

# Η αξία της πρόληψης του έρπητα ζωστήρα σε ασθενείς με ΧΝΝ

Μυρτώ Α. Γιαννοπούλου MD, PhD  
Νεφρολόγος, Διευθύντρια

Νεφρολογικό Τμήμα, «Αντώνιος Μπίλλης»,  
Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός - Οφθαλμιατρείο Αθηνών - Πολυκλινική

## Δήλωση συμφερόντων

Για την παρούσα ομιλία έχω λάβει τιμητική αμοιβή από την εταιρεία GSK.

Στο παρελθόν έχω λάβει τιμητικές αμοιβές από τις εταιρείες Amgen, Astellas, Astra Zeneca, Genesis

# Έρπης Ζωστήρας (HZ)



VZV=ιός ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα

Kilgore PE, et al. J Med Virol. 2003;70(suppl 1):S111-S8

**>90% ≥50 ετών** έχουν μολυνθεί από VZV  
και διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης έρπητα ζωστήρα

# Έρπητας ζωστήρας – Επιδημιολογία



**1** στα **3** άτομα θα εμφανίσει ΗΖ κατά τη διάρκεια της ζωής του λόγω επανενεργοποίησης του VZV<sup>1</sup>

## Επίπτωση

**~6-8** ανά 1.000 ανθρωποέτη στην ηλικία των 60 ετών<sup>2</sup>



## Νέα περιστατικά ανά έτος

**1 εκατομμύριο** στις ΗΠΑ,

**1.7 εκατομμύρια** στην Ευρώπη

**1.5 εκατομμύρια** στην Κίνα<sup>1,3,4</sup>

# Ο έρπης ζωστήρας είναι μία επώδυνη νόσος που μπορεί να έχει σοβαρές και μακροχρόνιες επιπλοκές<sup>1,2</sup>



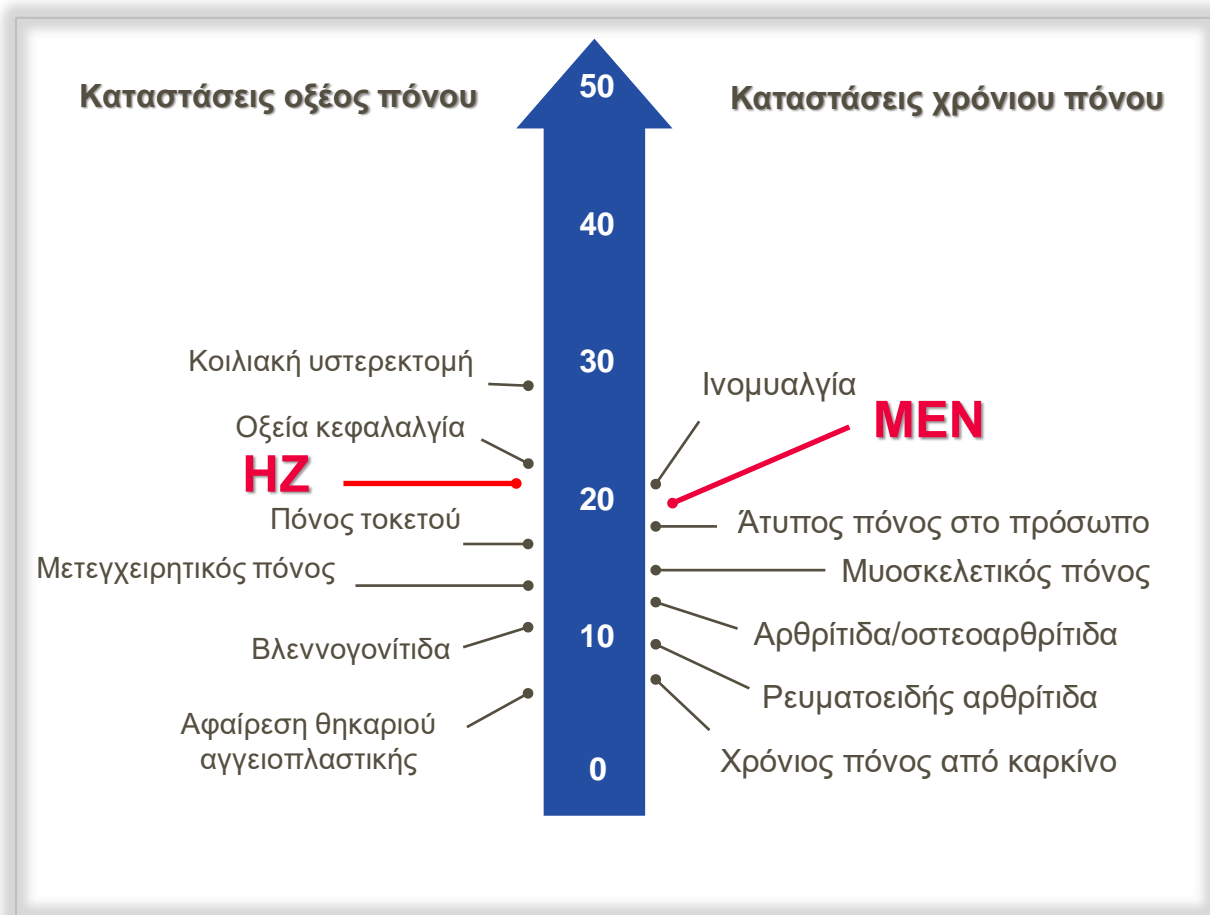
## Οξεία εκδήλωση ΗΖ

- Ετερόπλευρο, φυσαλιδώδες εξάνθημα<sup>1</sup>
- Έντονο άλγος <sup>1</sup>

Στο 65% των ατόμων στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου της μελέτης ZOE-50, αναφέρθηκε ότι ο πόνος ήταν «έντονος ή ο χειρότερος πόνος που μπορεί να φανταστεί κανείς»<sup>3</sup>

# Ο έρπης ζωστήρας προκαλεί καυστικό και διαξιφιστικό άλγος<sup>1</sup>

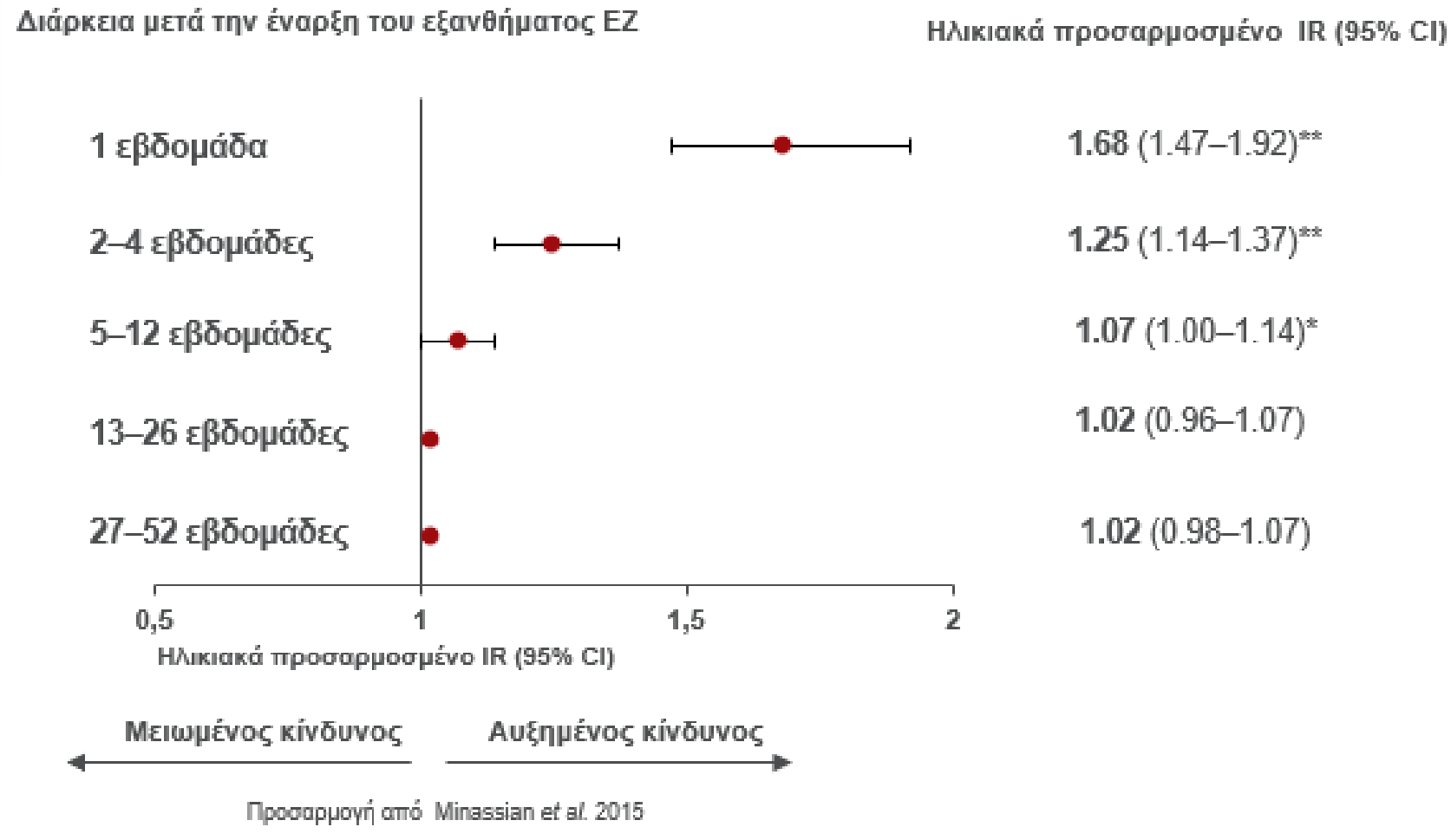
## Ερωτηματολόγιο Πόνου McGill<sup>2</sup>



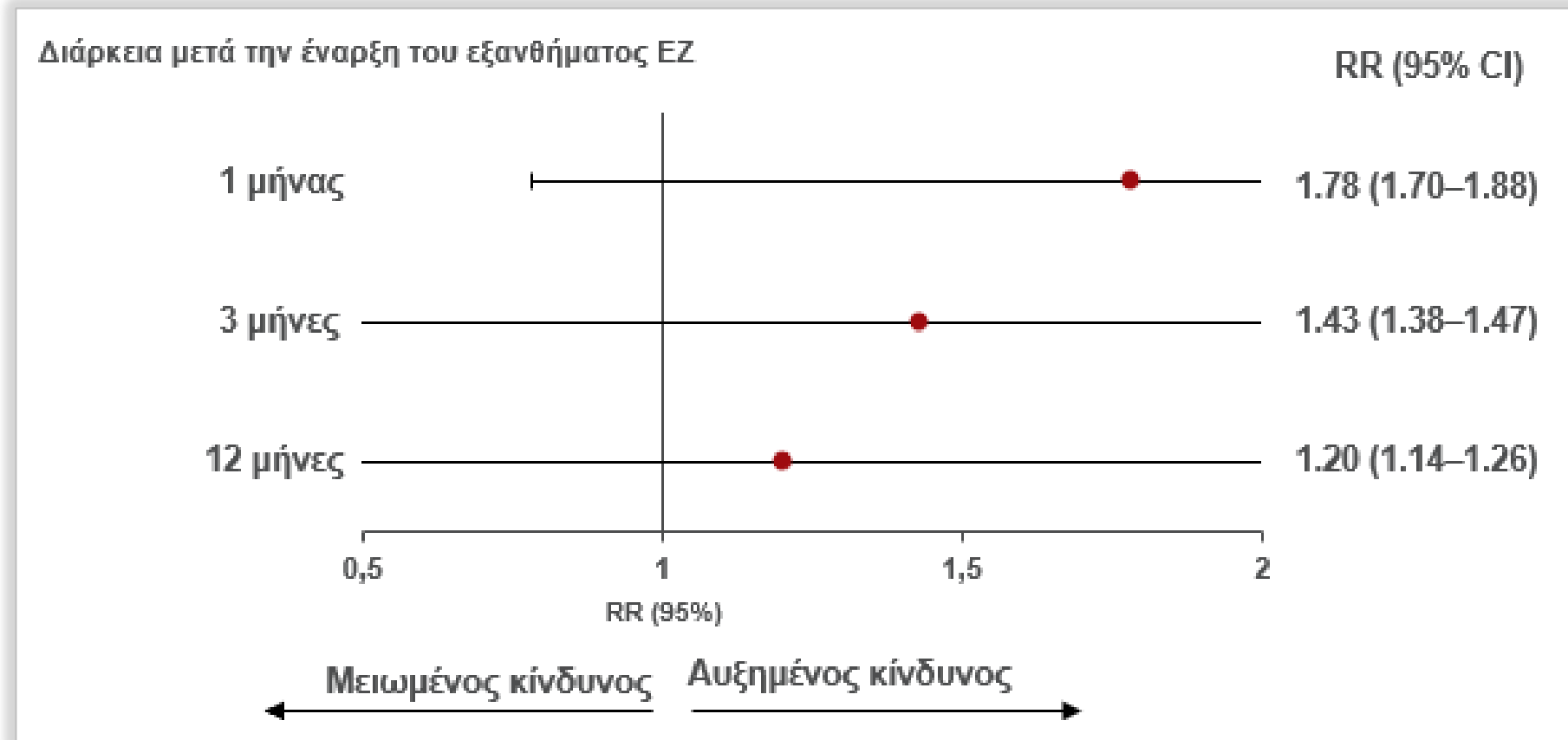
**Η MEN μπορεί να διαρκέσει >1έτος στους ηλικιωμένους**

1. Johnson RW, et al. BMC Med. 2010 Jun;8:37. 2. Katz J, et al. Surg Clin North Am. 1999;79(2):231-252. 3. Curran D, et al. BMC Infect Dis. 2018 Aug 4. Devor M;Chapter 13;Springer;2017;1-31 .

# Ο έρπης ζωστήρας σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για **έμφραγμα του μυοκαρδίου**, παροδικά μετά τη νόσηση

