



# ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΙ ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΚΑΤΕΣΤΑΛΜΕΝΟΥΣ

Αθηνά Πυρπασπούλου  
Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος  
Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

## Παιδιατρικές Λοιμώξεις 2018

9 - 10 Φεβρουαρίου 2018  
Ολυμπιακό Μουσείο, Θεσσαλονίκη



Διοργάνωση:



Ελληνική Εταιρεία  
Παιδιατρικών Λοιμώξεων



Γ Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ.  
Γ.Ν.Θ. Ιπποκράτειο

Υπό την αιγίδα:



Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης  
Τμήμα Ιατρικής Σχολής Επιστημών Υγείας



Θεσσαλονίκη: Σπαδίου 50Α, 55534 Πυλαία, Θεσσαλονίκη  
Τηλ.: 2310 247743, 2310 247734, Φαξ: 2310 247746, e-mail: info@globalevents.gr  
Αθήνα: Βαλέστρα 2 & Λεωφ. Α. Συγγρού 168, 17671 Καλλιθέα, Αθήνα  
Τηλ.: 210 3250260, e-mail: athens@globalevents.gr

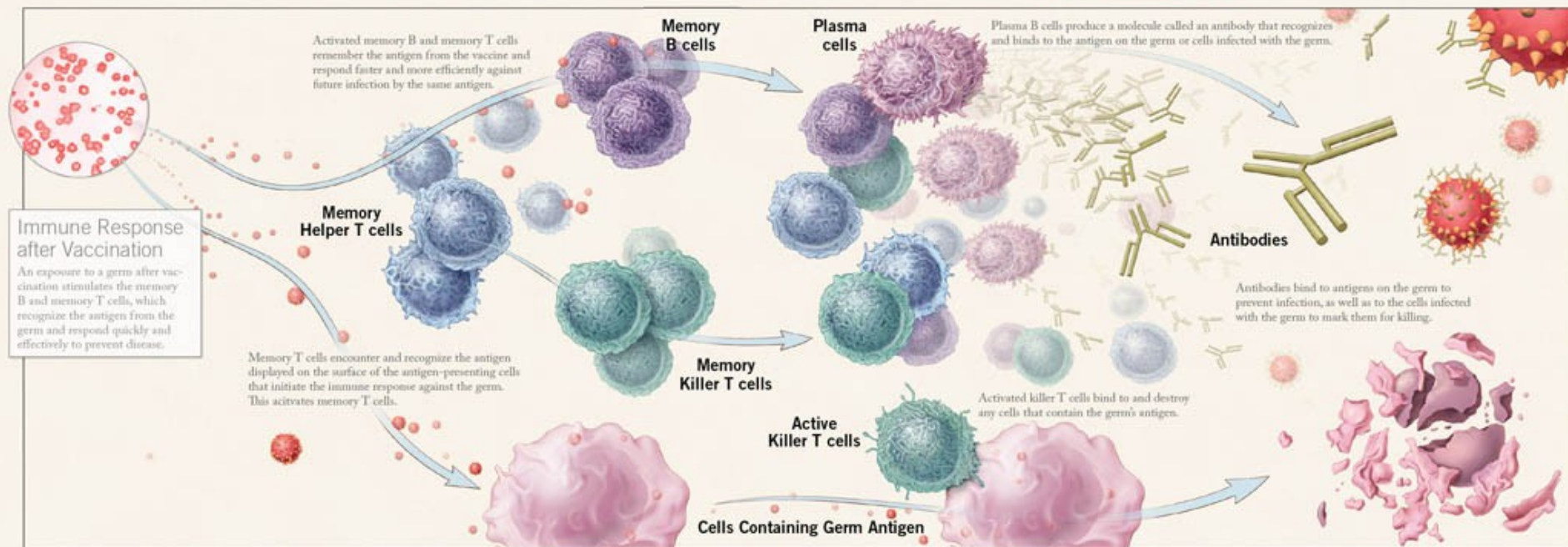
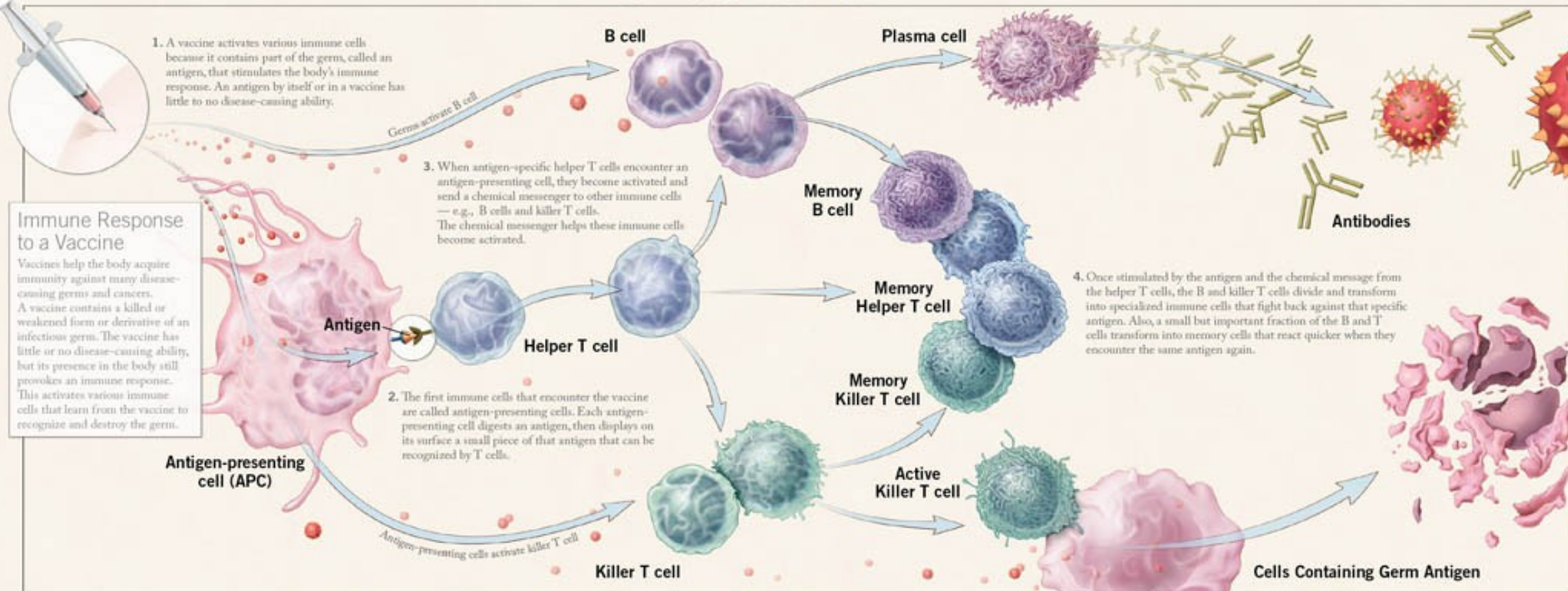
# ΣΤΟΧΟΣ



- Να προληφθεί η νοσηρότητα και η θνητότητα από νοσήματα που προλαμβάνονται με τον εμβολιασμό



# How Vaccines Work



# Κατηγορίες ανοσοκαταστολής

## Υψηλού βαθμού ανοσοκαταστολή

- Με συνδυασμένη πρωτοπαθή ανοσοανεπάρκεια (πχ βαριά συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια)
- Υπό χημειοθεραπεία για καρκίνο
- Έξι μήνες μετά από μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων
- Δύο μήνες μετά από μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου
- Με HIV λοίμωξη και  $CD4 < 200$  κύτταρα/ $mm^3$  για ενήλικες-εφήβους και  $< 15\%$  για νεογνά-παιδιά
- Υπό αγωγή με  $> 20mg/d$  πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου (ή  $> 2mg/kg$  ΒΣ για άτομα που ζυγίζουν  $< 10kg$ ) για  $> 14d$
- Υπό αγωγή με συγκεκριμένου είδους ανοσοθεραπείες πχ anti-TNFα ή anti-CD20 Abs

