

Прилог 17. Препоруке за SARS-CoV-2 вакцинацију код одраслих пацијената са примарним имунодефицијенцијама (ПИД)

1. Да ли је потребно да се пацијенти са ПИД вакцинишу?

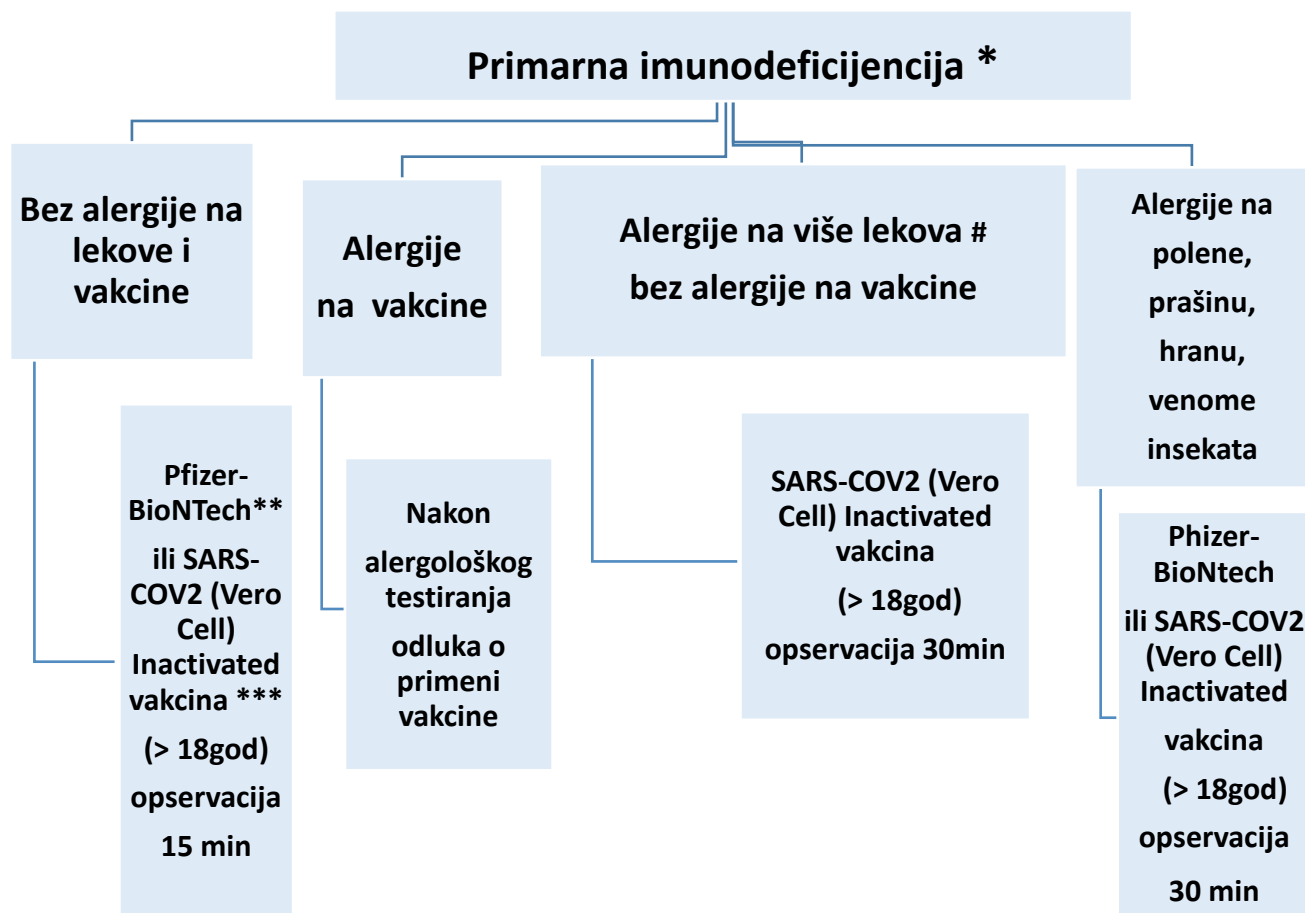
Све изнете чињенице су тренутно важеће и оне ће се мењати у односу на пристизање резултата клиничких испитивања која су у току. Пацијенти са ПИД су у **повећаном ризику за развој тешког** облика SARS-CoV-2 инфекције. Генерално, сви болесници са ПИД-ом **треба да се вакцинишу** према препорукама датим у Табели 1. До сада публиковане клиничке студије нису испитивале ефикасност и безбедност вакцина код пацијената са ПИД. Пацијенти са ПИД могу имати смањену ефикасност вакцинације, због неадекватног процеса антигенске презентације, активације Б и Т ћелија и производње антитела. Након прележане SARS-CoV-2 инфекције постоји висок ризик поновне инфекције због неадекватног меморијског имунитета. Препорука је да се **сви чланови домаћинства вакцинишу**, као и здравствено особље у контакту са пацијентима који имају ПИД.