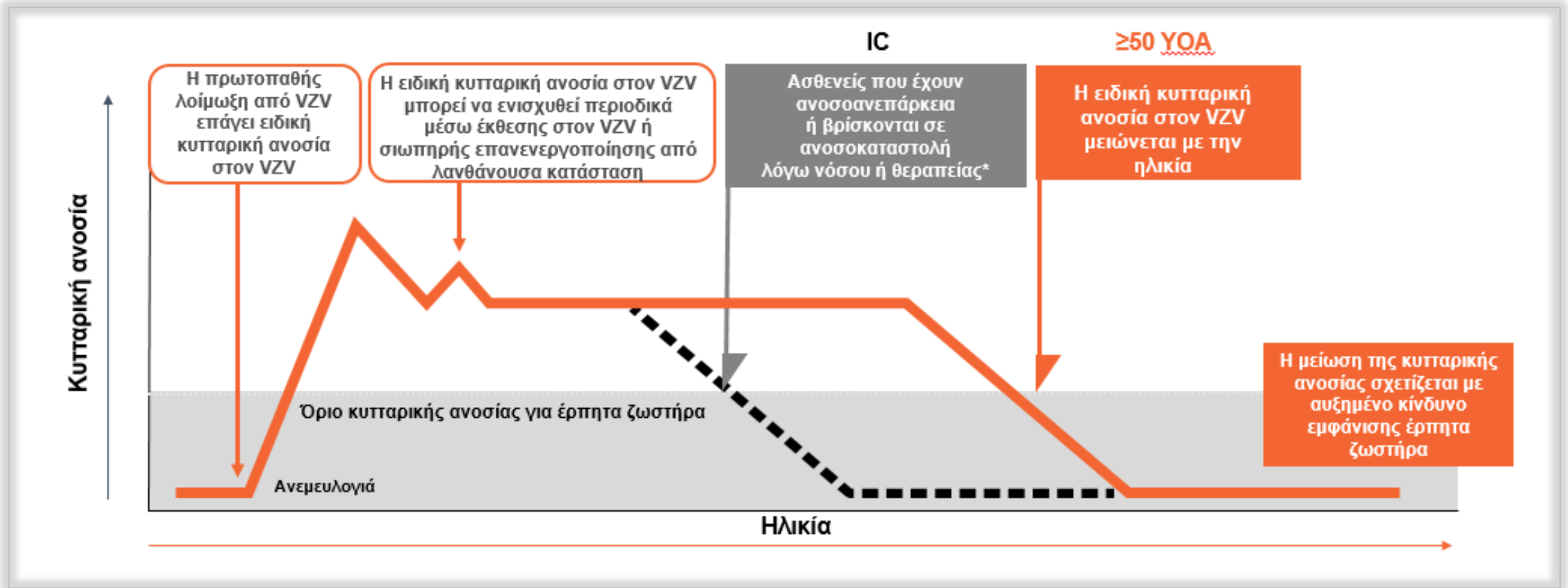


# Ο έρπης ζωστήρας σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια



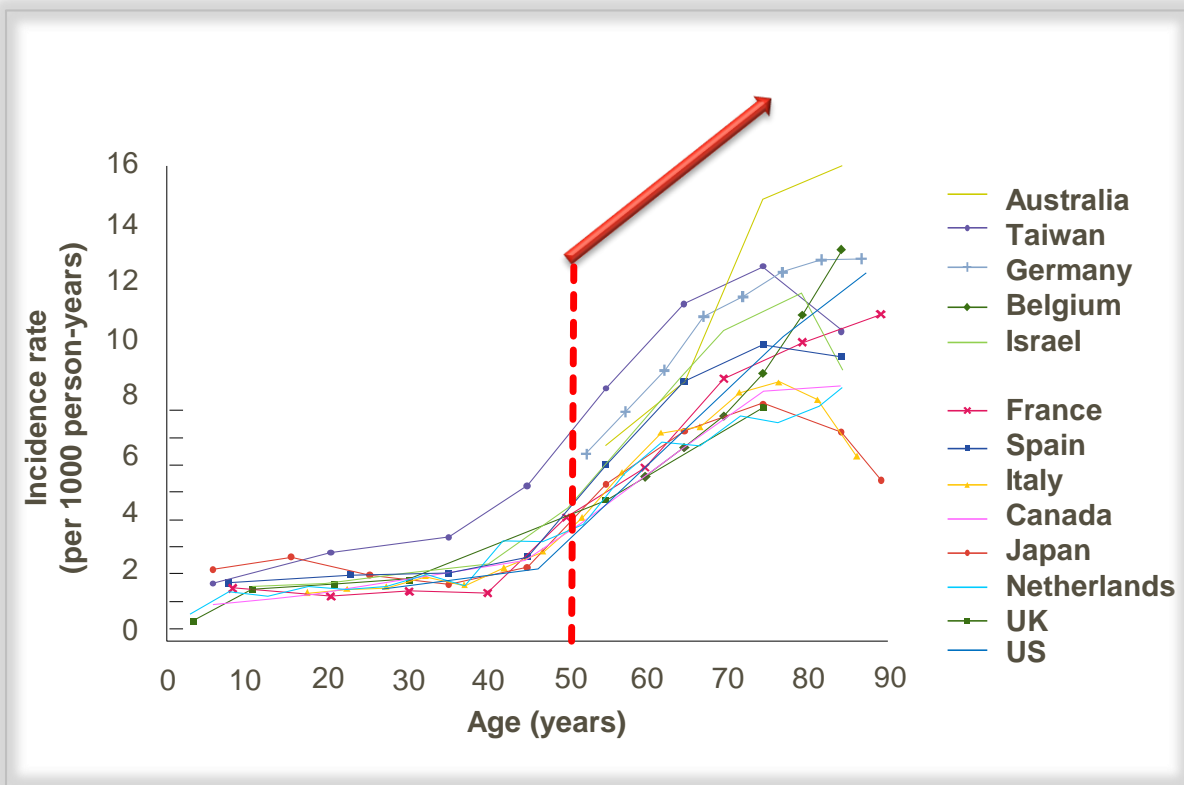
Marra F et al. BMC Infect Dis 2017;17:198;

# Η σχετιζόμενη με την ηλικία μείωση της ανοσίας και η ανοσοκαταστολή αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης έρπητα ζωστήρα<sup>1-3\*</sup>



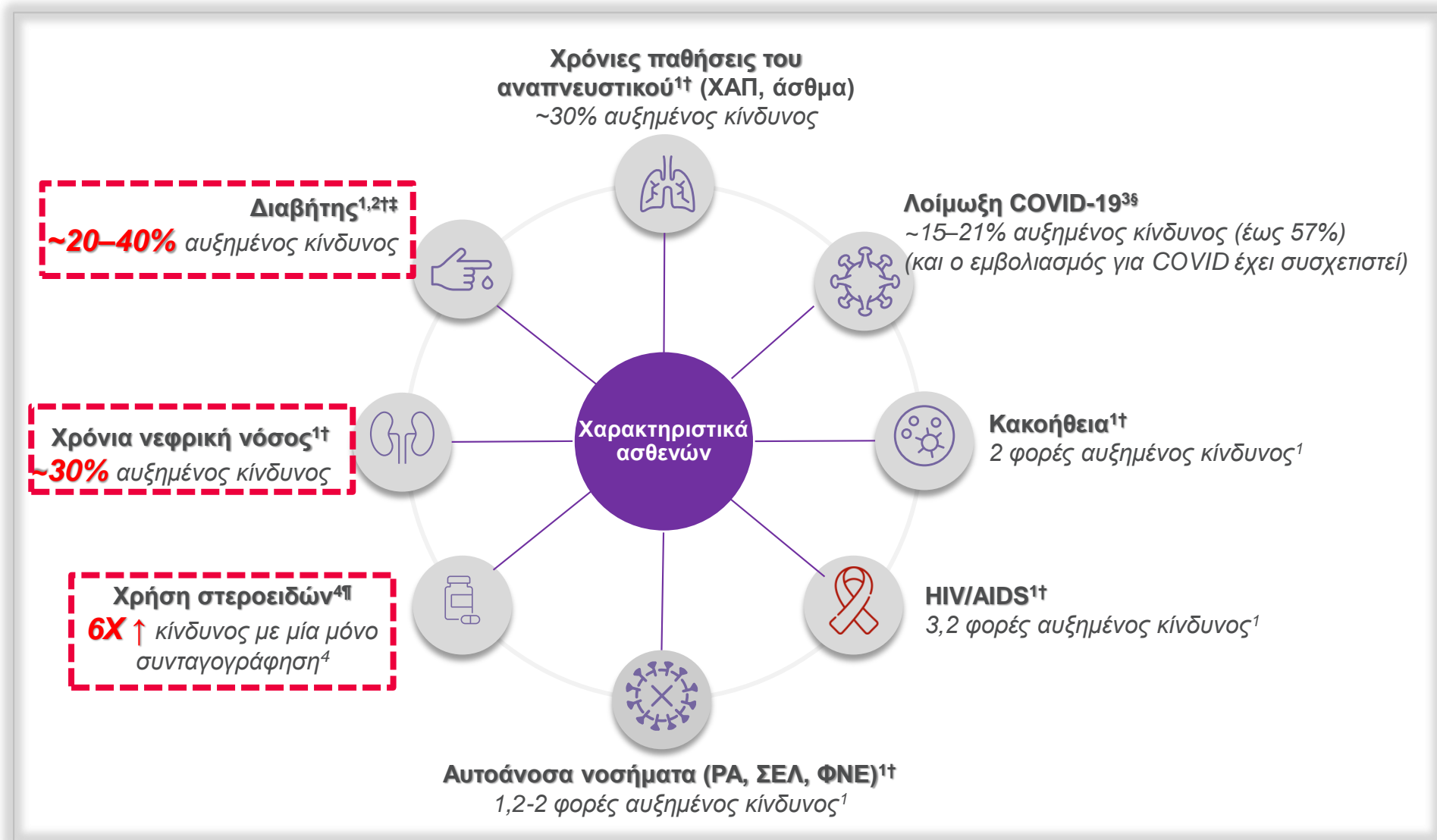
MMWR Recomm Rep. 2008 Jun 6;57(RR-5):1-30. N Engl J Med. 2007 Mar 29;356(13):1338-43. Clin Infect Dis. 2007 Jan 1;44 Suppl 1:S1-26. J Infect Dis. 2016 Jun 15;213(12):1872-5. Vaccine. 2006 Feb 20;24(8):1159-69

# Η συχνότητα του Έρπητα Ζωστήρα αυξάνεται με την ηλικία, με μία απότομη αύξηση μετά την ηλικία των 50 ετών <sup>1,2</sup>



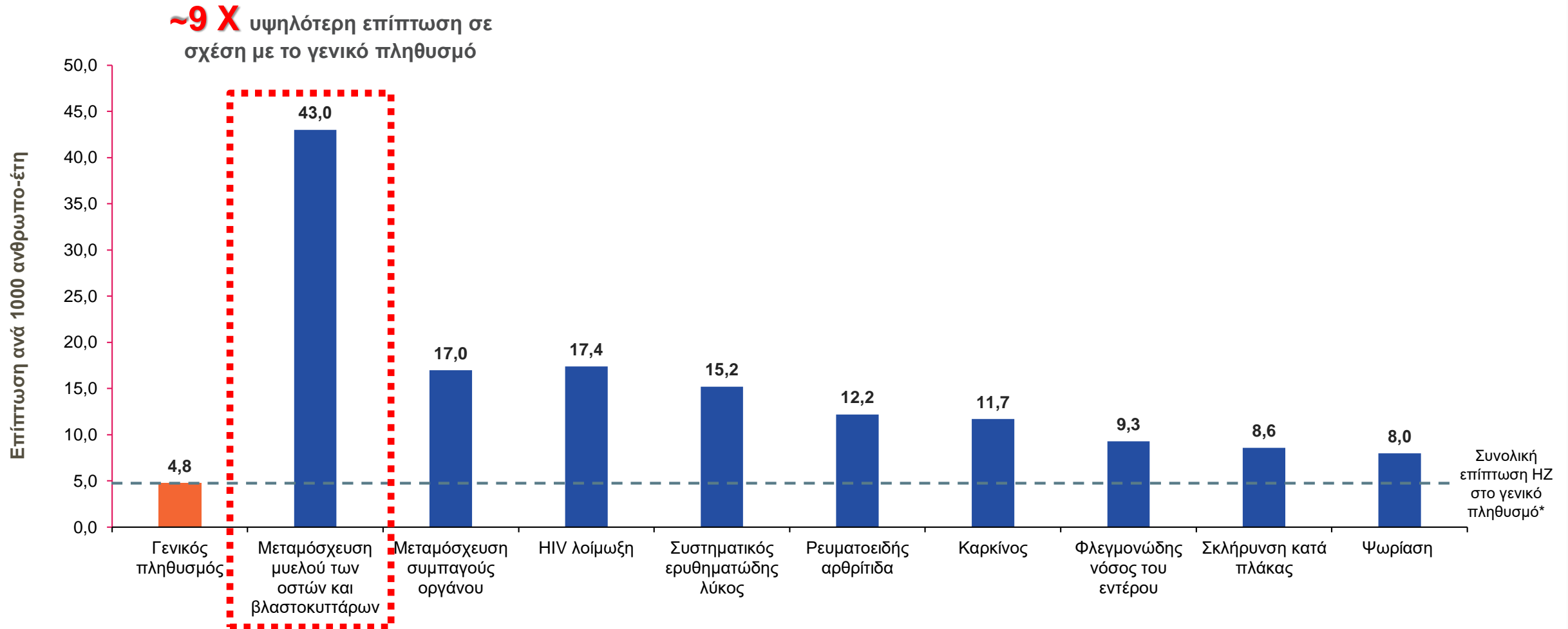
Kawai K, et al. *BMJ Open* 2014;4:e004833.

# Παράγοντες που μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο για έρπητα ζωστήρα<sup>1-4\*</sup>

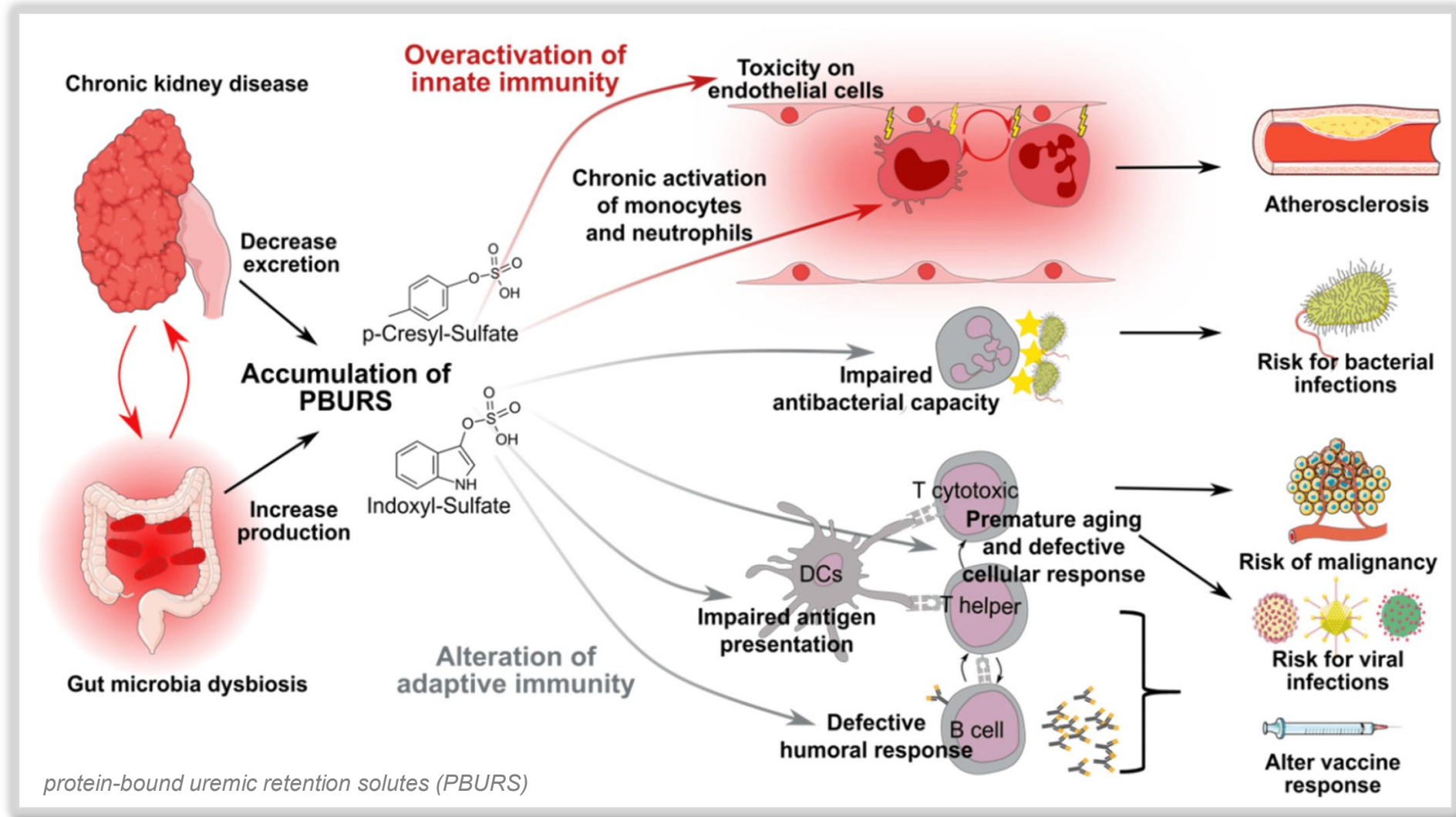


1. Marra F et al. Open Forum Infect Dis 2020;7:1-8. 2. Huang CT et al. J Clin Endocrinol Metab 2021; 10.1210/clinem/dgab675 3. Bhavsar A et al. Open Forum Infectious Diseases 2022;9. 4. Qian J et al. Mayo Clin Proc 2021;96:2843-53

# Η επίπτωση του ΕΖ είναι υψηλότερη στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό



# Ανοσολογικές δυσλειτουργίες που σχετίζονται με χρόνια νεφρική νόσο



## Αλλαγές που σχετίζονται με την ουραιμία στο ανοσοποιητικό σύστημα

Cell Type	Normal Function	Cell Numbers	Altered Functions	Clinical Relevance
Effector T cells	CD4 cells support antigen presentation. CD8 cells are cytotoxic against virus-infected and tumor cells	Severely decreased (naive T cells) Increased (memory T cells)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Decreased function</li> <li>• Increased differentiation status</li> <li>• Shortened telomere length</li> <li>• Expanded CD4+CD28- population</li> <li>• Decreased IL-2 production</li> <li>• Reduced suppressor function</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Impaired vaccine response</li> <li>• High risk for severe infections</li> <li>• Increased risk for CV disease</li> <li>• Increased proinflammatory milieu</li> </ul>
Regulatory T cells	Suppress T-cell-mediated immune responses	Decreased	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unknown</li> </ul>	Unknown
Gamma-delta T cells	Recognition of bacteria and tumor cells	Unknown	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unknown</li> </ul>	Unknown
B cells	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antigen presentation</li> <li>• Production of Ag-specific antibodies</li> </ul>	Decreased (naive and memory)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• B-cell-activating factor and B-cell lymphoma 2 downregulation</li> <li>• Increased apoptosis</li> </ul>	Decreased serological responses