## Χαμηλού βαθμού ανοσοκαταστολή

- Ασθενείς με ασυμπτωματική HIV λοίμωξη με  $CD4 > 200-499$  κύτταρα/ $mm^3$  για ενήλικες-εφήβους και  $15-24\%$  για νεογνά-παιδιά
- Ασθενείς που λαμβάνουν μικρότερη από την προαναφερθείσα δόση κορτικοστεροειδών ή λαμβάνουν κορτιζόνη παρ' ημέρα
- Ασθενείς που λαμβάνουν MTX  $< 0.4mg/kg/wk$ , αζαθειοπρίνη  $< 3mg/kg/d$ , ή 6-μερκαπτοπουρίνη  $< 1.5mg/kg/d$

# Ανοσοανεπαρκείς ασθενείς και λοιμώδη νοσήματα

- Αυξημένος κίνδυνος νόσησης (βαριάς νόσησης)
- Μειωμένη απάντηση στην ανοσοποίηση (υποκείμενο νόσημα και θεραπεία)
- Απώλεια προϋπάρχουσας ανοσίας (μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων)
- Μειωμένη εμβολιαστική κάλυψη ανοσοκατεσταλμένων ασθενών
- Έλλειψη δεδομένων ασφάλειας - αποτελεσματικότητας (μόνο μελέτες αντισωματικής απάντησης)

## Ταξινόμηση εμβολίων

- Ζώντα
- Αδρανοποιημένα
  - (τοξοειδή και άλλες αδρανοποιημένες πρωτείνες, κεκαθαρμένα πολυσακχαρίδια, συζευγμένες πρωτείνες με πολυσακχαρίδια ή ολιγοσακχαρίδια, αδρανοποιημένα ολόκληρα ιικά σωματίδια ή τμήματά τους και πρωτείνες σε ιικούς φορείς)

## Είδος εμβολίου

Τοξοειδές (απενεργοποιημένη τοξίνη)

Διφθερίτιδας/ Τετάνου

Αδρανοποιημένο (νεκρό)

Πολιομυελίτιδας/ Ηπατίτιδας Α/ Λύσσας

Ζων, εξασθενημένο

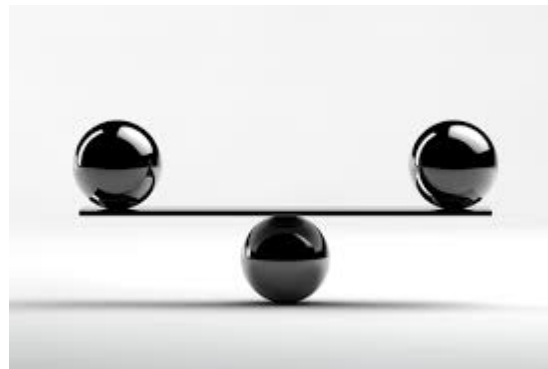
Ερυθράς - Παρωτίτιδας - Ιλαράς  
Ανεμευλογιάς  
Ροτα - Ιού  
Έρπητα ζωστήρα  
Κίτρινου πυρετού

Υπομονάδα/ συζευγμένο

Ηπατίτιδας Β/ Γρίπης/ Κοκκύτη/  
Αιμόφιλου Β/ Πνευμονιοκόκκου/  
Μηνιγγοκοκκύτη

# Ασφάλεια vs αποτελεσματικότητα

- Τα ζώντα εμβόλια είναι περισσότερο ανοσογόνα > εξασθενημένα > νεκρά > εκχυλίσματα
- Γενικά, τα αδρανοποιημένα εμβόλια έχουν το ίδιο προφίλ ασφάλειας σε ανοσοεπαρκείς όσο και σε ανοσοκατεσταλμένους, αλλά οι ανοσοανεπαρκείς μπορεί να υπολείπονται ή να μην εμφανίζουν ανοσοαπάντηση





Clinical Infectious Diseases Advance Access published December 4, 2013

IDSA GUIDELINES

# 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host

**Lorry G. Rubin,<sup>1</sup> Myron J. Levin,<sup>2</sup> Per Ljungman,<sup>3,4</sup> E. Graham Davies,<sup>5</sup> Robin Avery,<sup>6</sup> Marcie Tomblyn,<sup>7</sup> Athos Bousvaros,<sup>8</sup> Shireesha Dhanireddy,<sup>9</sup> Lillian Sung,<sup>10</sup> Harry Keyserling,<sup>11</sup> and Insoo Kang<sup>12</sup>**

<sup>1</sup>Division of Pediatric Infectious Diseases, Steven and Alexandra Cohen Children's Medical Center of New York of the North Shore-LIJ Health System, New Hyde Park; <sup>2</sup>Section of Pediatric Infectious Diseases, University of Colorado Denver Anschutz Medical Campus, Aurora; <sup>3</sup>Department of Hematology, Karolinska University Hospital; <sup>4</sup>Division of Hematology, Department of Medicine Huddinge, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; <sup>5</sup>Department of Immunology, Great Ormond Street Hospital & Institute of Child Health, London, United Kingdom; <sup>6</sup>Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; <sup>7</sup>Department of Blood and Marrow Transplant, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, University of South Florida, Tampa; <sup>8</sup>Department of Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Boston, Massachusetts; <sup>9</sup>Department of Allergy and Infectious Diseases, University of Washington, Seattle; <sup>10</sup>Division of Hematology-Oncology, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada; <sup>11</sup>Division of Pediatric Infectious Diseases, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia; <sup>12</sup>Section of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

---

## Πότε θα πρέπει να γίνεται ο εμβολιασμός; Ασθενείς που πρόκειται να λάβουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία

- Πριν την έναρξη της ανοσοκαταστολής (*strong, moderate*).
- Εμβόλια από ζώντες εξασθενημένους ιούς θα πρέπει να δίνονται  $\geq 4$  εβδομάδες πριν και θα πρέπει να αποφεύγονται τις πρώτες 2 εβδομάδες μετά την χορήγηση της ανοσοκαταστολής (*strong, low*)
- Εμβόλια από αδρανοποιημένους ιούς θα πρέπει να δίνονται  $\geq 2$  εβδομάδες πριν την ανοσοκαταστολή (*strong, moderate*).
- Δόσεις που δίνονται κατά την διάρκεια χημειοθεραπείας ή σε φάση ενισχυμένης ανοσοκαταστολής (0-2 μήνες μετά από μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου) **δεν θεωρούνται επαρκείς δόσεις.**

# Εμβολιασμοί σε ασθενείς με πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες

- Οι πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες είναι ετερογενής ομάδα που περιλαμβάνει σύνδρομα που επηρεάζουν είτε τη φυσική είτε την επίκτητη ανοσία
- Διαταραχές στην επίκτητη ανοσία διακρίνονται στις διαταραχές που οδηγούν σε ελαττωματική αντισωματική απάντηση είτε σε διαταραχές των T-κυττάρων που καταλήγουν σε ελαττωματική συνδυασμένη (κυτταρική και αντισωματο-εξαρτώμενη) ανοσιακή απάντηση
- Ανάλογα με τον τύπο της ανοσοανεπάρκειας, ο εμβολιασμός μπορεί να είναι αποτυχημένος ή ακόμα και να οδηγήσει σε νόσηση
- Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις ο εμβολιασμός μπορεί να είναι ενδεδειγμένος και επιτυχημένος

