

# Εμβολιασμοί σε παιδιά με νεφρική νόσο

Γεωργία Μαλακασιώτη

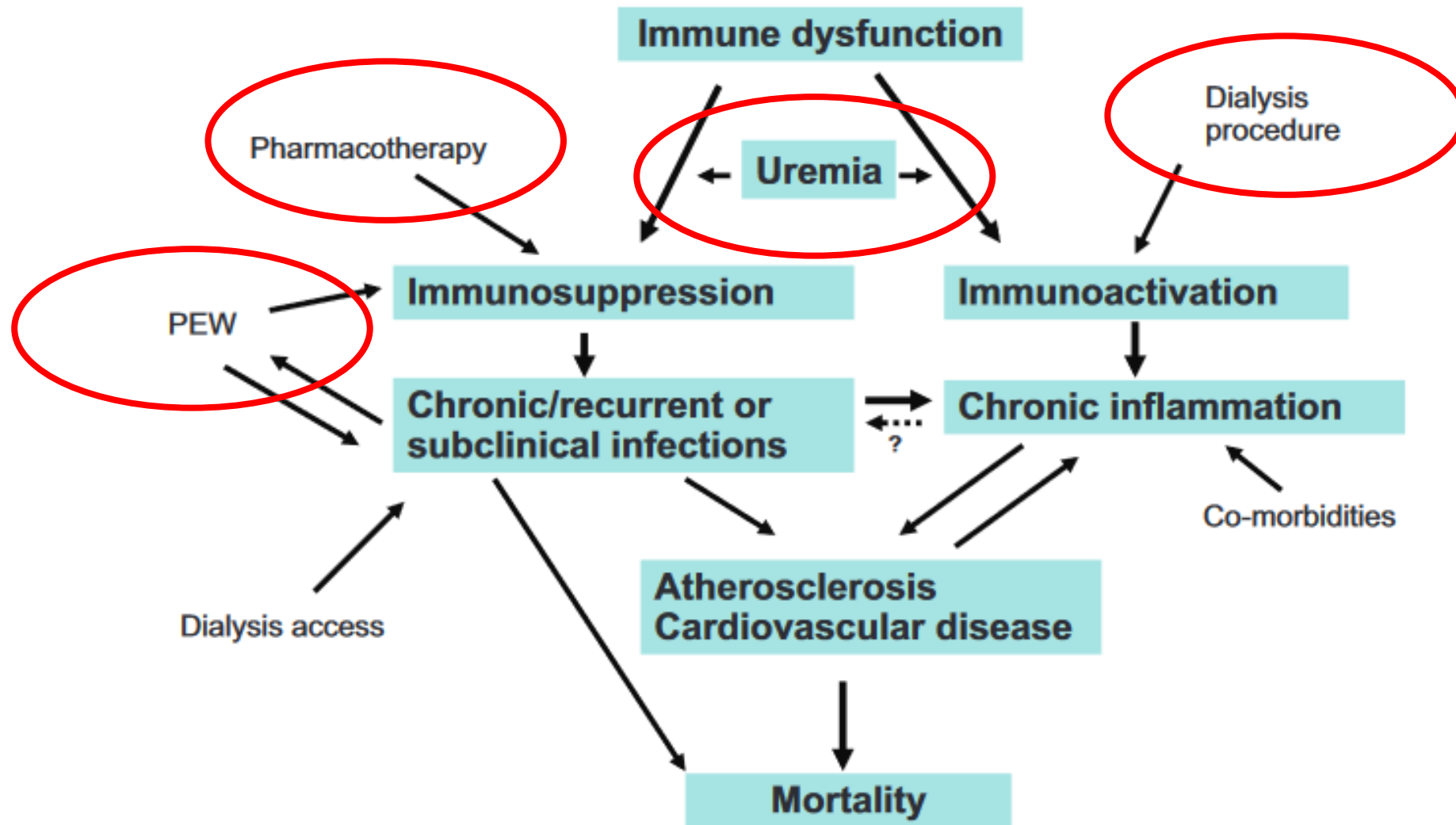
Επιμ. Α' ΕΣΥ Νεφρολογικού Τμήματος Γ.Ν. Παιδων «Π. & Α. Κυριακού»

# Θέματα που θα συζητηθούν

## Εμβολιασμοί παιδιών με:

1. Χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ)
  - Εξωνεφρική κάθαρση
  - Μεταμόσχευση νεφρού (ΜΝ)
2. Νεφρωσικό σύνδρομο (ΝΣ)
3. Αγωγή με ειδικές κατηγορίες ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων
  - Rituximab
  - Eculizumab/ ravulizumab

