

Cijepljenje djece s malignim bolestima

Prof. dr. sc. Jelena Roganović, dr.med.

Odjel za hematologiju i onkologiju

Klinika za pedijatriju KBC Rijeka

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

E-pošta: jelena.roganovic1@ri.t-com.hr

Sigurna i učinkovita primjena cjepiva oduvijek je bila veliki izazov u imunokompromitirane djece. Poznato je da djeca s oslabljenim imunološkim sustavom imaju povećani rizik za razvoj teških komplikacija od onih bolesti koje se mogu spriječiti cijepljenjem. S druge strane, dvojbena je sposobnost oboljelog djeteta da nakon cijepljenja uspostavi, a zatim održi zaštitni imunološki odgovor. Dodatni problem predstavljaju vrlo mala djeca s malignim bolestima, u koje se ijtrogena imunosupresija izaziva prije završetka programa primarne imunizacije. Stoga su za cijepljenje djece s malignim bolestima neophodne zasebne preporuke.

Opće preporuke

Citostatska terapija oslabljuje imunološki odgovor. Ovaj učinak je najizraženiji tijekom terapije indukcije i konsolidacije, a umjeren tijekom terapije održavanja. Također je veći učinak kemoterapije na imunološki odgovor na primarno cijepljenje nego na docjepljivanje (booster doze). Nakon završetka kemoterapije, imunološka funkcija se oporavlja za 3 ili više mjeseci.

Živa oslabljena virusna i bakterijska cjepiva su glede sigurnosti i učinkovitosti kontraindicirana u imunokompromitirane djece, te ih treba izostaviti do restitucije imunološke funkcije. Općenito, primjena živih cjepiva se odgađa najmanje 3 mjeseca nakon završetka kemoterapije, a nakon ovog perioda preporučeni interval do imunizacije ovisi o vrsti i intenzitetu primijenjene kemoterapije. Nije, dakle, moguće dati definitivne preporuke koje uključuju sve kemoterapijske protokole. U selekcioniranih bolesnika integritet imunološkog sustava može se teoretski procijeniti testovima in vitro. Laboratorijski surogat biljezi, npr. apsolutni broj limfocita u vrijeme cijepljenja, pružaju uvid u imunološku funkciju i vjerojatnost adekvatnog imunološkog odgovora. Međutim, budući da pravodobno testiranje većinom nije dostupno, ovaj pristup nije od praktične koristi.

Za primjenu živih cjepiva u djece s malignim bolestima u različitim zemljama postoje različite preporuke (Tablica 1.).

Tablica 1. Preporučeni interval za primjenu živih cjepiva nakon kemoterapije.

Država	Preporučeni interval
SAD*	Najmanje 3 mjeseca
Kanada**	12 mj.
Australija	12 mj.
Velika Britanija	6 – 12 mj.

* Prema American Academy of Pediatrics preporuča se razmotriti testiranje in vitro

** Preporuke National Advisory Committee on Immunization

U bolesnika u kojih su kortikosteroidi jedina imunosupresivna terapija, Američka akademija za pedijatriju (American Academy of Pediatrics, AAP) preporuča odgoditi primjenu živih cjepiva najmanje 1 mjesec ako su primali „visoke“ doze steroida (definirane kao doza prednizona ≥ 2 mg/kg/dan) kroz 2 tjedna ili dulje, te najmanje 2 tjedna kod primjene visokih doza u razdoblju kraćem od 2 tjedna. Odlaganje imunizacije živim vakcinama nije potrebno u slučaju primjene fizioloških, niskih ili sistemskih umjerenih doza kortikosteroida, kao i njihove topičke primjene ili lokalnog injiciranja, neovisno o duljini terapije. Za cijepljenje djece koja su primala tijekom liječenja rekombinantna monoklonalna protutijela nema definitivnih preporuka, ali je jasno da je u ovih bolesnika imunološki deficit dugotrajan.

Mrtva (inaktivirana) cjepiva ne predstavljaju poseban rizik glede neželjenih učinaka za imunokompromitiranu djecu, ali je imunološki odgovor na njih upitan. Ukoliko je oboljelo dijete cijepljeno unutar manje od 2 tjedna od početka terapije, ne smatra se zaštićenim i treba ga docijepiti. Adekvatan imunološki odgovor može se očekivati tek između 3 mjeseci i 1 godine nakon završetka terapije, a vjerojatniji je u bolesnika u kojih je apsolutni broj limfocita veći od $1 \times 10^9/L$.

