness, and safety. *BMC Med* 2014;12:244.
- [49]. Natori Y, Shiotsuka M, Slomovic J, et al. A Double-Blind, Randomized Trial of High-Dose vs Standard-Dose Influenza Vaccine in Adult Solid-Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2018;66:1698-704.
- [50]. 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- 7.
- [51]. Chang LJ, Meng Y, Janoszyk H, et al. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults  $\geq 65$  years of age: A phase 3 randomized clinical trial. *Vaccine* 2019;37:5825-34.
- [52]. 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;36:6087-94.

- [53]. 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;12:2909-15.
- [54]. 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;59:1246-55.
- [55]. Hung IF, Zhang AJ, To KK, et al. Topical imiquimod before intradermal trivalent influenza vaccine for protection against heterologous non-vaccine and antigenically drifted viruses: a single-centre, double-blind, randomised, controlled phase 2b/3 trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2016;16:209-18.
- [56]. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged  $\geq 65$  years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:822-5.
- [57]. 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;65:787-95.
- [58]. Mahmoodi M, Aghamohammadi A, Rezaei N, et al. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccination in patients with chronic kidney disease. *Eur Cytokine Netw.* 2009;20(2):69-74.
- [59]. 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-naive and pre-immunized patients under treatment with chronic haemodialysis: a longitudinal quasi-experimental phase IV study. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:65-71.
- [60]. 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.
- [61]. 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;33:1809-15.
- [62]. 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.

- [63]. 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;352:2271-84.
- [64]. Freedman MS, Hunter P, Ault K, et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:133-5.
- [65]. 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;62:462-7.
- [66]. Godeaux O, Kovac M, Shu D, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in adults  $\geq$  50 years of age with a prior history of herpes zoster: A phase III, non-randomized, open-label clinical trial. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13:1051-8.
- [67]. Lecrenier N, Beukelaers P, Colindres R, et al. Development of adjuvanted recombinant zoster vaccine and its implications for shingles prevention. *Expert Rev Vaccines* 2018;17:619-34.
- [68]. Hassan K, Shternberg L, Alhaj M, Giron R, Reshef R, Barak M, et al. The effect of erythropoietin therapy and hemoglobin levels on the immune response to Engerix-B vaccination in chronic kidney disease. *Renal failure*. 2003;25(3):471-8.
- [69]. Descamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT, Zingraff J, Jungers P, Chatenoud L. Immune system dysregulation in uremia. *Seminars in nephrology*. 1994;14(3):253-60.
- [70]. Khedmat H, Aghaei A, Ghamar-Chehreh ME, Agah S. Sex bias in response to hepatitis B vaccination in end-stage renal disease patients: Meta-analysis. *World journal of nephrology*. 2016;5(1):115-24.
- [71]. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Meta-analysis: the effect of age on immunological response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20(10):1053-62.
- [72]. Khan AN, Bernardini J, Rault RM, Piraino B. Low seroconversion with hepatitis B vaccination in peritoneal dialysis patients. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 1996;16(4):370-3.
- [73]. Fabrizi F, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Meta-analysis: the dialysis mode and immunological response to hepatitis B virus vaccine in dialysis population. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;23(8):1105-12.
- [74]. Fabrizi F, Martin P. Hepatitis B vaccine and dialysis: current issues. *The International journal of artificial organs*. 2001;24(10):683-94.

- [75]. Zazzeroni L, Pasquinelli G, Nanni E, Cremonini V, Rubbi I. Comparison of Quality of Life in Patients Undergoing Hemodialysis and Peritoneal Dialysis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney & blood pressure research*. 2017;42(4):717-27.
- [76]. Wong B, Ravani P, Oliver MJ, Holroyd-Leduc J, Venturato L, Garg AX, et al. Comparison of Patient Survival Between Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Among Patients Eligible for Both Modalities. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2017.
- [77]. Stevens CE, Szmunes W, Goodman AI, Weseley SA, Fotino M. Hepatitis B vaccine: immune responses in haemodialysis patients. *Lancet (London, England)*. 1980;2(8206):1211-3.
- [78]. Asan A, Demirhan H, Sorkun HC, Ozkan S, Aydin M, Akin D, et al. Factors affecting responsiveness to hepatitis B immunization in dialysis patients. *International urology and nephrology*. 2017;49(10):1845-50.
- [79]. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Meta-analysis: the impact of diabetes mellitus on the immunological response to hepatitis B virus vaccine in dialysis patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(7):815-21.
- [80]. Ahuja TS, Kumar S, Mansoury H, Rodriguez H, Kuo YF. Hepatitis B vaccination in human immunodeficiency virus-infected adults receiving hemodialysis. *Kidney international*. 2005;67(3):1136-41.
- [81]. Navarro JF, Teruel JL, Mateos ML, Marcen R, Ortuno J. Antibody level after hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: influence of hepatitis C virus infection. *American journal of nephrology*. 1996;16(2):95-7.
- [82]. Steketee RW, Ziarnik ME, Davis JP. Seroreponse to hepatitis B vaccine in patients and staff of renal dialysis centers, Wisconsin. *American journal of epidemiology*. 1988;127(4):772-82.
- [83]. Fernandez E, Betriu MA, Gomez R, Montoliu J. Response to the hepatitis B virus vaccine in haemodialysis patients: influence of malnutrition and its importance as a risk factor for morbidity and mortality. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1996;11(8):1559-63.
- [84]. Sennesael JJ, Van der Niepen P, Verbeelen DL. Treatment with recombinant human erythropoietin increases antibody titers after hepatitis B vaccination in dialysis patients. *Kidney international*. 1991;40(1):121-8.