# Εμβολιασμοί σε ασθενείς με πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες

- Οι ασθενείς με πρωτοπαθείς **ανεπάρκειες συμπληρώματος** μπορούν να υποβληθούν σε **όλους τους συνήθεις εμβολιασμούς** (*strong; low*) - και τα 2 είδη πνευμονιοκοκκικών εμβολίων
- Έχει τεκμηριωθεί η ικανότητα ανοσιακής απάντησης σε ασθενείς με πρωτοπαθείς ανεπάρκειες συμπληρώματος σε πολυσακχαριδικά εμβόλια
- Οι εμβολιασμοί έναντι του μηνιγγιτιδοκόκκου C,W,X,Y135 θα πρέπει να επαναλαμβάνονται ανά 5ετία (*strong; low*)
- Θα πρέπει να αποφεύγονται οι ταυτόχρονοι εμβολιασμοί με 2 συζευγμένα εμβόλια (*strong; low*)
- Λόγω της συχνής βακτηριακής επιλοίμωξης συστήνεται ετήσιος αντιγριπικός εμβολιασμός

# Εμβολιασμοί σε ασθενείς με διαταραχές φαγοκυττάρωσης

- Θα πρέπει να υποβάλλονται σε όλα τα αδρανοποιημένα εμβόλια βάσει της συνήθους εμβολιαστικής πρακτικής
- Θα πρέπει να υποβάλλονται και στα 2 είδη εμβολίων κατά του πνευμονιοκόκκου αναλόγως της ηλικίας (εκτός από τους ασθενείς με ΧΚΝ παρά μόνο στην περίπτωση που λαμβάνουν ανοσοκαταστολή)
- Αντεδείκνυνται τα ζώντα βακτηριακά εμβόλια (BCG) (*strong; moderate*)
- Ζώντα εμβόλια έναντι ιών μπορούν να γίνουν σε ασθενείς με ΧΚΝ και ασθενείς με συγγενή ή κυκλική ουδετεροπενία (*weak; low*)
- Ζώντα εμβόλια έναντι ιών ΔΕΝ μπορούν να γίνουν σε ασθενείς με διαταραχές προσκόλλησης λευκών, σύνδρομο Chediak-Higashi και ασθενείς με διαταραχές απελευθέρωσης κυτταροτοξικών κοκκίων (*strong; low*)
- Λόγω συχνής επιλοίμωξης από σταφυλόκοκκο ενδείκνυται ετήσιος εμβολιασμός για γρίπη



# Εμβολιασμοί σε ασθενείς με μείζονες αντισωματικές διαταραχές

- Δεν γίνονται εμβολιασμοί με αδρανοποιημένα εμβόλια σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται γ-σφαιρίνη εκτός από τον εμβολιασμό έναντι της γρίπης
- Σε ασθενείς στους οποίους υποπτευόμαστε τέτοια σύνδρομα χορηγούνται αυτοί οι εμβολιασμοί πριν την έναρξη θεραπείας
- Αντεδείκνυνται εμβολιασμοί με το OPV ή άλλα ζώντα εξασθενημένα εμβόλια

# Εμβολιασμοί σε ασθενείς με συνδυασμένες ανοσοανεπάρκειες

- Σε ασθενείς με πιθανή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια μπορούν να χορηγηθούν όλα τα αδρανοποιημένα εμβόλια πριν την έναρξη χορήγησης γ-σφαιρίνης (*strong; low*) και για εκτίμηση της ανοσιακής απάντησης
- Δεν συστήνεται ο εμβολιασμός ρουτίνας ασθενών με τέτοιες διαταραχές που λαμβάνουν ΕΦ γ-σφαιρίνη
- Σε ασθενείς με ατελές σύνδρομο Di George μπορεί να γίνει προσδιορισμός υποληθυσμών λεμφοκυττάρων και να εκτιμηθεί εάν μπορούν να χορηγηθούν ζώντα εξασθενημένα εμβόλια
- Ασθενείς με SCID, DGS CD3 T-cell count<500/mm<sup>3</sup>, Wiscott-Aldrich syndrome, X-linked LPD και άλλα σύνδρομα που προδιαθέτουν για την εμφάνιση αιμοφαγοκυτταρικής λεμφοιστιοκυττάρωσης θα πρέπει να αποφύγουν όλα τα ζώντα εμβόλια (*strong; moderate*)

**Table 1**

Type of primary immunodeficiency (PID), risk of infections and recommended vaccines.

Type of PID	Viral infection	Bacterial and fungal infection	Recommended vaccines	Contraindicated vaccines
Phagocytic cell defects	No	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Nocardia</i> spp., <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Salmonella typhi</i> , non-tuberculous <i>Mycobacteria</i> including BCG, <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.	All inactivated vaccines, including influenza and pneumococcal vaccines	No contraindications for live attenuated viral vaccines in CGD and congenital or cyclic neutropenia. Live attenuated bacterial vaccines (BCG and Ty21a <i>Salmonella typhi</i> vaccine) are contraindicated in CGD. Live attenuated viral and bacterial vaccines are both contraindicated in leucocyte adhesion deficiency and cytotoxic granule-release defects unless normal T cell function is demonstrated
Complement deficiencies	No	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	All (all probably effective). Pneumococcal and meningococcal vaccines strongly recommended. Many experts suggest monitoring antibody levels and revaccinating when antibody titres seem to be reduced by All inactivated vaccines (immunogenicity unknown), including influenza and pneumococcal vaccines	None
TLR and IL-12/IFN-gamma signalling pathway defects.	Herpes simplex	Non-tuberculous <i>Mycobacteria</i> including BCG, non-typhoidal <i>Salmonella</i>	All inactivated vaccines (immunogenicity unknown), including influenza and pneumococcal vaccines	Live attenuated vaccines should be given after evaluating immune system efficiency (immunogenicity unknown)
Minor antibody deficiencies (IgA deficiency, IgG subclass deficiency, SPAD, ATS)	Enterovirus	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	All inactivated vaccines in IgA and IgG subclass deficiency, including influenza and pneumococcal vaccines, and all the live attenuated vaccines with the exception of OPV and BCG. Immune response may be impaired.	OPV and BCG in IgA and IgG subclass deficiency,
Major antibody deficiencies (X-linked agammaglobulinemia, CVI, ataxia-telangiectasia DiGeorge syndrome, Wiskott-Aldrich syndrome)	Enterovirus in X-linked agammaglobulinemia. Variable risk of viral infections in CVI depending in the degree of T cell impairment. All viruses (especially CMV, RSV, EBV, parainfluenza type 3) in severe CVI and complete DiGeorge syndrome.	In all cases, the same pathogens as those of minor antibody deficiencies. <i>Salmonella typhi</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , enteric bacilli, non-tuberculous <i>Mycobacteria</i> including BCG, <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasmosis capsulatum</i>	Inactivated influenza vaccines and vaccines based on bacterial polysaccharides (immune response is uncertain) in X-linked agammaglobulinemia and CVI	All live attenuated vaccines with the exclusion of measles/mumps/rubella and varicella in patients with adequately conserved T cell efficiency (CD4 $\geq$ 500 cells/ $\mu$ L, CD8 $\geq$ 200 cells/ $\mu$ L and a normal mitogen response or with CD4 cells/ $\mu$ L $\geq$ 25%)

ATS, ataxia-telangiectasia; CGD, chronic granulomatous disease; CID, combined immunodeficiency; CMV, cytomegalovirus; CVI, common variable immunodeficiency; EBV, Epstein Barr virus; IFN, interferon; IL, interleukin; OPV, oral polio vaccine; RSV, respiratory syncytial virus; SPAD, specific polysaccharide antibody deficiency; TLR, Toll-like receptor.

