

## CIJEPLJENJE DJECE S UPALNIM REUMATSKIM BOLESTIMA

ALENKA GAGRO\*

*Kontekst: Djeca s upalnim reumatskim bolestima zbog same bolesti kao i njene terapije mogu imati oslabljenu imunost te se smatraju rizičnom skupinom zbog povećane incidencije različitih infekcija uključujući i onih za koje postoje registrirana cjepiva. Pravilna implementacija postojećih međunarodnih preporuka za cijepljenje djece s upalnim reumatskim bolestima može doprinijeti smanjenju incidencija kao i težine bolesti u pravilno procijepljenje djece.*

*Ciljevi: Namjera je ovog rada prikazati preporuke Europske lige za borbu protiv reumatizma za cijepljenje djece s upalnim reumatskim bolestima i posebno se osvrnuti na nedoumice vezane za učinkovitost, imunogeničnost i sigurnost cjepiva u te djece.*

*Rezultati: Postojeće preporuke i dosadašnje spoznaje o primjeni registriranih neživih kao i živih atenuiranih cjepiva u djece ovisno o bolesti i vrsti terapije potrebno je primjenjivati u sklopu nacionalnih programa cijepljenja. Djeca s upalnim reumatskim bolestima trebaju primiti i sva registrirana dopunska cjepiva kao što su cjepiva protiv gripe, pneumokoka, varicela i humanog papiloma virusa slijedeći smjernice za njihovu primjenu.*

*Zaključak: Pravilna primjena postojećih preporuka za cijepljenje djece s upalnim reumatskim bolestima i njihova redovna revizija koju nameće i razvoj novih cjepiva trebali bi postati jednim od prioriteta u njihovoj sveobuhvatnoj skrbi.*

Deskriptori: UPALNE REUMATSKE BOLESTI, CJEPIVO, IMUNOGENIČNOST, UČINKOVITOST, SIGURNOST

Povišeni rizik za infekcije u djece s upalnim reumatskim bolestima nastaje kao posljedica izmijenjene funkcije njihovog imunostava djelovanjem same bolesti kao i različitih lijekova kojima se te bolesti liječe (1). Svjesnost o potrebi za adekvatnom procijepljenosti te djece od velike je važnosti budući se tako može aktivno utjecati na smanjenje rizika za infekcije koje se mogu prevenirati registriranim cjepivima (2).

U nekim sistemskim reumatskim bolestima, poput juvenilnog sistemskog eritemskog lupusa (JSLE, od engl. *juvenile systemic lupus erythematosus*), viso-

ka aktivnost bolesti ključan je čimbenik za izmijenjenu imunogeničnost na neka cjepiva poput onoga protiv gripe (3). U one djece u koje se primjenjuju lijekovi s mogućim značajnim učinkom na imunostava poput biološke terapije, omjer izgleda (engl. *odds ratio*, OR) za infekcije povećan je za 2.0 u usporedbi s ostalim antireumatskim lijekovima (1).

Izmijenjena imunokompetentnost u djece s upalnim reumatskim bolestima, neovisno o njenom uzorku, u svakodnevnoj kliničkoj praksi izaziva i dalje neke nedoumice o sigurnoj i učinkovitoj primjeni cjepiva. Tri najčešća razloga za kritičko promišljanje o cijepljenju djece s upalnim reumatološkim bolestima su:

- rizik za reaktivaciju bolesti;
- rizik za nastanak diseminirane infekcije cjepnim sojem kada se takva djeca cijepu živim atenuiranim cjepivima;
- nedostatak podataka o učinkovitosti cjepiva i trajanju zaštitnosti (2, 4).

Europska liga za borbu protiv reumatizma (EULAR, od engl. *The European League Against Rheumatism*) prepoznala je potrebu donošenja preporuka za cijepljenje djece s upalnim reumatskim bolestima i 2011. godine donijela po prvi puta 15 preporuka za cijepljenje te djece prema dostupnim preglednim studijama (5).

S obzirom da se dostupnost cjepivima razlikuje na međunarodnoj razini, preporuke su donešene na način da se cijepljenje djece s upalnim reumatskim bolestima kada god je to moguće uklopi u nacionalne programe cijepljenja. Budući nema dovoljno podataka o djelotvornosti (engl. *efficacy*) i zaštitnosti (engl. *effectiveness*) cjepiva u djece s upalnim reumatološkim bolestima, te preporuke prvenstveno se osvrću na sigurnost i imunogeničnost cjepiva. Naime, djelotvornost cjepiva dokazuje se u kontroliranom kliničkom ili terenskom pokusu, a zaštitnost analizom njegove praktične sposobnosti zaštite od bolesti ili njezinih posljedica u stvarnom živo-

\*Klinika za pedijatriju

Odjel za pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Alenka Gagro, dr. med.

Klinika za pedijatriju

Odjel za pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb 10000 Zagreb, Klaićeva 16

E-mail: alenkagagro@gmail.com

tu (6). Imunogeničnost cjepiva najčešće se prikazuje kao sposobnost cjepiva da inducira sintezu specifičnih protutijela na cijepne komponente premda za neka cjepiva ona nisu glavni korelat zaštite od infekcije (7).

EULAR-ove preporuke podijeljene su u tri grupe i odnose se na one vezane uz lijekove, te vrstu cjepiva (živa atenuirana, odnosno neživa cjepiva) (Tablica 1).

#### Preporuke vezane za učinak lijekova

Neživa cjepiva mogu se dati djeci s upalnim reumatološkim bolestima koja se liječe glukokortikosteroidima, nebiološkim lijekovima koji modificiraju bolest (DMARD, engl. Disease Modifying Antirheumatic Drugs) i/ili inhibitorima TNF- $\alpha$  budući su dostupne studije pokazale da su neživa cjepiva u pravilu

imunogenična i sigurna u te djece (5). S obzirom da još uvijek nema dovoljno studija za sva registrirana neživa cjepiva, EULAR-ove preporuke većim su dijelom bazirane na podacima studija u odraslih. Potrebno je također istaći da je samo u dijelu studija ispitano trajanje imunogeničnosti u periodu duljem od 12 mjeseci. Tako je pokazano da nakon cijepljenja djece s JIA protiv meningokoka

Tablica 1.