# ΧΝΝ= λειτουργική ανοσοκαταστολή



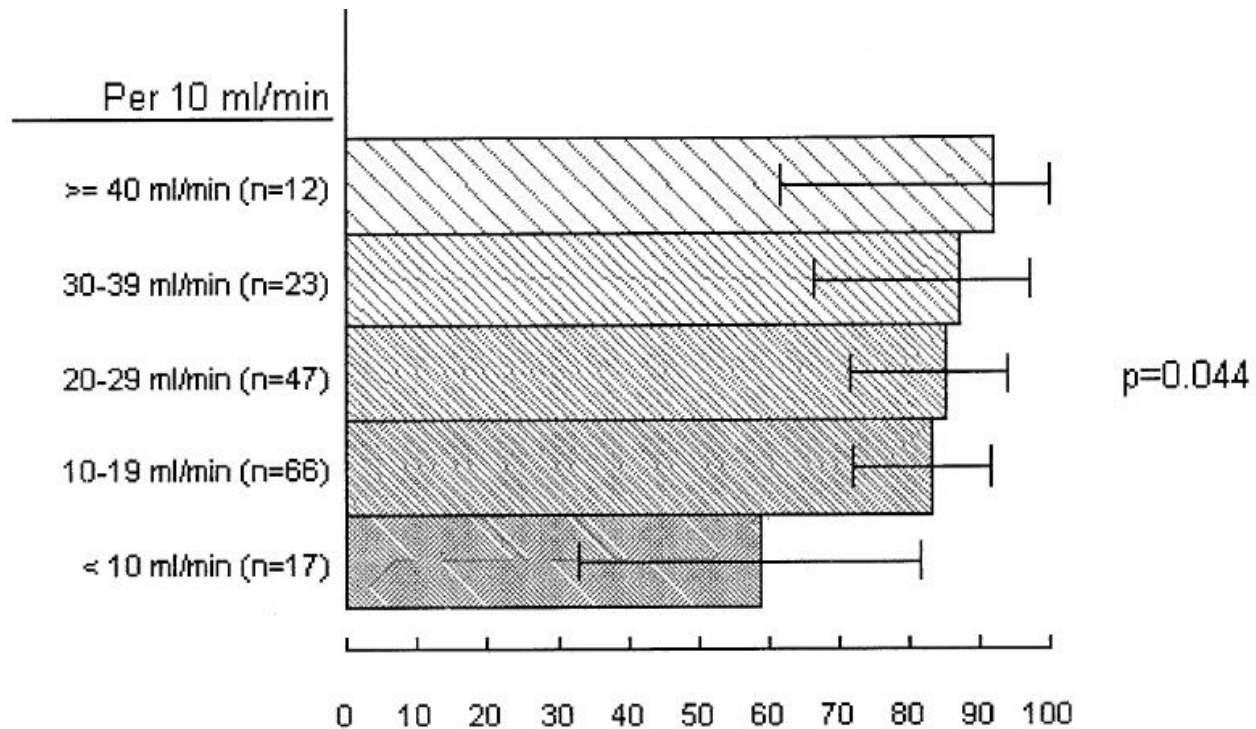
# Τα εμβόλια σε παιδιά με ΧΝΝ είναι ασφαλή

- Δεν επηρεάζουν:
  1. Τη φυσική πορεία έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας
  2. Την αποτελεσματικότητα της εξωνεφρικής κάθαρσης
- Δεν προκαλούν νόσο σχετιζόμενη με τον εμβολιασμό\*

# Η ανοσογονικότητα των εμβολίων στη ΧΝΝ: Μειωμένη αντισωματική απάντηση

- **MMR**: μόνο 3/10 παιδιά σε εξωνεφρική κάθαρση προστασία και στα 3 συστατικά

- **HBV**



# Η ανοσογονικότητα των εμβολίων στη ΧΝΝ: Η προστασία δε διαρκεί

26% με επαρκείς τίτλους για όλα τα παθογόνα

Table 2. Frequency of protective antibody levels

	Pathogens (n/n; protective antibodies in %)						
	Measles	Mumps	Rubella	Varicella	Hepatitis B	Diphtheria	Tetanus
All children with protective antibodies	28/35 (80.0)	24/35 (68.6)	26/35 (74.3)	28/35 (80.0)	15/35 (42.9)	22/34 (64.7)	29/34 (85.3)
Children vaccinated six months to six yr before transplantation	12/13 (92.3)	10/13 (76.9)	12/12 (100)	1/2 (50.0)	8/13 (61.5)	16/19 (84.2)	18/19 (94.7)
Children vaccinated more than six yr before transplantation	9/11 (81.8)	7/11 (63.6)	9/12 (75.0)	0/3 (0)	3/5 (60.0)	4/9 (44.4)	9/9 (100)