2. Да ли постоје код пацијената са ПИД контраиндикације за вакцинацију и које су вакцине за сада одобрене у Србији ?

Код пацијената са ПИД, **контраиндиковане су живе и атенуиране вакцине. Ниједна SARS-CoV-2 вакцина одобрена у Србији није жива.** Апсолутну контраиндикацију за вакцинацију имају ПИД пацијенти са **интерферонопатијама** и то због повећане синтезе, али и функције интерферона I тип (IFN I). То су врло ретке ПИД, а међу њима су: породични chilblain lupus, Aicardi-Goutières синдром, хронична атипична неутрофилна дерматоза са липодистрофијом са повишеном температуром (CANDLE), ретинална васкулопатија са леукодистрофијом итд. У референтном центру за лечење одраслих пацијената са ПИД, тренутно нема пацијената са овим дијагнозама.

Имајући у виду доступност других вакцина, векторске вакцине (Гам–Ковид-Вак, Спутњик V, произвођач Н. Ф. Гамалеја Москва, Руска федерација и COVISHIELD ChAdOx1 nCoV- 19 vakcina protiv koronavirusa (Rekombinant) SERUM INSTITUTE OF INDIA Hadapsar, Pune INDIJA), према националном конзензусу нису индиковане за пацијенте са ПИД. Вакцине које су тренутно одобрене и индиковане за примену код пацијената са ПИД су приказане у Табели 1.

Табела 1. Препоруке за прву дозу SARS-CoV-2 вакцине код пацијената са примарним имунодефицијенцијама (ПИД)



*Само пацијенти са интерферонопатијама не смеју да се вакцинишу

****Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine**, модификована mRNA, садржи липидну нанопартикулу модификоване mRNA са полиетилен гликолом (PEG). *Произвођач: Pfizer (САД) и BioNTech (Немачка). Нема адјуванс, има објављену 3. фазу клиничке студије. Примена: интрамускуларно, размак између доза је 3 недеље. Обавестити лекара у случају трудноће, планиране трудноће, проблема са крварењем или примене лекове за разређење крви.*

*** **SARS-COV2 (Vero Cell) Inactivated, Sinopharm**, цела вирусна мртва честица инактивисана β пропиолактоном. *Произвођач: Beijing Institute of Biological Products. Садржи адјуванс алуминијум хидроксид који је присутан у бројним мртвим вакцинама Примена: интрамускуларно, размак између доза 2-4 недеље. Посебне упозорење и мере опреза: трудноћа, тромбоцитопенија и поремећаји згрушавања крви због ризика крварења приликом интрамускуларне примене, неконтролисана епилепсија и прогресивна неуролошка оболења.*

Погледати препоруке за SARS-Cov-2 вакцинацију код пацијената са алергијским болестима и хиперсензитивним реакцијама.

3. Који пацијенти са ПИД имају највећи ризик тешке клиничке слике, а ко има уобичајан ток COVID-19?

Висок ризик за тешке форме COVID-19 имају пацијенти са удруженом: тешком формом ХОБП, хипертензијом, гојазношћу ($BMI \geq 30$), кардиоваскуларним болестима, срчаним манама, терминалном бубрежном слабошћу, малигним, тежим неуролошким болестима и пацијенти преко 60 година живота.

У групи ПИД, најосетљивији су пацијенти са имунодефицијенцијама које настају због смањене синтезе IFN I типа (TLR3-, MDA5- или IRF7 мутације) или оштећене активности IFN типа I или због неадекватног одговора ћелија на IFN типа I (мутације IFNAR1-, IFNAR2, STAT1-, STAT2- и IRF9). Аутоантитела против IFN I могу се видети и код болесника с тимомом. Посебно су осетљиви пацијенти са AIRE мутацијом и сликом APECED.