Preporuke Europske liga za borbu protiv reumatizma za cijepljenje djece s upalnim reumatološkim bolestima (5).

Imunosupresivni lijekovi	Razina dokaza
Neživa cjepiva mogu se dati djeci s upalnim reumatološkim bolestima koja se liječe glukokortikosteroidima, nebiološkim lijekovima koji modificiraju bolest (DMARD, engl. disease modifying antirheumatic drugs) i/ili inhibitorima TNF- $\alpha$ .	C
Preporuča se odrediti koncentracije protutijela na mikroorganizam protiv kojeg se cijepi u djece koja se liječe visokim dozama glukokortikosteroida ( $\geq 2$ mg/kg ili $\geq 20$ mg/dnevno tijekom $\geq 2$ tjedna) ili rituksimabom u vrijeme planiranog cijepljenja. Poželjno je isto učiniti u djece koja se liječe inhibitorima TNF- $\alpha$ .	C
Cijepljenje protiv pneumokoka ili gripe potrebno je provesti prije početka terapije rituksimabom.	C
U slučaju ozljede, bolesnicima koji se liječe rituksimabom u trajanju od najmanje šest mjeseci potrebno je dati anti-tetanusni imunoglobulin.	D
U bolesnika koji se liječe metotreksatom i cijepi se 23-valentnim polisaharidnim cjepivom protiv pneumokoka preporuča se odrediti specifična protutijela na serotipove te bakterije sadržane u cjepivu.	C
<b>Živa atenuirana cjepiva</b>	
Preporuča se odgoditi cijepljenje živim atenuiranim cjepivima u djece na visokim dozama DMARD-a, visokim dozama glukokortikosteroida* i biološkim lijekovima budući još uvijek ne postoji dovoljno studija koje podupiru moguću sigurnost za cijepljenje pod opisanim okolnostima.	D
Preporuča se pridržavanje preporuka iz nacionalnih programa cijepljenja za sva atenuirana živa cjepiva osim za djecu na visokim dozama DMARD-a, visokim dozama glukokortikosteroida* i biološkim lijekovima. Docjepljivanje protiv virusa varicela-zoster, ospica, rubele, parotitisa i virusa žute groznice može se provesti u djece koja se liječe metotreksatom u dozi $<15$ mg/m <sup>2</sup> i/ili niskom dozom glukokortikosteroida.	C
Preporuča se ne cijepiti dijete protiv tuberkuloze za vrijeme aktivne Kawasakijske bolesti.	C
Preporuča se u anamnezi pitati za preboljelu infekciju varicela-zoster virusom i cijepljenje protiv te bolesti osobito u bolesnika u kojih se očekuje liječenje visokim dozama imunosupresivnih lijekova* ili liječenje biološkom terapijom. Ako dijete nije preboljelo vodene kozice, preporuča se cijepljenje protiv te bolesti 2-4 tjedna prije početka imunosupresivne terapije.	D
<b>Neživa cjepiva</b>	
Djecu s juvenilnim SLE i JIA potrebno je procijepiti protiv tetanusa slijedeći nacionalne smjernice za cijepljenje.	B
Preporuča se slijediti nacionalne smjernice za cijepljenje protiv hepatitisa B, tetanusa, difterije, pertusisa, hemofilusa, pneumokoka i meningokoka u djece s upalnim reumatološkim bolestima.	C
Preporuča se slijediti nacionalne smjernice za cijepljenje protiv hepatitisa A, poliovirusa, japanskog encefalitisa, tifusa, bjesnoće i krpeljnog encefalitisa u djece s upalnim reumatološkim bolestima.	D
Potrebno je razmotriti cijepljenje protiv gripe svake godine u sve djece s upalnim reumatološkim bolestima.	D
U slučaju da cijepljenje protiv hemofilusa, pneumokoka i meningokoka nije uključeno u nacionalne programe cijepljenja, preporuča se provesti ga u djece s niskim razinama komplementa ili funkcijskom aspleniom. Davanje tih cjepiva također treba razmotriti u one djece u kojih se planira terapija visokim dozama imunosupresivnih lijekova* ili liječenje biološkom terapijom dva do četiri tjedna prije početka terapije.	D
Preporuča se pridržavanje nacionalnih smjernica za cijepljenje protiv humanog papiloma virusa u djece s upalnim reumatološkim bolestima. S obzirom na povišeni rizik za infekciju tim virusom u djevojčica sa SLE, potrebno ih je procijepiti u adolescentsko doba uz oprez budući imaju rizik za tromboembolije.	D

\*Visokim dozama lijekova podrazumijeva se liječenje pulsnom terapijom glukokortikosteroidima i ciklofosamidom intravenski, te ostali lijekovi u dozama ciklosporin A  $>2,5$  mg/kg/dnevno, sulfasalazin  $>40$  mg/kg/dnevno ili 2 g/dnevno, azatioprin  $>3$  mg/kg, ciklofosamid p.o.  $>2,0$  mg/kg/dnevno, leflunomid  $>0,5$  mg/kg/dnevno, 6-merkaptopurin  $>1,5$  mg/kg/dnevno. Visoke doze glukokortikosteroida su  $\geq 2$  mg/kg ili  $\geq 20$  mg/dnevno tijekom  $\geq 2$  tjedn. U onih koji se liječe kroz duži vremenski period s 20 mg/dnevno, i doze manje od 2 mg/kg/dnevno smatraju se visokima.

C biološka terapija dovodi do ubrzanijeg pada protutijela IgG na cjepni antigen u odnosu na metotreksat (8).

U djece s isto dijagnozom liječene metotreksatom i glukokortikosteroidima, koncentracije specifičnih protutijela na cjepne antigene iz cjepiva protiv rubele, zaušnjaka, difterije i tetanusa također su bila niža nego u zdravih kontrola dok se nisu razlikovala za cjepne antigene iz cjepiva protiv ospica (9).

