



## Imunizaciju imunokompromitovane djece

16. Pedijatrijska škola, Sarajevo, 09-11.05.2024.god

Adisa Čengić

### Imunizacija djece sa kompromitovanim imunitetom

Imunizacija je ključna za prevenciju zaraznih bolesti, posebno kod djece koja su na imunosupresivnoj terapiji. Djeca koja primaju imunosupresivne lijekove imaju oslabljen imuni sistem, što ih čini podložnijim infekcijama. Stoga je pravilna i pravovremena vakcinacija od vitalnog značaja za njihovu zaštitu.

#### Osnovni principi imunizacije kod imunosupresivne djece:

1. **Planiranje prije početka terapije:** Kada je moguće, djeca koja će započeti imunosupresivnu terapiju trebaju primiti sve preporučene vakcine prije početka terapije. To uključuje vakcine koje sadrže žive atenuirane viruse.
2. **Inaktivirane vakcine:** Djeca na imunosupresivnoj terapiji mogu sigurno primiti inaktivirane (mrtve) vakcine. To uključuje vakcine protiv hepatitisa B, difterije, tetanusa, pertusisa (DTP), Haemophilus influenzae tipa B (Hib), pneumokoka, meningokoka, poliomijelitisa (IPV), hepatitisa A, gripe, ljudskog papiloma virusa (HPV), i COVID-19.
3. **Žive atenuirane vakcine:** Primjena živih atenuiranih vakcina (kao što su vakcine protiv morbila, rubeole, zaušnjaka, varicele i BCG vakcina) obično se izbjegava kod djece na imunosupresivnoj terapiji zbog rizika od ozbiljnih infekcija. U nekim slučajevima, nakon procjene rizika i koristi, može se odlučiti o njihovoj primjeni, ali to zahtijeva pažljivo praćenje i konzultaciju sa specijalistom.
4. **Intervali između vakcinacije i imunosupresije:** Kada se planira vakcinacija, treba razmotriti vremenski interval između primanja vakcine i početka ili završetka imunosupresivne terapije. Na primjer, žive vakcine treba dati najmanje četiri sedmice prije početka terapije ili nekoliko mjeseci nakon završetka terapije, ovisno o vrsti imunosupresiva.
5. **Praćenje odgovora na vakcinu:** Kod djece na imunosupresivnoj terapiji može biti potrebno provjeriti titar antitijela nakon vakcinacije kako bi se osigurala adekvatna imunološka zaštita. U nekim slučajevima, može biti potrebna dodatna doza vakcine.

**Individualni pristup:** Svako dijete je jedinstveno i zahtijeva individualni pristup u planiranju imunizacije. Liječnici trebaju blisko surađivati s roditeljima kako bi prilagodili vakcinacijski plan potrebama djeteta.

## PRIMARNE IMUNODEFIJENCIJE I VAKCINACIJA

**Primarne imunodeficijencije** su genetski determinirani, poremećaji koji se mogu javiti samostalno ili kao dio sindroma. Opisano ih je preko 450, a moguća je raznovrsnost unutar svakog poremećaja. Primarne imunodeficijencije se tipično prezentiraju u dojenačkoj dobi i djetinjstvu kao česte (ponavljajuće) ili neuobičajene infekcije. Oko 70% pacijenata ima < 20 god kod prvog pojavljivanja, Budući da je prijenos često X-vezan, 60% čine muškarci. Ukupna incidencija simptomatske bolesti je oko 1/ 280 ljudi.

### 1. Kombinirane imunodeficijencije

Najteži oblik kombinirane imunodeficijencije je «Teška kombinirana imunodeficijencija » (SCID engl. Severe Combined Immunodeficiency). Upotreba živih vakcina je strogo kontraindicirana kod ovih pacijenata ( npr. BCG, rota virus, MPR, vakcina protiv varičela). “Nežive” vakcine se mogu ordinirati ali je upitna njihova djelotvornost. Imunizacija se može nastaviti nakon transplantacije matičnih ćelija.

### 2. Poremećaj humoralnog imuniteta

- Većina pacijenata sa nedostatkom antitijela nema sposobnost pravljenja zaštitnih antitijela. Oni se liječe intravenskim imunoglobulinima. Primjeri ovih bolesti su X-vezana agamaglobulinemija i CVID (Česta varijabilna imunodeficijencija, engl. Common variable immunodeficiency). Kod ovih pacijenata kontraindicirane su sve žive vakcine
- Djeca koja imaju selektivni IgA deficit, tranzitornu hipogamaglobulinemiju u ranom djetinjstvu i snižene vrijednosti IgG subklasa mogu primiti sve vakcine.

