

CIJEPLJENJE IMUNOKOMPROMITIRANE DJECE

JELENA VOJINOVIĆ^{1,2}, TATJANA STANKOVIĆ^{1,2}, DRAGANA LAZAREVIĆ¹,
MARIJA RATKOVIĆ-JANKOVIĆ¹, IVANA NIKOLIĆ¹

Broj imunokompromitirane djece je ubrzano rastao tijekom proteklih desetljeća iz razloga što se mnoge maligne i imunosno posredovane bolesti mogu učinkovito liječiti lijekovima koji izazivaju imunosupresiju. Ovi bolesnici su podložni određenim infekcijama koje možemo spriječiti cijepljenjem. Cijepljenje je važno u imunodeficijencijama, ali cijepljenje imunokompromitiranih bolesnika je zahtjevno kako po pitanju učinkovitosti, tako i sigurnosti. Stope cijepljenja kod djece s imunosupresijom su niske zbog nedovoljnog znanja liječnika o učinkovitosti, sigurnosti i kontraindikacijama cjepiva. U ovom pregledu donosimo preporuke i spoznaje o bolestima koje se mogu prevenirati, ali i potaknuti cijepljenjem imunodeficientne djece, kao i relativnim rizicima cijepljenja djece s teškom imunodeficijencijom.

Deskriptori: CIJEPLJENJE, IMUNOSUPRESIJA, IMUNODEFICIJENCIJA

Uvod

Cijepljenje imunokompromitirane djece od izuzetnog je značaja jer ih upravo oslabljen imunološki odgovor čini izrazito osjetljivim za razvoj teških oblika obolijevanja od zaraznih bolesti koje se inače mogu uspješno spriječiti cijepljenjem. Često se radi o djeci koja, zbog prirode svoje osnovne bolesti, moraju češće boraviti u zdravstvenim ustanovama, zbog čega se dodatno povećava rizik kontakta s različitim oblicima infekcija. Uredno provode-

nje prevencije tj. cijepljenja ove populacije djece odgovornost je liječnika primarne zdravstvene zaštite u suradnji sa subspecijalistima koji liječe osnovnu bolest djece (1). Nacionalni centri za kontrolu zaraznih bolesti i resorna ministarstva u svakoj zemlji redovno objavljuju pravilnike za provođenje cijepljenja djece s kojima mora biti upoznat svaki pedijatar. Međutim, u ovim aktima rijetko postoje dodatne upute o postupanju kod djece koja su imunokompromitirana ili su na kontinuiranoj imunosupresivnoj terapiji. Dopunski problem je činjenica da u stručnoj literaturi postoji relativno mali broj sistematski skupljenih podataka o uspješnosti i sigurnosti cijepljenja u ovakvim populacijama djece, zbog čega su posljednjih godina različita stručna društva izdala svoje nacionalne ili međunarodne preporuke (2, 3).

¹Clinic of Pediatrics, Clinical Centre Niš, Serbia

²Medical Faculty, University of Niš, Serbia

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. Jelena Vojinović

Medical Faculty, University of Niš

Clinic for Pediatrics, Clinical Centre

18000 Niš, Bul. dr. Zorana Đinđića 81, Srbija

E-mail: vojinoVIC.jelena@gmail.com

Koga treba smatrati imunosuprimiranim

Pojam imunosupresije je kompleksan i obuhvaća različita stanja i bolesti te od prirode bolesti i vrste terapije ovisi i pristup imunizaciji tj. cijepljenju. Imunosuprimirana su djeca koja imaju primarnu (kongenitalnu) imunodefijenciju, kao i ona koja imaju sekundarnu tj. stečenu imunodefijenciju izazvanu: HIV infekcijom, kemoterapijom tumora, transplantacijom koštane srži i drugih organa, anemijom srpastih stanica, kirurškom splenektomijom ili zbog liječenja neke od kroničnih inflamatornih bolesti, zbog čega moraju dugoročno primati kortikosteroide, imunosupresivne ili biološke lijekove. Posebno je važno naglasiti da imunizacija ove populacije ima dva aspekta: cijepljenje samih oboljelih i cijepljenje zdravih osoba koje žive s njima tj. s kojima dolaze u svakodnevni kontakt.