#### Glukokortikosteroidi

Glukokortikosteroidi u dozama manjim od 2 mg/kg/dnevno, odnosno manje od 20 mg/dnevno u pravilu smanjuju stupanj serokonverzije na neživa cjepiva, no većina djece ipak ima zaštitni titar nakon cijepljenja. Opisane doze glukokortikosteroida ne utječu na postojeće koncentracije protutijela specifičnih za tetanus i difteriju tijekom terapije, dok za ostala cjepiva nema dostupnih podataka.

Za razliku od niskih doza glukokortikosteroida, u svih bolesnika koji se liječe visokim dozama tih lijekova ( $\geq 2$  mg/kg ili  $\geq 20$  mg/dnevno tijekom  $\geq 2$  tjedna) preporuča se odrediti koncentracije protutijela na mikroorganizam u neživom cjepivu protiv kojeg se cijepi. Ovu preporuku nije moguće slijediti za sva registrirana neživa cjepiva u našoj zemlji budući samo za dio njih (gripa, hepatitis B) postoje dostupni testovi kojima možemo provjeriti protutijela nakon cijepljenja.

#### Metotreksat

Metotreksat u terapijskim dozama u djece koja se cijepi protiv gripe i hepatitisa B imao je imunogeničnost usporedivu s kontrolnom zdravom skupinom djece, te nije imao značajnijeg učinka na aktivnost bolesti niti su djeca s upalnim reumatskim bolestima imala više nuspojava (5).

S obzirom da je metotreksat u odraslih bolesnika s upalnim reumatskim bolestima procijepljenih polisaharidnim pneumokoknim cjepivom oslabio imunogeničnost, preporuka je odrediti koncentracije protutijela nakon cijepljenja takvim cjepivom i u djece (10). Onu djecu u koje se dokaže smanjena imuno-

geničnost nakon cijepljenja takvim cjepivom trebalo bi procijepiti konjugiranim cjepivom (11).

Podaci o učincima ostalih lijekova koji modificiraju bolest (npr. sulfasalazin, azatioprin, ciklofosamid, leflunomid i ciklosporin) na imunogeničnost cjepiva nije detaljnije istraživana osim za cjepiva protiv gripe i pneumokoka, pa je usuglašena preporuka da se i za ove lijekove slijede preporuke koje EULAR daje za primjenu metotreksata (5).

#### Biološka terapija

Učinak bioloških lijekova na imunogeničnost i sigurnost cijepljenja neživim cjepivima prvenstveno je ispitan za inhibitore TNF- $\alpha$ . Općeniti zaključak rezultata objavljenih studija je da ti lijekovi smanjuju stupanj serokonverzije na neživa cjepiva, no većina djece ipak ima zaštitni titar nakon cijepljenja (1).

Među biološkom terapijom najviše preporuka odnosi se na učinak rituksimaba budući taj lijek može smanjiti broj cirkulirajućih B-limfocita te tako interferirati s humoralnom imunosti. Iz tog razloga prvenstveno se preporuča procijepiti dijete dva do četiri tjedna prije početka terapije rituksimabom osobito ako se planira cijepljenje protiv pneumokoka i gripe.

U slučaju da to nije učinjeno, potrebno je odrediti koncentracije protutijela na mikroorganizam protiv kojeg se cijepi i pri tome imati na umu da rituksimab može imati nepovoljan učinak na imunogeničnost cjepiva i do šest mjeseci po prestanku terapije. U slučaju ozljede koja nosi rizik za tetanus u bolesnika na terapiji rituksimabom duljoj od šest mjeseci, potrebno je dati anti-tetanusni imunoglobulin umjesto docjepljivanja anti-tetanusnim cjepivom (12).

Osim rituksimaba, procijepljivanje neživim cjepivima također je najbolje učiniti 2-4 tjedna prije početka terapije svim ostalim biološkim lijekovima koje primjenjujemo u djece s upalnim reumatskim bolestima (1).

#### Preporuke vezane za živa atenuirana cjepiva

Cijepljenje živim atenuiranim cjepivima u djece s upalnim reumatološkim bolestima izaziva najviše nedoumica u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Potrebno je istaći da su opisi u kojima takva cjepiva izazivaju teške nuspojave poput infekcija cjepnim sojem rijetki i u pravilu opisani u onih bolesnika koji imaju imunodeficienciju (13). Osnovna uputa za cjepitelje vezano za primjenu živih atenuiranih cjepiva iz obveznog kalendara cijepljenja jest da se djeca s upalnim reumatološkim bolestima trebaju procijepiti kada i njihovi vršnjaci osim u slijedeća dva slučaja:

- ako su na terapiji određenim vrstama i dozama imunosupresivnih lijekova;
- imaju akutnu fazu Kawasakijske bolesti (5).

Dogovorom među EULAR-ovim ekspertima, određene su vrste i doze lijekova kod kojih treba odgoditi cijepljenje živim atenuiranim cjepivima u djece budući još uvijek ne postoji dovoljno studija koje podupiru moguću sigurnost za cijepljenje pod opisanim okolnostima. Tablica 2 prikazuje vrste i doze lijekova koje mogu utjecati na primjenu živih atenuiranih cjepiva u djece s upalnim reumatološkim bolestima prema EULAR-ovim smjernicama. Potrebno je istaći da opisani lijekovi ne predstavljaju apsolutne kontraindikacije za cijepljenje te se ono može učiniti u onih u kojih se procijeni da je moguća korist od cijepljenja veća od pretpostavljenog rizika za infekciju cjepnim sojem.