### 3. Poremećaj urođene imunosti

- Primjer je izolirana kongenitalna asplenija
- Vakcinacija se odvija prema nacionalnom kalendaru
- Snažno se preporučuju vakcine protiv pneumokoka (13- valentna i 23 -valentna), meningokoka i hemofilusa.

### 4. Poremećaj komplemena

- Pacijenti imaju uredan odgovor na vaccine - ne postoje kontraindikacije za imunizaciju
- Obavezna vakcinacija sa meningokoknom i pneumokoknom vakcinom
- Snažno se preporučuju vakcine protiv pneumokoka (13- valentna i 23 -valentna), meningokoka i hemofilusa influenzae.

## SEKUNDARNE IMUNODEFICIJENCIJE I VAKCINACIJA

### 1. Kemoterapija i imunizacija

Djeca koja primaju kemoterapiju imaju oslabljen imunološki dogovor. Takvi pacijenti izgube dio svoje stečene imunosti tokom upotrebe kemoterapeutika.

- NE preporučuje se vakcinacija tokom kemoterapije zbog mogućeg nedjelotvornog učinka i zbog mogućih nuspojava kod primjene živih vakcina
- Započeti vakcinaciju sa neživim vakcinama 3 mjeseca po završetku terapije
- Započeti vakcinaciju sa živim vakcinama 6 mjeseca po završetku terapije
- Ako dijete nije ranije vakcinisano, vakcinisati prema redovnom kalendaru (kako je navedeno u 2 prethodna paragrafa)
- Kod djece koja su započela ili dovršila imunizaciju prije nego je otkrivena maligna bolest i započeta terapija, postoji nekoliko mogućnosti. Jedna od njih je provjeriti titar antitijela i postupiti prema nalazu. Druga mogućnost je dati « booster » doze svih vakcina uključujući HIB i pneumokoknu vakcinu

### 2. Transplantacija solidnih organa i imunizacija

- Ukoliko je moguće, dovršiti vakcinaciju prije transplantacije
- Sačekati sa transplantacijom barem 4 sedmice nakon MRP vakcine
- Idealno bi bilo da djeca prime obje doze MRP prije transplantacije solidnih organa
- Prije transplantacije primiti vakcinu protiv varičele, također 4 sedmice ranije
- 2-3 mjeseca nakon transplantacije mogu se dati nežive vakcine
- Žive vakcine su kontraindicirane nakon transplantacije solidnih organa
- Preporučuje se sezonska vakcina protiv gripe

### 3. Transplantacija koštane srži (engl. « Bone marrow transplantation“ - BMT, engl. Hemathopoetic stem cell transplantation - HSCT)

- Brojna istraživanja su pokazala da djeca koja su podvrgnuta HSCT gube zaštitni imunitet na zarazne bolesti (koji je postignut nakon imunizacije u djetinjstvu)
- Nakon HSCT-a, oporavak ćelijskog imuniteta može trajati mjesecima ili čak godinama, a u nedostatku ponovne imunizacije, titar antitijela na patogene za koje su primijenjene vakcine se smanjuje tokom 1-10 godina nakon HSCT-a.
- Ponavljanje serije primarnih vakcina nakon HSCT-a je ključno za sprječavanje infekcija opasnih po život.
- Vakcinacija neživim vakcinama bi trebala biti nastavljena 6-12 mjeseci nakon HSCT
- Vakcina protiv gripe se preporučuje i treba je ponavljati svake godine.
- Revakcinaciju sa MPR treba odgoditi najmanje 24 mjeseca nakon HSCT kod pacijenata koji ne primaju imunosupresiju i koja nemaju GVHD ( engl. « Graft versus host disease”)

#### 4. Imunizacija djece sa reumatološkim bolestima

- Ukoliko je moguće, vakcinaciju provesti 2-4 sedmice prije uvođenja imunosupresivne terapije, ali potrebno liječenje nikada ne treba odgađati
- Pacijenti koji primaju kortikosteroide i bolest modificirajuće lijekove ( npr. Metotrexat) se mogu vakcinisati sa neživim vakcinama
- Žive atenuirane vakcine se ne preporučuju pacijentima koji primaju imunosupresivne lijekove
- MRP « booster » se može dati djeci koja primaju MTX. Ista vakcina se može razmotriti kod djece koja primaju niske doze kortikosteroida
- Sezonska vakcinacija neživom vakcinom protiv gripe se treba ozbiljno razmotriti kod svih pacijenata na imunosupresivnoj terapiji

