**Preporuke za SARS-CoV-2 vakcinaciju kod odraslih pacijenata sa primarnim imunodeficijencijama (PID)**

1. **Da li je potrebno da se pacijenti sa PID vakcinišu?**

Iako trenutno nema dokaza o efikasnosti odobrenih SARS-CoV-2 vakcina kod pacijenata sa PID, generalna je preporuka da svi bolesnici sa PID-om treba da se vakcinišu (ako ne postoje specifične kontraindikacije navedene u Tabeli 1). Takođe, preporuka je da se svi članovi porodice obolelih od PID vakcinišu.

Sve iznete činjenice su trenutno važeće i osavremenjivaće se u skladu sa novim kliničkim studijama i podacima.

**2. Da li postoje opšte kontraindikacije?**

Apsolutnu kontraindikaciju za vakcinaciju imaju PID pacijenti sa interferonopatijama i to zbog povećane sinteze, ali i funkcije interferona I tip (IFN I). To su retke PID, a među njima su: porodični chilblain lupus, Aicardi-Goutières syndrome, hronična atipična neutrofilna dermatoza sa lipodistrofijom sa povišenom temperaturom (CANDLE), retinalna vaskulopatija sa leukodistrofijom, itd.

Trudnoća i dojenje su zvanične kontraindikacije za mrtvu Verro cell vakcinu (Sinopharm). Dojenje nije kontraindikacija za primenu vakcine bazirane na mRNA. O trudnoći je potrebno obavestiti lekara i individualno proceniti rizik i korist vakcine. Pošto se radi o mrtvim vakcinama, smatra se da neće biti posledica po plod, ali velike studije nisu još rađene.

**Kontraindikacija za drugu dozu imaju svi pacijenti koji su imali ranu (do 30 minuta) sistemsku reakciju (anafilaktički šok, generalizovanu urtikariju, angioedem, naglo nastali astmatični napad) nakon prve doze vakcine**.

**3. Kada je neophodna konsultacija alergologa i kliničkog imunologa?**

Pacijenti koji su imali sistemsku hipersenzitivnu reakciju na neku vakcinu ne smeju da prime SARS-CoV-2 vakcinu bez konsultacije sa nadležnim alergologom-imunologom.

 Pacijenti sa kutanom ili sistemskom mastocitozom i povećanom bazalnom triptazom u krvi, uz česte nespecifične hipersenzitivne reakcije na različite grupe lekova, moraju imati posebnu pripremu (premedikaciju) za davanje vakcine. Preoručuje se da se uoči vakcinacije ne konzumira alkohol, ne uzimaju nesteroidni-antiinflamatorni lekovi i da se pacijenti ne izlažu velikim fizičkim naporima. Pacijenti sa nekontrolisanom astmom treba da se vakcinišu u hospitalnim uslovima.

Kod pacijenata sa senzibilizacijom na više lekova kao i kod pacijenata sa simptomima histaminoliberacije, potrebno je proceniti potrebu za premedikacijom pre vakcinacije. Atopijske bolesti (rhinitis, ekcem, astma), reakcije preosetljivosti na hranu (jaje, mleko, kivi,) i venome insekata nisu kontraindikacija za primenu vaccine, ali je potrebna opservacija od minimum 30 min. Pacijenti koji primenjuju beta–blokatore moraju da se opserviraju 30 min, a poznato je da beta-blokatori negativno interferiraju sa terapijom za anafilaksu. Pacijenti alergični na lateks zahtevaju primenu vakcine sa rukavicama bez lateksa.

Svi pacijenti koji su imali sistemsku ranu reakciju preosetljivosti na prvu dozu SARS-CoV-2 vakcine moraju imati mišljenje alergologa - kliničkog imunologa u smislu daljeg plana vakcinacije.