Od atenuiranih živih cjepiva do sada je pokazano da docjepljivanje protiv ospica, rubele i zaušnjaka u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom koji dobivaju doze metotreksata  $< 15$  mg/m<sup>2</sup> ne dovodi do pogoršanja artritisa tijekom 12 mjeseci praćenja, a imunogeničnost i sigurnost cjepiva bila je usporediva s kontrolnom skupinom. U toj studiji ispitan je i devetoro djece koja su liječena etanerceptom te su i u njih pokazani slični rezultati kao u bolesnika koji su dobivali metotreksat (14). S obzirom da nemamo objavljenih prospektivnih studija koje uključuju dostatan broj ispitanika

Tablica 2.

Vrste i doze lijekova koje mogu utjecati na primjenu živih atenuiranih cjepiva u djece s upalnim reumatološkim bolestima prema smjernicama EULAR-a za cijepljenje (5).

Lijek	doza
glukokortikosteroidi	≥2 mg/kg ili ≥20 mg/dnevno tijekom ≥2 tjedna, ili intravenska pulsna terapija. U onih koji se liječe kroz duži vremenski period s 20 mg/dnevno, i doze manje od 2 mg/kg/dnevno smatraju se visokima.
metotreksat	>15 mg/m <sup>2</sup> /tjedno
ciklosporin A	>2,5 mg/kg/dnevno
sulfasalazin	>40 mg/kg/dnevno ili 2 g/dnevno
azatioprin >3 mg/kg	>3 mg/kg
6-merkaptopurin	>1,5 mg/kg/dnevno
leflunomid	>0,5 mg/kg/dnevno
ciklofosamid p.o.	>2,0 mg/kg/dnevno
biološka terapija*	
- etanercept	Terapijska doza
- adalimumab	
- tocilizumab	
- infliksimab**	
- rituksimab**	
- anakinra**	

\* biološki lijekovi koji su registrirani u Republici Hrvatskoj; \*\*biološki lijekovi koji nisu registrirani za primjenu u djece s upalnim reumatološkim bolestima i daju se uz odobrenje Povjerenstva za lijekove te financiraju iz bolničkog fonda

i različitih bioloških lijekova za djecu s različitim upalnim reumatskim bolestima, opća preporuka je da se djeca na toj terapiji ne cijepu živim atenuiranim cjepivima.

Cijepljenje protiv tuberkuloze treba provesti prije početka bilo koje imunosupresivne terapije i odgoditi ga u bolesnika u akutnoj fazi Kawasakijske bolesti. S obzirom na povišeni rizik reaktivacije tuberkuloze u osoba koje se liječe inhibitorima TNF- $\alpha$ , među kojima su prvenstveno djeca s JIA, u svih bolesnika u kojih se planira liječenje tim lijekovima, potrebno je provesti probir na tuberkulozu (15).

U našoj zemlji u tu svrhu koristimo se prvenstveno testom određivanja interferona  $\gamma$  (IGRA, od engl. Interferon (IFN)- $\gamma$  Release Assay) koji luče periferni limfociti u krvi ispitanika potaknuti antigenima specifičnim isključivo za *Mycobacterium tuberculosis* ili mitogenom u odnosu na negativnu kontrolu (16). Osjetljivost i specifičnost tog testa bolja je nego kod kožnog testa (PPD), a omogućava i otkrivanje bolesnika s laž-

no negativnim testom koje može nastati zbog značajno smanjene imunokompetentnosti djeteta s upalnom reumatskom bolesti (tzv. anergija). Ako IGRA-test nije odmah dostupan, moguće je učiniti prvi probir i kožnim testiranjem no ipak treba imati na umu njegovu već spomenutu manju specifičnost i osjetljivost. Budući testiranje PPD-om može dovesti do lažno pozitivnoga nalaza testa IGRA, potonji je potrebno napraviti ili unutar tri dana ili šest tjedana nakon testiranja PPD-om (16).

Prema nadopunjenim smjernicama na probir za tuberkulozu iz 2013. godine testiranje je u zemljama s niskom incidencijom tuberkuloze potrebno ponoviti osim jedan puta godišnje također i u bilo kojem trenutku ako se na nacionalnoj razini povećava rizik obolijevanja za ovu infekciju (15).

Docjepljivanje protiv virusa varicela-zoster, ospica, rubele, parotitisa i virusa žute groznice može se provesti u djece koja se liječe metotreksatom u dozi <15 mg/m<sup>2</sup> i/ili niskom dozom glukokortikosteroida (17). Također se preporuča

u anamnezi pitati za preboljelu infekciju varicela-zoster virusom i cijepljenje protiv te bolesti osobito u bolesnika u kojih se očekuje liječenje visokim dozama glukokortikosteroida ili biološkom terapijom. Ako dijete nije preboljelo vodene kozice, preporuča se cijepljenje protiv te bolesti dva do četiri tjedna prije početka imunosupresivne terapije (5).

#### Preporuke vezane za neživa cjepiva

Najvažnija opća preporuka za cijepljenje djece s upalnim reumatskim bolestima neživim cjepivima jest da se sva trebaju procijepiti prema nacionalnim smjernicama za cijepljenje kada i njihovi vršnjaci (5).

Poželjno je cijepljenje učiniti dva do četiri tjedna prije početka terapije ranije ako se planira terapija visokim dozama imunosupresivnih lijekova (vidjeti opis pod ranije) ili liječenje biološkom terapijom budući je poznato da takva terapija smanjuje imunogeničnost nekih cjepiva te da za većinu osobito novijih lijekova još nije poznat učinak na imunogeničnost cjepiva (18). U slučaju da nacionalni kalendar obveznog cijepljenja ne uključuje sva registrirana neživa cjepiva preporuča se provesti cijepljenje protiv:

- pneumokoka;
- gripe i to svake godine;
- krpeljnog encefalitisa ako postoji rizik za tu infekciju;
- meningokoka u onih koji imaju niske koncentracije komplementa u serumu ili funkcijsku aspleniju;
- humanog papiloma virusa (HPV) u djevojčica sa jSLE s obzirom na povišeni rizik za infekciju ovim virusom uz oprez budući imaju rizik za tromboembolije;
- ostalih zaraznih bolesti ovisno o rizicima za infekciju (npr. djeca koja putuju u zemlje s povišenim rizikom za neke infekcije kao što je japanski encefalitis) (5).