#### 5. Kortikosterodi i imunizacija

- Imunosupresivni efekti steroida su varijabilni
- Doza ekvivalentna ili  $\geq 2$  mg/kg tjelesne težine ili  $\geq 20$  mg/dan prednizona za osobe koje teže  $>10$  kg i kada se daje  $\geq 14$  uzastopnih dana djeluje imunosupresivno
- Vakcinaciju živom vakcinom odgoditi za najmanje 1 mjesec nakon prekida terapije visokim dozama sistemskih kortikosteroida
- Nakon vakcinacije, potrebno je donijeti odluku kada ponovo započeti imunosupresivnu terapiju. Potrebna je procjena rizika i koristi. Navedeno zahtijeva pažljivo praćenje i konzultaciju sa specijalistom.
- Kratkoročno davanje steroida nije kontraindikacija za vakcinaciju
- Međutim, ako je pacijentima potrebna terapija za akutna i hronična inflamatorna stanja terapija se ne smije odlagati zbog prethodne primjene vakcina

#### 6. Ostali imunosupresivni lijekovi uključujući inhibitore određenih imunoloških medijatora kao što su inhibitori interleukina, Anti Tumor Necrosis Factor ( Anti TNF-ovi), Anti- limfocitni lijekovi – npr. Rituximab

- Nežive i žive vakcine treba primijeniti dvije ili više sedmica prije početka terapije
- Žive vakcine se mogu dati 3 mjeseca nakon završetka terapije
- Nakon anti-B limfocitne terapije – imunizaciju započeti tek nakon 6 mjeseci ili duže
- Pacijent koji je primio vakcinu do 14 dana prije početka imunosupresivne terapije se smatra nevakcinisanim ( za tu specifičnu vakcinu). Tog pacijenta je potrebno ponovno vakcinisati kada se za to steknu uslovi

**Zaključak:** Imunizacija kod djece na imunosupresivnoj terapiji zahtijeva pažljivo planiranje i praćenje. Pravovremena i pravilna vakcinacija može značajno smanjiti rizik od ozbiljnih infekcija i poboljšati kvalitetu života djece s oslabljenim imunim sistemom. Roditelji i zdravstveni radnici trebaju biti dobro informirani i surađivati kako bi osigurali najbolju moguću zaštitu za dijete.

## Vremenski interval između administracije produkata koji sadrže antitijela i vakcine koja sadrži morbillivirus ili varicella virus

Tabela 1. CDC (engl. Center for disease control) preporuke -preporučeni vremenski interval između administracije produkata koji sadrže antitijela i vakcine koja sadrži morbillivirus ili varicella virus, prema produktu ili indikaciji za vakcinaciju. Preuzeto - CDC. Timing and Spacing of Immunobiologics. Update August 1, 2023

Produkt/indikacija	Doza (mg IgG/kg) i način administracije (a)	Predviđeni vremenski interval prije administracije vakcina koje sadrže morbillivirus ili varicella virus (b) (mjeseci) (c)
<b>Krvni derivat</b>		
“oprani” eritrociti	10 mL/kg, zanemarivi IgG/kg i.v.	Nema
Eritrociti sa dodatkom rastvora adenin-fiziološka otopina	10 mL/kg (10 mg IgG/kg) i.v.	3
Koncentrovani eritrociti (Hct 65%) (d)	10 mL/kg (60 mg IgG/kg) i.v.	6
Puna krv (Hct 35-50%) (d)	10 mL/kg (80-100 mg IgG/kg) i.v.	6
Plazma/trombociti	10 mL/kg (160 mg IgG/kg) i.v.	7
<b>Botulinum imunoglobulin intravenski (humani)</b>	1.0 mL/kg (50 mg IgG/kg)	6
<b>Citomegalovirus IGIV</b>	150 mg/kg maksimum	6
<b>Hepatitis A IG</b>		
Kontaktna profilaksa	0.1 mL/kg (16.5 mg IgG/kg) i.m.	6
Međunarodno putovanje, dužina boravka <1 mjesec	0.1 mL/kg (16.5 mg IgG/kg) i.m.	6
Međunarodno putovanje, dužina boravka ≥1 mjesec	0.2 mL/kg (33 mg IgG/kg) i.m.	6 (e)
<b>Hepatitis B IG</b>	0.06 mL/kg (10 mg IgG/kg) i.m.	3
<b>IGIV</b>		
Nadomjesna terapija za imunodefijencije (f)	300-400 mg /kg i.v. (e)	8
Terapija imune trombocitopenične purpure	400 mg/kg i.v.	8
Postekspozicijska profilaksa za varicella virus	400 mg/kg i.v.	8
Postekspozicijska profilaksa za morbillivirus kod imunokompromitiranih kontakata	400 mg/kg i.v.	8
Tretman imune trombocitopenične purpure	1000 mg/kg i.v.	10
Kawasaki bolest	2 g/kg i.v.	11
<b>Profilaksa protiv morbillirusa IG</b>		
Standardni kontakt (npr. kod imunosuficijentnih)	0.50 mL/kg (80 mg IgG/kg) i.m.	6
<b>Monoklonalno antitijelo za virusni F protein respiratornog sincicijalnog virusa (npr. Synagis MedImmune) (g)</b>	15 mg/kg i.m.	Nema
<b>Rabies (bjesnilo) IG</b>	20 IU/kg (22 mg IgG/kg) i.m.	3
<b>Tetanus IG</b>	250 jedinica (10 mg IgG/kg) i.m.	3
<b>Varicella IG</b>	125 jedinica /10 kg (60-200 mg IgG/kg) i.m., maksimalno 625 jedinica	5