- [85]. Jacobson IM, Jaffers G, Dienstag JL, Tolckoff-Rubin NE, Cosimi AB, Delmonico F, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in renal transplant recipients. *Transplantation*. 1985;39(4):393-5.
- [86]. Afsar B, Elsurer R, Eyileten T, Yilmaz MI, Caglar K. Antibody response following hepatitis B vaccination in dialysis patients: does depression and life quality matter? *Vaccine*. 2009;27(42):5865-9.
- [87]. Yang S, Tian G, Cui Y, Ding C, Deng M, Yu C, et al. Factors influencing immunologic response to hepatitis B vaccine in adults. *Scientific reports*. 2016;6:27251. 20
- [88]. Chin AI. Hepatitis B virus vaccine response in hemodialysis: baseline patient characteristics. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2003;7(4):296-303.
- [89]. Weinberger B, Herndler-Brandstetter D, Schwanninger A, Weiskopf D, Grubeck-Loebenstien B. Biology of immune responses to vaccines in elderly persons. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;46(7):1078-84.
- [90]. Dervisoglu E, Simsek M, Yilmaz A. Antibody response following hepatitis B vaccination in peritoneal dialysis patients: does normalized urea clearance matter? *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2011;66(9):1559-62.
- [91]. Svac J, Skladany L, Sekerkova Z, Javorsky P, Leskova L, Mizla P, et al. Peritoneal dialysis is the better therapy choice for successful anti-hepatitis B vaccination. *Advances in peritoneal dialysis Conference on Peritoneal Dialysis*. 2005;21:151-3. 24
- [92]. Fan W, Chen XF, Shen C, Guo ZR, Dong C. Hepatitis B vaccine response in obesity: A meta-analysis. *Vaccine*. 2016;34(40):4835-41.
- [93]. Ghamar-Chehreh ME, Agah S, Khedmat H, Aghaei A, Alavian SM. Serum albumin level as an indicator of response to Hepatitis B vaccination in dialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *Caspian journal of internal medicine*. 2017;8(4):250-7.
- [94]. Liu YL, Kao MT, Huang CC. A comparison of responsiveness to hepatitis B vaccination in patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Vaccine*. 2005;23(30):3957-60.
- [95]. Duvenci Birben O, Akcay S, Sezer S, Sirvan S, Haberal M. Effect of Smoking on Peripheral Blood Lymphocyte Subsets of Patients With Chronic Renal Failure. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2016;14(Suppl 3):91-4.

- [96]. 26. Kara IH, Yilmaz ME, Suner A, Kadiroglu AK, Isikoglu B. The evaluation of immune responses that occur after HBV infection and HBV vaccination in hemodialysis patients. *Vaccine*. 2004;22(29-30):3963-7.
- [97]. João Saraiva<sup>1</sup>, BSc, Catarina Meng<sup>1, 2</sup>, MD, Ana Oliveira<sup>1, 2</sup>, MD Hepatitis B Vaccination in Peritoneal Dialysis Patients: Seroconversion evaluation. Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal, Department of Nephrology, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal
- [98]. Goffin, E. et al. COVID-19 related mortality in kidney transplant and hemodialysis patients: a comparative, prospective registry based study. *Nephrol. Dial. Transplan.* <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab200> (2021).
- [99]. Khoury, D. S. et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med.* **27**, 1205–1211 (2021).
- [100]. Chan, L., Fuca, N., Zeldis, E., Campbell, K. N. & Shaikh, A. Antibody response to mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in hemodialysis patients with and without prior COVID-19. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 1258–1260 (2021).
- [101]. Carr, E. J. et al. Neutralising antibodies after COVID-19 vaccination in UK haemodialysis patients. *Lancet* **398**, 1038–1041 (2021).
- [102]. Pegu, A. et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science* **373**, 1372–1377 (2021).
- [103]. Clarke, C. L. et al. Longevity of SARS-CoV-2 immune responses in hemodialysis patients and protection against reinfection. *Kidney Int.* **99**, 1470–1477 (2021).
- [104]. Dulovic, A. et al. Diminishing immune responses against variants of concern in dialysis patients four months after SARS-CoV-2 mRNA vaccination. Preprint at *medRxiv* <https://doi.org/10.1101/2021.08.16.21262115> (2021).
- [105]. Dekervel, M. et al. Humoral response to a third injection of BNT162b2 vaccine in patients on maintenance hemodialysis. *Clin. Kidney J.* <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab152> (2021).
- [106]. Flaxman, A. et al. Reactogenicity and immunogenicity after a late second dose or a third dose of ChAdOx1 nCoV-19 in the UK: a substudy of two randomised controlled trials (COV001 and COV002). *Lancet* **398**, 981–990 (2021).
- [107]. Bergwerk, M. et al. Covid-19 breakthrough infections in vaccinated health care workers. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109072> (2021).



- [108]. De Meester J, De Bacquer D, Naesens M, et al. Incidence, characteristics, and outcome of COVID-19 in adults on kidney replacement therapy: a regionwide registry study. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32:385–396.
- [109]. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection. *Kidney Int*. 2020;98:20–26.
- [110]. Ng JH, Hirsch JS, Wanchoo R, et al. Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;98:1530–1539.
- [111]. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int*. 2020;98:1540–1548.
- [112]. Savino M, Casula A, Santhakumaran S, et al. Sociodemographic features and mortality of individuals on haemodialysis treatment who test positive for SARSCoV-2: a UK Renal Registry data analysis. *PLoS One*. 2020;15:e0241263.
- [113]. Benjamin Wilde, Johannes Korth , Michael Jahn and Andreas Kribben COVID-19 vaccination in patients receiving dialysis. December 2021 | volume 17, nature reviews | Nephrology