**4. Da li pacijenti koji dobijaju imunoglobuline treba da se vakcinišu?**

Bolesnici sa nedostatkom antitiela treba da se vakcinišu, jer vakcina aktivira imunitet i putem T-limfocita, što može pružiti delimičnu zaštitu od COVID-19.

To se takođe odnosi i na pacijente koji su, zbog udružene limfoproliferativne bolesti, primili anti-CD20 terapiju (rituksimab) koja značajno smanjuje broj i funkciju B limfocita.

Imunoglobulini (intravenski i supkutani) koje pacijenti redovno primaju ne sadrže, za sada, neutrališuća antitela koja bi štitila osobe sa agamaglobulinemijom ili hipogamaglobulinemijom. Tek kada obuhvat SARS-CoV-2 vakcinacije (ili kada značajan deo populacije bude prokužen) u opštoj populaciji bude signifikantan, titar zaštitnih antitela biće prisutan u adekvatnoj koncentraciji u preparatima imunoglobulina.

Kako bi se smanjla potencijalna reakcija na intravenski ili supkutani preparat imunoglobulina, vakcinu je potrebno primiti između dve doze IVIg, odnosno supkutanih imunoglobulina.

**5. Kada se vakcinacija može odložiti ?**

Pacijenti koji su već imali COVID-19 treba da se vakcinišu, ali vakcinacija se može/treba odložiti. Trenutni dokazi sugerišu da je ponovna infekcija neuobičajena u roku od 90 dana od početka bolestu i uz maksimalne mere zaštite, vakcinacija se može odgoditi do kraja ovoga perioda.

Svi pacijenti koji imaju akutnu infekciju (respiratornu, gastrointestinalnu, urinarnu idr.), kao I svi pacijenti sa povišenom temperaturom moraju da odlože vakcinaciju do smirivanja simptoma i znakova akutnog oboljevanja (obično 2-4 nedelje). Pacijenti koji imaju relaps ili novonastale autoimunske fenomene (citopenije, artritis, enteritis) moraju da se konsultuju sai nadležnim specijalistom radi uključivanja adekvatne terapije. Po uspostavljanju remisije potrebno je planirati vakcinaciju.

Pacijenti koji imaju maligne bolest udružene sa PID i koji su dobili citostatsku i/ili zračnu terapiju moraju da naprave pauzu do prve doze vakcine koju će odrediti hematolog ili onkolog, zavisno od tipa terapije (konvencionalna, biološka, zračna).

Evropsko udruženje za humanu reprodukciju je iznelo zvaničan stav da je potrebno odložiti pokretanje vantelesne oplodnje dva meseca po završenoj vakcinaciji.

Za planirane hirurške intervencije, potrebno je da se vakcina primi minimum 7 dana pre intervencije.

**6. Koji pacijenti sa PID imaju najveći rizik teške kliničke slike, a ko ima uobičajan tok COVID-19?**

Visok rizik za teške forme COVID-19 imaju pacijenti sa: teškom formom HOBP, hipertenzijom, gojaznošću (BMI ≥30), kardiovaskularnim bolestima, srčanim manama, terminalnom bubrežnom slabošću, malignim, težim neurološkim bolestima i pacijenti preko 60 godina života.

U grupi PID, najosteljiviji su pacijenti sa imunodeficijencijama koje nastaju zbog smanjene sinteze IFN I tipa (TLR3-, MDA5- ili IRF7 mutacije) ili oštećene aktivnosti IFN tipa I ili zbog neadekvatnog odgovora ćelija na IFN tipa I (mutacije IFNAR1-, IFNAR2, STAT1-, STAT2- i IRF9). Auto-antitiela protiv IFN I mogu se videti i kod bolesnika s timomom. Posebno su osetljivi pacijenti sa AIRE mutacijom i slikom APECED.

Kod pacijenta sa agamaglobulinemijom opisane su različite težine kliničke slike, uočena je prolongirana PCR pozitivnost, produžen tok bolesti uz relapse i kod većine pacijenata potrebna je antivirusna terapija kao i hospitalni nadzor. Kod pacijenata sa humoralnim imunodeficijencijama najveći rizik predstavlja hronično plućno oštećenje koje značajno doprinosi mortalitetu od COVID-19.