# A Comparison of Herpes Zoster Incidence across the Spectrum of Chronic Kidney Disease, Dialysis and Transplantation

	Case	PY	Incidence <sup>1</sup>	HR and 95% CI	
				unadjusted	adjusted
Comparison group	5,551	457,371	1.21	1 (reference)	1 (reference)
CKD (II-IV)	1,072	75,971	1.41	1.17 (1.09–1.25)**	1.21 (1.13–1.29)*
ESRD					
HD	233	13,682	1.7	1.42 (1.25–1.62)**	1.35 (1.18–1.55)**
PD	46	1,205	3.82	3.22 (2.41–4.30)**	3.61 (2.69–4.83)**
RT	29	783	3.70	3.09 (2.14–4.45)**	8.46 (5.85–12.2)**

PY, person-years; <sup>1</sup>Per 100 person-years, \* p<0,001; \*\*p<0,0001

# Συμπτώματα και επιπλοκές έρπητα ζωστήρα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς:

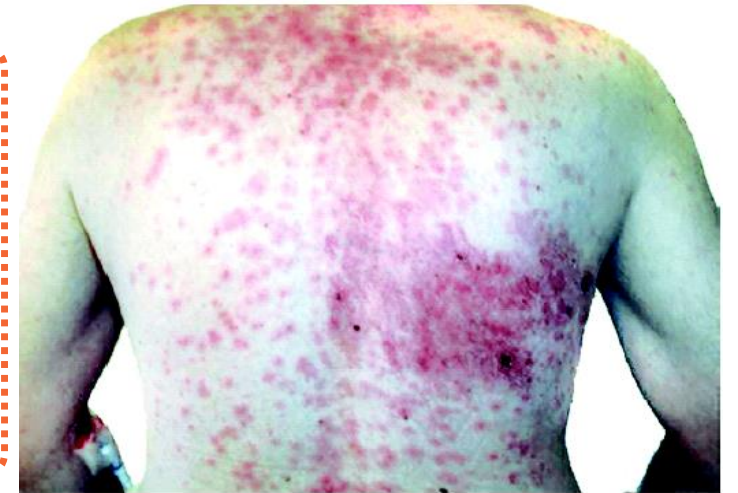
Πιο σοβαρές και πιο μακροχρόνιες σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς σε σύγκριση με τους ανοσοεπαρκείς<sup>1</sup>

## Δερματικές βλάβες:

- Παρατεταμένη **διάρκεια**
- Μεγαλύτερες σε **μέγεθος** και περισσότερες
- Ενδέχεται να εμφανιστούν με αιμορραγικό υπόβαθρο

## Κατανομή:

- Ενδέχεται να εμφανιστεί σε **περισσότερα δερμοτόμια**
- Άτυπη κατανομή (πχ **διάχυτη νόσος που ομοιάζει με ανεμευλογιά**)



Source: Dworking RH et al., *Clinical Infectious Diseases*, 44 (Suppl1) 2007:S1–S26.<sup>5</sup>

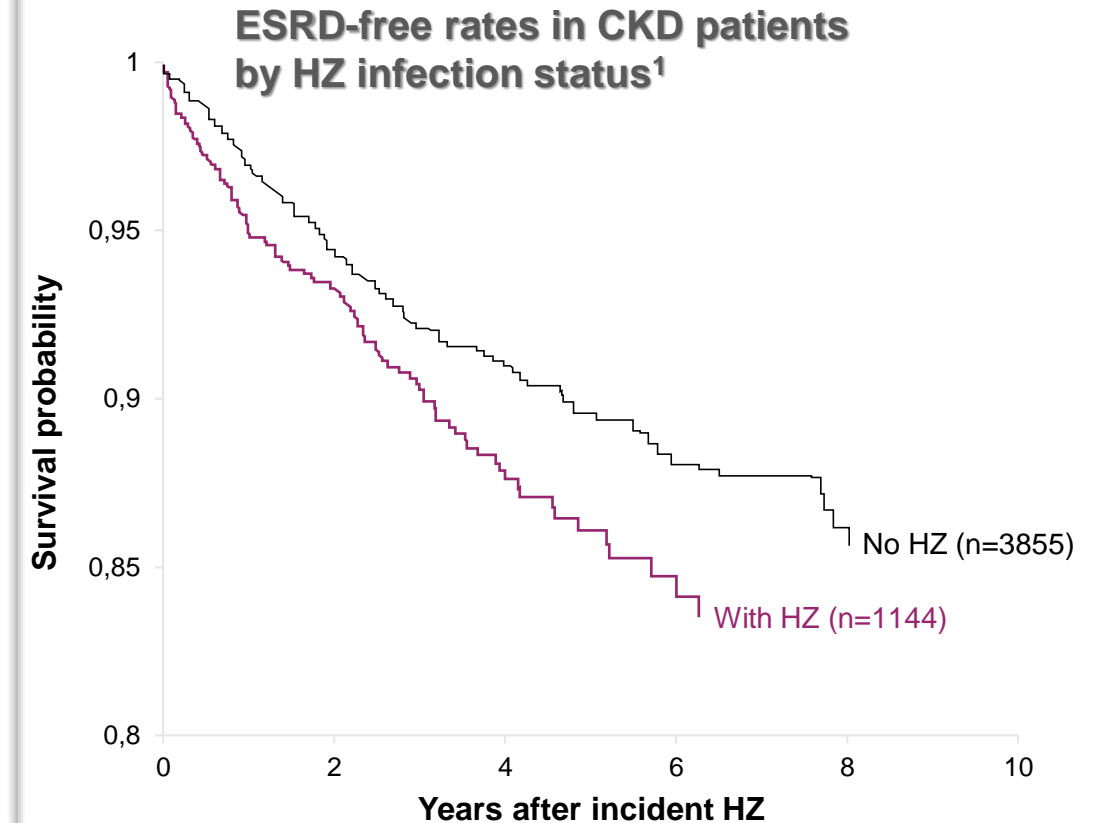
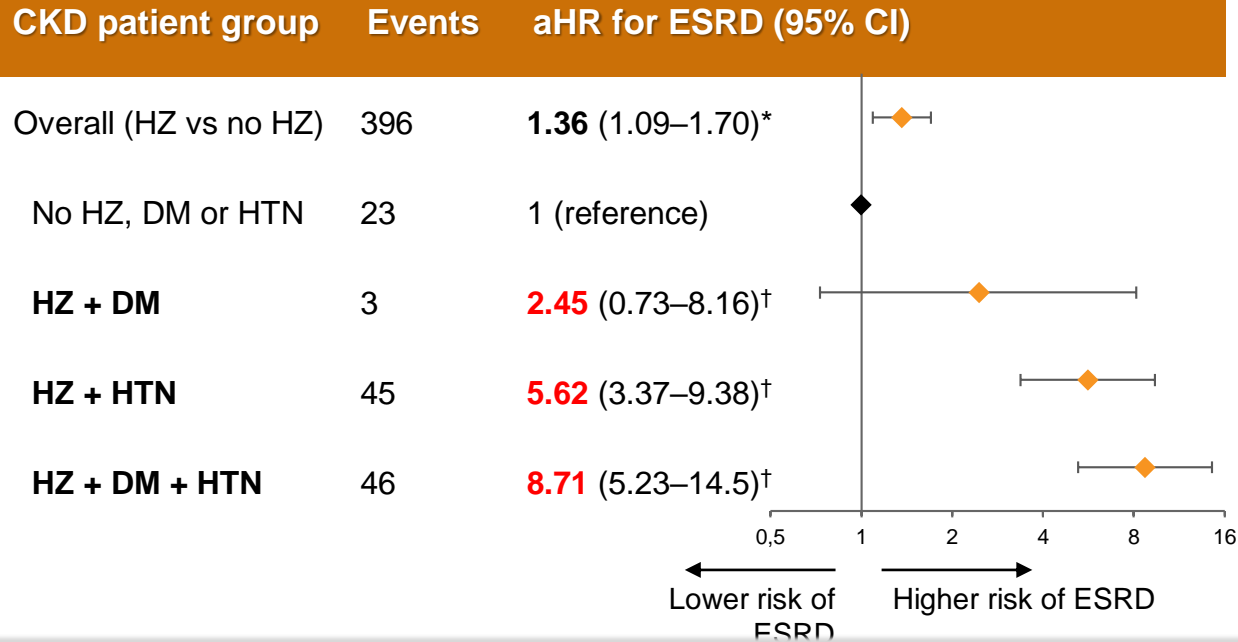
## Επιπλοκές:

- Υψηλότερος κίνδυνος για: **ιαιμία, πνευμονίτιδα, ηπατίτιδα, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα** <sup>1,2</sup>
- Η **μεθερπητική νευραλγία** → **συχνότητα είναι υψηλότερη** στους ασθενείς με μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων <sup>1-3</sup>
- Οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς έχουν μεγαλύτερη **πιθανότητα επαναλαμβανόμενων επεισοδίων** έρπητα ζωστήρα HZ<sup>4</sup>

1. Kennedy PGE and Gershon AA. *Viruses*. 2018;10:609;1-11. 2. Whitley R.J. In: Actor P, et al. eds. *Infections in the immunocompromised host. Advances in experimental medicine and biology*. vol 202. Boston: Springer, 1986:95–118 3. Berman JN, Wang M, Berry W, Neuberg DS, Guinan EC. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(1):73-80. 4. Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ, Sauver JL, Saddier P. *Mayo Clin Proc* 2011;86(2):88–93. 5. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, et al. *Clinical Infectious Diseases*, 44 (Suppl1) 2007:S1–S26.

# Ο ΕΖ επιταχύνει την εξέλιξη της ΧΝΝ και αυξάνει τον κίνδυνο για ΤΣΧΝΝ<sup>1,2</sup>

## Risk of ESRD in people with CKD (cohort study in Taiwan, 1997–2008)<sup>1</sup>



*Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:1809–1815<sup>1</sup>



**Ασθενείς με ΕΖ και ΧΝΝ έχουν χαμηλότερο αριθμό λευκών και λεμφοκυττάρων σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΧΝΝ μόνο<sup>2</sup>**

1. Lin SY et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:1809–1815

2. Li Z et al. *Vaccines (Basel)* 2021;9:963

**Επιλογές πρόληψης**

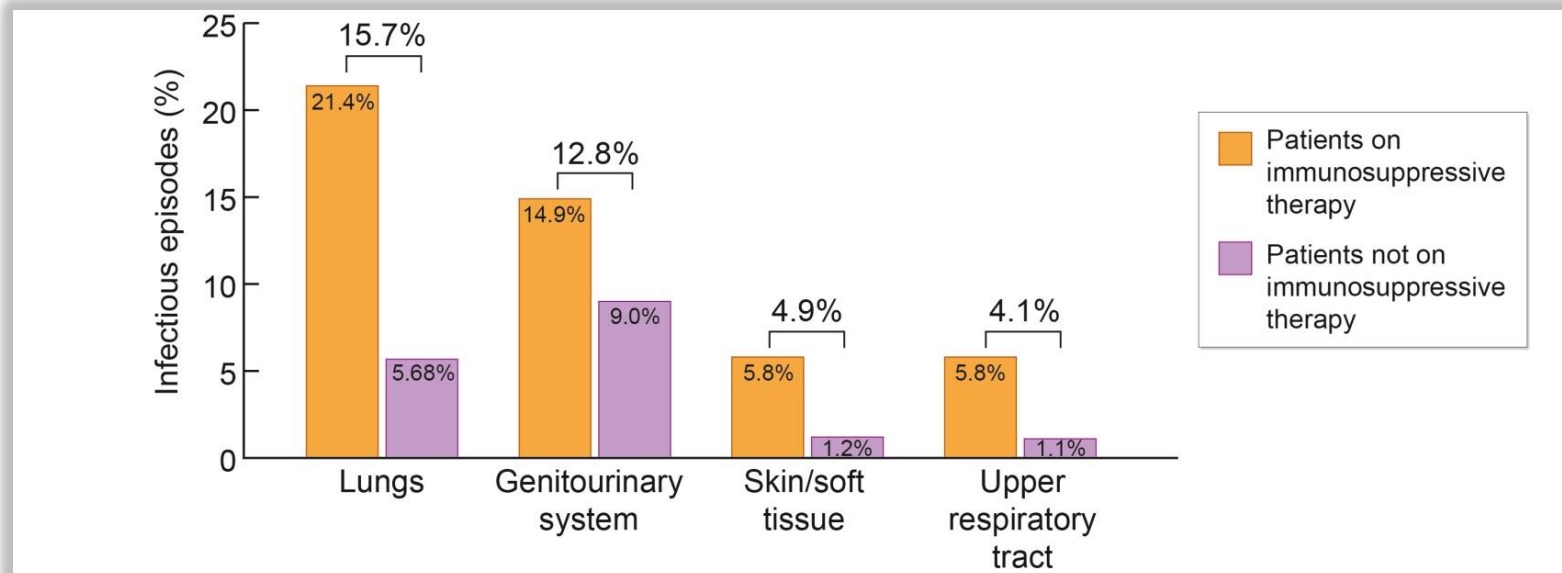
# Περιστατικό

- Άνδρας 73 ετών
- ΣΝ, LAD stent, ανεπάρκεια μιτροειδούς, LVEF 40%, ασυμπτωματικός
- ΑΥ, ΔΛ, πρώην καπνιστής (20 pack years)
- Νεφρωσικό σύνδρομο με φυσιολογική νεφρική λειτουργία
- 1παθής μεμβρανώδης ΣΝ (διάγνωση από βιοψία νεφρού, PLA2R (+))
- Rx rituximab, furosemide, ramipril
- Ύφεση στους 3 μήνες : ACR 15, αλβουμίνη ορού 35g/L, eGFR 75, PLA2R(-)

- Είναι ο ασθενής σε υψηλό κίνδυνο για λοίμωξη; Και τι πρέπει να γίνει για να μειωθεί ο κίνδυνος;
- Co-trimoxazole;
- Ιστορικό εμβολιασμών!!!

# ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ

- Αναδρομική μελέτη στην Τουρκία
- 242 ασθενείς (44.4 ± 14.3 έτη)
- FSGS, MN, IgAN, MCD, MPGN
- 2009-2019
- FU: ≥ 3 months



## Risk factors for infectious complications

Parameter	Univariate		Multivariate	
	p value	Odds ratio (95% CI)	p value	Odds ratio (95% CI)
Age >50 years	0.006	2.139 (1.242–3.683)	0.03	2.195 (1.05–4.58)
Gender (reference: male)	0.182	1.438 (0.844–2.451)	ns	
Serum albumin <2.5, g/dL	<0.0001	3.054 (1.756–5.321)	0.02	2.289 (1.09–4.77)
Serum IgG level, g/L	0.065	0.934 (0.870–1.004)	ns	
Proteinuria, <1 g/day (reference)	0.047	–	ns	
1–3 g/day	0.706	1.306 (0.327–5.219)		
>3 g/day	0.162	2.550 (0.686–9.479)		
>10 g/day	0.064	4.0 (0.923–17.329)		
Cyclophosphamide	0.004	2.708 (1.375–5.334)	0.02	2.430 (1.13–5.19)
Cyclosporine	0.060	1.952 (0.974–3.915)	0.03	2.301 (1.05–5.03)

# KDIGO GLOMERULAR DISEASES GUIDELINE 2021

- **1.8. Risks of infection Practice Point**
- 1.8.1: Use **pneumococcal vaccine** in patients with **glomerular disease** and **nephrotic syndrome**, as well as patients with **chronic kidney disease (CKD)**. Patients and household contacts should receive the **influenza vaccine**. Patients should receive **herpes zoster vaccination**.