**Skraćenice:** Hct - hematokrit; IG – imunoglobulin; IgG – imunoglobulin G; IGIV – intravenski imunoglobulin; mg IgG/kg – miligrami imunoglobulina G po kilogramu tjelesne težine; i.m. – intramuskularno; i.v. – intravenski

- (a) Ova tabela nije namijenjena za određivanje tačnih indikacija i doza za primjenu komponenti koje sadrže antitijela. Postoji mogućnost da nevakcinisane osobe ne budu u potpunosti zaštićene protiv morbila tokom cijelog preporučenog intervala, te dodatne doze IG ili vakcine protiv morbila mogu biti indicirane nakon kontakta i izlaganja morbilima. Koncentracije antitijela protiv morbila u pripremi IG mogu varirati zavisno od proizvođača. Step en klirensa antitijela nakon primjene IG pripravka mogu također varirati. Predviđeni intervali su ekstrapolirani na osnovu procijenjenog vremena poluzivota od 30 dana za pasivno stečena antitijela, kao i na osnovu primijećene interferencije sa imunim odgovorom na vakcinu protiv morbila 5 mjeseci nakon doze od 80 mg IgG/kg. *Izvori: Mason W, Takahashi M, Schneider T. Persisting passively acquired measles antibody following gamma globulin therapy for Kawasaki disease and response to live virus vaccination [Abstract 311]. Presented at the 32 meeting of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Los Angeles, California, October, 1992, AND Siber GR, Werner BG, Halsey NA, et al. Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. J Pediatr. 1993;122(2):204-211. DOI: 10.1016/S0022-3476(06)80114-9, AND Mason WH, Schneider TL, Takahashi M. Duration of passively acquired measles antibody and response to live virus vaccination allowing gamma globulin therapy for Kawasaki syndrome. Prog Pediatr Cardiol. 1992;1(1):82. DOI: 10.1016/S1058-9813(06)80067-6. The extrapolation is performed by counting months from 80 mg down to (1-3 mg) (e.g. 80 >>> 40 >> >20 >> >10 >>> 5>>>2.5....equal to FIVE intervals) and adding a grace month, so 80 mg values take a "6 month" interval).*
- (b) Ne uključuje rekombinantnu zoster vakcinu, s obzirom na to da je navedena vakcina neživa/mrtva.
- (c) Interval između krvi/produkata koji sadrže pasivna antitijela i testiranja na postojanje ranije dengue infekcije (što je obavezno prije administracije dengue vaccine) bi trebao biti 12 mjeseci.
- (d) Pretpostavlja da je serumska koncentracija IgG 16 mg/mL.
- (e) Razlog zašto je interval 6 mjeseci (a ne 4 mjeseca) je to što količina od 16.5 IgG/kg ne odražava gornji limit koncentracije IgG na morbile u produktu.
- (f) Vakcinacija protiv morbila se preporučuje kod djece sa blagom do umjerenom imunosupresijom s sklopu HIV infekcije, a vakcina protiv varicella-virusa se može razmotriti kod mlage do umjerene imunosupresije sa HIV infekcijom, ali su obje vakcine kontraindicirane kod osoba sa teškom imunosupresijom zbog HIV-a ili bilo kojih drugih imunosupresivnih poremećaja.
- (g) Sadrži antitijelo samo za respiratorni sincicijelni virus.

## Literatura

- Esposito S, Prada E, Lelii M, Castellazzi L. Immunization of children with secondary immunodeficiency. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(11):2564-70.
- Sobh A, Bonilla FA. Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(6):1066-1075
- Jansen MHA, Rondaan C, Legger GE, Minden K, Uziel Y, Toplak N, Maritsi D, van den Berg L, Berbers GAM, Bruijning P, Egert Y, Normand C, Bijl M, Foster HE, Koné-Paut I, Wouters C, Ravelli 4. A, Elkayam O, Wulffraat NM, Heijstek MW. EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jan;82(1):35-47. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222574. Epub 2022 Jun 20. PMID: 35725297.
- Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine Recommendation and Guidelines of the ACIP. General Best Practice Guidelines for Immunization. Timing and Spacing of Immunobiologics. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/timing.html>. Updated August 1, 2023
- Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine Recommendation and Guidelines of the ACIP. General Best Practice Guidelines for Immunization. Contraindications and Precautions. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/contraindications.html>. Updated August 1, 2023