Код пацијента са агамаглобулинемијом описане су различите тежине клиничке слике, уочена је пролонгирана PCR позитивност, продужен ток болести уз релапсе, цитокинска олуја и код већине пацијената потребна је антивирусна, анти-IL6 терапија, као и плазма рековалесцента уз обавезан хоспитални надзор. Код пацијената са хуморалним имунодефицијенцијама највећи ризик представља хронично плућно оштећење које значајно доприноси морталитету од COVID-19.

Пацијенти са фагоцитним поремећајима и херидитарним ангиоедемом немају тежу клиничку слику у односу на општу популацију и стандардне факторе ризика.

4. Да ли код пацијената са ПИД постоје контраиндикације за другу дозу вакцине?

Контраиндикација за другу дозу вакцине имају сви пацијенти који су имали рану (до 30 минута) системску реакцију (анафилактички шок, генерализовану уртикарију, ангиоедем, нагло настали астматични напад) након прве дозе вакцине или доказану сензибилизацију на било коју компоненту вакцине. Такође, контраиндикацију имају пацијенти са касним реакцијама након прве дозе (цитопеније, егзантеми са или без системских симптома).

5. Да ли пацијенти који добијају имуноглобулине треба да се вакцинишу и када?

Болесници са недостатком антитела треба да се вакцинишу, јер вакцина активира имунитет и путем Т-лимфоцита, што може пружити делимичну заштиту од COVID-19.

То се такође односи и на пацијенте који су, због удружене лимфопрролиферативне болести, примили анти-CD20 терапију (rituximab) која значајно смањује број и функцију Б лимфоцита.

Имуноглобулини (интравенски и супкутани) које пацијенти редовно примају не садрже, за сада, неутралишућа антитела која би штитила особе са агамаглобулинемијом или хипоагамаглобулинемијом. Тек када обухват SARS-CoV-2 вакцинације (или када значајан део популације буде прокужен) у општој популацији буде сигнификантан, титар заштитних антитела биће присутан у адекватној концентрацији у препаратима имуноглобулина.

Како би се смањла потенцијална реакција на интравенски или супкутани препарат имуноглобулина, вакцину је потребно примити између две дозе ИВИг, односно супкутаних имуноглобулина.

6. Када пацијент са ПИД мора да се јави надлежном алергологу и клиничком имунологу?

Пацијенти са ПИД који су имали **системску рану или касну хиперсензитивну реакцију на прву дозу SARS-CoV-2 вакцине**, пацијенти са ПИД који су имали системску хиперсензитивну реакцију на било коју другу вакцину и пацијенти са идиопатском анафикалсом и мастоцитозом морају да обаве консултацију са надлежним алергологом- клиничким имунологом пре давања друге дозе.

Придружене атопијске болести код пацијената са ПИД (ринитис, екцем, астма), реакције преосетљивости на храну (јаје, млеко, киви,) и веноме инсеката нису контраиндикација за примену вакцине, али је потребна опсервација од минимум 30 минута. Пацијенти који примењују бета-блокаторе морају да се опсервирају 30 мин, а познато је да бета-блокатори негативно интерферирају са терапијом за анафилаксу. Пацијенти алергични на латекс захтевају примену вакцине са рукавицама без латекса.

7. Када пацијент са ПИД може да одложи вакцинацију ?

Пацијенти који су већ имали COVID-19 треба да се вакцинишу, али вакцинација се може/треба одложити. Тренутни докази сугеришу да је поновна инфекција неуобичајена у року од 90 дана од почетка болесту и уз максималне мере заштите, вакцинација се може одгодити до краја овога периода.

Сви пацијенти који имају акутну инфекцију (респираторну, гастроинтестиналну, уринарну и др.), као и сви пацијенти са повишеном температуром морају да одложе вакцинацију до смиривања симптома и знакова акутног обољевања (обично 2-4 недеље).

Пацијенти који имају релапс или новонастале аутоимунске феномене (цитопеније, артритис, ентеритис) удружене са ПИД морају да се консултују са инадлежним специјалистом ради укључивања адекватне терапије.

Вакцинацију треба планирати 2-4 недеље пре спленектомије. Код пацијента у фази праћења /више од 6 месеци након завршетка терапије/ ефикасност вакцинације неће бити компромитована.