Među imunosuprimiranim može se razlikovati grupa izrazito imunosuprimiranih i grupa onih kod kojih je imunosupresija manje izražena. Izrazito imunosuprimiranim smatraju se oni koji: imaju primarnu imunodefijenciju; dobivaju kemoterapiju; kod kojih je obavljena transplantacija organa u prethodna dva mjeseca; imaju dokazanu HIV infekciju i broj CD4 stanica manji od 15% ($>0,20 \times 10^9/L$); dobivaju kortikosteroidnu terapiju u dozi od 20 mg ili više duže od 2 tjedna ili primaju terapiju biološkim lijekovima.

Smatra se da pacijenti koji boluju od inflamatornih bolesti (juvenilni idiopatski artritis, sistemski lupus, upalne bolesti crijeva, autoinflamatorne bolesti i dr.) imaju povećan rizik od infekcija zbog prirode svoje osnovne bolesti i lijekova koje moraju primati. Kao i kod drugih imunokompromitiranih efikasnost i sigurnost cijepljenja je od velike važnosti te je, u skladu s preporukama, potrebno ovu djecu cijepiti

kada su u stabilnoj fazi bolesti ukoliko to nije bilo moguće učiniti prije započinjanja imunosupresivne terapije.

Osnovna pravila i planiranje cijepljenja kod imunosuprimiranih

Kad god je to moguće, neophodno je detaljno planirati cijepljenje kod svih pacijenata kod kojih se planira primjena imunosupresivne terapije. Ovisno o dobi, prvo je neophodno vrlo detaljno provjeriti kalendar cijepljenja. Ukoliko je prošlo dosta vremena od cijepljenja ili su podaci nesigurni preporučuje se provjeriti razinu protutijela. Živa cjepiva mogu se dati najkasnije 4 tjedna prije planirane primjene imunosupresivne terapije a ne smiju se dati 2 tjedna prije terapije (4).

Preporuke za cijepljenje imunosuprimiranih koje je izdao Centar za kontrolu bolesti (CDC - Center for Disease Control) prikazane su detaljno u Tablici 1 (6, 7). Važno je naglasiti da pravilima cijepljenja podliježu i osobe koje žive u domaćinstvu s imunokompromitiranom osobom što je obuhvaćeno posebnim preporukama (3).

U praksi se često javljaju nedoumice da li i kada imunokompromitirani pacijenti mogu primati cjepivo protiv varicele, kako neposredno prije započinjanja imunosupresivne terapije tako i u tijeku primanja terapije. Naime, ovisno o dobi, neophodno je prije svega utvrditi da li je prethodno dana neka od doza cjepiva i kolika je razina protutijela. Cjepivo protiv varicele kod populacije imunokompromitiranih uvijek treba dati kod onih kod kojih se planira imunosupresivna terapija i koji imaju dokazano nisku razinu protutijela kao zasebno cjepivo i nikada u kombinaciji sa MMR cjepivom.

Cjepivo treba dati 4 tjedna prije započinjanja imunosupresivne terapije. Cjepivo protiv varicele daje se u dvije doze, ukoliko je to moguće u okviru stanja

