

Vakcinacija i imunoglobulinska terapija kod pacijenata sa primarnim imunodeficiijama

Autori: Šerin M. Reda (Shereen M. Reda), MD, PhD, FRCPE, *Profesor pedijatrije, Medicinski fakultet, Univerzitet Ajn Šams (Ain Shams), Kairo, Egipat*; Endru Dž. Kant (Andrew J Cant), BSc MD FRCP FRCPC, *Profesor pedijatrijske imunologije na Univerzitetu u Njukastlu (Newcastle), Lid (Lead)*

Primarne imunodeficijencije (PID) su heterogena grupa retkih genetskih oboljenja koja utiču na razvoj i/ili funkciju urođenog i/ili stečenog imuniteta. Mnogi pacijenti sa PID imaju razvijenu povećanu osetljivost i na uobičajne i na neobične infekcije koje se nekada završavaju i fatalno. Stoga je kod oboljenja sa nedostatkom antitela veoma važno brzo i efikasno sprečavanje infekcije obezbeđivanjem pravilne vakcinacije, redovnim davanjem supstitutivne imunoglobulinske (Ig) terapije. Kod nekih stanja, primenjuju se i antibiotska i antigljivična profilaksa.

Vakcine su jedna od najuspešnijih mera zaštite zdravlja koja funkcioniše u sistemu zdravstvene zaštite. Ova rutina koja se praktikuje na svetskom nivou iskorenila je male boginje, skoro zaustavila dečiju paralizu, i spustila pojavu rubeole, velikog kašlja i drugih infektivnih bolesti na najniži nivo. Čak šta više, vakcine su najbolji način odbrane protiv infektivnih bolesti posebno u regionima sa endemskim oboljenjima.

Kod pacijenata sa PID vakcine mogu imati značajnu ulogu u prevenciji infekcija za koje postoji vakcina. Međutim, odluka da li da se takvi pacijenti vakcinišu ili ne zavisi od vrste i težine PID kao i od vrste vakcine (da li je živa/aktivna ili umrtvljena/deaktivirana). Kod nekih PID, vakcine mogu ostvariti adekvatnu zaštitu kao kod zdravih osoba, dok kod drugih PID imunološki odgovor može biti neadekvatan, a efekti vakcinacije slabi. Ipak, činjenica da postoji potencijal za razvijanje imunog odgovora organizma na vakcinu, kroz delovanje T-ćelija ili kroz proizvodnju antitela, znači da vakcinaciju treba razmotriti kao korisno sredstvo u zaštiti pacijenata sa PID od ozbiljnih infektivnih bolesti.

Deaktivirane (umrtvljene) vakcine protiv difterije, tetanusa, velikog kašlja (DTP), gripa izazvanog konjugovanom bakterijom Hemofilus tipa b (Haemophilus influenza tip B) (HIB vakcina), protiv hepatitisa A i B, meningokoka, i konjugovanog pneumokoka, **mogu se davati pacijentima sa PID**. Žive (atenuirane) vakcine, kao što su vakcina protiv rotavirusa, oralna polio vakcina (OPV), vakcina protiv nekih vrsta gripa, vakcina protiv žute groznice, **su kontraindikovane** kod težih oblika nedostataka antitela (npr. X-vezana agamaglobulinemija-XLA i Obična promenljiva imunodeficijencija-CVID), kod teških oblika nedostatka T-ćelija i teških kombinovanih imunodeficijencija - SCID.

Druge žive vakcine kao što su vakcine protiv malih boginja, zaušaka, rubeola i vakcina protiv varičele zoster, **su bezbedne** kod PID sa nedostatkom antitela, ali **su kontraindikovane** kod teških oblika nedostatka T-ćelija i teških kombinovanih imunodeficijencija (SCID). Takođe, **vakcina protiv tuberkuloze (BCG) je kontraindikovana** kod PID sa oštećenim ćelijskim posredovanim imunitetom, sa hroničnom granulomatoznom bolešću - CGD i nedostatkom IFN- γ -IL-12, zbog rizika od obolevanja koji nose bakterije sadržane u samoj vakcini.