(please note, vaccines should be given in line with respective license and local recommendations)

- **COVID-19** vaccine (post-dates 2021 Guideline, suggest consider in local context)
- ? Other vaccines

# Διαθέσιμες επιλογές πρόληψης έρπητα ζωστήρα

## 1. Εμβόλιο με ζώντα εξασθενημένο ιό (LZV)

- Έλαβε για πρώτη φορά άδεια κυκλοφορίας στις ΗΠΑ το 2006<sup>1</sup>
- Διαθέσιμο στην Ελλάδα από το 2014
- Ενδείκνυται για **προφύλαξη από τον έρπητα ζωστήρα και από τη μερερπητική νευραλγία (MEN)** που σχετίζεται με τον έρπητα ζωστήρα, ατόμων **ηλικίας 50 ετών και άνω**<sup>2</sup>
- **Χορηγείται σε μία δόση** υποδόρια ή ενδομυϊκά<sup>2</sup>
- Έχει συμπεριληφθεί στις εθνικές συστάσεις<sup>3,4,6\*</sup>
- Έχει χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας για αρκετά χρόνια<sup>5\*\*</sup>
- **Αντενδείκνυται σε πρωτοπαθή και επίκτητη ανοσοανεπάρκεια**<sup>2</sup>
- **Αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά** (συμπεριλαμβανομένων των υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών)<sup>2</sup>

1. <http://wayback.archive-it.org/7993/20170113080804/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108659.htm>; 2. Summary of product characteristics: ZVL: European Medicines Agency; 2020 [cited 2021 Apr 23]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ZVL-eparproduct-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ZVL-eparproduct-information_en.pdf); 3. National Immunization Program Schedule – Australia. Available at: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/09/national-immunisation-program-schedule-for-all-people.pdf>; 4. Routine Immunization Schedule from June 2020 – UK. Available at: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/899423/PHE\\_Complete\\_Immunisation\\_Schedule\\_Jun2020\\_05.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/899423/PHE_Complete_Immunisation_Schedule_Jun2020_05.pdf); 5. ZVL US PI 6 Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων 2023 ΑΔΑ: 6Γ0Σ465ΦΥΟ-Φ9Τ\_ available at [Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού Ενηλίκων 2023 \(2\).pdf](#), last accessed June 2023 ,

# Εμβόλιο με ζώντα εξασθενημένο ιό (LZV)

**Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου με τον ζώντα εξασθενημένο ιό μειώνεται με την ηλικία**

Ηλικιακό εύρος (έτη) <sup>2</sup>	Αποτελεσματικότητα έναντι ΗΖ <sup>1</sup> (95% CI)
<b>50-59</b> (ZEST) <sup>2*</sup>	<b>69.8%</b> (54-81)
<b>≥ 60</b> (SPS) <sup>1,3,4†</sup>	<b>51%</b> (44-58)
<b>60-69</b> (SPS) <sup>1,3,4†</sup>	<b>64%</b> (56-71)
<b>70-79</b> (SPS) <sup>1,4†</sup>	<b>41%</b> (28-52)
<b>≥80</b> (SPS) <sup>3†</sup>	<b>18%</b> (-29-48)

1. Summary of product characteristics: ZVL: European Medicines Agency; 2020 [cited 2021 Apr 23]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ZVL-eparproduct-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ZVL-eparproduct-information_en.pdf); 2. Schmader. KE, et al. Clin Infect Dis 2012;54:922–8; 3. Oxman MN, et al. N Engl J Med 2005;352:2271–84; 4. Merck & Co. ZVL Prescribing information: FDA; [updated Sept 2019]. Available from: [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/z/ZVL/ZVL\\_pi2.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/ZVL/ZVL_pi2.pdf); 5. Baxter R, et al Am J Epidemiol. 2018;187(1):161–169.

# Διαθέσιμες επιλογές πρόληψης έρπητα ζωστήρα

## Ανασυνδυασμένο εμβόλιο (RZV)

- Έλαβε άδεια κυκλοφορίας από τον **FDA το 2017<sup>1</sup>** και από τον **EMA το 2018<sup>2</sup>**
- Ενδείκνυται για την πρόληψη του έρπητα ζωστήρα (EZ) και της μεθερπητικής νευραλγίας (MEN), σε:
  - **ενήλικες ηλικίας  $\geq 50$  ετών**
  - **ενήλικες ηλικίας  $\geq 18$  ετών που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο EZ<sup>3</sup>**
- **Δεν αντενδείκνυται για χορήγηση σε άτομα με ανοσοκαταστολή<sup>3</sup>**
- Διαθέσιμο στην Ελλάδα από το Μάρτιο του 2022
- Έχει συμπεριληφθεί στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων<sup>4</sup>

1. <https://www.fda.gov/media/108274/download>;

2. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-RZV\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-RZV_en.pdf);

3. RZV Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, Δεκέμβριος 2023

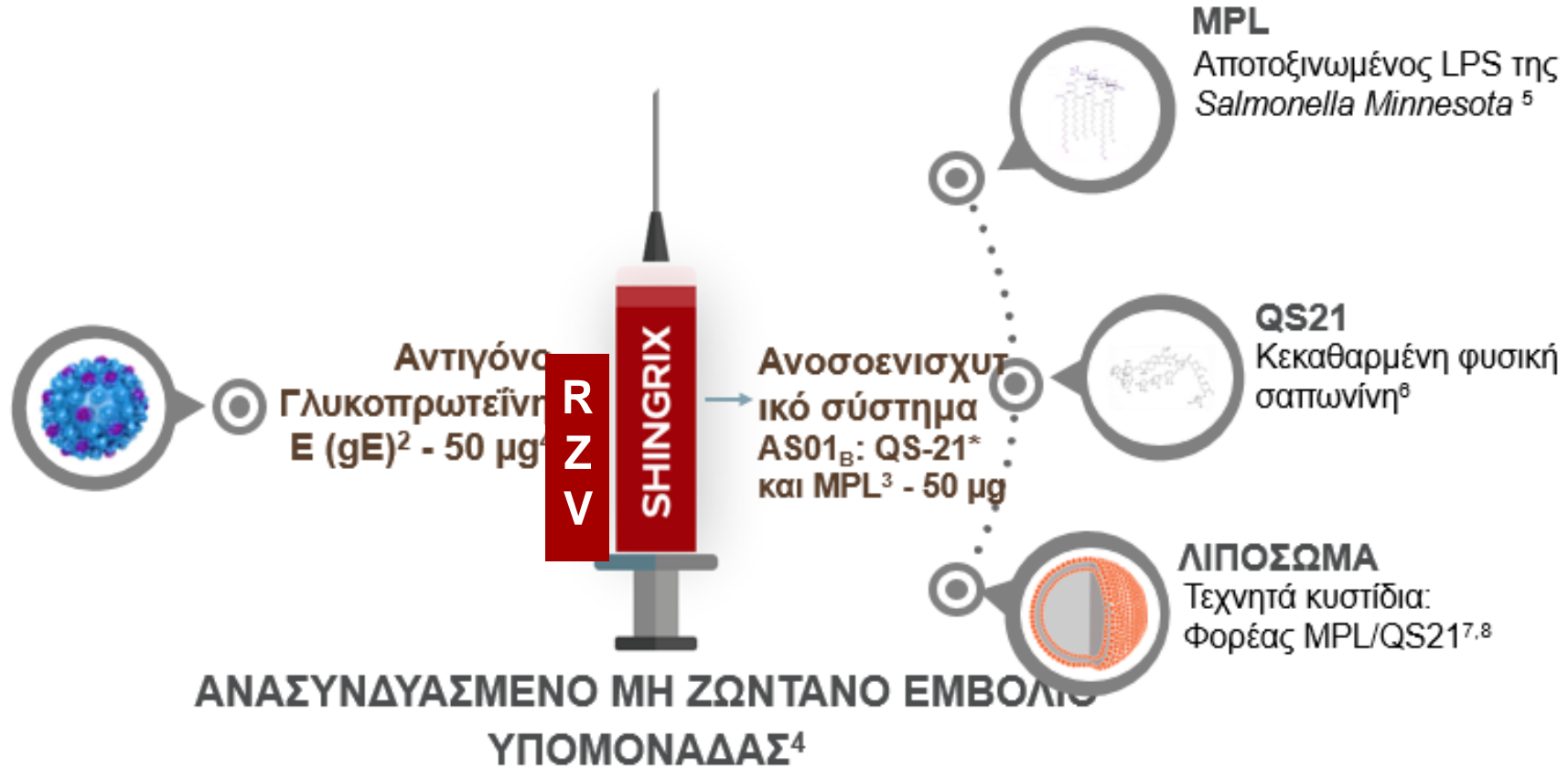
4. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων 2024 ΑΔΑ: ΨΜ 16465ΦΥΟ-ΟΦΚ

# Το RZV έχει σχεδιαστεί ειδικά για τη διαχείριση της μείωσης της ανοσίας που σχετίζεται με την ηλικία και την ανοσοκαταστολή<sup>1,2</sup>

Η πιο άφθονη γλυκοπρωτεΐνη στην επιφάνεια του VZV.<sup>3,4</sup>

Εκφράζεται κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου ΗΖ.<sup>3,4</sup>

Στόχος της χυμικής και της κυτταρικής ανταπόκρισης.<sup>3,4</sup>



AS: Adjuvant system

1. Garçon N, Chomez P, Mechelen MV. *Expert Rev Vaccines*. 2007;6(5):723–39. 2. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2087–96. 3. Dendouga N, Fochesato M, Lockman L, et al. *Vaccine*. 2012;30(20):3126–35. 4. Lecrenier N, Beukelaers P, Colindres R, et al. *Exp Rev Vaccine*. 2018;17(7):619–634. 5. Didierlaurent AM, Morel S, Lockman L, et al. *J Immunol*. 2009;183(10):6186–97. 6. Kensil CR, Mo AX, Truneh A. Current vaccine adjuvants: an overview of a diverse class. *Front Biosci*. 2004;9:2972–88. 7. Singh M, Srivastava I. *Curr HIV Res*. 2003(3):309–320; 8. Garçon N, et al. *Understanding Modern Vaccines*. Amsterdam: Elsevier; 2011

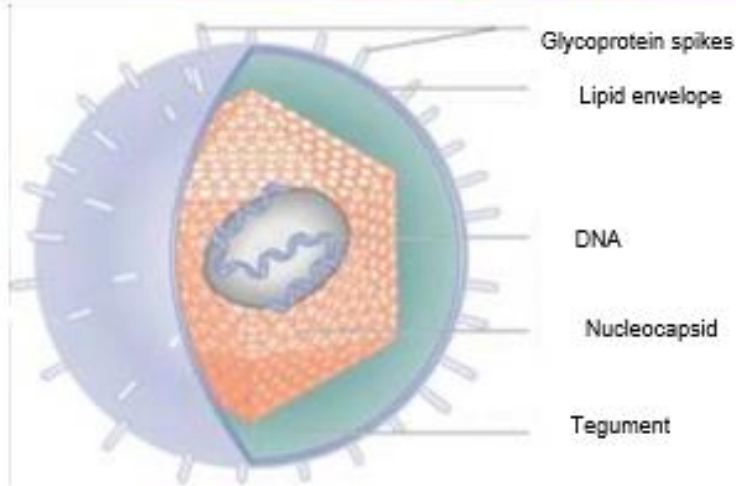
# Σύνθεση Εμβολίου RZV<sup>1,2</sup>

## Εμβόλιο RZV

Ανασυνδυασμένο, ανοσοενισχυμένο

### Αντιγόνο

Γλυκοπρωτεΐνη E (gE) - 50 μg



### Ανοσοενισχυτικό Σύστημα

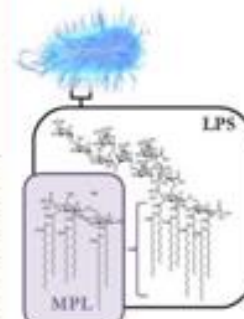
AS01<sub>B</sub>: QS-21\* and MPL - 50 μg each

#### Liposome



Adaptation of a Shutterstock image

#### MPL



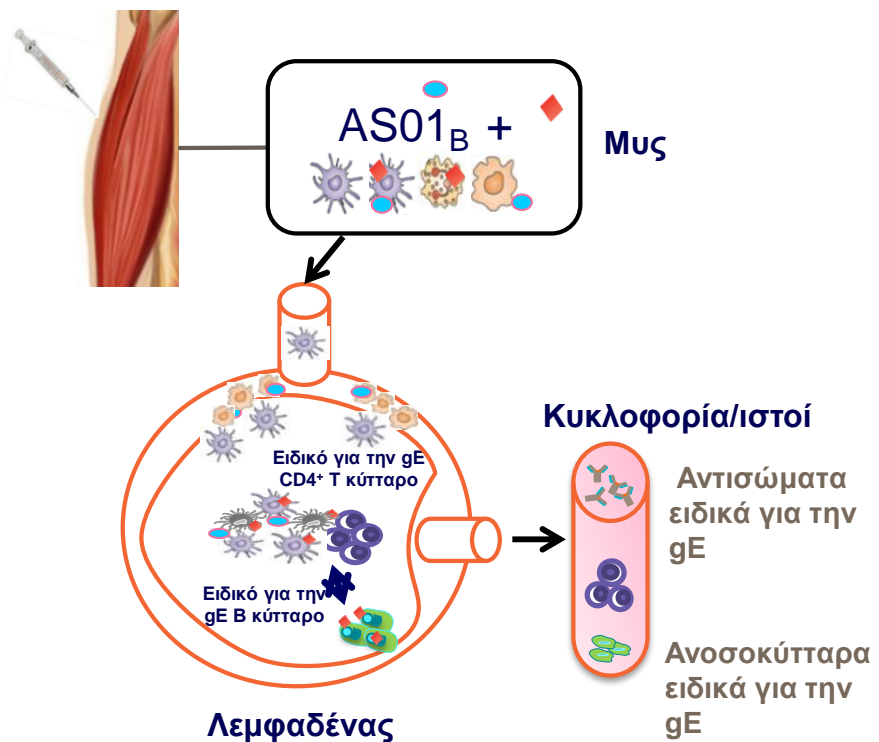
#### QS-21 Saponin



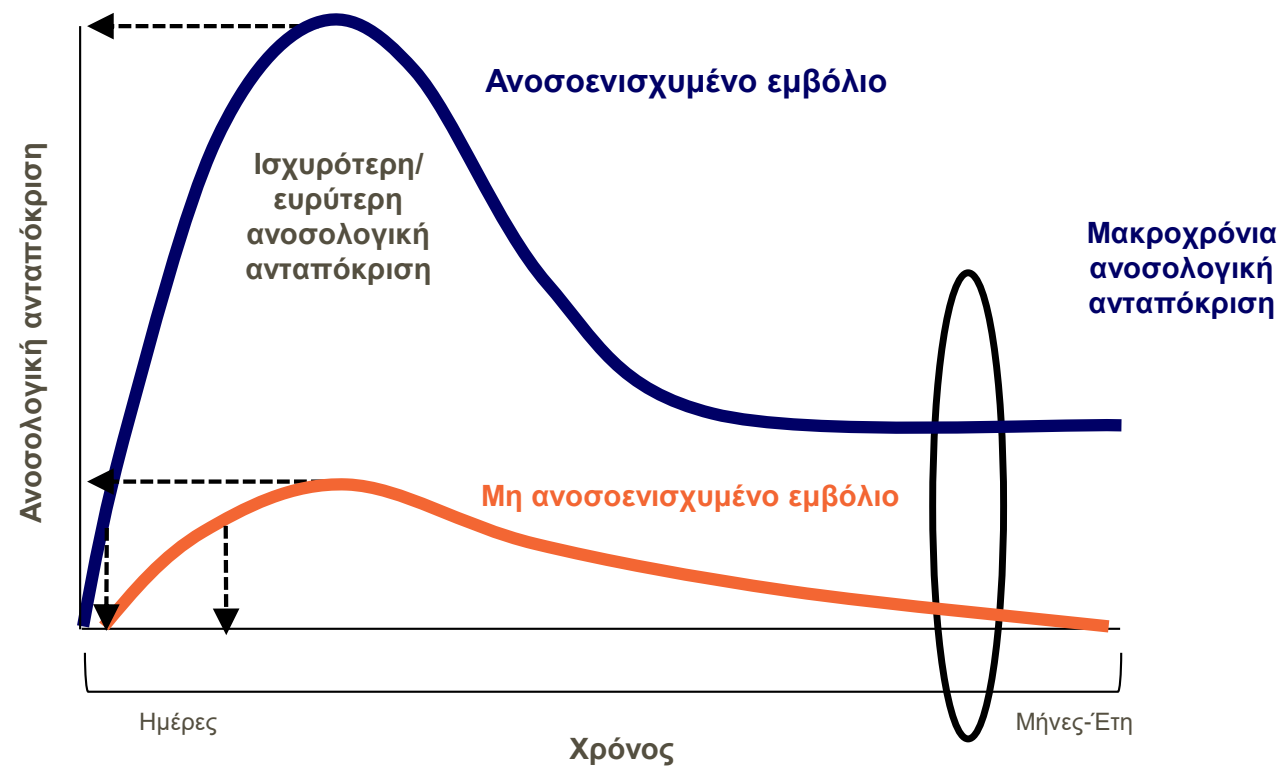
Image of tree by Franz Eugen Köhler, Köhler's Medicinal-Pflanzen