# Η ανοσογονικότητα των εμβολίων στη ΧΝΝ: Οι αναμνηστικές δόσεις ενισχύουν την προστασία

Table 1. Frequency of protective antibody levels depending on booster dose

	Pathogens (n/n; protective antibodies in %)						
	Measles	Mumps	Rubella	Varicella	Hepatitis B	Diphtheria	Tetanus
Children without booster dose	19/24 (84.2)	19/24 (63.2)	19/24 (84.2)	5/5 (20)	10/18 (40.0)	0/28 (0)	0/28 (0)
Children with booster dose(s)	5/24 (100)	5/24 (100)	5/24 (100)	0/5 (0)	8/18 (87.5)	28/28 (71.4)	28/28 (71.4)

# Συστάσεις για τον εμβολιασμό παιδιών με ΧΝΝ

- Έγκαιρη έναρξη του εμβολιασμού στην πορεία της ΧΝΝ
- **Γρίπη:** Ετήσιος αντιγριπικός εμβολιασμός & στο περιβάλλον
- **Πνευμονιόκοκκος:** PCV13/15 - PPSV23 >2 ετών ανά 5ετία
- **HBV:**
  - «Διπλή δόση»: ?, πριν την έναρξη HD
  - Έλεγχος anti-HBs 1-2 μήνες μετά ολοκλήρωση: αν <10mIU/ml επανάληψη του εμβολιασμού
- **Τακτική παρακολούθηση ειδικών αντισωματικών τίτλων & αναμνηστικές δόσεις επί ενδείξεων**
  - HBV: ετησίως, αν anti-HBs<10mIU/ml αναμνηστική δόση
  - Ιλαρά, VZV, HAV

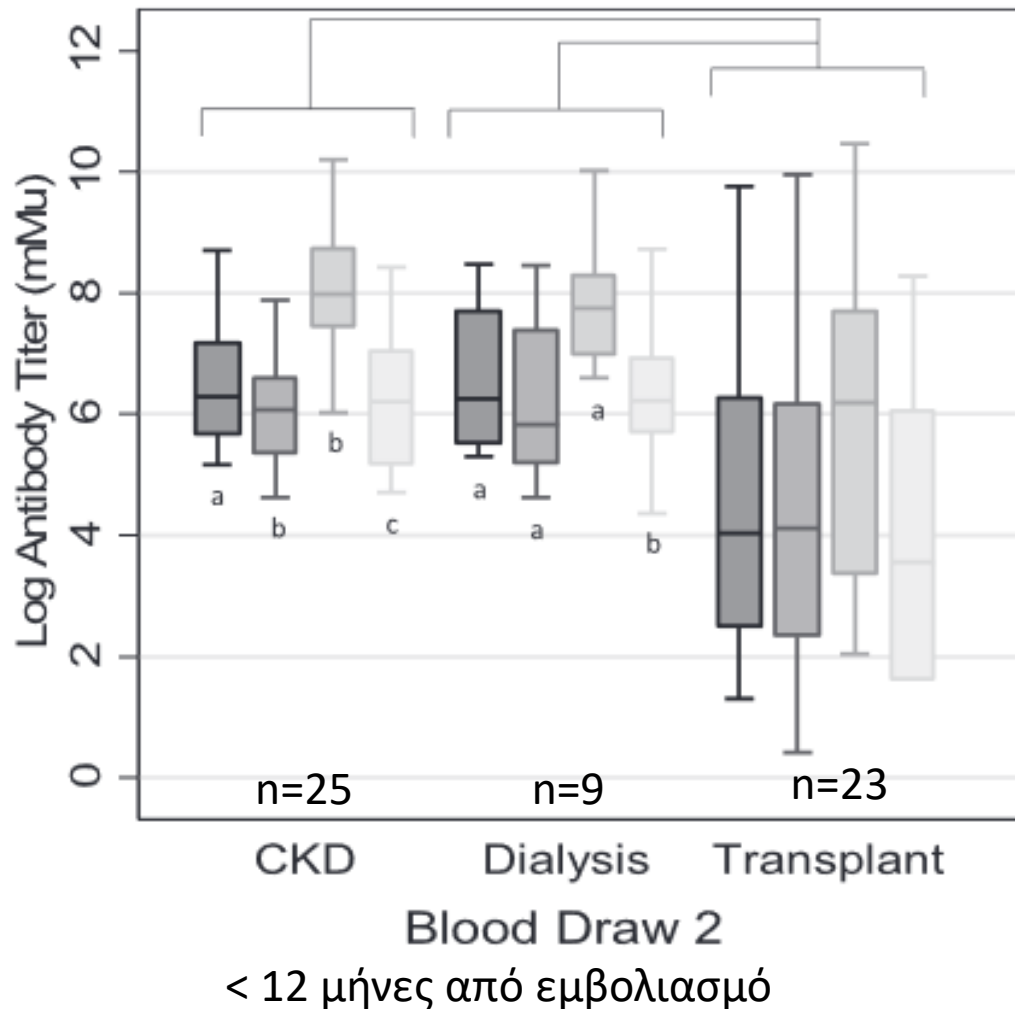
# Εμβολιασμοί σε παιδιά με νεφρικά νοσήματα