## Vaccination of Persons with Primary and Secondary Immune Deficiencies

PRIMARY				
Category	Specific Immunodeficiency	Contraindicated Vaccines <sup>(a)</sup>	Risk-Specific Recommended Vaccines <sup>(a)</sup>	Effectiveness & Comments
B-lymphocyte (humoral)	Severe antibody deficiencies (e.g., X-linked agammaglobulinemia and common variable immunodeficiency)	OPV <sup>(b)</sup> Smallpox <sup>(c)</sup> LAIV BCG Ty21a Yellow fever MMR MMRV	Hib (children 12-59 months of age) <sup>(d)</sup>	The effectiveness of any vaccine is uncertain if it depends only on the humoral response (e.g., PPSV23 or MPSV4). IGIV interferes with the immune response to measles vaccine and possibly varicella vaccine.
	Less severe antibody deficiencies (e.g., selective IgA deficiency and IgG subclass deficiency)	OPV <sup>(b)</sup> BCG Yellow fever <sup>(a)</sup> Other live vaccines appear to be safe.	Pneumococcal Hib (children 12-59 months of age) <sup>(d)</sup>	All vaccines likely effective. Immune response might be attenuated.
T-lymphocyte (cell-mediated and humoral)	Complete defects (e.g., SCID disease, complete DiGeorge syndrome)	All live vaccines <sup>(f),(g),(h)</sup>	Pneumococcal Hib (children 12-59 months of age) <sup>(d)</sup>	Vaccines likely to be effective.
	Partial defects (e.g., most patients with DiGeorge syndrome, Wiskott-Aldrich syndrome, ataxia-telangiectasia)	All live vaccines <sup>(f),(g),(h)</sup>	Pneumococcal Meningococcal Hib (children 12-59 months of age) <sup>(d)</sup>	Effectiveness of any vaccine depends on degree of immune suppression.
	Interferon-gamma/Interleukin 12 axis deficiencies	All live bacterial vaccines (All live vaccines contraindicated in Interferon-gamma or interferon-alpha deficiencies.)	None	
Complement	Persistent complement, properdin, or factor B deficiency; or taking eculizumab (Soliris)	None	Pneumococcal Meningococcal Hib (children 12-59 months of age) <sup>(d)</sup>	All routine vaccines likely effective.
Phagocytic function	Chronic granulomatous disease	Live bacterial vaccines <sup>(f)</sup>	None	Live viral vaccines likely safe and effective.
	Phagocytic deficiencies that are undefined or accompanied by defects in T-cell and NK cell dysfunction (such as Chediak-Higashi syndrome, Leukocyte Adhesion Deficiency [LAD], and myeloperoxidase deficiency).	MMR MMRV Varicella OPV <sup>(b)</sup> Smallpox BCG LAIV Ty21a Yellow Fever And bacterial vaccines <sup>(f),(g)</sup>	Pneumococcal	All inactivated vaccines safe and likely effective.

# Εμβολιασμοί σε ασθενείς με HIV λοίμωξη (ενήλικες, εφήβους, παιδιά)

- Σύμφωνα με το πρόγραμμα εμβολιασμού  
ΣΥΝ εμβόλιο για ηπατίτιδα Α, εμβόλιο για ιούς έναντι των ανθρώπινων θηλωμάτων
- Εάν δεν επιτευχθεί με τον αρχικό εμβολιασμό ικανοποιητικός τίτλος αντισωμάτων έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β, μπορεί να δοκιμασθεί επαναληπτικός κύκλος με διπλή δόση εμβολίου
- Αν είναι δυνατόν καλύτερα να καθυστερήσει ο εμβολιασμός για μετά την έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής για καλύτερη ανοσιακή απάντηση
- MMR CD4 > 200, Varicella < 14yrs > 15% CD4, > 14 yrs CD4 > 200/mm<sup>3</sup>
- Όχι αντένδειξη το εμβόλιο έναντι του ιού Rota



# Συστάσεις για εμβολιασμούς σε ασθενείς με καρκίνο

*Arazia-Heredia and Chemaly, 2015*

**Table 3.** Practical vaccination recommendations in patients with cancer

	Dosing Schedule	Considerations	Contraindications
Influenza	Seasonal	Administration of indicated inactivated vaccines 2 or more weeks prior to chemotherapy is preferred.	Severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) after previous dose of any influenza vaccine; or to a vaccine component, including egg protein
Pneumococcus	Recommended	Table 2	Severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) after a previous dose or to a vaccine component, including to any vaccine containing diphtheria toxin
Td/Tdap	Booster	Replace a Td booster for Tdap	An immediate anaphylactic reaction. Encephalopathy occurring within 7 days following DTP vaccination
Hepatitis B	3 doses at 0,1 and 6 months	All patients should be screened for immunity, and vaccinated as needed. Consider antibody measurement after last vaccine.	History of hypersensitivity to yeast or any vaccine component
Hib	Recommended for splenectomized patients. Others, usual recommendations	If patient is unimmunized, a dose of Hib should be offered after chemotherapy	Some of the combined Hib vaccines, such as Hiberix, ActHib might contain natural rubber latex, which may cause allergy in latex sensitive persons.
Meningococcus	Splenectomized patients. Others, usual recommendations	For international travelers, vaccination is recommended for those visiting the parts of sub-Saharan Africa known as the "meningitis belt" during the dry season (December–June).	Vaccination with MenACWY, MPSV4, or Hib-MenCY-TT is contraindicated among persons known to have a severe allergic reaction to any component of the vaccine, including diphtheria or tetanus toxoid
Hepatitis A	Usual recommendations (see text).	Consider antibody testing in case of future exposure after 2-3 years post-vaccination.	Contraindicated if history of previous allergy to the vaccine or a component of the vaccine
MMR	CAUTION	May be considered in specific cases at least 3-6 months after chemotherapy (i.e. children not vaccinated or epidemiological situation). Recommend checking antibody level prior.	Contraindicated while on chemotherapy or radiotherapy
Varicella/Zoster	CAUTION	May be considered in children not previously vaccinated, at least 3-6 months after chemotherapy is finished (see text). There is no data for Zoster vaccination after chemotherapy.	Contraindicated if given <4 weeks of starting chemotherapy .No data is available after chemotherapy

## Ασθενείς με συμπαγείς όγκους/αιματολογική κακοήθεια

- Τα εμβόλια από ζώντες/εξασθενημένους ιούς δεν θα πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας.
- **3 μήνες μετά** την χημειοθεραπεία οι ασθενείς μπορούν να λαμβάνουν τα αδρανοποιημένα εμβόλια, το εμβόλιο έναντι της ανεμευλογιάς, το MMR, όπως ορίζονται από το εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών για την κατηγορία των ασθενών αυτών (επίνοσοι).
- Αν έχουν χορηγηθεί μονοκλωνικά αντισώματα έναντι Β-κυττάρων, η χορήγηση οφείλει να καθυστερήσει για **6 μήνες**.

# Ασθενείς με HSCT

- Βραχυπρόθεσμη μεταφορά ανοσίας μέσω του μοσχεύματος.
  - Απούσα σε αυτόλογη HSCT
- Ανοσολογική απάντηση στον προηγηθέντα εμβολιασμό του δότη είναι σημαντική.
- Επανάληψη της ανοσοποίησης μετά την μεταμόσχευση.