Tablica 1.
Cijepljenje osoba s primarnim i sekundarnim imunodeficiijcijama

PRIMARNE IMUNODEFICIJENCIJE				
VRSTA	SPECIFIČNA IMUNODEFICIJENCIJA	KONTRAINDICIRANA CJEPIVA(a)	RIZIK SPECIFIČNOG PREPORUČENOG CJEPIVA (a)	UČINKOVITOST I KOMENTARI
B-limfociti (humoralna imunost)	Teška kombinirana imunodeficijencija (X-vezana agamaglobulinemija i obična varijabilna imunodeficijencija)	OPV, Vodene kozice, Influenca (LAIV), BCG, Ty21a tifoid, Žuta groznica, MMR, MMRV	Hib (djeca dobi 12-59 mjeseci)	Učinkovitost bilo kojeg cjevica nije sigurna ukoliko ovisi samo o humoralnom odgovoru (PPSV23 ili MPSV4). IV imunoglobulini utječu na imunog odgovor na cjevivo protiv morbila i vjerojatno varicele
	Manje ozbiljan nedostatak protutijela (izdvojeni nedostatak IgA i nedostatak IgG subklasa)	OPV(b), BCG Žuta groznica Druga cjevica su sigurna	Pneumokok Hib (djeca dobi 12-59 mjeseci)(d)	Sva cjevica su vjerojatno učinkovita. Razina imunog odgovora može biti smanjena.
T-limfociti (stanično posredovana i humoralna imunost)	Potpuni nedostatak (SCID, potpuni DiGeorgeov sindrom)	Sva živa cjevica	Pneumokok Hib (djeca dobi 12-59 mjeseci)	Velika vjerojatnost da će cjevica biti učinkovita.
	Djelomični nedostatak (veći broj pacijenata s DiGeorge sindromom, Wiskott-Aldrich sindrom, ataxia-telangiectasia)	Sva živa cjevica	Pneumokok, Meningokok, Hib (djeca dobi 12-59 mjeseci)	Učinkovitost svakog cjevica ovisi o stupnju imunog deficita.
	Deficijencije osovine Interferon-gama/Interleukin 12	Sva živa cjevica (posebno kod Interferon-gama ili interferon-alpha deficijencije.)	Nema	
Komplement	Stalni deficit komplementa, properdina, ili faktor B deficijencija; ili terapija eculizumab-om (Soliris)	Nema	Pneumokok, Meningokok, Hib (djeca dobi 12-59 mjeseci)	Sva redovna cjevica vjerojatno učinkovita.
Fagocitna funkcija	Kronična granulomatozna bolest	Živa bakterijska cjevica	Nema	Živa virusna cjevica su vjerojatno učinkovita i sigurna.
	Deficiti fagocita koji su nedefinirani ili praćeni nedostacima ili poremećajima funkcije T i NK stanica (kao Chediak-Higashi sindrom, nedostatak leukocitnih adhezijskih molekula (Leukocyte Adhesion Deficiency (LAD)) i nedostatak mijeloperoksidaze).	MMR, MMRV, Varicella, OPV(b), Vodene kozice, BCG, Influenca (LAIV), Ty21a, Žuta groznica, i bakterijska cjevica	Pneumokok	Sva inaktivirana cjevica su sigurna i vjerojatno učinkovita.
SEKUNDARNE IMUNODEFICIJENCIJE				
SPECIFIČNA IMUNODEFICIJENCIJA	KONTRAINDICIRANA CJEPIVA(a)	RIZIK SPECIFIČNOG PREPORUČENOG CJEPIVA (a)	UČINKOVITOST I KOMENTARI	
HIV/AIDS	OPV, Vodene kozice, BCG, Influenca (LAIV), Odgoditi MMR, varicella, i zoster cjevivo kod izrazito imunosuprimiranih.	Pneumokok, Hib, HepB	MMR, varicella, rota virus i inaktivirana cjevica, uključujući inaktivirano cjevivo protiv gripe kod onih s umjerenom imunosupresijom mogu biti učinkoviti.	
Generalizirana maligna neoplazma, transplantacija, imunosupresivna, biološka ili terapija zračenjem	Živa virusna i bakterijska cjevica ovisno o imunom statusu	Pneumokok, Hib	Učinkovitost svakog cjevica ovisi o stupnju supresije imunog odgovora.	

Tablica 1. nastavak

Splenektomija	Influenza (LAIV)	Pneumokok, Meningokok, Hib	Sva redovna cjepiva su vjerojatno učinkovita.
Kronična bubrežna bolest	Influenza (LAIV)	Pneumokok, HepB	Sva redovna cjepiva su vjerojatno učinkovita.

KRATICE: AIDS = acquired immunodeficiency syndrome; BCG = bacille Calmette-Guérin; HepB = hepatitis B; Hib = Haemophilus influenzae type b; HIV = human immunodeficiency virus; IG = imunoglobulin; IgA = imunoglobulin A; IgG = imunoglobulin G; LAIV = live attenuated influenza vaccine (živo atenuirano cjepivo protiv influence); MMR = measles, mumps, and rubella (ospice, zaušnjaci i rubela); MMRV = measles, mumps, rubella, and varicella (ospice, zaušnjaci, rubela i varicela); MPSV4 = quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine (četverovalentno polisaharidno cjepivo protiv meningokoka); OPV = oral poliovirus vaccine -live (oralno cjepivo protiv poliovirusa - živo); PPSV23 = pneumococcal polysaccharide vaccine (polisaharidno cjepivo protiv pneumokoka); SCID = severe combined immunodeficiency (teška složena imunodeficijencija); Ty21a = live oral typhoid vaccine (živo oralno cjepivo protiv tifusa).

osnovne bolesti i to s razmakom od najmanje 4 tjedna za djecu stariju od 13 godina ili 3 mjeseca i više za djecu u dobi od 1 do 12 godina.