Pacijenti sa fagocitnim poremećajima i hereditarnim angiedemom nemaju težu klničku sliku u odnosu na opštu populaciju i standardne faktore rizika.

**7. Kako drugi lekovi utiču na efikasnost vakcinacije?**

Pacijenti koji imaju autoimunske manifestacije moraju biti u kliničkoj remisiji i pod adekvatnom terapijom pre vakcinacije. Ako je moguće, treba sniziti doze kortikosteroida (prednizon do 20 mg/dan) i imunosupresivnih lekova bar 7 dana pre vakcinacije i nastaviti lečenje nižom dozom još 7 dana nakon vakcinacije.

Pacijenti koji su u skopu terapije COVID-19 primali plazmu rekovalescenta treba da odlože vakcinaciju maksimum 90 dana od dana primene plazme.

Potrebno je nastaviti standardnu terapiju za atopijske bolesti kao i sve druge hronične bolesti pre vakcinacije, kao i u periodu između dve doze vakcine.

Pacijenti koji primaju oralne antikoagulanse, moraju proveriti INR pre vakcine i ako je unutar terapijskog ranga mogu da prime intramuskularnu injekciju. Potrebno je pritisnuti mesto uboda u trajanju minimum 2 minuta, moguće je stvaranje manje „modrice“ (hematoma) an mestu uboda. Pacijenti koji imaju broj trombocita preko sa trombocotima preko 50 x 10 9 /Lmogu da prime vakcinu.

**8. Da li i kada mogu pacijenti sa PID da prime druge vakcine ?**

Da bi se izbegla istodobna infekcija virusom gripa i COVID-19, preporučuje da se svi pacijenti s PID-om i njihovi bliski kontakti vakcinišu protiv sezonskog gripa. Preporučuje se izbegavanje istodobnog vakcinisanja i minimum razmaka između dve vakcine treba da bude 2-4 nedelje.

**9. Koje SARS-CoV-2 vakcine su odobrene u Srbiji?**

Kod pacijenata sa PID, generalno, kontraindikovane su žive i atenuirane vakcine. Nijedna SARS-CoV-2 vakcina odobrena u Srbiji nije živa. Trenutno su u Srbiji odobrene 3 vakcine. Imajući u vidu da su u vektorskoj vakcini (Gam–Kovid-Vak, Sputnjik V, proizvođač N. F. Gamaleja Moskva, Ruska fereracija) prisutni živi genetski modifikovani adeno virusi (koji nemaju sposobnost replikacije), ona nije za sada indikovana za pacijente sa PID. (Tabela 1). Vakcine se primaju u 2 doze prema definisanom vremenu između dve doze.

Tabela 1.

|  |  |
| --- | --- |
| Vakcina  | Specifične kontraindikacije za I dozu |
| 1. Pfizer-BioNTech modifikovana mRNA proizvođač: Pfizer Njujork i Mainz Nemačka nema adjuvans, sadrži lipidnu nanopartikulu modifikovane mRNA sa polietilen glikolom (PEG) ima objavljenu 3. fazu kliničke studije