- **Χρόνια νεφρική νόσος**
  - Εξωνεφρική κάθαρση
  - **Μεταμόσχευση νεφρού (MN)**
- Νεφρωσικό σύνδρομο
- Αγωγή με ειδικές κατηγορίες ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων
  - Rituximab
  - Eculizumab/ ravulizumab

# Εμβολιασμοί πριν τη ΜΝ: Είναι ασφαλείς

- Δε σχετίζονται με απόρριψη νεφρικού μοσχεύματος
- Δεν προάγουν παραγωγή dnDSA HLA Ab
- Η περίοδος του προμεταμοσχευτικού ελέγχου αποτελεί την τελευταία ευκαιρία για εμβολιασμό με ζώντες εξασθενημένους ιούς
- Προσοχή στην τήρηση χρονικού διαστήματος μεταξύ μεταμόσχευσης και εμβολιασμού με ζώντες εξασθενημένους ιούς

# Εμβολιασμοί **πριν** τη MN: Η ανοσογονικότητα είναι **καλύτερη από μετά!**



## Εμβόλιο HPV

12 μήνες από εμβολιασμό:

Ορομετατροπή **100%** σε κορίτσια με **XNN**

Ορομετατροπή **50-62.5%** σε κορίτσια **μετά MN** ( $P < 0.05$ )

# Συστάσεις για τον εμβολιασμό παιδιών με XNN πριν τη MN

- Η πρακτική του ελέγχου αντισωματικών τίτλων έναντι ιλαράς, ανεμευλογιάς, HBV και χορήγησης αναμνηστικών δόσεων επί απουσίας προστατευτικού τίτλου είναι ορθή
- Εμβολιασμοί μπορούν να γίνουν έως 2 εβδομάδες πριν τη μεταμόσχευση με εμβόλια με αδρανοποιημένα παθογόνα και έως 4 εβδομάδες πριν με εμβόλια με ζώντες εξασθενημένους ιούς
- Επί χρονικού διαστήματος < 4 εβδομάδες από τελευταία δόση VZV από την προσφορά μοσχεύματος δυνατότητα χορήγησης προφύλαξης με ακυκλοβίρη

*ΕΠΕ Παιδιών και Εφήβων 2023*

*Kao et al. Frontiers in Pediatrics 2023*

*Danziger-Isakov et al. clinical Transplantation 2019*

# Εμβολιασμοί **μετά** τη ΜΝ: Δε σχετίζονται με παραγωγή **HLA** αντισωμάτων



The Journal of  
Heart and Lung  
Transplantation  
<http://www.jhltonline.org>



## Does vaccination in solid-organ transplant recipients result in adverse immunologic sequelae? A systematic review and meta-analysis