# Το ανοσοενισχυτικό σύστημα AS01<sub>B</sub> του RZV ενισχύει την ανοσολογική ανταπόκριση στην gE<sup>1-3</sup>

Το AS01<sub>B</sub> προκαλεί ταχεία και παροδική ενεργοποίηση της εγγενούς ανοσολογικής ανταπόκρισης<sup>1</sup>



Η πρώιμη και παροδική ανταπόκριση ακολουθείται από μια ισχυρή και διαρκή ανταπόκριση που είναι ειδική για τον VZV<sup>3</sup>



# Το RZV μελετήθηκε σε 2 μεγάλες φάσης III κλινικές μελέτες<sup>1-3</sup>

Σχεδιασμός και στόχοι μελέτης	ZOE-50 <sup>1,2</sup> (Zoster-006)	ZOE-70 <sup>3</sup> (Zoster-022)
Σχεδιασμός	Τυχαίοποιημένη, τυφλή ως προς τον παρατηρητή, <u>ελεγχόμενη με εικονικό εμβόλιο</u> , πολυκεντρική, πολυεθνική μελέτη (Βόρεια Αμερική, Ευρώπη, Λατινική Αμερική, Ασία-Ειρηνικός)	
Πρωτεύων στόχος	Αποτελεσματικότητα κατά του HZ σε <u>άτομα ≥50 ετών</u>	Αποτελεσματικότητα κατά του HZ σε <u>άτομα ≥70 ετών</u>
Δοσολογικό σχήμα	Εμβόλιο ή εικονικό εμβόλιο χορηγούμενο (0,5 mL) ενδομυϊκά στους 0 και 2 μήνες	
Πρωτεύοντες στόχοι στη συγκεντρωτική ανάλυση	Αποτελεσματικότητα κατά της PHN σε άτομα ≥70 ετών Αποτελεσματικότητα κατά του HZ σε άτομα ≥70 ετών	
Αριθμός συμμετεχόντων	Εντάχθηκαν <u>16.160 άτομα</u>	Εντάχθηκαν <u>14.816 άτομα</u>

## Το RZV παρέχει >90% αποτελεσματικότητα έναντι του έρπητα ζωστήρα σε ενήλικες ≥50 ετών<sup>1-3</sup>

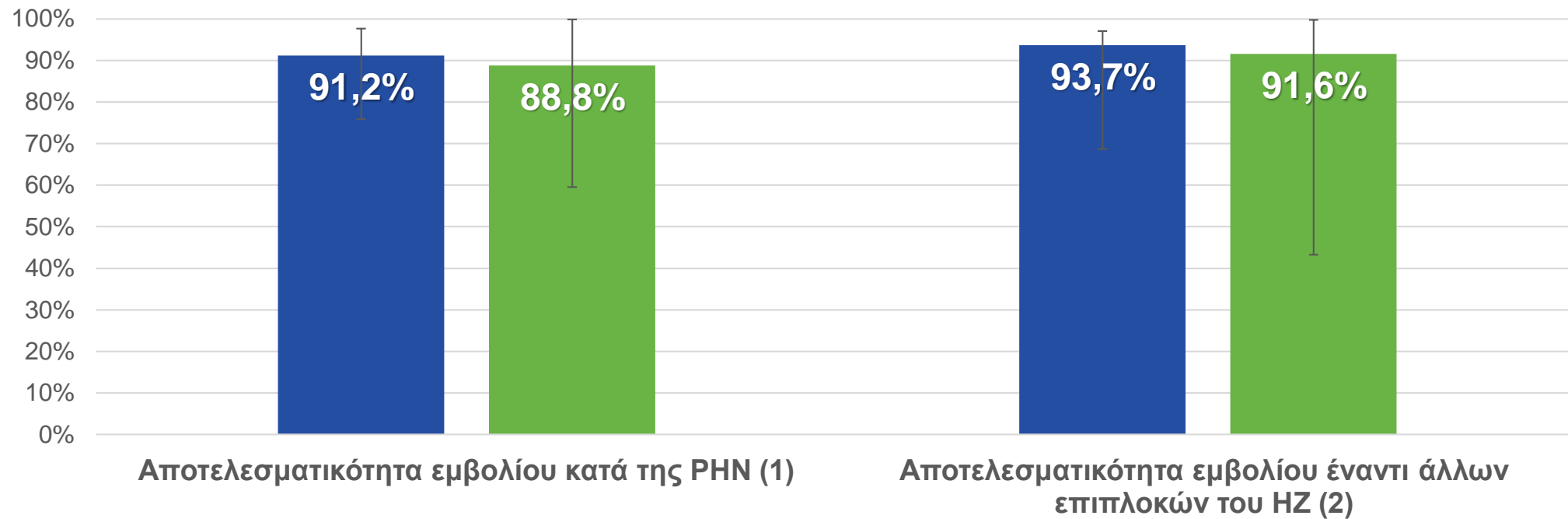
Ηλικιακή ομάδα (έτη)	ZOE-50 <sup>1,2</sup>
≥50	<b>97,2%</b> (93,7-99,0)
50-59	<b>96,6%</b> (89,6-99,3)
60-69	<b>97,4%</b> (90,1-99,7)
≥70	<b>97,9%</b> (87,9-100)

**Διατήρηση της αποτελεσματικότητας και σε ηλικίες > 70 ετών**

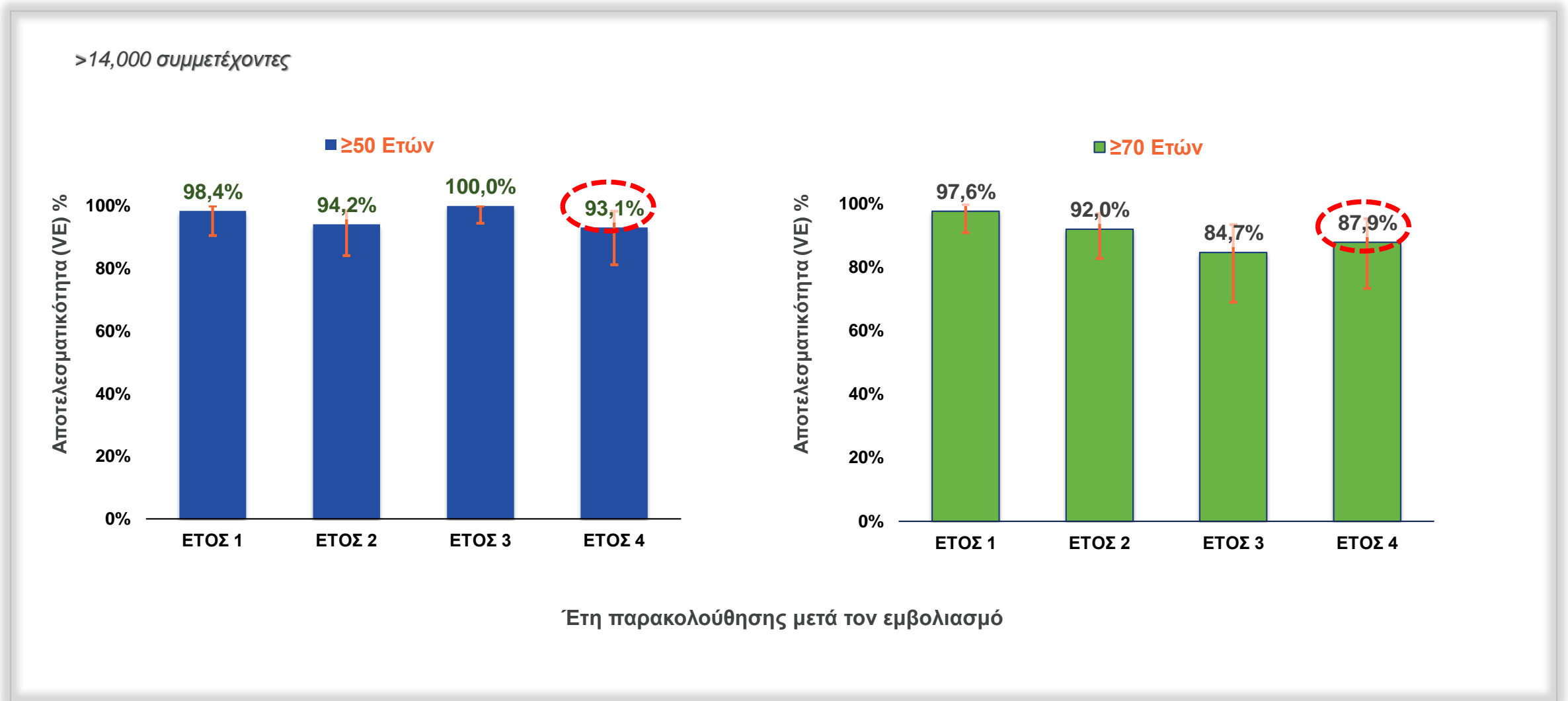
# Το RZV μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης PHN και άλλων επιπλοκών<sup>1,2</sup>

Αποτελεσματικότητα εμβολίου (95% CI)

■ ≥50 ■ ≥70



# Αποτελεσματικότητα του RZV έναντι έρπητα ζωστήρα στα 4 έτη μετά τον εμβολιασμό, σε 2 ηλικιακές ομάδες\*

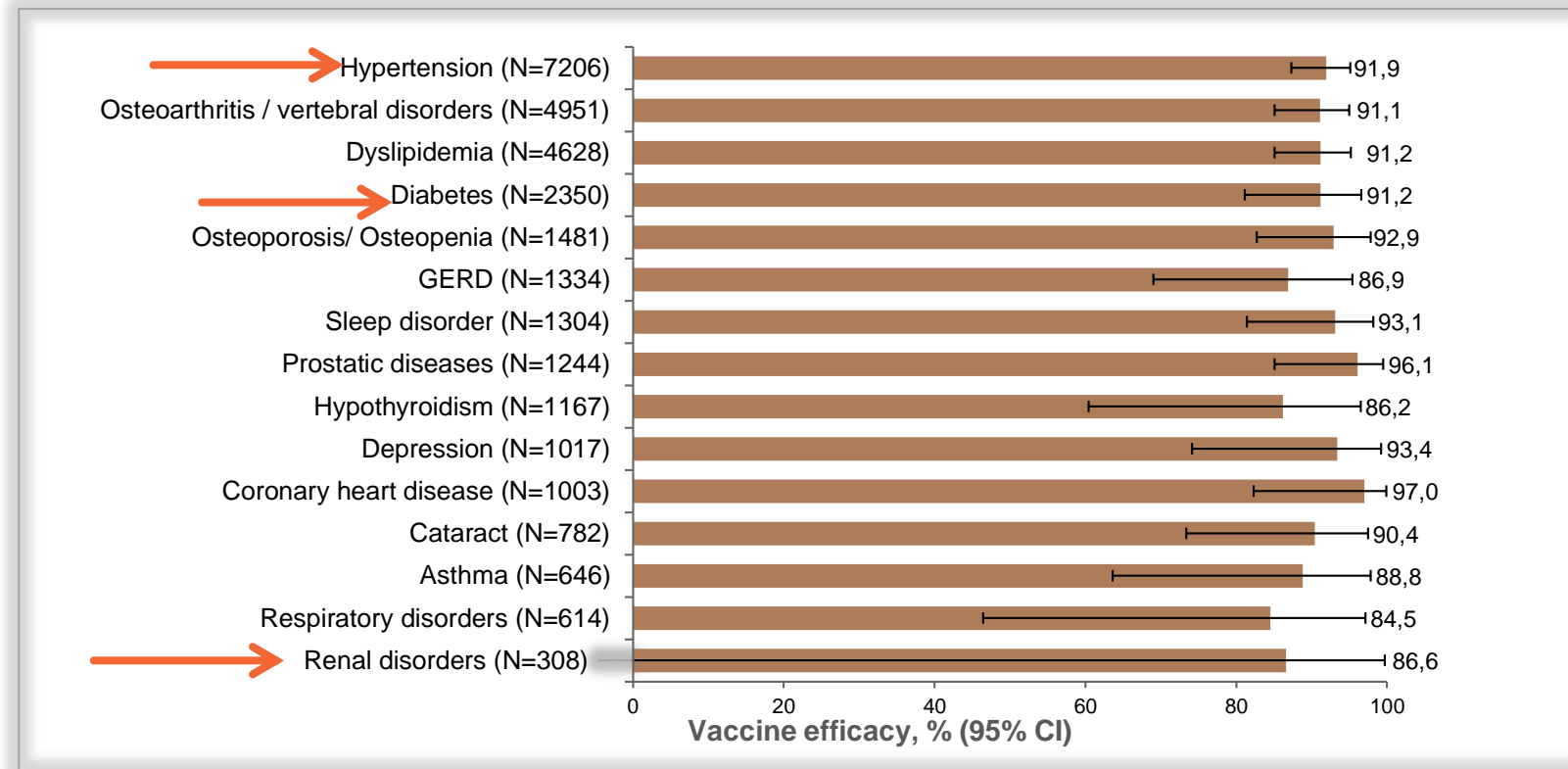


# Το RZV είναι αποτελεσματικό σε μεγαλύτερης ηλικίας ενήλικες με διάφορα υποκείμενα νοσήματα

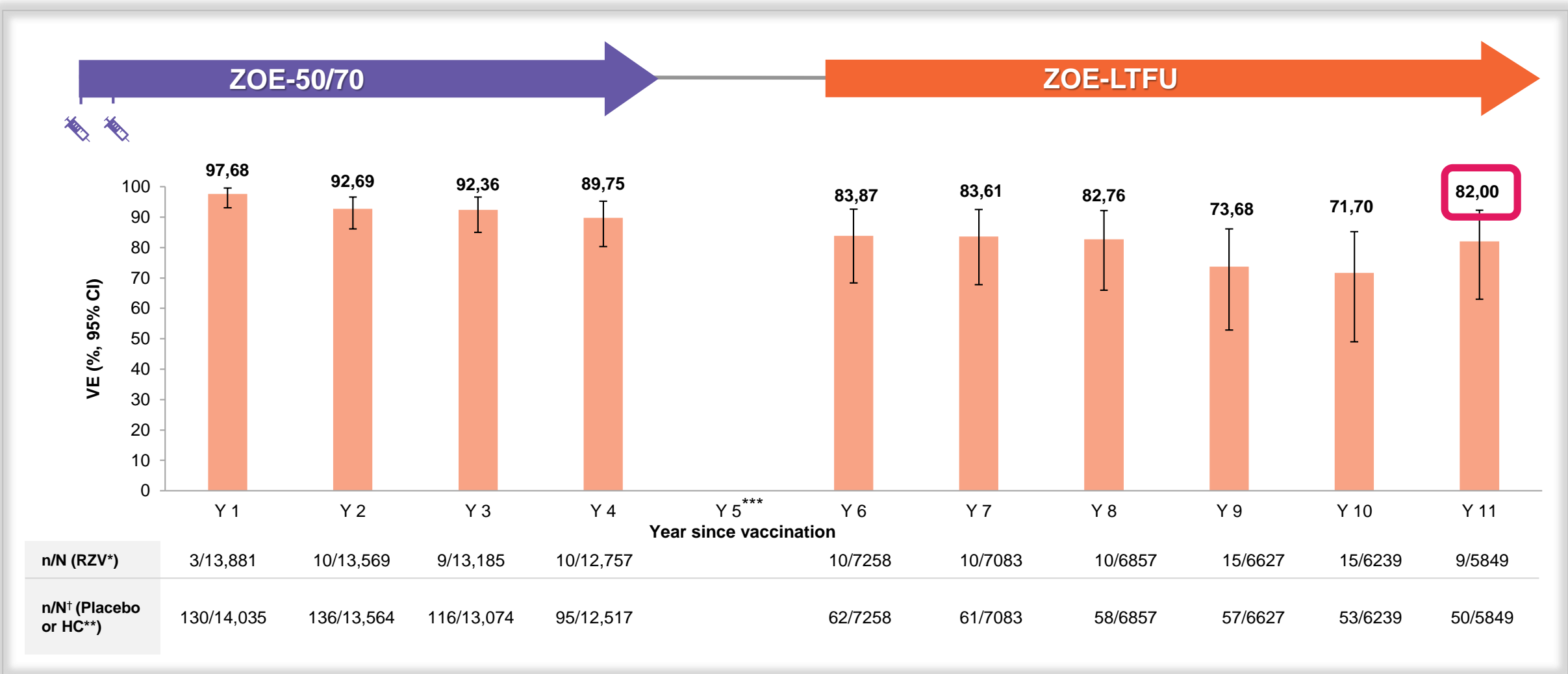


## Συγκεντρωτική post-hoc ανάλυση των μελετών ZOE-50 & ZOE-70

Αποτελεσματικότητα RZV έναντι ΗΖ σε συμμετέχοντες με συννοσηρότητες κατά τη διάρκεια ~ 4 ετών