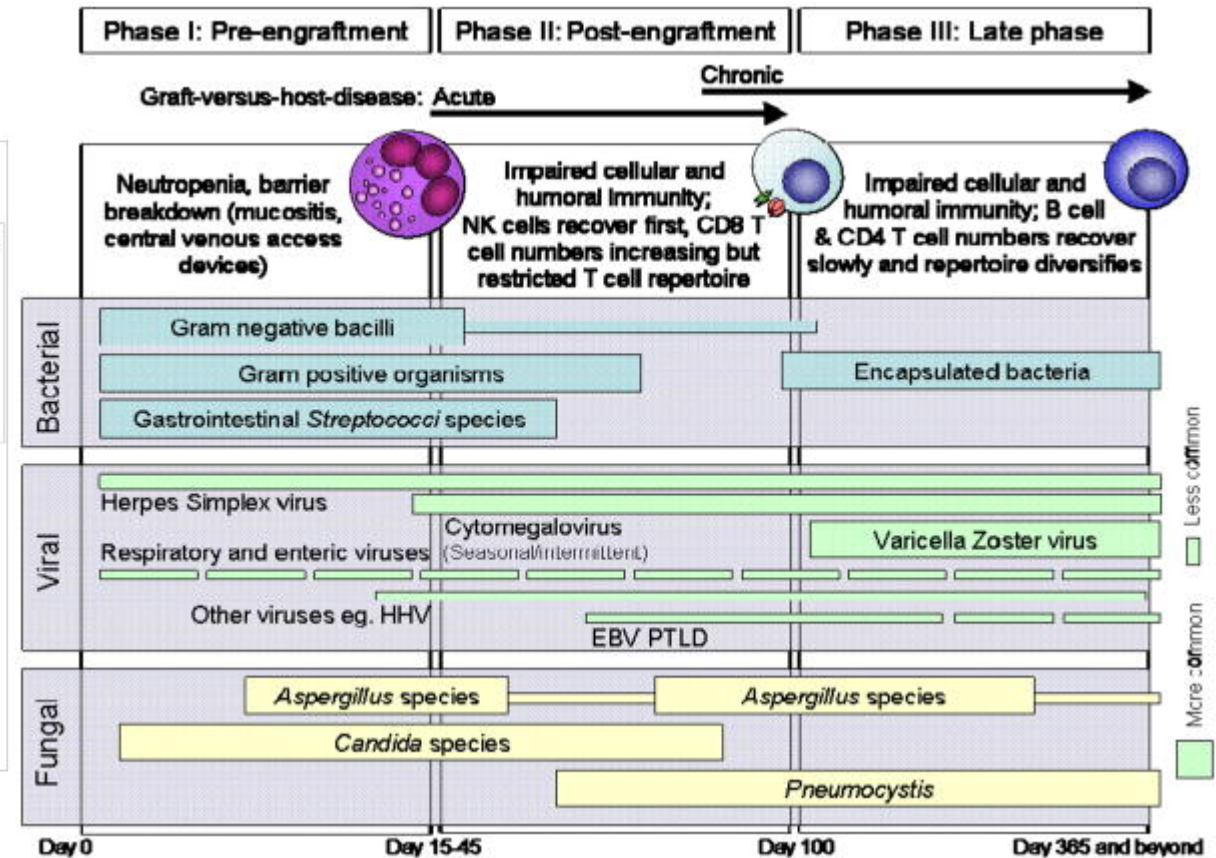
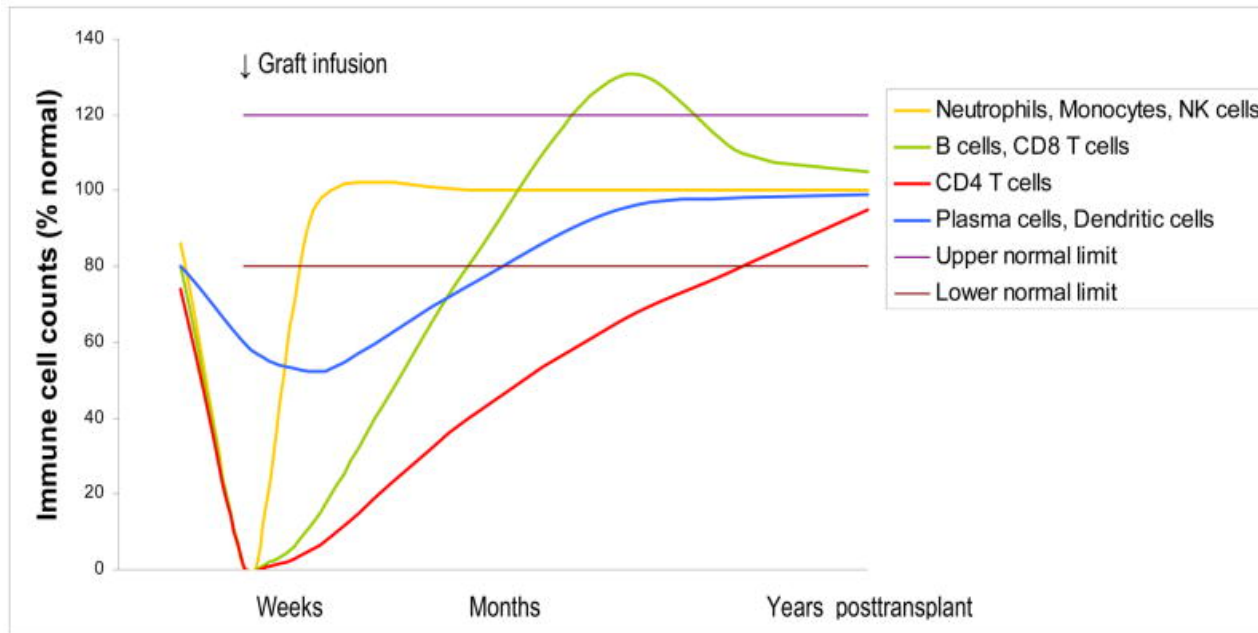
# Πριν την μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων

- Δότης
  - Θα πρέπει έχει συμπληρώσει τον ενδεδειγμένο σύμφωνα με το εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμό.
  - Ζώντα εξασθενημένα εμβόλια δεν θα πρέπει να χορηγούνται λιγότερο από 4 εβδομάδες πριν από τη λήψη του μοσχεύματος.
- Υποψήφιοι (ηλικία  $\geq 12$  μήνες) για μεταμόσχευση και χωρίς ένδειξη ανοσίας στην ανεμευλογία θα πρέπει να λάβουν το εμβόλιο (2 δόσεις) εάν δεν είναι ήδη ανοσοκατεσταλμένοι και εάν το διάστημα πριν τη έναρξη του προπαρασκευαστικού σχήματος είναι  $\geq 4$  εβδομάδες.
- Υπόλοιπα εμβόλια κατά τις αρχές του ΕΠΕ και τις γενικές αρχές για τον εμβολιασμό ατόμων με ανοσοκαταστολή.

# Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective

Marcie Tomblyn, Tom Chiller, Hermann Einsele, Ronald Gress, Kent Sepkowitz, Jan Storek, John R. Wingard, Jo-Anne H. Young, Michael A. Boeckh

*Biol Blood Marrow Transplant 15: 1143-1238 (2009) © 2009 American Society for Blood and Marrow Transplantation*