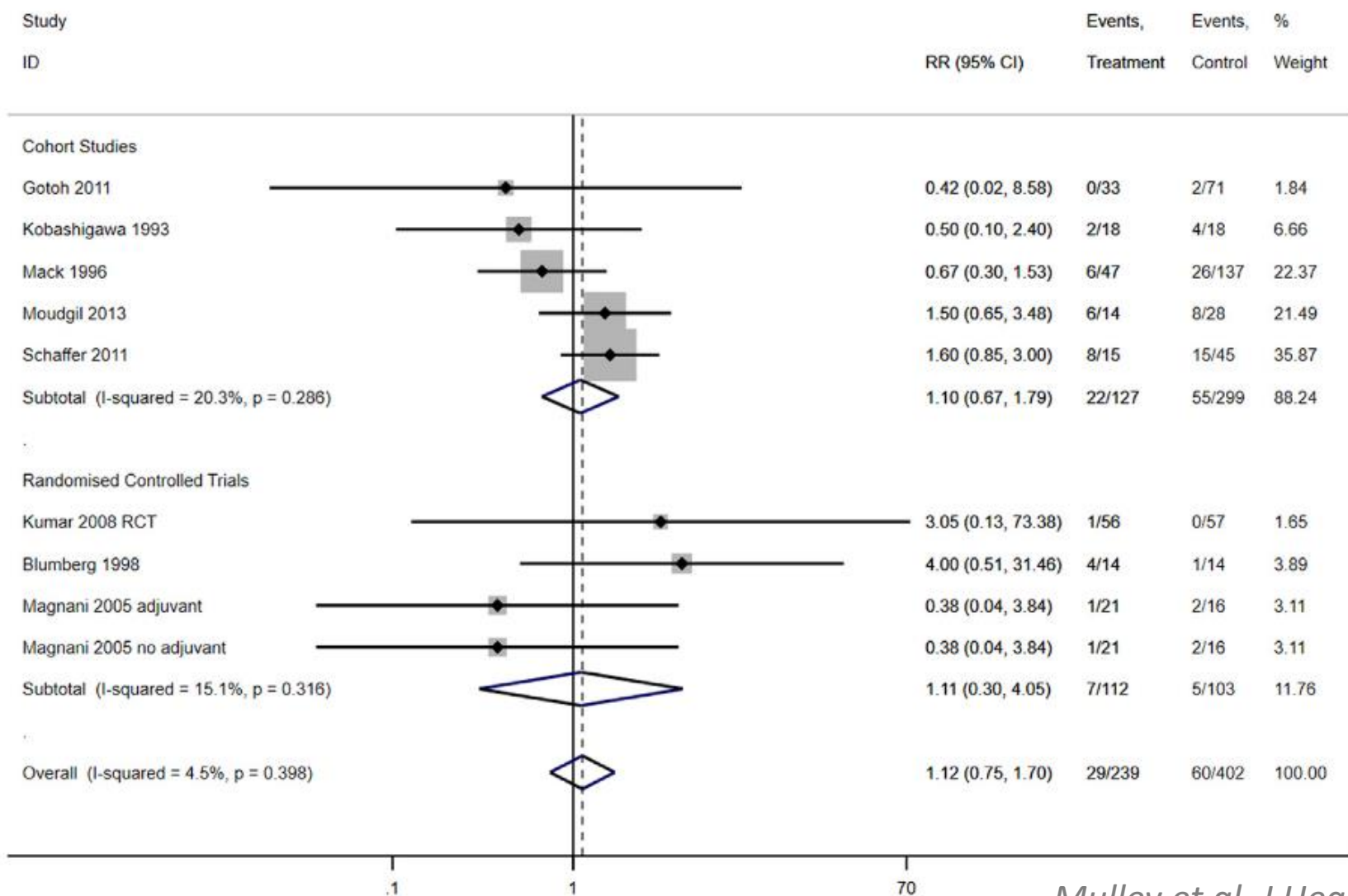
William R. Mulley, BMed, PhD,<sup>a,b</sup> Claire Dendle, MBBS,<sup>b,c</sup>  
Jonathan E.H. Ling, MBChB,<sup>a,b</sup> and Simon R. Knight, MChir, MA<sup>d,e</sup>

84

**Table 1** Summary of Results

Outcome	Studies [ <i>n</i> (pts vaccine/control)]	Incidence post-vaccination (pts)	RR (95% CI)	Quality of evidence
De novo DSA				
All studies	15 (1,284)	1.86 per 100 at 21 to 94 days		Low
Controlled studies	0		NA	Nil
De novo anti-HLA Abs				
All studies	11 (1,046)	2.4 per 100 at 21 to 56 days		Low
Controlled studies	1 (151/131)		2.17 (0.99 to 4.76)	Low

# Εμβολιασμοί **μετά** τη ΜΝ: Δεν αυξάνουν τον κίνδυνο **απόρριψης**



# Εμβολιασμοί **μετά** τη ΜΝ: Ασφάλεια εμβολίων με **ζώντες εξασθενημένους ιούς**

JAMA  
Network | **Open**<sup>™</sup>

18 κέντρα ΗΠΑ  
2002-2023  
N=281 SOT, 11 ΚΤχ

**Original Investigation** | Infectious Diseases

## Safety and Immunogenicity of Live Viral Vaccines in a Multicenter Cohort of Pediatric Transplant Recipients

- Δε σημειώθηκαν θάνατοι ή απώλεια μοσχεύματος
- 5 κρούσματα ανεμευλογιάς διάρκειας <1 εβδομάδα, όλα σε ασθενείς με μέτρια ή υψηλή ανοσοκαταστολή (3 έλαβαν αντιική αγωγή)
- 1 πιθανό κρούσμα παρωτίτιδας

# Εμβολιασμοί μετά τη ΜΝ: μειωμένη ανοσογονικότητα εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους ιούς

JAMA Network | **Open**™

Original Investigation | Infectious Diseases

## Safety and Immunogenicity of Live Viral Vaccines in a Multicenter Cohort of Pediatric Transplant Recipients

18 κέντρα ΗΠΑ

2002-2023

N=281 SOT, 11 ΚΤχ

Table 2. Immunologic Response to Pretransplant and Posttransplant Live Viral Vaccines

Time of immunologic assessment	No./total No. (%) with protective titers			
	Varicella	Measles	Mumps	Rubella
After pretransplant vaccine <sup>a</sup>	22/50 (44)	24/34 (71)	16/27 (59)	21/30 (70)
At enrollment after protective pretransplant antibodies <sup>b</sup>	5/20 (25)	11/15 (73)	10/14 (71)	15/18 (83)
After first posttransplant vaccine <sup>c</sup>	53/116 (46)	92/129 (71)	62/101 (61)	100/106 (94)
After second posttransplant vaccine <sup>c</sup>	61/81 (75)	48/60 (80)	41/52 (79)	43/44 (98)
After third posttransplant vaccine <sup>c</sup>	5/9 (56)	3/6 (50)	5/6 (83)	5/5 (100)
After final posttransplant vaccine <sup>c</sup>	107/149 (72)	130/152 (86)	100/120 (83)	124/125 (99)
1 y Postvaccine <sup>d</sup>	34/44 (77)	45/49 (92)	35/42 (83)	51/54 (94)