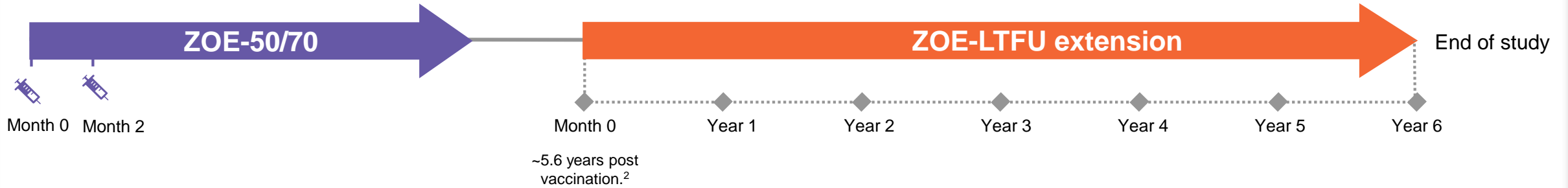
# Ετήσια αποτελεσματικότητα του RZV σε ασθενείς ≥50 ετών



Διατήρηση χυμικών και κυτταρικών ανοσολογικών αποκρίσεων στο RZV για κάθε χρόνο μετά τον εμβολιασμό

Strezova A, et al. ECCMID 2024; Barcelona, Spain. Abstract number: 09154.

# ZOE-LTFU: συνολική αποτελεσματικότητα του εμβολίου RZV σε ασθενείς ≥50ετών



**Primary endpoint:** Overall VE against HZ during 6 years of follow-up in ZOE-LTFU (N=7258 each in RZV and HC)\*<sup>^</sup>

**79.77% (95% CI, 73.72–84.61)**

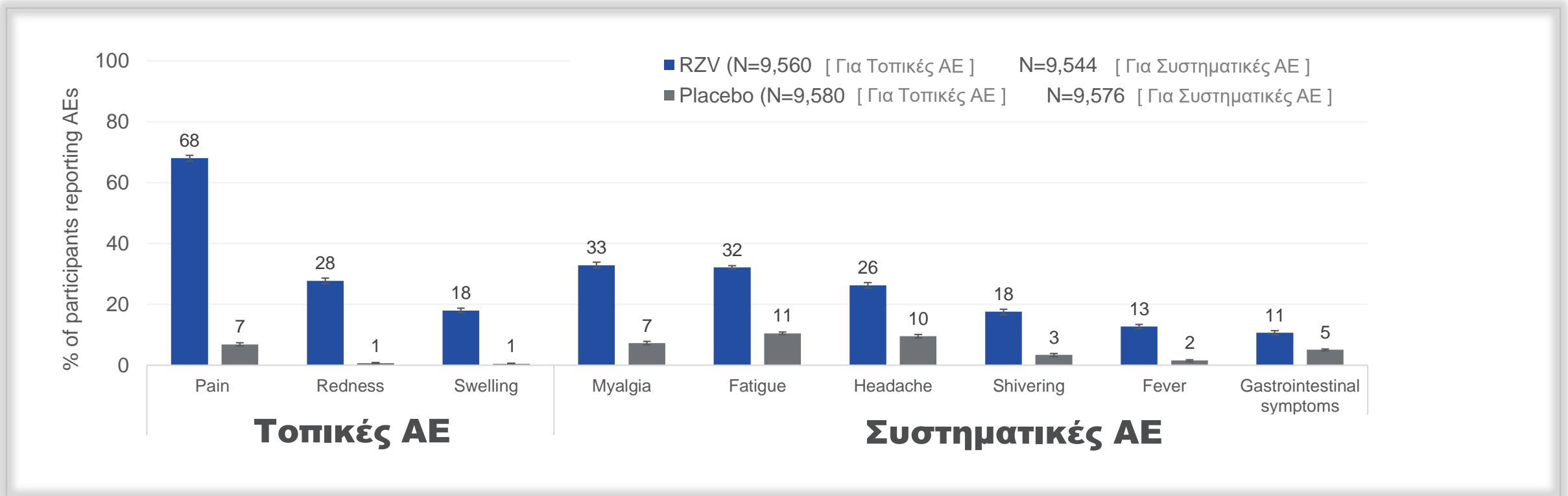
**Secondary endpoint:** VE against HZ from 1-month post-dose 2 in ZOE-50/70 (N=13,881 in RZV and 14035 in Placebo/HC)\*\*<sup>^</sup>

**87.73% (95% CI, 84.89–90.12)**

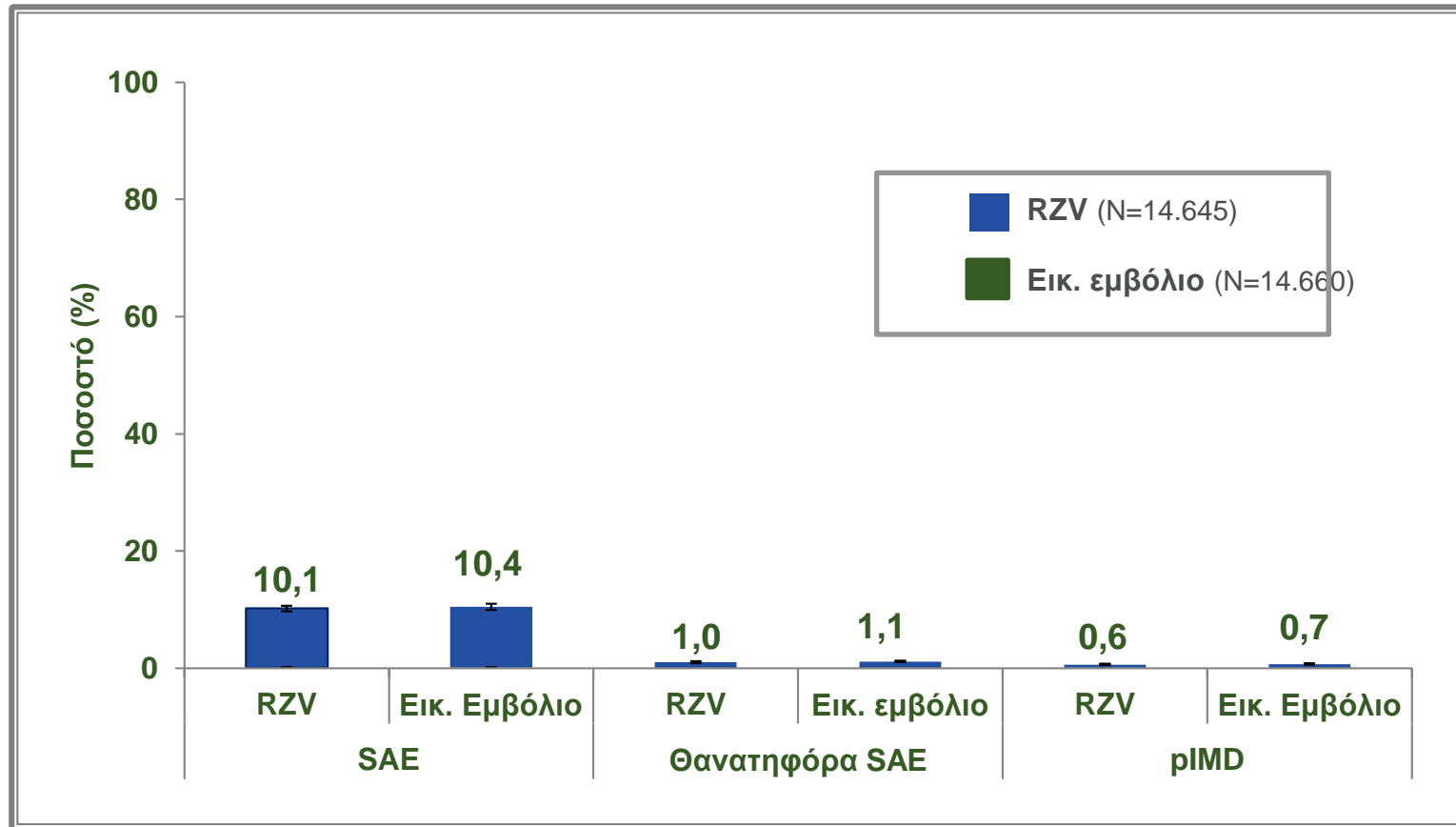
Follow-up of up to ~11 years post-dose 2 in ZOE-50/70

# Το προφίλ ασφάλειας παρέμεινε κλινικά αποδεκτό έως το έτος 10 μετά τον εμβολιασμό και καμία ΣΑΕ δεν θεωρήθηκε αιτιολογικά σχετιζόμενη με τον εμβολιασμό στη ZOSTER-049<sup>2</sup>

ΑΕ: ήπιες έως μέτριες με διάμεση διάρκεια 2-3 ημερών<sup>1^</sup>



# Το RZV διαθέτει ένα κλινικά αποδεκτό προφίλ ασφάλειας



Το RZV ήταν συγκρίσιμο με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά:  
1. συχνότητα εμφάνισης ΣΑΕ,  
2. θανατηφόρες ΣΑΕ  
3. πιθανή ανοσολογικά επαγώμενη νόσο 1 έτος μετά τον εμβολιασμό

Συγκεντρωτικά δεδομένα μελετών ZOE-50/ZOE-70, υποσύνολο καρτών ημερολογίου, περίοδος παρακολούθησης 7 ημερών.  
pIMD=πιθανή ανοσολογικά επαγώμενη νόσος, SAE=σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν.

# Περιστατικό

- Άνδρας 70 ετών, ΤΣΧΝΝ, υπερτασική νεφροπάθεια
- Μχ από αποβιώσαντα δότη προ 6μήνου
- Basiliximab- θεραπεία επαγωγής
- Κρεατινίνη εξόδου 1,0–1,2 mg/dL.
- tacrolimus , μυκοφαινολάτη μοφετίλ 750 mg δύο φορές ημερησίως και πρεδνιζόνη 5 mg ημερησίως.
- Έλαβε προφύλαξη με ακυκλοβίρη για 3 μήνες



Παρουσιάστηκε με διάχυτο δερματικό φυσαλιδώδες εξάνθημα και διαγνώστηκε με διάχυτη λοίμωξη από τον ιό ΗΖ

# Περιστατικό

- ΑΠ: 180/95 mm Hg, 71 σφύξεις ανά λεπτό, θερμοκρασία 37,1°C, 18 αναπνοές ανά λεπτό και κορεσμό οξυγόνου 98%.
- κρεατινίνη ορού 1,03 mg/dL, ουρίας 40 mg/dL, κάλιο 4,6 mmol/L, νάτριο 136 mmol/L, ασβέστιο 9,9 mg/dL, λευκωματίνη 3,6 g/dL, επίπεδα τακρόλιμους 8.
- PCR για τον ιό της ανεμευλογιάς ζωστήρα (VZV) ήταν θετική
- Ο ασθενής είχε ανεμοβλογιά σε ηλικία 6 ετών και εμβολιάστηκε πριν από τη μεταμόσχευση για VZV.
  
- Κατά την εισαγωγή του, έλαβε ενδοφλέβια ακυκλοβίρη 10 mg/kg κάθε 8 ώρες
- Λόγω της διάχυτης λοίμωξης VZV, η μυκοφαινολάτη μοφετίλ διακόπηκε.
- Από του στόματος χορήγηση ακυκλοβίρης 1.000 mg δύο φορές την ημέρα για συνολικό κύκλο 14 ημερών.



- ▶ Είναι σημαντικό να διατηρείται η καλή ενυδάτωση για να αποτρέπεται ο σχηματισμός κρυστάλλων ακυκλοβίρης στα ούρα.
- ▶ Η δόση θα πρέπει να μειωθεί σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία
- ▶ Συνεργική νεφροτοξικότητα από αναστολείς καλσινευρίνης και ακυκλοβίρης

**Zoster-041: Σχεδιασμός μελέτης<sup>1</sup>**

# Zoster-041: Σχεδιασμός μελέτης<sup>1</sup>

Σχεδιασμός	<ul style="list-style-type: none"><li>Φάσης III, τυχαιοποιημένη, τυφλή, placebo-controlled, πολυκεντρική κλινική μελέτη (Βέλγιο, Ιταλία, Ισπανία, Τσεχία, Φινλανδία, Ταϊβάν, Νότια Κορέα, Καναδάς, Παναμάς)</li></ul>
Πληθυσμός	<ul style="list-style-type: none"><li>≥18 ετών, μεταξύ <b>4-18 μήνες μετά τη μεταμόσχευση</b></li></ul>
Πρωτεύον καταληκτικό	<ul style="list-style-type: none"><li>Αξιολόγηση ανοσογονικότητας (<b>VRR με anti-gE</b>) και ασφάλειας 30 ημέρες μετά τη 2<sup>η</sup> δόση</li></ul>
Δευτερεύοντα καταληκτικά	<ul style="list-style-type: none"><li>Η απάντηση της <b>χυμικής και της κυτταρικής ανοσίας με αντίστοιχα anti-gE και CD4<sup>+</sup> T λεμφοκύτταρα στους μήνες 0, 1, 2, 7, και 13</b></li><li>Αξιολόγηση ασφάλειας 30 ημέρες μετά την τελευταία δόση έως το τέλος της μελέτης</li></ul>

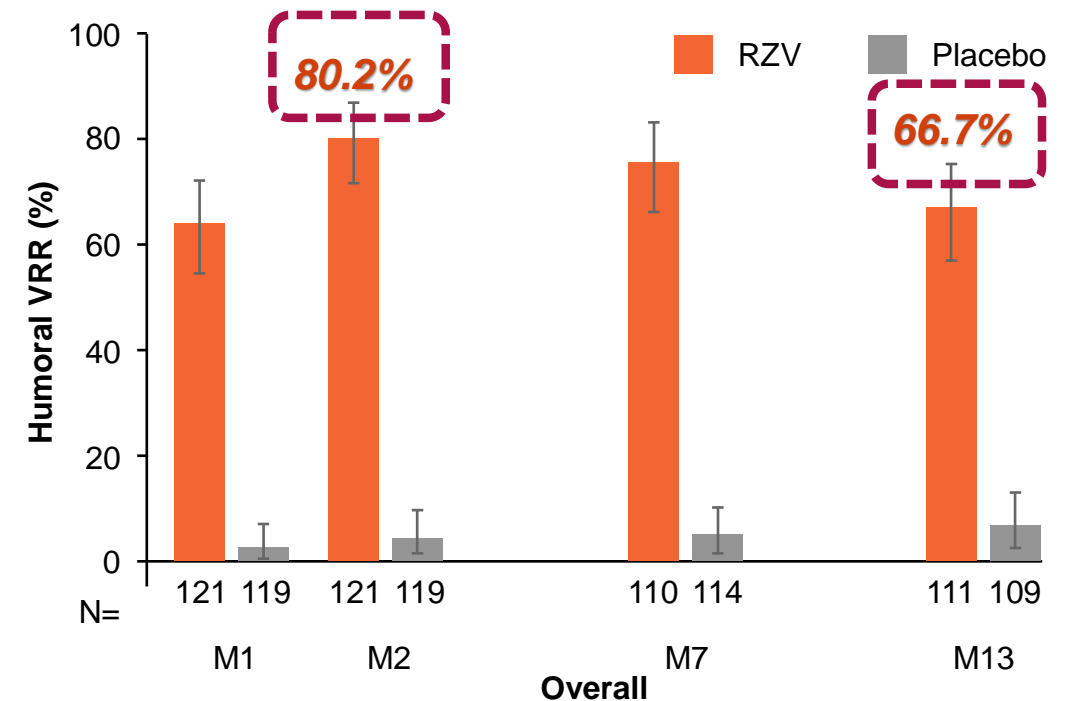
*gE, glycoprotein E; RZV, recombinant zoster vaccine; VRR, vaccine response rate*