### Dodatne preporuke za cijepljenje djece s upalnim reumatskim bolestima

Premda su EULAR-ove preporuke po prvi puta sustavno prikazale pristup cijepljenju djece s upalnim reumatskim bolestima, podaci o procijepljenosti te djece su vrlo oskudni. Tako npr. u Kanadi procijepljenost djece s najčešćom reumatološkom bolesti djece, juvenilnim idiopatskim artritisom, iznosi 61%, a najmanja je (58%) za cjepivo protiv ospica, rubele i zaušnjaka (19). Studija u Brazilu je pokazala da značajan udio djece (npr. 43% s JIA i 70% s jSLE) imaju značajna odgađanja cijepljenja, a u Rusiji 25% djece s JIA nije niti procijepljeno protiv većine cjepivima preventabilnih bolesti (20, 21). Budući da za sada nisu dostupni podaci da li istovremeno cijepljenje nekim cjepivima (npr. protiv gripe i pneumokoka) u djece s upalnim reumatskim bolestima utječe na imunogeničnost pojedinih cjepnih komponenti, preporuča se kombiniranje cjepiva kao i u ostale djece slijedeći nacionalne smjernice za cijepljenje (18).

Postojeće EULAR-ove preporuke za cijepljenje protiv humanog papiloma virusa preporučuju pridržavanje smjernica za cijepljenje prema nacionalnom programu (5). Potrebno je naglasiti da do danas nije poznato koji je prag zaštitnosti specifičnih protutijela na cjepne antigene tog cjepiva, pa su potrebni redoviti ginekološki pregledi kako bi se otklonila sumnja na bolesti uzrokovane HPV-om (22). Sigurnost i imunogeničnost tog neživog cjepiva za sve upalne reumatske bolesti također nije posve upoznata (23). Do sada je pokazano da je cjepivo zadovoljavajuće sigurnosti i imunogeničnosti u djevojčica s JIA, juvenilnim dermatomioziticom i jSLE (24, 25).

Kao što je već istaknuto u EULAR-ovim preporukama, djevojčice sa SLE s obzirom na povišeni rizik za infekciju tim virusom treba procijepiti u adolescentsko doba uz oprez budući imaju moguću rizik za tromboembolije (5). Za sada također nema radova koji ispituju imunogeničnost i sigurnost cjepiva protiv HPV-a u dječaka s upalnim reumatskim bolestima te tako niti posebnih preporuka za cijepljenje protiv HPV-a.

### Hodogram cijepljenja djece s upalnim reumatskim bolestima

*Detaljna anamneza, uvid u cjepni karton i izrada plana cijepljenja u djeteta sa sumnjom na upalnu reumatsku bolest*

Procijepljenost djece s upalnim reumatskim bolestima treba postati jednim od prioriteta u njihovoj sveobuhvatnoj skrbi. Stoga je ključno da se već tijekom postavljene sumnje na takvu bolest uzme detaljna anamneza i učini uvid u cjepni karton te ako nema apsolutne kontraindikacije za primjenu cjepiva i ako to dozvoljava opće stanje djeteta dovrši cijepljenje cjepivima iz obveznog programa cijepljenja slijedeći nacionalne smjernice za cijepljenje. Također se smatra dobrom praksom učiniti serologiju na hepatitis B u sve djece te tako istovremeno provjeriti da li dijete procijepljeno protiv hepatitisa B ima postignuti prag zaštitnosti (anti-HBs IgG u koncentraciji >10 IU/L mjerno enzimskim imunotestom) (1). Naime, poznato je da samo 55% djece s JIA u odnosu na 92% zdravih kontrola ispunjava taj kriterij, osobito ako su cijepljena tijekom prve godine života (26).

Budući su bolesnici s upalnim reumatskim bolestima izloženi povećanom riziku od infekcije hepatitisom B kao i njene reaktivacije, u slučaju da dijete nema spomenuti titar protutijela može ga se docijepiti, te ponovo provjeriti specifična protutijela na cjepni antigen četiri tjedna nakon tog docijepljivanja. Učinkovitost te mjere u zdravih osoba u svrhu smanjenja rizika od hepatitisa B nije posve jasna, a također nije za sada poznata niti u djece s upalnim reumatskim bolestima (1).

Realno je za očekivati da u djece koja se prezentiraju težom kliničkom slikom koja zahtijeva hitnu hospitalizaciju, promptnu dijagnostiku, a potom i imunosupresivnu terapiju procijepljivanje u toj ranoj fazi bolesti u svakodnevnoj kliničkoj praksi često nije moguće. Zato je ključno procijeniti individualno sve moguće rizike cijepljenja i čim se dijete stabilizira ponovo evaluirati cjepni karton i procijepiti ga slijedeći EULAR-ove preporuke.

Od cjepiva koja se ne nalaze u obveznom kalendaru cijepljenja, prioritet treba dati cijepljenju protiv gripe, pneumokoka i varicela-zoster virusa, te djevojčica s jSLE protiv HPV-a, uz izuzetak djece koja imaju apsolutnu kontraindikaciju za primjenu cjepiva (npr. tešku alergijsku reakciju na cjepivo kojim se planira cijepiti ili anafilaksija na jaje za cjepivo protiv gripe) (18). Prema podacima iz literature brojne upalne reumatske bolesti započinju ili se pogoršavaju u zimskim mjesecima pa je realno za očekivati da ćemo barem u dijela djece već tijekom obrade imati dostupno cjepivo protiv gripe (27).