Υψηλότερο ποσοστό ορομετατροπής σε παιδιά με χαμηλή ή μέτρια (92%) vs υψηλή ανοσοκαταστολή (8%)

# Συστάσεις για τον εμβολιασμό υγειονομικού προσωπικού & περιβάλλοντος παιδιού μετά MN

- Ετήσιος αντιγριπικός εμβολιασμός
- Εμβολιασμός MMR
- Εμβολιασμός VZV: αποφυγή επαφής με τυχόν δερματικές βλάβες του εμβολιασμένου ατόμου
- Αποφυγή επαφής/ καλό πλύσιμο χεριών επί φροντίδας βρέφους που έλαβε από του στόματος εμβόλιο ροταϊού για 4 εβδομάδες

# Συστάσεις για τον εμβολιασμό παιδιών **μετά** τη μεταμόσχευση νεφρού

- Χορήγηση εμβολίων **3-6 μήνες μετά τη MN**
- **Εξαίρεση** αποτελεί ο **αντιγριπικός** εμβολιασμός που σε ειδικές περιπτώσεις μπορεί να χορηγηθεί **1 μήνα μετά** τη MN
- **ΥΠΟ ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΕΙΣ** ο εμβολιασμός με ζώντες εξασθενημένους ιούς



ORIGINAL ARTICLE

*Suresh et al. Pediatr Transplant 2019*

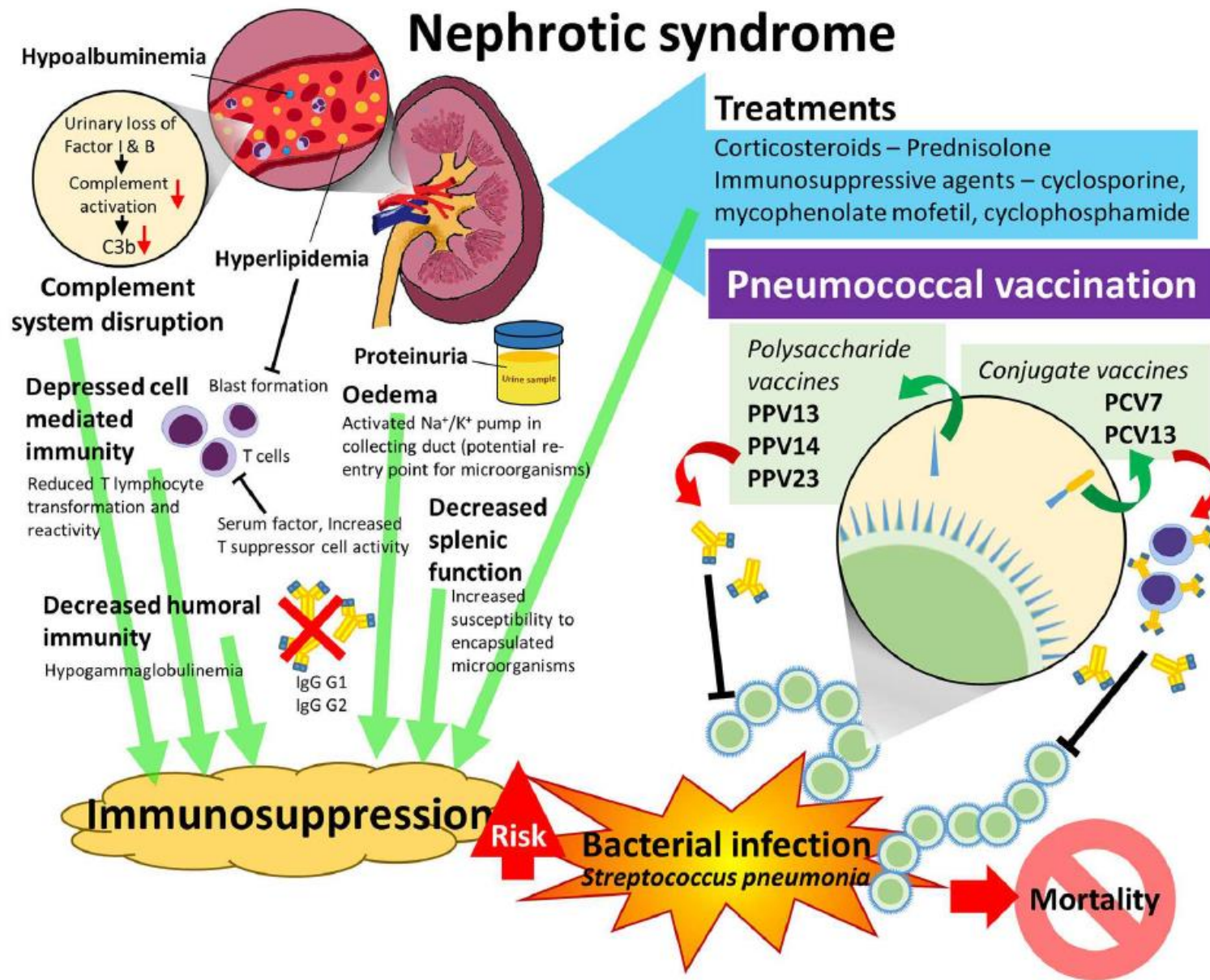
## **Live vaccines after pediatric solid organ transplant: Proceedings of a consensus meeting, 2018**