Radi potpune bezbednosti, deci kod koje se sumnja na PID, odnosno deci sa porodičnom istorijom PID ili u čijoj se porodici u predhodnom periodu dogodila smrtnost dece uzrokovane infekcijom, **preporučuje se odlaganje davanja živih vakcina** - pogotovu vaccine BCG, OPV i vaccine protiv rotavirusa, sve dok se funkcija imunog sistema ne proceni od strane pedijatra imunologa, stručnjaka za primarne imunodeficiencije. Kod pacijenata koji trenutno primaju supstitutivnu terapiju imunoglobulina, pre davanja bilo žive bilo umrvtljene vaccine, treba primeniti sledeće korake: prekinuti imunoglobulinsku terapiju bar na tri meseca (još bolje na šest meseci) i pratiti kako funkcioniše imuni sistem bez imunoglobulinske terapije; nakon toga pedijatar imunolog-stručnjak za primarne imunodeficiencije će odlučiti o vakcinaciji; kod pacijenata koji primaju imunoglobulin duže vreme, vaccine se mogu davati paralelno sa terapijom.

Sa potpunom sigurnošću se preporučuje: da se kod pacijenata sa PID izbegne davanje žive Oralne polio vaccine (OPV) zbog toga što su zdravstveni radnici širom sveta, prateći u dužem intervalu svoje pacijente (mesecima pa čak i godinama posle vakcinacije) konstatovali izlučivanje virusa u organizmu. Ovim pacijentima **se preporučuje** da prime Deaktiviranu polio vakcinu (DPV).

Štaviše, braća/sestre i **članovi domaćinstva** kod kojih se sumnja ili je dijagnostikovana PID trebalo bi da prime sve vaccine u okviru nacionalnog programa vakcinacije, pogotovu IPV, MMR, vakcinu protiv varičele i gripa. Radi smanjenja rizika od prenošenja gripa u okviru domaćinstva preporučuje se godišnja vakcinacija članova porodice na grip.

Supstitutivna terapija imunoglobulina (Ig) obezbeđuje pasivnu zaštitu od infekcija pomoću antitela koja se dobijaju od zdravih donatora. Uspešnost Ig profilakse kod pacijenata sa nedostatom antitela, bilo da se daje intravenskim ili subkutanim putem, je evidentna jer se broj infekcija, pogotovu ozbiljnih i dugotrajnih smanjuje. Prema svetksim smernicama mesečna doza Ig se kreće od 300-600 mg/kg telesne težine I treba da se daje intravenski na svake tri do četiri nedelje ili subkutano jednom do dva puta nedeljno. Bez sumnje, regularna primena supstitutivne Ig terapije (u pravilnom ritmu i propisanim dozama) pruža bolji kvalitet života, umanjuje učestalost infekcija i poboljšava prognozu pacijenata sa nedostatom antitela.

Na žalost, nemaju svi pacijenti sa nedostatom antitela privilegiju da redovno primaju Ig terapiju, najčešće zbog visokih cena proizvoda. Imajući u vidu da su imunoglobulini na listama svetkse zdravstvene organizacije (WHO) razvrstani kao prioritetni lek i za odrasle i za decu sa PID, apelujemo na predstavnike zdravstvenih i državnih institucija da pruže podršku pacijentima sa PID i da ovu terapiju uvrste u prioritetne oblike zdravstvene zaštite u svojim zemljama, kako za svu decu, tako i za sve odrasle osobe sa PID.

Reference:

1. Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation, Shearer WT, Fleisher TA, Buckley RH, Ballas Z, Ballow M, Blaese RM, Bonilla FA, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Filipovich AH, Fuleihan R, Gelfand EW, Hernandez-Trujillo V, Holland SM, Hong R, Lederman HM, Malech HL, Miles S, Notarangelo LD, Ochs HD, Orange JS, Puck JM, Routes JM, Stiehm ER, Sullivan K, Torgerson T, Winkelstein J. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. J Allergy Clin Immunol. 2014;133(4):961-6.
2. Papadopoulou-Alataki E, Hassan A, Davies EG. Prevention of infection in children and adolescents with primary immunodeficiency disorders. Asian Pac J Allergy Immunol. 2012; 30(4):249-58.
3. Principi N, Esposito S. Vaccine use in primary immunodeficiency disorders. Vaccine. 2014; 32(30):3725-31.
4. Martin J. Vaccine-derived poliovirus from long term excretor and the end game of polio eradication. Biologicals. 2006;34: 117-22.
5. Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. Br J Haematol. 2009;145:709-27

6. Kerr J, Quinti I, Eibl M, Chapel H, Späth PJ, Sewell WA, Salama A, van Schaik IN, Kuijpers TW, Peter HH. Is dosing of therapeutic immunoglobulins optimal? A review of a three-decade long debate in europe. Front Immunol. 2014;5:629.
7. World Health Organization (WHO) [Lists](#) (Adult and Pediatric) of Essential medicines