Pristup cijepljenju djece sa sumnjom na upalnu reumatsku bolest protiv gripe neživim cjepivom isti je kao i u sve djece koja imaju indikaciju za to cijepljenje te se trebaju slijediti nacionalne smjernice. Tako djecu stariju od 36 mjeseci treba cijepiti jednom dozom cjepiva protiv gripe. Djeca od 6 do 35 mjeseci također se cijepi i to u pravilu s pola doze (0,25 mL). U slučaju prvog cijepljenja protiv gripe preporučuju se dvije odvojene doze u razmaku od najmanje četiri tjedna za djecu <10 godina. Cijepljenje djece s upalnim reumatskim bolestima protiv pandemijskog soja gripe ispitano je za monovalentno H1N1/2009 cjepivo bez adjuvansa u djece s JIA, jSLE i juvenilnim dermatomioziticom (28). To cjepivo bilo je učinkovito te nisu uočene teže nuspojave u odnosu na njihove zdrave vršnjake. Smatra se da djeci starijoj od 9 godina koja imaju značajniji poremećaj imunostava kao posljedice aktivnosti bolesti i/ili imunosupresivne terapije treba dati dvije doze takvog cjepiva u razmaku od najmanje 28 dana u prvoj godini primjene takvog cjepiva (2).

Slijedeće preporučeno cjepivo je ono protiv pneumokoka, a izbor vrste cjepiva (konjugirano ili polisaharidno) ovisiti će uz dob djeteta i o procjeni njegove imunokompetentnosti. Prema EULAR-ovim smjernicama preporuča se odrediti specifična protutijela na serotipove te bakterije sadržane u cjepivu (5). Budući nam taj test nije rutinski dostupan u našoj zemlji moguće je u one djece koja imaju težu prezentaciju bolesti razmotriti prvo davanje konjugiranog cjepiva (PCV13), a potom ih nakon 8 tjedana cijepiti s poli-

saharidnim cjepivom (PPV23) koje treba davati svakih pet godina prvenstveno u djece u koje se nije postigla adekvatna remisija bolesti bez terapije (18).

Infekcija varicela-zoster virusom prepoznata je kao mogući rizik za komplikacije u djece s upalnim reumatskim bolestima i to osobito u zemljama gdje procjepljivanje nije preporučeno svoj djeci kao i u onih koji dobivaju imunosupresivnu terapiju. Leuvenink i sur. su tako pokazali da je od 2.452 djece s upalnom reumatskom bolesti koja su dobivala imunosupresivnu terapiju (biološki lijek sa ili bez DMARD-a) njih 22 imalo dokazanu infekciju VZV-om te da je u njih četvero je bolest bila kompliciranog tijeka (u troje bakterijske infekcije s kliničkom slikom celulitisa i sepse, u jednog kao cerebelitis) (29). Slijedom EULAR-ovih smjernica moguće je provesti primovakcinaciju protiv VZV-a dva do četiri tjedna prije početka imunosupresivne terapije ako dijete nije preboljelo vodene kozice budući je pokazana sigurnost i učinkovitost cjepiva u bolesnika koji nisu u imunosupresiji induciranoj lijekovima (5).

*Redovni uvid u cjepni karton djeteta s upalnom reumatskom bolesti i planiranje cijepljenja tijekom liječenja bolesti*

Iako je za dijete najbolje procijepiti ga prije početka imunosupresivne terapije, u većine djece susrećemo se s upitima za cijepljenje kada je dijagnoza već postavljena i započeto je liječenje. S obzirom na dob kada se pojavljuju upalne reumatske bolesti, moguće nejasnoće najčešće nastaju kada treba otkloniti kontraindikaciju za docjepljivanjem.

U svakog bolesnika trebalo bi, u suradnji s njegovim liječnikom u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, vršiti redovni uvid u cjepni karton, te pravovremeno donijeti odluku o procjepljivanju. Kao što je već istaknuto, prema važećim smjernicama, sva djeca s upalnim reumatskim bolestima koja se trebaju cijepiti neživim cjepivima mogu se cijepiti kada i njihovi vršnjaci (5, 18).

U postojećim EULAR-ovim preporukama nema one koja se odnosi kada treba primijeniti neživa cjepiva u djece u odnosu na vrijeme kada primaju terapi-

ju, pa se možemo poslužiti preporukama koja su usuglašena za odrasle bolesnike s upalnim reumatskim bolestima (30). Prema tim preporukama bolesnika se cijepi neživim cjepivima neovisno o uzimanju bilo kojeg od registriranih imunosupresivnih lijekova osim za abatacept i rituksimab.

Za one bolesnike koji dobivaju abatacept cjepivo je potrebno dati neposredno prije terapije, a za one na terapiji rituksimabom odgoditi cijepljenje šest mjeseci ako se radi o docjepljivanju, odnosno 12 mjeseci ako se radi o primovakcinaciji.

Kako je već ranije istaknuto, u slučaju da dijete s upalnom reumatskom bolesti treba cijepiti živim cjepivima (npr. primovakcinacija ili docjepljivanje protiv MRP-a), potrebno je voditi računa o vrsti i dozi lijeka koju dijete dobiva, te liječnik koji liječi dijete od upalne reumatske bolesti postavlja moguću indikaciju za odgodu cijepljenja.

U one djece u koje je bilo potrebno primijeniti određene vrste krvnih pripravaka također je potrebno odgađanje cijepljenja protiv ospica, rubele, parotitisa i varicele za različito vrijeme (Tablica 3) (31). U djece na imunosupresivnoj terapiji u kojih je bolest ušla u remisiju te se planira njen prekid može se nastaviti cijepljenje svim cjepivima tri mjeseca po prestanku terapije nebiološkim DMARD-ovima, odnosno najmanje šest mjeseci po prekidu rituksimaba. Za ostale biološke lijekove za sada nema dovoljno podataka (1).

Tablica 3.