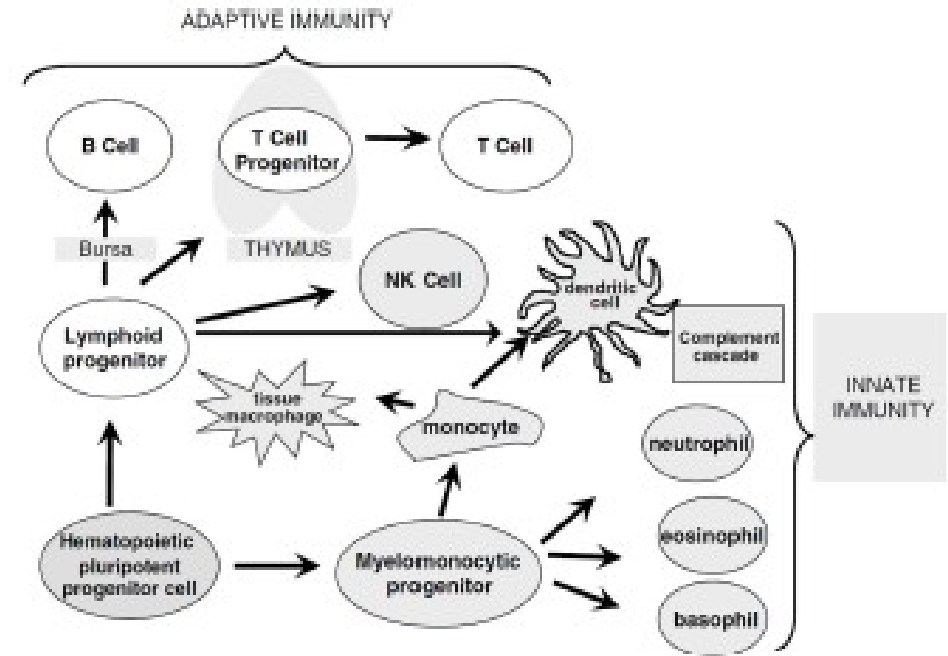


# Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

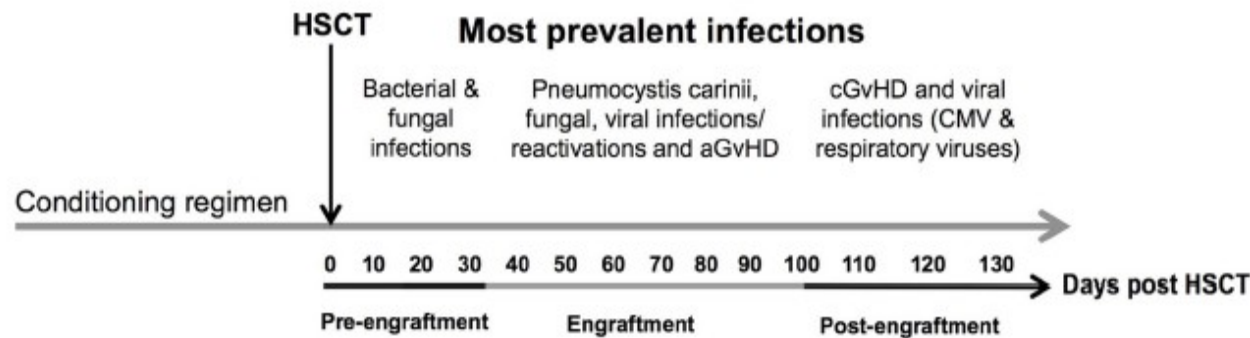
Justyna Ogonek<sup>1†</sup>, Mateja Kralj Juric<sup>2†</sup>, Sakhila Ghimire<sup>3†</sup>, Pavankumar Reddy Varanasi<sup>1</sup>, Ernst Holler<sup>3</sup>, Hildegard Greinix<sup>4†</sup> and Eva Weissinger<sup>1\*†</sup>

<sup>1</sup> Transplantation Biology, Department of Hematology, Hemostasis, Oncology and Stem Cell Transplantation, Hannover Medical School, Hannover, Germany, <sup>2</sup> BMT, Department of Internal Medicine I, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, <sup>3</sup> Department of Hematology and Oncology, University of Regensburg, Regensburg, Germany, <sup>4</sup> Division of Hematology, Medical University of Graz, Graz, Austria

Frontiers Immunol 2016; 7:507



**FIGURE 1 | Overview of immune cell differentiation.** The figure shows the different types of immune cells and their development from different precursors. The reconstitution of innate immunity occurs rapidly within 20–30 days after allogeneic HSCT while reconstitution of adaptive immunity is delayed following HSCT and can require up to 1 year. Natural killer (NK) cells, monocytes, granulocytes, and dendritic cells are derived from myelomonocytic progenitor cells. B and T cells differentiate from lymphoid progenitor cells and require specialized microenvironments in order to efficiently differentiate from primitive progenitors, and typically show delayed and incomplete recovery. Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd.: Bone Marrow Transplantation (5), copyright (2005).



**FIGURE 2 | Time line of complications after allogeneic HSCT.** The figure shows the most prevalent complications after HSCT according to the three phases of engraftment. Concomitant infectious complications consisting of bacterial, fungal, and viral infections are shown according to their occurrence as well as association with acute and chronic GvHD during different phases of follow-up: (1) pre-engraftment, (2) engraftment, and (3) post-engraftment phase. Abbreviations: CMV, cytomegalovirus; aGvHD, acute graft-versus-host disease; cGvHD, chronic graft-versus-host disease.

**TABLE 1 | Immune reconstitution after allogeneic HSCT.**

Immune cells	Duration after allogeneic HSCT
Neutrophils $>0.5 \times 10^9/L$	~14 days for PBSC, ~21 days for BM, and ~30 days for CB
NK cells	30–100 days
T cells	100 days
CD19+ B cells	1–2 years

PBSC, peripheral blood stems cells; BM, bone marrow; CB, cord blood; NK cells, natural killer cells.

**Table 6. Vaccinations Recommended for Both Autologous and Allogeneic HCT Recipients**

Vaccine	Recommended for Use after HCT	Time Post-HCT to Initiate Vaccine	Number of Doses*	Improved by Donor Vaccination (Practicable Only in Related-Donor Setting)
Pneumococcal Conjugate (PCV)	Yes (B1)	3-6 months	3-4†	Yes; may be considered when the recipient is at high risk for chronic GVHD
Tetanus, diphtheria, acellular pertussis‡	Yes Tetanus-diphtheria: (B1) Pertussis: (C11)	6-12 months	3§	Tetanus: likely Diphtheria: likely Pertussis: unknown
<i>Haemophilus influenzae</i> conjugate	Yes (B1)	6-12 months	3	Yes
Meningococcal conjugate	Follow country recommendations for general population (B1)	6-12 months	1	Unknown
Inactivated polio	Yes (B1)	6-12 months	3	Unknown
Recombinant Hepatitis B	Follow country recommendations for general population (B1)	6-12 months	3	Likely¶
Inactivated Influenza	Yearly (A1)	4-6 months	1-2 <sup>1</sup>	Unknown
Measles-Mumps-Rubella†† (live)	Measles: all children and seronegative adults Measles: B1 Mumps: C11 Rubella: B1 E11 (<24 months post-HCT, active GVHD, on immune suppression)	24 months	1-2‡‡	Unknown

**Table 7. Vaccinations Considered Optional or Not Recommended for Both Autologous and Allogeneic HCT Recipients**

Optional		
Vaccine	Recommendations for use	Rating
Hepatitis A	<p>Follow recommendations for general population in each country</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ig should be administered to hepatitis A-susceptible HCT recipients who anticipate hepatitis A exposure (eg, during travel to endemic areas) and for postexposure prophylaxis.</li> </ul>	CIII
Varicella (Varivax) (live)	Limited data regarding safety and efficacy.	EIII (<24 months post- HCT, active GVHD, or on immunosuppression) CIII (>24 months, without active GVHD, or on immunosuppression)
Human papillomavirus	<p>Follow recommendations for general population in each country</p> <p>No data exist regarding the time after HCT when vaccination can be expected to induce an immune response</p>	CIII
Yellow fever (live)	<p>Limited data regarding safety and efficacy.</p> <p>The risk-benefit balance may favor use of the vaccine in patients residing in or traveling to endemic areas.</p>	EIII (<24 months, active GVHD, or on immunosuppression) CIII (>24 months, without active GVHD, or on immunosuppression)
Rabies	<p>Appropriate for use in HCT recipients with potential occupational exposures to rabies [827]</p> <p>Preexposure rabies vaccination should probably be delayed until 12-24 months after HCT.</p> <p>Postexposure administration of rabies vaccine with human rabies Ig can be administered any time after HCT as indicated* [827,828]</p>	CIII
Tick-borne encephalitis (TBE)	<p>According to local policy in endemic areas.</p> <p>No data exist regarding the time after HCT when vaccination can be expected to induce an immune response</p>	CIII
Japanese B encephalitis	<p>According to local policy when residing in or traveling to endemic areas.</p> <p>No data exist regarding the time after HCT when vaccination can be expected to induce an immune response</p>	CIII