<b>ΑΠΑΓΟΡΕΥΕΤΑΙ</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Κλινικά ασταθής</li><li>• Υψηλή ανοσοκαταστολή, τρέχουσα απόρριψη</li><li>• Λήψη ATG/ rituximab &lt; 1 έτος</li></ul>
<b>ΜΕ ΠΡΟΣΟΧΗ</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• MIMF</li><li>• Υψηλό ιικό φορτίο EBV</li></ul>
<b>ΕΠΙΤΡΕΠΕΤΑΙ</b>	<p><b><u>ΕΦΟΣΟΝ ΠΛΗΡΟΥΝΤΑΙ ΌΛΑ ΤΑ ΠΑΡΑΚΑΤΩ</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Κλινικά υγιής χωρίς καμία από τις ανωτέρω αντενδείξεις</li><li>• Τουλάχιστο 1 χρόνο μετά τη ΜΝ ή/και 2 μήνες μετά επεισόδιο απόρριψης</li><li>• Ισοδύναμο δόσης πρεδνιζολόνης &lt;2mg/kg/d ή συνολική δόση &lt;20mg/d</li><li>• Επίπεδα tacrolimus &lt;8ng/ml σε 2 επανειλημμένες μετρήσεις</li><li>• WBC &gt;1500/μL αν ≤ 6 ετών &amp; &gt;1000/μL αν &gt; 6 ετών</li><li>• CD4 &gt; 700/μL αν ≤ 6 ετών &amp; &gt;500/μL αν &gt; 6 ετών</li><li>• Φυσιολογική ολική IgG για την ηλικία</li></ul>

# Εμβολιασμοί σε παιδιά με νεφρικά νοσήματα

- Χρόνια νεφρική νόσος
  - Εξωνεφρική κάθαρση
  - Μεταμόσχευση νεφρού
- **Νεφρωσικό σύνδρομο (ΝΣ)**
- Αγωγή με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα
  - Rituximab
  - Eculizumab/ ravulizumab

# Λοιμώξεις & Νεφρωσικό Σύνδρομο



- Πολυκεντρική μελέτη ΗΠΑ (2010-2012)
- N=370, 40% ≥1 λοίμωξη
- Συχνότερα *S. pneumoniae* (περιτονίτιδα > βακτηριαμία)

Goonewardene et al. Front Pediatr 2019  
Carpenter et al. Pediatr Nephrol 2019

# Ασφάλεια εμβολίων στο ΝΣ

## PCV7:

- όχι περισσότερες αντιδράσεις σε σχέση με μάρτυρες
- **δεν αυξάνει τη συχνότητα υποτροπών**

*Liakou et al. Vaccine 2011*

## MCC & 4C-MenB:

- **δε σχετίζονται με de novo/ υποτροπή ΝΣ**

*Taylor et al. Arch Dis Child 2003*  
*Andrews et al. Vaccine 2020*

## Ζώντες εξασθενημένοι ιοί (υπό χαμηλή ανοσοκαταστολή):

- Χωρίς σοβαρές ΑΕ/ νόσηση από εμβόλιο
- 1 υποτροπή ΝΣ μετά VZV

*Kamei et al. J Pediatr 2017*

# Ανοσογονικότητα εμβολίων στο ΝΣ εξαρτάται από βαρύτητα ανοσοκαταστολής

## PCV7:

- Αντισωματικοί τίτλοι **χαμηλότεροι & μικρότερης διάρκειας προστασία** σε παιδιά με **υψηλή ανοσοκαταστολή**