*Preporučeno vrijeme odgađanja cijepljenja protiv ospica, rubele, parotitisa i varicele u djece koja dobivaju različite vrste krvnih pripravaka (31).*

Vrsta krvnog pripravka	Vrijeme odgađanja cijepljenja (mjeseci)
koncentrat eritrocita	5
hiperimuni IgG protiv hepatitisa B	3
intravenski imunoglobulini (ovisno o dozi)	3
plazma	7
koncentrat trombocita	7
hiperimuni IgG protiv tetanusa	3-5
hiperimuni IgG protiv varicele	3-5

*Cijepljenje imunokompetentnih osoba s kojima dijete s upalnom reumatskom bolesti dolazi u kontakt*

Važeće EULAR-ove preporuke za cijepljenje djece s upalnim reumatskim bolestima za sada ne uključuju preporuke vezane za evaluaciju i procjepljivanje članova njihovih obitelji budući nisu dostupni podaci o učinkovitosti te mjere u zaštiti od infekcija bolesne djece. Prema Dele Davies, preporuča se učiniti uvid u cjepne kartone članova obitelji one djece u koje se planira ili već daje biološka terapija i pridržavati preporuka Američkog pedijatrijskog društva za cijepljenje članova obitelji imunokompromitiranih osoba (1). Prema tim preporukama, članovi obitelji trebaju biti procijepljeni neživim cjepivima prema nacionalnim programima cijepljenja, kao i cjepivima protiv gripe svake godine ako su dobi  $\geq 6$  mjeseci. Cijepljenje živim atenuiranim cjepivima nije kontraindicirano za cjepiva protiv ospica, rubele, zaušnjaka, rotavirusa i virusa varicela-zoster budući se rizik za transferzalni prijenos cjepnih sojeva za ta cjepiva smatra malim (32).

Jesu li utemeljeni strahovi od adjuvansa u cjepivima za djecu s upalnim reumatskim bolestima?

U posljednje vrijeme postavlja se i pitanje o mogućem učinku cjepiva na povišeni rizik za nastanak različitih bolesti i stanja obilježenih disregulacijom imunostava kao što su autoimunost bolesti (2). Posebna se pažnja u tim hipotezama postavlja za adjuvanse koji se dodaju prvenstveno u neživa cjepiva u svr-

hu pojačanja imunogeničnosti cjepnih antigena. U našoj zemlji jedini odobreni adjuvansi za neživa cjepiva su ona koja sadrže alum (hidratizirani aluminijev hidroksid, amorfni aluminijev hidroksifosfat sulfat ili aluminijev fosfat). Alum aktivira receptore za mikroorganizme specifične komponente koji se nalaze na stanicama nespecifične imunosti poput dendritičkih stanica što za posljedicu ima pojačanje imunoreakcija na cjepne antigene (33). Ta aktivacija može potencijalno biti nepoželjna u bolesnika koji imaju autoimunostnu bolest te dovesti do njenog pogoršanja. Dosadašnja istraživanja takvih nuspojava na adjuvansu u djece s upalim reumatskim bolestima su malobrojna, a njihovi rezultati ne pokazuju da bi adjuvansi doveli do pogoršanja bolesti (18).

Kako poboljšati procijepljenost djece s upalnim reumatskim bolestima?

Unatoč donešenim EULAR-ovim preporukama, analize znanja i stavova o cjepivima te njihovoj primjeni u kliničkoj praksi među pedijatrijskim reumatolozima pokazale su veliku varijabilnost koja nije ovisila o njihovom iskustvu (34, 35).

S obzirom na podatke iz literature o nepotpunoj procijepljenosti djece s upalnim reumatskim bolestima, u nekim zemljama uspješno poduzimaju se različite mjere u svrhu povećanja procijepljenosti za neka cjepiva poput pneumokoknog. Uspješnosti tih mjera poput podsjetnika elektronskom poštom svakako doprinosi postojanje registara za djecu s upalnim reumatskim bolestima kao i uska suradnja reumatologa s cjepiteljima te regulatornim tijelima koja donose nacionalne preporuke za cijepljenje (11, 36).

Budući su podaci o implementaciji EULAR-ovih smjernica za cijepljenje djece s reumatskim bolestima vrlo oskudni, potrebno je unutar međunarodnih i nacionalnih stručnih društava poduzimati sve potrebne napore kako bi se procijepljenost povećala (37).

EULAR-ove preporuke upotunjene su podacima naknadno objavljenih studija 2015. godine pa je za očekivati da će iste u budućnosti biti revidirane, te također uključiti i bolesnike s autoinflammatornim bolestima (18).

NOVČANA POTPORA/*FUNDING*  
Nema/*None*

ETIČKO ODOBRENJE/*ETHICAL APPROVAL*  
Nije potrebno/*None*

SUKOB INTERESA/*CONFLICT OF INTEREST*  
Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi\_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

#### LITERATURA

- Davies HD. Committee On Infectious Diseases. Infectious Complications With the Use of Biologic Response Modifiers in Infants and Children. *Pediatrics*. 2016 Aug; 138 (2). pii: e20161209. doi: 10.1542/peds.2016-1209.
- Akikusa JD, Crawford NW. Vaccination in paediatric rheumatology. *Curr Rheumatol Rep*. 2014 Aug; 16 (8): 432. doi: 10.1007/s11926-014-0432-9.
- Campos LM, Silva CA, Aikawa NE et al. High disease activity: an independent factor for reduced immunogenicity of the pandemic influenza A vaccine in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1121-7.
- Dell' Era L, Esposito S, Corona F, Principi N. Vaccination of children and adolescents with rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 1358-65.
- Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1704-12.
- Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17: 1055-65.
- Thakur A, Pedersen LE, Jungersen G. Immune markers and correlates of protection for vaccine induced immune responses. *Vaccine* 2012; 30: 4907-20.
- Stoof SP, Heijstek MW, Sijssens KM et al. Kinetics of the long-term antibody response after meningococcal C vaccination in patients with juvenile idiopathic arthritis: a retrospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 728-34.
- Heijstek MW, van Gageldonk PG, Berbers GA, Wulfraat NM. Differences in persistence of

measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus antibodies between children with rheumatic disease and healthy controls: a retrospective cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 948-54.