# Zoster-041 χυμική ανοσογονικότητα: Vaccine response rate (VRR) στους 2 μήνες (VRR= 4X αντισωμάτων σε σχέση με το baseline)

Group	VRR		95% CI	
	N	%	LL	UL
<b>RZV</b>	121	<b>80.2</b>	71.9	86.9
<b>Placebo</b>	119	4.2	1.4	9.5

LL of 95% CI VRR anti-gE ≥60%, Primary objective MET

**80.2%** στο μήνα 2 και **66.7%** στο μήνα 13.<sup>1,2</sup>



Graph reproduced from Vink P. et al. 2020

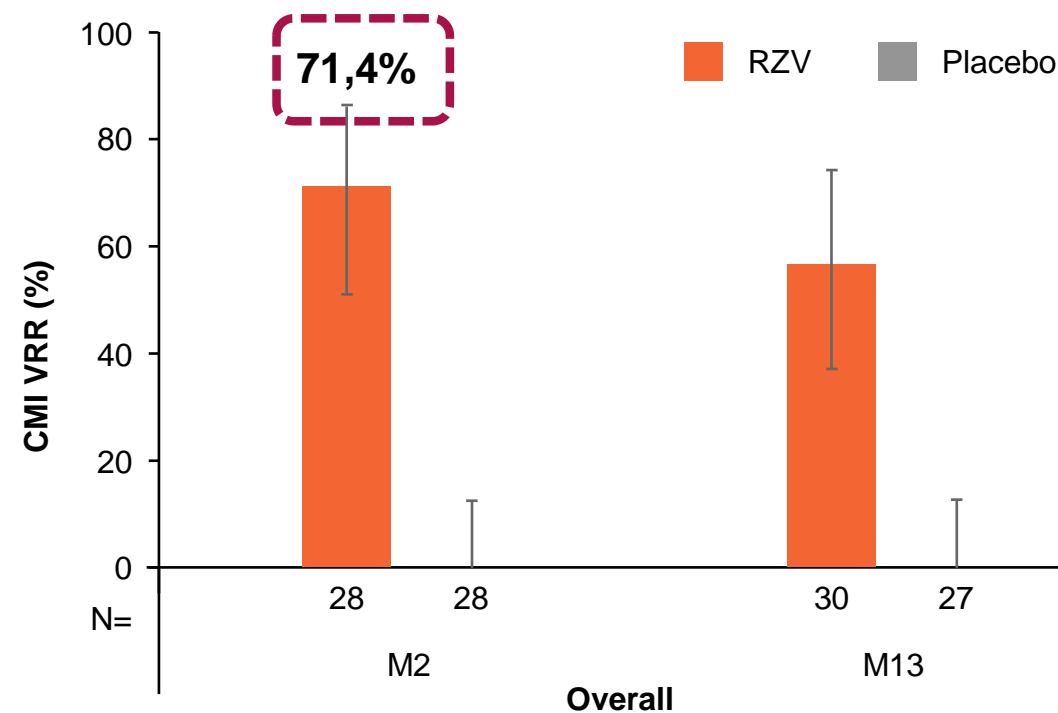
# Zoster-041 κυτταρική ανοσογονικότητα : Vaccine response rate στο μήνα 2

## Δευτερεύον καταληκτικό σημείο

Group	N	Adjusted GM ratio	95% CI	P-value for the ratio
RZV	28	17.26	5.92 - 50.36	<.0001
Placebo	28	.	.	.

LL of 95% CI GM ratio RZV: placebo  
gE-specific CD4[2+] T-cells  $\geq 1$   
Secondary objective MET

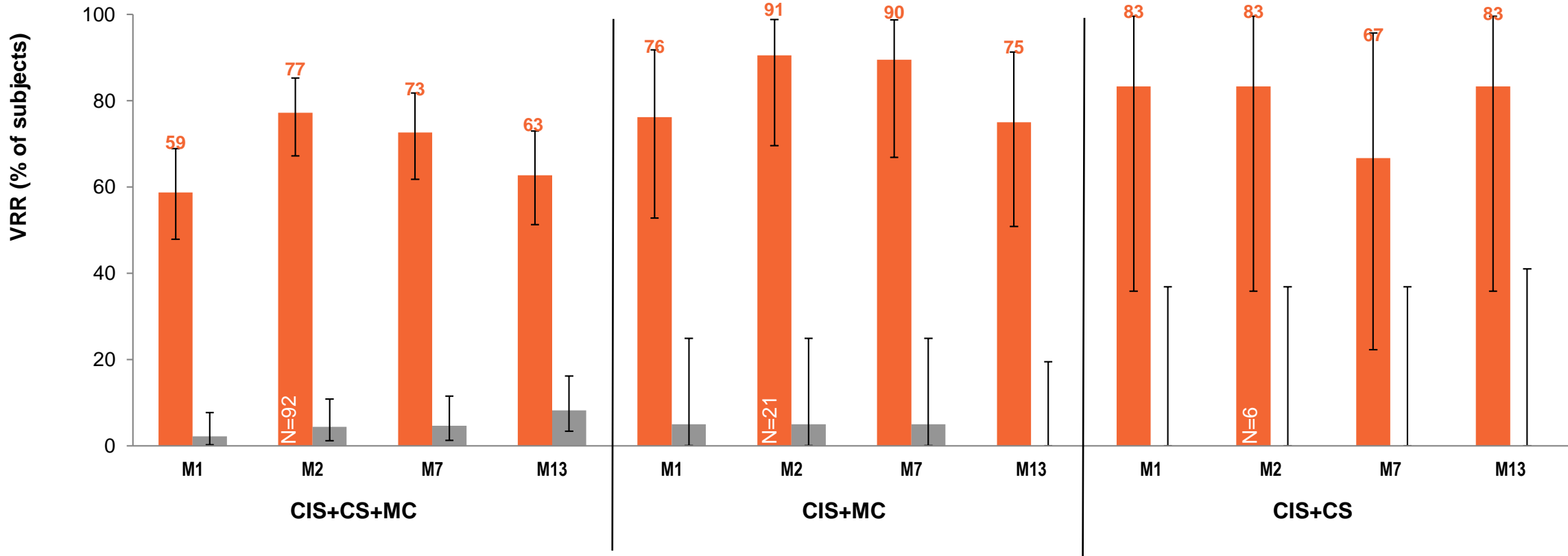
Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που σχετίζονται με την κυτταρική ανοσία επιτεύχθηκαν σε κάθε χρονικό σημείο. Η κυτταρική ανοσοαπόκριση ήταν υψηλότερη από την ομάδα εικονικού εμβολίου



# Zoster-041: Η αποτελεσματικότητα ήταν ίδια, ανεξάρτητα από το είδος της ανοσοκατασταλτικής αγωγής<sup>1</sup>

anti-gE humoral immune responses

■ RZV ■ Placebo

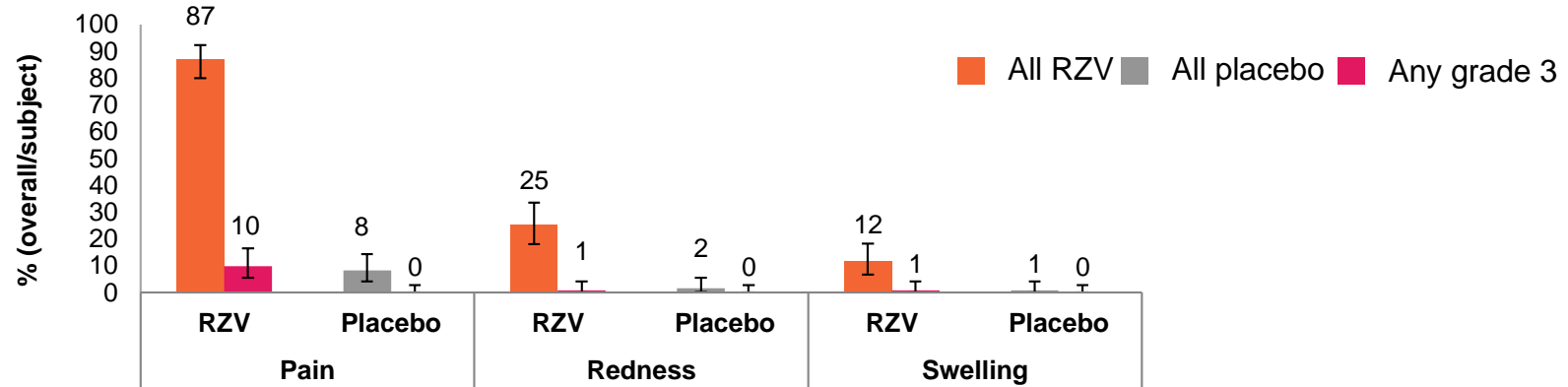


1. Vink P et al. Clin Infect Dis 2020;70:181–190 (supplementary materials)

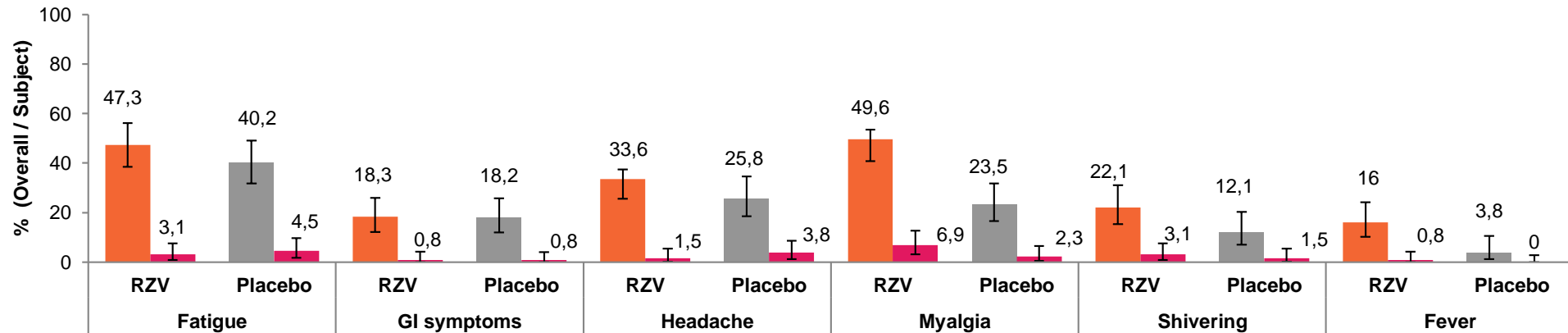
# Zoster-041: τοπικές και γενικευμένες ανεπιθύμητες ενέργειες <sup>1</sup>

Εντός 7 ημερών μετά τον εμβολιασμό

Τοπικές  
ανεπιθύμητες  
ενέργειες

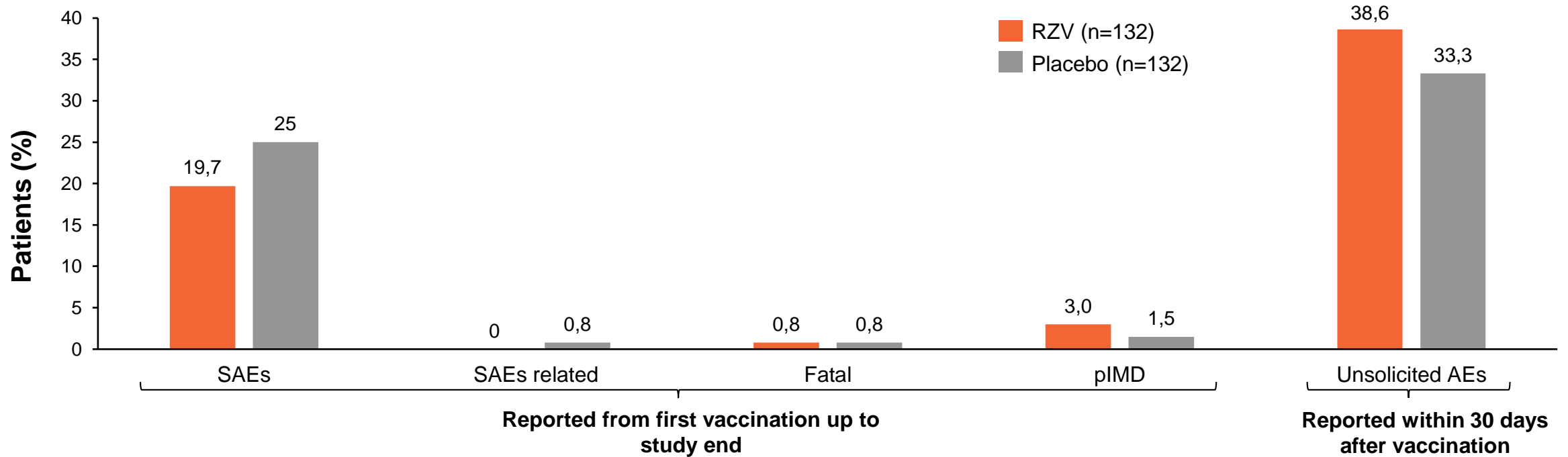


Γενικευμένες  
ανεπιθύμητες  
ενέργειες



# Zoster-041: Ασφάλεια <sup>1</sup>

Καμία διαφορά με το εικόνικό φάρμακο όσον αφορά τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες



Τα ποσοστά των ασθενών που εμφανίζουν ΑΕ φαίνεται να είναι παρόμοια μεταξύ των ομάδων RZV και εικονικού εμβολίου

# Adjuvanted recombinant zoster vaccine decreases herpes zoster-associated pain and the use of pain medication across 3 randomized, placebo-controlled trials

Joon Hyung Kim<sup>a,\*</sup>, Robert Johnson<sup>b</sup>, Martina Kovac<sup>a</sup>, Anthony L. Cunningham<sup>c,d</sup>, Mohamed Amakrane<sup>e</sup>, Keith M. Sullivan<sup>f</sup>, Alemnew F. Dagne<sup>a</sup>, Desmond Curran<sup>e</sup>, Anne Schuind<sup>a</sup>

**Table 1**

**Reduction in the duration of clinically significant herpes zoster-associated pain in participants with confirmed herpes zoster.**

Study	RZV			Placebo			VE (%)	95% CI	P
	N	n	T (d)	N	n	T (d)			
ZOE-50	9	7	146	254	221	6705	26.9	(-59.6, 66.5)	0.432
ZOE-70	23	18	628	223	198	9633	28.4	(-17.7, 56.4)	0.188
ZOE-HSCT*	49	37	892	135	120	6275	38.5	(11.1, 57.5)	0.010

# Adjuvanted recombinant zoster vaccine decreases herpes zoster-associated pain and the use of pain medication across 3 randomized, placebo-controlled trials

Joon Hyung Kim<sup>a,\*</sup>, Robert Johnson<sup>b</sup>, Martina Kovac<sup>a</sup>, Anthony L. Cunningham<sup>c,d</sup>, Mohamed Amakrane<sup>e</sup>, Keith M. Sullivan<sup>f</sup>, Alemnew F. Dagne<sup>a</sup>, Desmond Curran<sup>e</sup>, Anne Schuind<sup>a</sup>

*Οι συμμετέχοντες που είχαν κάνει το εμβόλιο χρειάστηκαν λιγότερα αναλγητικά φάρμακα για την αντιμετώπιση του πόνου*

**Table 3**

**Reduction in the use of herpes zoster-associated pain medication in participants with confirmed herpes zoster.**

Study	RZV						Placebo						VE (%)	95% CI	P
	N	n	n <sub>med</sub>	n <sub>med</sub> (mean [range])	Pain med use (%)	95% CI	N	n	n <sub>med</sub>	n <sub>med</sub> (mean [range])	Pain med use (%)	95% CI			
ZOE-50	9	6	13	2.2 (3)	66.7	(29.9, 92.5)	254	190	529	2.8 (17)	74.8	(69.0, 80.0)	11.7	(-19.4, 53.6)	0.697
ZOE-70	23	10	31	3.1 (9)	43.5	(23.2, 65.5)	223	160	631	3.9 (26)	71.8	(65.4, 77.6)	39.6	(10.8, 64.8)	0.008
ZOE-HSCT*	49	32	65	2.0 (9)	65.3	(50.4, 78.3)	135	94	262	2.8 (20)	69.6	(61.1, 77.2)	6.2	(-15.8, 27.8)	0.594