Пацијенти који имају малигне болест удружене са ПИД и који су добили цитостатску и/или зрачну терапију морају да направе паузу до прве дозе вакцине коју ће одредити хематолог или онколог, зависно од типа терапије (конвенционална, биолошка, зрачна). Пацијенти могу бити вакцинисани најмање 4 недеље након завршетка хемотерапије. Пацијенти лечени имунотерапијом (моноклонска антитела на Б лимфоците) или аутологом/алогеном трансплантацијом матичне ћелије хематопоезе могу бити вакцинисани 3-6 месеци након завршетка терапије **(погледати детаљно мишљење српске лимфомске и мијеломске групе о SARS-COV 2 вакцинацији).**

Европско удружење за хуману репродукцију је изнело званичан став да је потребно одложити покретање вантелесне оплодње **два месеца** по завршеној вакцинацији. За планиране хируршке интервенције, потребно је да се вакцина прими минимум 7 дана пре интервенције.

8. Како други лекови утичу на ефикасност вакцинације?

Пацијенти са ПИД који имају аутоимунске манифестације морају бити у клиничкој ремисији и под адекватном терапијом пре вакцинације. Ако је могуће, треба снизити дозе кортикостероида (преднизон до 20 mg/дан) и имуносупресивних лекова бар седам дана пре вакцинације и наставити лечење нижом дозом још минимум седам дана након давања друге дозе.

Пацијенти који су у склопу терапије COVID-19 примали плазму рековалесцента треба да одложе вакцинацију максимум 90 дана од дана примене плазме.

У случају удружених атопијских болести потребно је наставити стандардну терапију као и терапију за све друге хроничне болести пре вакцинације, као и у периоду између две дозе вакцине.

Пацијенти са ПИД који примају оралне антикоагулансе, морају проверити INR пре давања вакцине и ако је унутар терапијског ранга могу да приме интрамускуларну ињекцију. Потребно је притиснути место убода у трајању минимум два минута, могуће је стварање мање „модрице“ (хематома) на месту убода. Пацијенти који имају број тромбоцита преко $50 \times 10^9 / l$ могу да приме вакцину.

9. Да ли и када могу пацијенти са ПИД да приме друге вакцине ?

Да би се избегла истодобна инфекција вирусом грипа и COVID-19, препоручује да се сви пацијенти с ПИД-ом и њихови блиски контакти вакцинишу против сезонског грипа. Препоручује се избегавање истодобног вакцинисања и минимум размака између две вакцине треба да буде **2-4 недеље**.

10. Како се одредити за вакцину?

Пошто већина пацијената са хуморалним имунодефицијенцијама долази редовно ради супституционе терапије имуноглобулинима, могу да се тада консултују са својим имунологом. Зависно од тренутне расположивости вакцина, старости пацијента, других удружених обољења и евентуалних реакција преосетљивости, донеће се најбоља одлука.

За сада не постоје званичне препоруке за испитивање целуларног и хуморалног имунитета након комплетне вакцинације

11. Какве су најчешће нуспојаве?

Сваки вакцинални пункт има неопходну опрему и терапију за ране системске хиперсензитивне реакције. Обавезна је опсервација у трајању 15 или 30 минута.

Често су присутне одређене реакције након вакцинације. Може се јавити црвенило, оток, бол око места убода и / или мијалгија и грозница и оток лимфних чворова. Ове реакције на вакцину су обично благе и трају само неколико дана. Ове реакције су јаче после друге дозе и очекује се да буду чешће код пацијената са ПИД који имају аутоимунске феномене. Препоручује се давање парацетамола у стандардној дози при повишењу телесне температуре након вакцинације. До сада су врло ретко забележене озбиљне нежељене реакције након имунизације.

12. Коме пријавити нежељену реакцију?

Све регистроване нежељене догађаје након имунизације од стране здравствених радника треба у што краћем року пријавити надлежном институту/заводу за јавно здравље и АЛИМС-у, у складу са Правилником о пријављивању заразних болести и посебних здравствених питања („Службени гласник РС”, бр. 44/2017 и 54/2018) на Обрасцу број 14 или путем *on line* пријаве на: <https://www.alims.gov.rs/ciril/prijava-nezeljene-reakcije-na-humani-lek/>

Јавити се и обавезно надлежном алергологу - клиничком имунологу.

Референце:

1. Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2Fco-vid-19%2Finfo-by-product%2Fpfizer%2Fclinical-considerations.html
2. <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination>
3. <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-and-vaccines>

25.03. 2021. године Препоруке припремили: Проф др Бранка Боначи-Николић

Проф др Весна Томић-Спирић

Доц Слађана Андрејевић

Др Љиљана Стефановић

Асс Радован Мијановић