**Table 7. Vaccinations Considered Optional or Not Recommended for Both Autologous and Allogeneic HCT Recipients**

Not Recommended		
Vaccine	Recommendations for use	Rating
<i>Bacillus</i> Calmette-Guérin (live)	Contraindicated for HCT recipients	EII
Oral poliovirus vaccine (live)	Should not be given to HCT recipients since an effective, inactivated alternative exist	EIII
Intranasal influenza vaccine (live)	No data regarding safety and immunogenicity.	EIII
Cholera	Should not be given to HCT recipients since an effective, inactivated alternative exist	
Typhoid, oral (live)	No data were found regarding safety and immunogenicity among HCT recipients	DIII
Typhoid (intramuscular)	No data were found regarding safety and immunogenicity among HCT recipients.	EIII
Rotavirus	No data were found regarding safety, immunogenicity, or efficacy among HCT recipients.	DIII
Zoster vaccine (Zostavax) (live)	Must be given before 12 weeks of age to be safe. No data regarding safety among HCT recipients.	EIII

# Μετά την μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων

- Αντιγριπικό ετησίως
  - 6 μήνες μετά μεταμόσχευση, 4 μήνες εάν υπάρχει επιδημία
- 3 δόσεις, PCV13 3-6 μήνες μετά HSCT
  - 12 μήνες μετά HSCT, 1 δόση PPSV23 εάν δεν υπάρχει χρόνιο GVHD
  - Ασθενείς με GVHD: 4<sup>η</sup> δόση? PCV13 12 μήνες μετά can HSCT
- 3 δόσεις, εμβόλιο έναντι του Hib 6-12 μήνες μετά HSCT
- 2 δόσεις, MCV4 6-12 μήνες μετά HSCT (ηλικία 11-18 έτη), και επαναληπτική δόση (ηλικία 16-18 έτη)
- 3 δόσεις tetanus/diphtheria 6 μήνες μετά HSCT - πλήρης δόση
  - παιδιά 3 δόσεις DTaP
- 3 δόσεις HepB vaccine(40μg) 6-12 μήνες μετά HSCT
- 3 δόσεις IPV 6-12 μήνες μετά HSCT
- 3 δόσεις εμβολίου έναντι του ιού HPV μπορούν να δοθούν 6-12 μήνες μετά HSCT σε κορίτσια/γυναίκες 11-26 ετών και το HPV4 σε άρρενες 11-26 ετών
- Εμβόλια από ζώντες/εξασθενημένους ιούς **Όχι** όταν υπάρχει συνεχιζόμενη ανοσοκαταστολή ή ενεργό GVHD
- 2 δόσεις MMR vaccine σε οροαρνητικούς για ιλαρά ενήλικες 24 μήνες μετά HSCT και 8-11 μήνες μετά από την τελευταία δόση IVIG (ή νωρίτερα σε περίπτωση επιδημίας)
- 2 δόσεις VAR 24 μήνες μετά HSCT σε οροαρνητικούς ασθενείς και μετά 8-11 μήνες από την τελευταία δόση IVIG

## Εμβολιασμός ατόμων στο στενό περιβάλλον του ασθενούς με ανοσοκαταστολή

- Τα απενεργοποιημένα εμβόλια είναι ασφαλή
- **Αντιγριπικό εμβόλιο ετησίως** (αδρανοποιημένο) (*strong; high*)
- Επίνοσα ανοσοεπαρκή άτομα μπορούν να λάβουν τα εξής εμβόλια:
  - Ιλαρά-ερυθρά-παρωτίτιδα (*strong; moderate*)
  - Ιός ανεμευλογιάς (VAR), εμβόλιο κατά του έρπητα ζωστήρα (*strong; moderate*)
    - VZV: Αποφυγή έκθεσης σε άτομα που μπορεί να έχουν δερματικές βλάβες μετά τον εμβολιασμό
- Rotavirus εμβόλιο σε βρέφη 2-7 μηνών
  - Όχι επαφή με πάνες βρεφών για 4 εβδομάδες (*strong; low*)
- Εμβόλια έναντι του ιού του κίτρινου πυρετού και το από του στόματος εμβόλιο έναντι του τύφου
- **Αντενδείκνυται** το από του στόματος εμβόλιο έναντι του ιού της πολιομυελίτιδας

# Διεθνή ταξίδια και ασθενείς με ανοσοκαταστολή

- Τα αδρανοποιημένα εμβόλια είναι ασφαλή
- Τα εμβόλια από ζώντες/εξασθενημένους ιούς δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς εκτός από κάποιες εξαιρέσεις
- Το εμβόλιο έναντι του κίτρινου πυρετού δεν θα πρέπει να χορηγείται (*strong, moderate*)
  - Αν δεν είναι δυνατή η αποφυγή του ταξιδιού, το εμβόλιο ίσως μπορεί να χορηγηθεί στους ασθενείς με HIV λοίμωξη και ελάχιστη ανοσοκαταστολή
    - (α) ασυμπτωματικά άτομα με HIV λοίμωξη και CD4 T λεμφοκύτταρα >200 /mm<sup>3</sup> (*weak, low*)
    - (β) ασυμπτωματικά παιδιά (9 μηνών έως 5 ετών) με HIV λοίμωξη και ποσοστό CD4 T λεμφοκυττάρων >15% (*weak, very low*).
    - Δεδομένα ασφάλειας σε χορήγηση 5 έτη μετά HSCT



# Εμβολιασμοί σε ασθενείς με συστηματικά φλεγμονώδη (αυτοάνοσα) νοσήματα

- Ιδανικά, οι εμβολιασμοί θα πρέπει να γίνονται όταν η νόσος είναι σταθερή (*εμβολιασμοί έχουν συσχετιστεί με έξαρση της νόσου*)
- Όπου είναι δυνατόν, θα πρέπει οι εμβολιασμοί να διενεργούνται πριν την έναρξη της ανοσοκαταστολής
- Προτιμώνται συζευγμένα εμβόλια έναντι πολυσακχαριδικών
- Σε κατάσταση ανοσοκαταστολής επηρεάζεται περισσότερο η πρωτογενής απάντηση σε ένα εμβόλιο, από ό,τι η απάντηση σε αναμνηστική δόση
- Σε ασθενείς με υψηλή ανοσοκαταστολή, όταν δεν μπορεί να εμβολιαστεί ο ασθενής, θα πρέπει να παρέχει τείχος προστασίας το περιβάλλον του
- Αδρανοποιημένα εμβόλια μπορούν να χορηγούνται. Προτιμάται να χορηγούνται 2 εβδ πριν την έναρξη της ανοσοκαταστολής, 2 εβδ αφού διακοπεί το abatacept ή 6 μήνες μετά τη διακοπή του rituximab
- Τα αδρανοποιημένα εμβόλια δεν αλληλεπιδρούν με τη χορήγηση IVIG με εξαίρεση το εμβόλιο έναντι της ηπατίτιδας A (θα πρέπει να μεσολαβεί διάστημα 3 μηνών)

## Χαμηλός βαθμός ανοσοκαταστολής σε ασθενείς με συστηματικά ρευματολογικά νοσήματα

- Μικρή δόση κορτικοειδών (<20mg/d πρεδνιζολόνης βραχείας ή μακράς ημίσειας ζωής ή σε εναλλάξ ημέρες χορήγησης)
- Θεραπεία υποκατάστασης με κορτικοειδή σε ανεπάρκεια επινεφριδίων
- Τοπική χρήση κορτικοειδών (και εγχύσεις)
- Χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης (<0.4mg/kg/wk ή <20mg/wk)
- Χαμηλή δόση αζαθειοπρίνης (<3mg/kg/d)
- Χαμηλή δόση 6-μερκαπτοπουρίνης (<1.5mg/kg/d)