*Liakou et al. Vaccine 2011*

## HBV

- Αγωγή με στεροειδή σχετίζεται με χαμηλότερους αντισωματικούς τίτλους

*Yildiz et al. Vaccine 2013*

# Συστάσεις για τον εμβολιασμό παιδιών με ΝΣ

- Εμβόλια με **αδρανοποιημένα** στελέχη μπορούν να χορηγηθούν **ακόμα και υπό ανοσοκαταστολή** & ιδανικά κατά την ύφεση της νόσου ή υπό χαμηλή δόση στεροειδών
- Σε παιδιά με πρωτοδιάγνωση ΝΣ σε ηλικία > 2 ετών επιβάλλεται ο άμεσος εμβολιασμός με **PPV23** εφόσον έχει ολοκληρωθεί ο εμβολιασμός με **PCV**  
(Εν αναμονή της ένταξης του PCV20 στο ΕΠΕ, παιδιά πλήρως εμβολιασμένα με PCV13 θα επωφελούνταν από τη χορήγηση αναμνηστικής δόσης PCV20 αντί PPV23)
- Επιβάλλεται ο ετήσιος **αντιγριπικός** εμβολιασμός

# Συστάσεις για τον εμβολιασμό παιδιών με ΝΣ με ζώντες εξασθενημένους ιούς

- Η χορήγηση εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους ιούς αποφασίζεται κατά περίπτωση, μετά συζήτηση με λοιμωξιολόγο και εφόσον πληρούνται οι εξής προϋποθέσεις:
  - Διακοπή της υψηλής δόσης στεροειδών για τουλάχιστο 1 μήνα
  - Λήψη στεροειδών <14 ημέρες ή σε χαμηλή δόση
  - Παρήμερη χορήγηση χαμηλής δόσης στεροειδών
  - Διακοπή MMF/ CNI >2 μήνες, CrA > 3 μήνες

# Εμβολιασμοί σε παιδιά με νεφρικά νοσήματα

- Χρόνια νεφρική νόσος
  - Εξωνεφρική κάθαρση
  - Μεταμόσχευση νεφρού
- Νεφρωσικό σύνδρομο
- **Αγωγή με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα**
  - **Rituximab**
  - **Eculizumab/ ravulizumab**

# Συστάσεις για τον εμβολιασμό παιδιών υπό rituximab

- **ΑΝΑΒΟΛΗ ΟΛΩΝ** των εμβολιασμών για **τουλάχιστο 6 μήνες**
- Επί εμβολιασμού με αδρανοποιημένα ή ζώντα εξασθενημένα στελέχη συστήνεται η αναβολή χορήγησης rituximab για 2 εβδομάδες

# Συστάσεις για τον εμβολιασμό παιδιών υπό αγωγή με αναστολείς συμπληρώματος (eculizumab/ ravulizumab)

- **600- 2000 φορές** υψηλότερος κίνδυνος για **μηνιγγιτιδοκοκκική** λοίμωξη
- Επιβεβλημένος ο έλεγχος της εμβολιαστικής κατάστασης για στελέχη **N. meningitidis A/C/Y/W135 & B** και άμεσος εμβολιασμός επί μη διενέργειάς του, ιδανικά **2 εβδομάδες πριν τη χορήγηση eculizumab/ ravulizumab**
- Επιβεβλημένος ο έλεγχος της εμβολιαστικής κατάστασης για **S. pneumoniae & H. influenzae** και χορήγηση τυχόν υπολειπόμενων δόσεων
- **Αναμνηστική δόση 4C-MenB ανά 3-5 έτη**
- **Αναμνηστικές δόσεις MenACYW135 ανά 5 έτη**

*Loirat et al. Pediatr Nephrol 2015*

*Goodship et al. Kidney Int 2017*

*Mbaeyi et al. MMWR Recomm Rep 2020*

# Η προστασία από τον εμβολιασμό **δεν είναι αρκετή** **Προφύλαξη για μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη**

- **Αντιβιοτική προφύλαξη**
  - Πενικιλίνη/ αμοξυκιλλίνη/ μακρολίδη
  - Ελάχιστη διάρκεια χορήγησης: 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό
  - Καθόλη τη διάρκεια θεραπείας έως
    - ✓ 4 εβδομάδες μετά eculizumab
    - ✓ 4 μήνες μετά ravulizumab
- **Σωστή ενημέρωση ασθενών**
  - Συμπτώματα και σημεία για έγκαιρη αναγνώριση της νόσου και ταχύτατη αναζήτηση ιατρικής φροντίδας

*Bakkaloğlu et al. Nephron 2018*

**Vaccination Practices in Pediatric Dialysis Patients Across Europe. A European Pediatric Dialysis Working Group and European Society for Pediatric Nephrology Dialysis Working Group Study**

*Tran et al. Frontiers in Pediatrics 2021*



**Pediatric Immunization Practices in Nephrotic Syndrome: An Assessment of Provider and Parental Knowledge**

- Ενημέρωση παιδιάτρων & παιδονεφρολόγων
- Σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες
- Ένταξη του ελέγχου της εμβολιαστικής κατάστασης στην ιατρική φροντίδα του παιδιού
- Ενημέρωση γονέων

*Sandokji et al. Pediatr Nephrol 2021*

Ευχαριστώ!