- Aliberti S, Mantero M, Mirsaeidi M, Blasi F. The role of vaccination in preventing pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 52-8.
- Harris JG, Maletta KI, Ren B, Olson JC. Improving Pneumococcal Vaccination in Pediatric Rheumatology Patients. *Pediatrics* 2015; 136: 681-6.
- Cheng DR, Barton R, Greenway A, Crawford NW. Rituximab and protection from vaccine preventable diseases: applying the evidence to pediatric patients. *Expert Rev Vaccines* 2016; 15: 1567-74.
- Sadeghi-Shabestari M, Rezaei N. Disseminated bacille Calmette-Guerin in Iranian children with severe combined immunodeficiency. *Int J Infect Dis* 2009; 13: 420-3.
- Heijstek MW, Kamphuis S, Armbrust W et al. Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *JAMA* 2013; 309: 2449-56.
- Ringold S, Weiss PF, Beukelman T et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1551-63.
- Katalinić-Janković V, Obrovac M, Žmak Lj. Mikrobiološka dijagnostika tuberkuloze od Kocha do "point-of-care" testa. *Infektološki glasnik* 2013; 33: 53-8.
- Pileggi GS, de Souza CB, Ferriani VP. Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1034-9.
- Groot N, Heijstek MW, Wulfraat NM. Vaccinations in paediatric rheumatology: an update on current developments. *Curr Rheumatol Rep*. 2015 Jul; 17 (7): 46. doi: 10.1007/s11926-015-0519-y.
- Morin MP, Quach C, Fortin E, Chédeville G. Vaccination coverage in children with juvenile idiopathic arthritis followed at a paediatric tertiary care centre. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 2046-50.
- Lima Melo JM, Salviato Pileggi GC, Martins de Carvalho L, Leme Ferriani VP. Immunization status of children with rheumatic diseases: can the pediatric rheumatologist help to improve? *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: 427.

21. Namazova-Baranova LS, Valieva SI, Fedosenko MV et al. Analysis of the Juvenile Idiopathic Arthritis Immunization Schedule. *Pediatr pharmacol* 2016; 13: 334-9.
22. Mollers M, Vossen JM, Scherpenisse M, van der Klis FR, Meijer CJ, de Melker HE. Review: current knowledge on the role of HPV antibodies after natural infection and vaccination: implications for monitoring an HPV vaccination programme. *J Med Virol* 2013; 85: 1379-85.
23. Grein IH, Groot N, Lacerda MI, Wulffraat N, Pileggi G. HPV infection and vaccination in Systemic Lupus Erythematosus patients: what we really should know. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016 Mar 8; 14 (1): 12. doi: 10.1186/s12969-016-0072-x.
24. Heijstek MW, Scherpenisse M, Groot N et al. Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective controlled observational cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1500-7.
25. Heijstek MW, Scherpenisse M, Groot N et al. Immunogenicity of the bivalent human papillomavirus vaccine in adolescents with juvenile systemic lupus erythematosus or juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2013; 40: 1626-7.
26. Maritsi D, Vartzelis G, Soldatou A, Garoufi A, Spyridis N. Markedly decreased antibody titers against hepatitis B in previously immunised children presenting with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 969-73.
27. Schlesinger N, Schlesinger M. Seasonal variation of rheumatic diseases. *Discov Med* 2005; 5: 64-9.
28. Aikawa NE, Campos LM, Silva CA et al. Glucocorticoid: major factor for reduced immunogenicity of 2009 influenza A (H1N1) vaccine in patients with juvenile autoimmune rheumatic disease. *J Rheumatol* 2012; 39: 167-73.
29. Leuvenink R, Aeschlimann F, Baer W et al. Clinical course and therapeutic approach to varicella zoster virus infection in children with rheumatic autoimmune diseases under immunosuppression. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016 Jun 2; 14 (1): 34. doi: 10.1186/s12969-016-0095-3.
30. Bühler S, Eperon G, Ribi C et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly.* 2015 Jul 28; 145: 14159. doi: 10.4414/smw.2015.14159.
31. Gagro A. Vaccinating an Immunocompromised Child. *Period boil* 2012; 114: 167-74.
32. American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases.* Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012; 69-109.
33. He P, Zou Y, Hu Z. Advances in aluminum hydroxide-based adjuvant research and its mechanism. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11: 477-88.
34. Davies K, Woo P. British Paediatric Rheumatology Group. Immunization in rheumatic diseases of childhood: an audit of the clinical practice of British Paediatric Rheumatology Group members and a review of the evidence. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 937-41.
35. Silva CA, Terreri MT, Aikawa NE et al. Vaccination practice in children with rheumatic disease. *Rev Bras Reumatol* 2010; 50: 351-61.
36. McKinnon JE, Maksimowicz-McKinnon K. Autoimmune disease and vaccination: impact on infectious disease prevention and a look at future applications. *Transl Res* 2016; 167: 46-60.
37. Silva CA, Aikawa NE, Bonfa E. Vaccinations in juvenile chronic inflammatory diseases: an update. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 532-43.

### Summary

#### VACCINATION IN PAEDIATRIC PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

A. Gagro

*Context:* Children with inflammatory rheumatic diseases due to the disease itself and its treatment may have weakened immunity that may increase the susceptibility to various infections, including those that are vaccine-preventable. The proper implementation of existing international recommendations for vaccination of children with inflammatory rheumatic diseases can contribute to reducing the incidence and severity of the vaccine-preventable infections.

*Objectives:* The purpose of this paper is to present recommendations of the European League Against Rheumatism for vaccination of children with inflammatory rheumatic diseases and in particular to address the concerns related to the efficiency, safety and immunogenicity of the registered vaccines in these children.

*Results:* The existing recommendations and present knowledge on the application of registered non-living and live attenuated vaccines in children depending on the disease and type of treatment should be provided as part of the national vaccination program. Children with inflammatory rheumatic diseases should receive all registered additional vaccines against influenza, pneumococci, chickenpox and human papilloma virus following the guidelines for their application.

*Conclusion:* The proper application of existing recommendations for vaccination of children with inflammatory rheumatic diseases and their regular revision imposed by the development of new vaccines should become a priority in their comprehensive care.

Descriptors: INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES, VACCINE, IMMUNOGENICITY, SAFETY

Primljeno/Received: 27. 2. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 24. 3. 2017.