## Δεδομένα συγχορήγησης\* του RZV

# Εμβόλια

- ✓ **Γρίπης** (μη ανοσοενισχυμένο αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της εποχικής γρίπης)<sup>1</sup>
- ✓ **Πνευμονιόκοκκου** (PCV13, PPV23)<sup>2,4,5</sup>
- ✓ **Διφθερίτιδας-τετάνου-κοκκύτη** (dTpa)<sup>3</sup>
- ✓ **COVID** (mRNA-1273)<sup>6</sup>

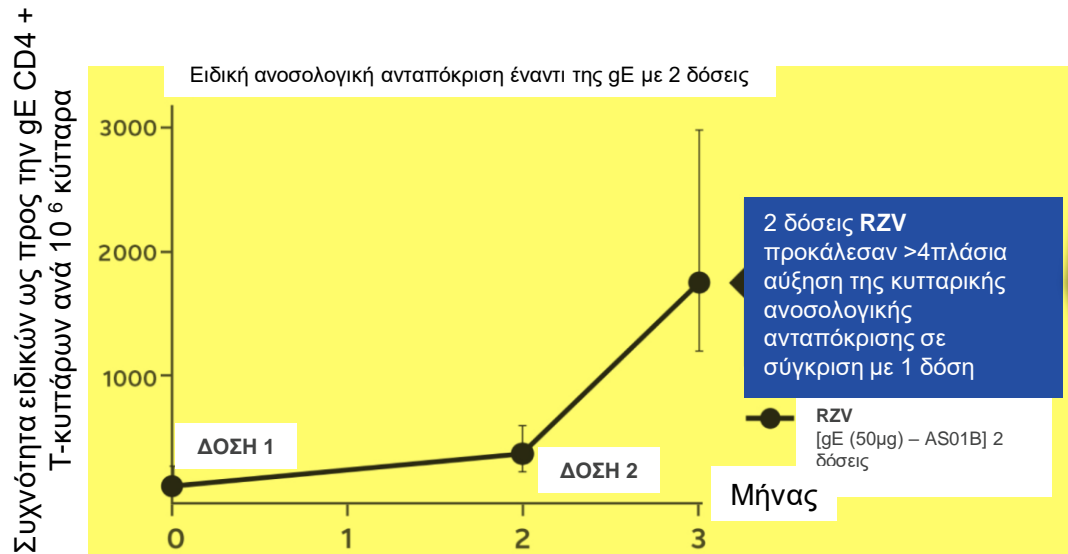
Η συγχορήγηση είναι γενικά καλά ανεκτή<sup>1-5</sup>

Δεν έχει ανακύψει ζήτημα ασφάλειας<sup>1-5</sup>

Δεν παρατηρήθηκε ανοσολογική παρεμβολή<sup>1-5 †</sup>

\*Και οι 3 ολοκληρωμένες μελέτες περιλαμβάνονται στην ΠΧΠ για την ΕΕ. Στις πληροφορίες συνταγογράφησης των ΗΠΑ περιλαμβάνεται μόνο η συγχορήγηση αδρανοποιημένου εμβολίου κατά της γρίπης.<sup>4,5</sup>  
†Πληρούται το κριτήριο μη κατωτερότητας για τη χυμική ανταπόκριση στο RZV και για όλα τα αντιγόνα Tdap εκτός από την περτακίνη. Η κλινική σημασία δεν είναι γνωστή.<sup>3</sup>

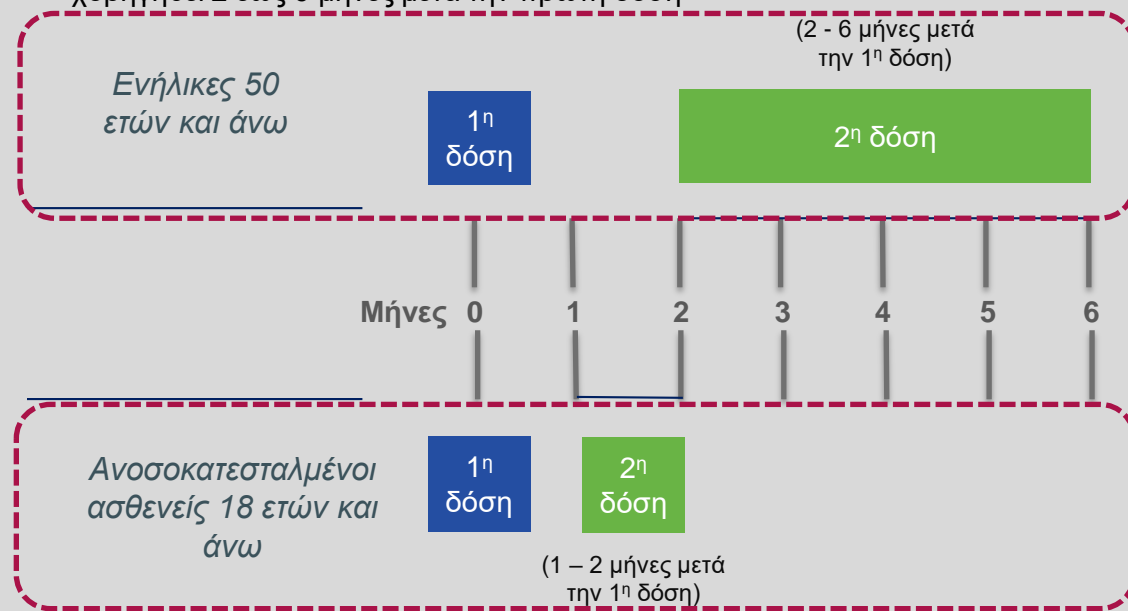
# Το RZV χορηγείται σε ένα δοσολογικό σχήμα 2 δόσεων<sup>1</sup>



Τα ίδια αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν για πρώτη φορά στο Vaccine.\*

\* Η εικόνα δημιουργήθηκε από την GSK ανεξάρτητα, με βάση τα πρωτότυπα δεδομένα από τη δημοσίευση του Chlibeck R., et al του 2014<sup>2</sup>  
gE=γλυκοπρωτεΐνη E.

- Το αρχικό σχήμα εμβολιασμού περιλαμβάνει την αρχική δόση, η οποία ακολουθείται από μια δεύτερη δόση 2 μήνες αργότερα.<sup>1</sup>
- Εάν απαιτείται ευελιξία στο εμβολιαστικό σχήμα, η δεύτερη δόση μπορεί να χορηγηθεί 2 έως 6 μήνες μετά την πρώτη δόση<sup>1</sup>



- Συντομότερο σχήμα εμβολιασμού για άτομα που είναι ή ενδέχεται να εμφανίσουν ανοσοανεπάρκεια ή να βρεθούν σε ανοσοκαταστολή λόγω νόσου ή θεραπείας<sup>1</sup>

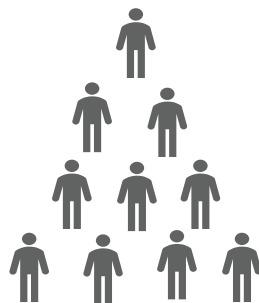
**Ελληνικά φαρμακοοικονομικά δεδομένα του RZV  
(Recombinant Zoster Vaccine)**

# Ελληνικά φαρμακοοικονομικά δεδομένα του RZV

Ο αριθμός των εμβολιασμών για την αποτροπή ενός περιστατικού HZ  
(Number needed to vaccinate, NNV)

NNV για RZV<sup>1</sup>

10



NNV για ZVL<sup>1</sup>

47



ευνοϊκή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας → αποτρέπει μεγάλο φορτίο νοσηρότητας → εξορθολογισμό της δημόσιας υγειονομικής δαπάνης<sup>1</sup>

αποτρεπτικό άμεσο και έμμεσο κόστος: **€19,6 εκ. vs €8,4 εκ.**

# Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων 2024

- ▶ Το αδρανοποιημένο ανασυνδυασμένο εμβόλιο (RZV) εμβόλιο χορηγείται ενδομυϊκά σε δύο δόσεις:
  - σε άτομα **ηλικίας  $\geq 18$  ετών με ανοσοκαταστολή** (και ασθενών με HIV) με **συνιστώμενο μεσοδιάστημα 1-2 μηνών**
  - σε άτομα **ηλικίας  $\geq 60$ , με συνιστώμενο μεσοδιάστημα 2 μηνών** (το αργότερο σε μεσοδιάστημα 6 μηνών)
  - **ένα χρόνο μετά από νόσηση από έρπητα ζωστήρα και**
  - **5 ή περισσότερα χρόνια μετά από προηγούμενο εμβολιασμό με ZVL**
- ▶ Αν και δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα, σε άτομα ηλικίας άνω των 70 ετών το διάστημα των 5 ετών μετά από προηγούμενο εμβολιασμό μπορεί να συντομευτεί.
- ▶ Σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε ανοσοκατασταλτική αγωγή συνιστάται η χορήγηση του RZV **ένα μήνα πριν την έναρξη της ανοσοκατασταλτικής αγωγής** και η δεύτερη δόση 1-2 μήνες μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης

# ΕΘΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΩΝ 2024 (ανά νόσο)

Εμβόλιο ▼	Κύηση ή λοχεία	Ανοσοκαταστολή (πλην HIV)	Λοίμωξη με HIV (CD4+ κύτταρα)		Ασπληνία, μόνιμη έλλειψη τελικών κλασμάτων συμπληρώματος	Νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου σε αιμοδιύλιση	Χρόνιες καρδιοπάθειες, πνευμονοπάθειες, βαρείς καπνιστές, χρόνιας αλκοολισμός	Χρόνιες παθήσεις του ήπατος	Σακχαρώδης διαβήτης	Υγειονομικό προσωπικό	MSM	
			<200	≥200								
<sup>[1]</sup> Γρίπης			1 δόση ετησίως									
<sup>[2]</sup> Tdap ή Tdap-IPV ή Td	1 δόση Tdap σε κάθε κύηση		Μία δόση Tdap ή Tdap-IPV και στη συνέχεια αναμνηστική δόση Td ή Tdap κάθε 10 χρόνια									
<sup>[3]</sup> MMR		ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ	1-2 δόσεις <u>βλέπε σχόλιο</u>									
<sup>[4]</sup> VAR		ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ	2 δόσεις									
<sup>[5]</sup> HZV (ZVL)		ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ	1 δόση 60-75 ετών									
HZV (RZV)		2 δόσεις ≥ 18 ετών	2 δόσεις ≥ 60 ετών	2 δόσεις ≥ 18 ετών	2 δόσεις ≥ 60 ετών							
<sup>[6]</sup> HPV γυναίκες	<u>βλέπε σχόλιο</u>	3 δόσεις ≤ 45 ετών										
<sup>[6]</sup> HPV άνδρες		3 δόσεις ≤ 45 ετών									2 δόσεις ≤ 45 ετών	
<sup>[7]</sup> PCV20		1 δόση PCV20 ≥ 18 ετών							1 δόση PCV20 ≥ 65 ετών			
<sup>[8]</sup> HepA	2 δόσεις		2 δόσεις	2 δόσεις			2 δόσεις	2 δόσεις		2 δόσεις		
<sup>[9]</sup> HepB	3 δόσεις	3 ή 4 δόσεις	3 δόσεις	3 δόσεις	<u>βλέπε σχόλιο</u>	3 δόσεις	3 δόσεις					
<sup>[10]</sup> MenACWY	<u>βλέπε σχόλιο</u>	1 ή	περισσότερες δόσεις ανάλογα με τις ενδείξεις									
<sup>[11]</sup> MenB	<u>βλέπε σχόλιο</u>	2-3 δόσεις <u>βλέπε σχόλιο</u>		2-3 δόσεις <u>βλέπε σχόλιο</u>								
<sup>[12]</sup> Hib		1 δόση ή 3 δόσεις σε HSCT <u>βλέπε σχόλιο</u>		1 δόση								

	Συνιστώνται για ενήλικες που πληρούν το ηλικιακό κριτήριο ή δεν έχουν αποδεδεικτικό προηγούμενου εμβολιασμού ή νόσησης
	Συνιστώνται για ενήλικες με πρόσθετους παράγοντες κινδύνου ή άλλες ενδείξεις
	Αντενδείκνυται

# Δικαιούχοι εμβολιασμού με το ανασυνδυασμένο εμβόλιο έναντι του έρπητα

Ενήλικες ηλικίας $\geq 60$ ετών		Z24 ή Z25.8
Επιλεγμένες καταστάσεις ανοσοκαταστολής		ICD 10
Μεταμόσχευση	Μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κοττάρων αλλογενής ή αυτόλογη κατά το τελευταίο 6μηνο ή με συνεχιζόμενη λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής Άτομα σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση οργάνου	Z94, T86
Νεφρική ανεπάρκεια	Υποβολή σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σταδίου 5	N18.5, N19, Y84.1
Καρκίνος υπό αγωγή	Καρκίνος συμπαγούς οργάνου σε άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, ανοσοθεραπεία ή άλλη θεραπεία)*  Αιματολογικός καρκίνος (π.χ. λευχαιμία, λέμφωμα, πολλαπλόν μυέλωμα) σε άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία ή άτομα με ενεργό νόσο που δεν βρίσκονται σε αγωγή	C00 ως 97 (εκτός αιματολογικού καρκίνου) D37 ως D48  C81 ως C86, C88 C90 ως C97
Ανοσοκαταστολή	Αυτοφλεγμονώδεις/ αυτοάνοσες παθήσεις ή άλλη νόσος υπό ανοσοκατασταλτική ή ανοσοτροποποιητική αγωγή μετρίου-υψηλού κινδύνου*  Βαριά συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια  HIV ανεξαρτήτως CD4	D80-D84  B20-B24

# Σύνοψη

- ✓ Ο έρπητας ζωστήρας είναι ένα λοιμώδες νόσημα με **σοβαρές επιπτώσεις** στην **ποιότητα ζωής** των ασθενών<sup>1,2</sup>
- ✓ Η **μείωση** της **ανοσίας** που σχετίζεται με την **ηλικία**, η **ανοσοκαταστολή** καθώς και οι **συννοσηρότητες** αυξάνουν τον **κίνδυνο** εμφάνισης έρπητα ζωστήρα<sup>3-5</sup>
- ✓ Οι **θεραπευτικές επιλογές** για τη διαχείριση των ασθενών με έρπητα ζωστήρα είναι **περιορισμένες** και **υποβέλτιστες\***
- ✓ Η αξία της **πρόληψης** του έρπητα ζωστήρα μέσω του εμβολιασμού είναι εξαιρετικά **σημαντική**
- ✓ Διαθέτει **υψηλή** και **μακροχρόνια αποτελεσματικότητα** σε ενήλικες ηλικίας  $\geq 50$  ετών
- ✓ Διαθέτει κλινικά δεδομένα σε **5 πληθυσμούς ασθενών** με **ανοσοκαταστολή** ηλικίας  $\geq 18$  ετών
- ✓ Έχει **κλινικά αποδεκτό** προφίλ ασφάλειας<sup>6</sup>
- ✓ **Συγχορηγείται** με τα εμβόλια της **γρίπης** (μη ανοσοενισχυμένο αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της εποχικής γρίπης), του **πνευμονιόκοκκου** (PCV13, PPV23) και της **διφθερίτιδας-τετάνου-κοκκύτη** (dTpa)<sup>6</sup>
- ✓ Χορηγείται με ένα δοσολογικό σχήμα **2 δόσεων** (0, 2-6 για ενήλικες ηλικίας  $\geq 60$  ετών & 0, 1-2 για ενήλικες ηλικίας  $\geq 18$  ετών με ανοσοκαταστολή)
- ✓ Έχει εισαχθεί στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων 2024 για άτομα  $\geq 60$  ετών και για άτομα ηλικίας  $\geq 18$  ετών με **ανοσοκαταστολή** (συμπεριλαμβανομένων ασθενών με HIV)

*Ευχαριστώ πολύ!*