Registrovana za starije od 16 godina Primena: intramuskularnoRazmak između doza je 3 nedelje | 1. sistemska hipersenzitivna reakcija anafilaktičkog tipa na više različitih lekova kao i na parenteralno dati lek
2. preosetljivost na PEG i polisorbat
3. Idiopatska anafilaksa
 |
| Vero Cell, Sinopharm. Cela virusna mrtva čestica inaktivisana β propiolaktonom Proizvođač: Beijing Institute of Biological Products. Sadrži adjuvans aluminijum hidroksid. Registrovana za starije od 18 godina. Primena: intramuskularnoRazmak između doza 2-4 nedelje. |  1. Reakcija na vakcine koje sadrže aluminijum kao adjuvans u mrtvim vakcinama ([hepatitis A](https://www.chop.edu/centers-programs/vaccine-education-center/vaccine-details/hepatitis-a-vaccine), [hepatitis B](https://www.chop.edu/centers-programs/vaccine-education-center/vaccine-details/vaccine-hepatitis-b-vaccine), [difterija-tetanus-containing vaccines](https://www.chop.edu/centers-programs/vaccine-education-center/vaccine-details/diphtheria-tetanus-and-pertussis-vaccines), [Haemophilus influenzae type b](https://www.chop.edu/centers-programs/vaccine-education-center/vaccine-details/haemophilus-influenzae-type-b-hib-vaccine), pneumococcal vakcina itd 2. Preosetljivost na bilo koju komponentu  3. Idiopatska anafilaksa |

**10. Kako se opredeliti za vakcinu?**

Pošto većina pacijenata sa humoralnim imunodeficijencijama dolazi redovno radi supstitucione terapije imunoglobulinima, mogu da se tada konsultuju sa svojim imunologom. Zavisno od trenutne raspoloživosti vakcina, starosti pacijenta, drugih udruženih oboljenja i eventualnih reakcija preosetljivosti, doneće se najbolja odluka.

Pošto većina pacijenata dolazi na terapiju Ig, može da se tada konsultuje sa svojim imunologom. Zavisno od trenutne raspoloživosti vakcina, godina, eventualnih reakcija preosetljivosti, doneće se najbolja odluka.

**11. Kakve su najčešće nuspojave?**

Svaki vakcinalni punkt ima neophodnu opremu i terapiju za rane sistemske hipersenzitivne reakcije. Obavezna opservacija 30min.

Normalno je imati određene reakcije nakon vakcinacije. Može se javiti crvenilo, otok, bol oko mesta uboda i / ili mijalgija i groznica I otok limfnih čvorova Ove reakcije na vakcinu su obično blage i traju samo nekoliko dana. Ja’e su posle druge doze. Preporučuje se davanje paracetamola u standardnoj dozi pri povišenju telesne temperature nakon vakcinacije. Do sada su vrlo retko zabežene ozbiljnije nuspojave na vakcine.

**12. Kome prijaviti neželjenu reakciju?**

Javiti se obavezno nadležnom alergologu - kliničkom imunologu.

Sve registrovane neželjene događaje nakon imunizacije od strane zdravstvenih radnika treba u što kraćem roku prijaviti nadležnom institutu/zavodu za javno zdravlje i ALIMS-u, u skladu sa Pravilnikom o prijavljivanju zaraznih bolesti i posebnih zdravstvenih pitanja („Službeni glasnik RS”, br. 44/2017 i 54/2018) na Obrascu broj 14 ili putem *on line* prijave:



U prilogu :

1. Prevod informatora za vakcinisana lica i njihove staratelje koji je odobren u SAD od strane FDA u okviru dozvole za hitnu upotrebu leka Pffizer –BIONTech COVID-19 Vaccine za potrebe uvoza i primene ove vakcine u RS na osnovu uvozne dozvole br 515-07-20759-20-001 od 17.12. 2020
2. Vodič za zdravstvene radnike za primenu vakcine SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated Vakcina koja je u prometu u Republici Srbiji po rešenju 515-07-00051-21-001 od 16.01.2021.

# Reference:

# 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%2Fcovid-19%2Finfo-by-product%2Fpfizer%2Fclinical-considerations.html>

2. ESID COVID-19 statement ( u att.)

3. EACCI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines (u att.)

2.02. 2021. God. Preporuke pripremili: Prof dr Branka Bonači-Nikolić

 Prof dr Vesna Tomić-Spirić

 Doc Slađana Andrejević

 Dr Ljiljana Stefanović

 Ass Radovan Mijanović