## Βιολογικοί παράγοντες και εμβολιασμοί

- Αντιγριπικό εμβόλιο. Ασθενείς υπό αντι-TNF ± MTX όπως και ασθενείς υπό αντι-IL6 εμφανίζουν επαρκή ανοσιακή απάντηση. Ασθενείς υπό abatacept/rituximab εμφανίζουν μειωμένη απάντηση στον εμβολιασμό
- Αντιπνευμονιοκοκκικό εμβόλιο. Σε ασθενείς που λαμβάνουν MTX φαίνεται ότι ελαττώνεται η απορρόφηση του εμβολίου. Δεν φαίνεται να επηρεάζουν οι αντι-TNF παράγοντες. Ασθενείς υπό abatacept/rituximab εμφανίζουν μειωμένη απάντηση στον εμβολιασμό

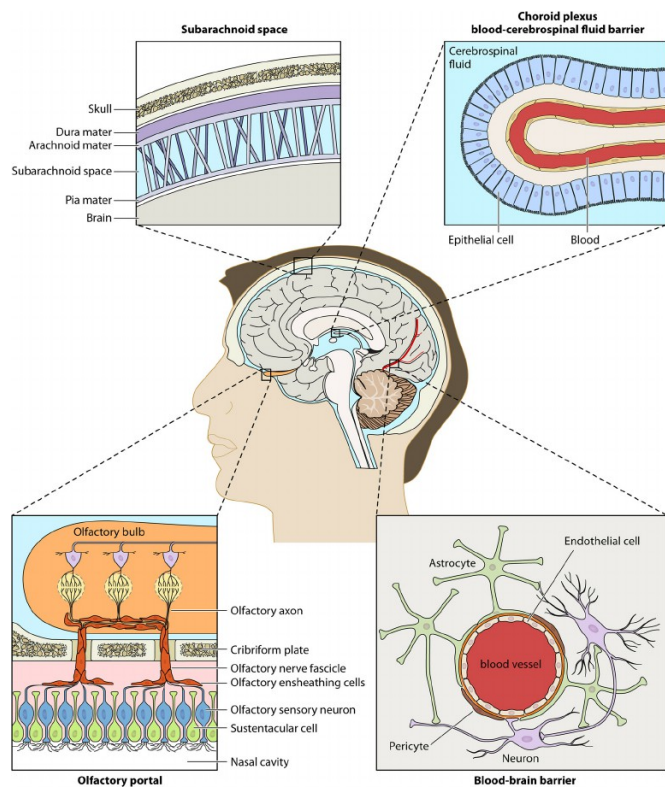
# Ασφαλής χορήγηση ζώντων εμβολίων μετά διακοπή ανοσοκαταστολής

- 5 ημίσεις ζωές μετά τη χορήγηση βιολογικών παραγόντων ή νοσοτροποποιητικών φαρμάκων (3-12 μήνες)
- 4 εβδομάδες μετά τη χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοειδών για >2 εβδομάδες
- 4 εβδομάδες μετά το etanercept και 3 μήνες μετά infliximab/adalimumab
- 4-12 εβδομάδες μετά από υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης
- 6-12 μήνες μετά από rituximab (όταν επανέλθει ο πληθυσμός των B-κυττάρων σε φυσιολογικά επίπεδα)
- 2 χρόνια μετά από χορήγηση λεφλουνομίδης!

# Εμβολιασμοί σε ασθενείς με ασπληνία ή δρεπανοκυτταρική αναιμία

- Για τα παιδιά ηλικίας <2 ετών εμβολιασμοί σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα (και το PCV-13)
- Για τα παιδιά και ενήλικες >2 ετών σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα (PCV-13 και PPSV23)
- 1 δόση εμβολίου Hib για άτομα ηλικίας >5 ετών
- Εμβόλιο έναντι μηνιγγιτιδοκόκκου ανά 5ετία. Όχι το 4-δύναμο σε παιδιά ηλικίας <2 ετών, γιατί εξασθενεί την απάντηση στο εμβόλιο έναντι του πνευμονιοκόκκου

# Εμβολιασμοί σε άτομα με διαταραχές ανατομικών φραγμών που βρίσκονται σε κίνδυνο λοιμώξεων από παθογόνα που προλαμβάνονται με εμβολιασμό



- Θα πρέπει να γίνονται όλα τα συνιστώμενα εμβόλια σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών
- Εάν είναι δυνατόν, θα πρέπει να χορηγηθούν το PCV-13 και το PPSV23 > 2 εβδομάδες πριν από την τοποθέτηση κοχλιακού εμφυτεύματος

Πίνακας 2. Εμβόλια για ενήλικες σε ειδικές ομάδες ατόμων με αυξημένο κίνδυνο, 2017

Εμβόλιο	Κύηση	Ανοσοκαταστολή (εκτός HIV)	HIV λοίμωξη CD4 λεμφοκύτταρα		Άντρες που έχουν σεξουαλικές επαφές με άντρες	Νεφρική τελικού σταδίου ανεπάρκεια, αιμοδιάλυση	Χρόνια νοσήματα: Διαβήτης, Καρδιακή νόσος, πνευμονοπάθεια, Ρευματικά νοσήματα αλκοολισμός	Ασπληνία Ανεπάρκεια κλασμάτων συμπλ/ματος	Χρόνια ηπατική νόσος	Ιατρο-νοσηλευτικό προσωπικό
			<200/μl	>200/μl						
Γρίπης <sup>2</sup>			1 δόση ετησίως							
Τετάνου, Διφθερίτιδας, ακυτταρικό Κοκκύτη (Td/Tdap) <sup>2</sup>	1 δόση Tdap/ κύηση		Αντικατάσταση 1 δόσης Td με Tdap και επαναληπτικές δόσεις με Td ανά 10-ετία δια βίου							
Ιλαράς, Παρωτίτιδας, Ερυθράς (MMR) <sup>3</sup>		Αντενδείκνυται	1-2 δόσεις							
Ανεμευλογιάς (VAR) <sup>4</sup>		Αντενδείκνυται	2 δόσεις							
Έρπητα Ζωστήρα <sup>5</sup>		Αντενδείκνυται		1 δόση						
Ιού ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) <sup>6</sup>			3 δόσεις μέχρι την ηλικία των 26 ετών για γυναίκες	3 δόσεις ≤26 ετών	3 δόσεις μέχρι την ηλικία των 26 ετών για γυναίκες					
Πνευμονιόκοκκου συζευγμένο (PCV13) <sup>7</sup>			1 δόση →							
Πνευμονιόκοκκου πολυσακχαριδικό (PPSV23) <sup>7</sup>			1, 2 ή 3 δόσεις →							
Μηνιγγιτιδόκοκκου τετραδύναμο συζευγμένο (MenACWY) <sup>8</sup>			1 ή περισσότερες δόσεις							
Μηνιγγιτιδόκοκκου Β πρωτεϊνικό (MenB-4C) <sup>9</sup>			2 δόσεις →							
Ηπατίτιδας Α (HepA) <sup>10</sup>			2 δόσεις →							
Ηπατίτιδας Β (HepB) <sup>11</sup>			3 δόσεις →							
Αιμοφίλου ινφλουέντζας τύπου b (Hib) <sup>12</sup>			3 δόσεις Μεταμόσχευση μυελού	1 δόση						

→ : Ισχύει και για όλες τις ομάδες που δείχνει το βέλος

Συστήνονται για όλα τα άτομα με την ανάλογη ηλικία που δεν έχουν ένδειξη ανοσίας, π.χ. εμβολιασμό ή φυσική νόσηση.

Συστήνονται αν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου π.χ. υγείας, επαγγέλματος, τρόπου ζωής ή άλλη ένδειξη

Δεν συστήνεται





Immunizations  
**SAVE LIVES**

***know it***