Druga česta nedoumica u praksi je da li imunosuprimirani trebaju biti cijepljeni protiv gripe. Živo inaktivirano cjepivo protiv influence ne bi trebalo davati imunokompromitiranoj djeci. Međutim, sezonsko inaktivirano cjepivo protiv influence, preporučuje se djeci starijoj od 6 mjeseci, koja su na imunosupresivnoj, čak i citostatskoj terapiji, ukoliko je prošlo više od 6 mjeseci od primanja anti B staničnih protutijela.

Zaključak

Cijepljenje imunosuprimirane djece je važan ali i izazovan zadatak za sve pedijatre primarne zaštite zbog čega je važno u slučaju bilo koje nedoumice konzultirati subspcijalista i procijeniti individualne epidemiološke rizike svakog pojedinačnog djeteta.

Kratice:

AIDS - acquired immunodeficiency syndrome
BCG - bacille Calmette-Guérin
HepB - hepatitis B
Hib - Haemophilus influenzae type b
HIV - human immunodeficiency virus
IG - imunoglobulin
IgA - imunoglobulin A
IgG - imunoglobulin G
LAIV - live attenuated influenza vaccine (živo atenuirano cjepivo protiv influence)
MMR - measles, mumps, and rubella (ospice, zaušnjaci i rubela)

MMRV - measles, mumps, rubella, and varicella (ospice, zaušnjaci, rubela i varicela)
MPSV4 - quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine (četverovalentno polisaharidno cjepivo protiv meningokoka)
OPV - oral poliovirus vaccine - live (oralno cjepivo protiv poliovirusa - živo)
PPSV23 - pneumococcal polysaccharide vaccine (polisaharidno cjepivo protiv pneumokoka)
SCID - severe combined immunodeficiency (teška složena imunodeficijencija)
Ty21a - live oral typhoid vaccine (živo oralno cjepivo protiv tifusa)

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 (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

1. Ljungman P. Vaccination of immunocompromised patients. Clin Microbiol Infect 2012; 18 (5): 93-9.

2. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Immunization in special clinical circumstances: Downloaded from <https://academic.oup.com/pch/article-abstract/23/3/203/4995273> by guest on 02 February 2019 Paediatrics & Child Health, 2018; 23 (3): 205. Immunization in immunocompromised children. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015; 74-89.
3. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014; 58 (3): 309-18. Erratum: Clin Infect Dis 2014; 59 (1): 144. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet. 2007; 369: 767-78.
4. IDSA Releases Recommendations on Vaccinations in Immunocompromised Patients. American Family Physician. November 1, 2014; 90 (9): 664-6.
5. Moore DL. Immunization of the immunocompromised child: Key principles. Paediatrics & Child Health, 2018; 23 (3): 203-5.
6. General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html.
7. General Best Practice Guidelines for Immunization: Altered Immunocompetence. Centers for Disease Control and Prevention Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 13th Edition: 119-145.

Summary

VACCINATION OF IMMUNOCOMPROMISED CHILDREN

Jelena Vojinović, Tatjana Stanković, Dragana Lazarević, Marija Ratković-Janković, Ivana Nikolić

The number of immunocompromised children has increased rapidly over last decades since many malignant and immune-mediated diseases can be efficiently treated with medications inducing immunosuppression. These patients are vulnerable to several infections against which can be prevented by vaccines. Vaccination is important in immune deficiency but vaccination of immunocompromised patients is challenging both regarding efficacy and safety. Vaccination rates in children with immunosuppression are not high because of insufficient knowledge of physicians about efficiency, safety and contraindications of vaccines. Herewith we review what is recommended and known about vaccine-preventable or vaccine-derived diseases being spread to immunodeficient children and relative risks for a child with severe immunodeficiency.

Descriptors: VACCINATION, IMMUNOSUPPRESSION, IMMUNODEFICIENCY