Specifična cjepiva

Cjepivo protiv varičele u većini zemalja nije dozvoljeno u djece s malignim bolestima. Prema novijim preporukama, AAP preporuča razmotriti cijepljenje protiv varičele u prijemčive djece s akutnom limfatičnom leukemijom koja su najmanje jednu godinu u kontinuiranoj remisiji i imaju apsolutni broj limfocita veći od $0,7 \times 10^9/L$. I prema važećim Kanadskim smjernicama bolesnici s akutnom limfatičnom leukemijom se mogu cijepiti, pod uvjetom da su u remisiji ≥ 12 mjeseci, da imaju apsolutni broj limfocita $\geq 1,2 \times 10^9/L$, da ne primaju radioterapiju,

te da im je moguće privremeno ukinuti terapiju održavanja 1 tjedan prije i 1 tjedan nakon imunizacije. Preporučaju se dvije doze cjepiva u razmaku od 1 do 3 mjeseca.

Dok je cjepivo protiv varičele relativno kontraindicirano u onkoloških bolesnika, njihovu braću ili sestre treba cijepiti unatoč malom riziku prijenosa vakcinalnog virusa. Naime, bolest povezana s vakcinalnim virusom je blaga, a rizik za prirodni varičela-zoster virus zabrinjavajući. Sva djeca s malignim bolestima koja nisu preboljela varičelu ili nisu cijepljena trebaju primiti postekspozicijsku profilaksu varičela-zoster imunoglobulinom (VZIG). VZIG se primjenjuje čim prije nakon ekspozicije, a najkasnije unutar 96 sati. Pasivna profilaksa nije potrebna za ponavljajuću ekspoziciju unutar 21 dan nakon prethodne doze VZIG. Ako VZIG nije dostupan ili je prošlo više od 96 sati nakon ekspozicije, preporuča se profilaksa aciklovikom (80 mg/kg/dan u 4 doze kroz 7 dana, maksimalna doza 3200 mg/dan).

U pedijatrijskih onkoloških bolesnika koji primaju kemoterapiju kontraindicirano je oralno cjepivo protiv poliomijelitisa, BCG cjepivo, živo oslabljeno intranazalno cjepivo protiv gripe te cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubeole (MPR). Nisu kontraindicirana cjepiva protiv difterije i tetenusa, acelularno cjepivo protiv pertusisa, inaktivirano polio cjepivo, cjepivo protiv Hemofilusa influence tip B, pneumokokno i meningokokno konjugirano cjepivo, te inaktivirano cjepivo protiv gripe. Imunokompromitiranim bolesnicima preporuča se godišnja imunizacija inaktiviranim trovalentnim cjepivom protiv gripe, kao i njihovim ukućanima. Djeca koja primaju kemoterapiju mogu imati oslabljen imunološki odgovor na ovo cjepivo u usporedbi sa zdravom djecom. Prema sadašnjim AAP smjernicama optimalno vrijeme za cijepljenje protiv gripe je nakon 3 mjeseca od zadnjeg kemoterapijskog ciklusa, uz apsolutni broj neutrofila i limfocita $\geq 1,0 \times 10^9/L$. Djeca koja su završila kemoterapiju imaju visoku stopu serokonverzije. Kod djece s malignim bolestima također se preporuča provesti kompletno cijepljenje protiv hepatitisa B.

Prijedlog Nacionalnih preporuka za cijepljenje djece s malignim bolestima

Na osnovu postojećih smjernica iz drugih zemalja i Kalendara obveznih cijepljenja u Republici Hrvatskoj za 2011. godinu (Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi), u suradnji s infektolozima, u izradi su nacionalne preporuke za cijepljenje djece s malignim bolestima. Uz prijedlog kalendara cijepljenja djece koja primaju kemoterapiju i u koje je provedena primovakcinacija (Tablica 2.), zasebno je prikazan prijedlog kalendara cijepljenja za oboljelu djecu mlađu od 7 godina (Tablica 3.) i stariju od 7 godina (Tablica 4.) u koje nije dovršena primovakcinacija. Prijedlozi kalendara cijepljenja djece nakon autologne i alogene transplantacije krvotvornih matičnih stanica, splenektomiranih bolesnika, te preporuke za cijepljenje ukućana i zdravstvenih djelatnika koji učestvuju u liječenju oboljele djece iznijeti su u okviru Radne skupine za potpurnu terapiju u hematologiji.

Tablica 2. Prijedlog kalendara cijepljenja djece s malignim bolestima.

Cjepivo	Komentar
Influenza inaktivirano	- svake godine u jesen - 2 doze u prvoj godini cijepljenja - NE u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci
Toksoid tetanusa i difterije	- prema kalendaru cijepljenja
Pneumokok	- broj doza ovisi o dobi - 2 doze + booster doza (23-valentno cjepivo) - prije splenektomije
H. influenzae	- prema kalendaru cijepljenja - prije splenektomije
Meningokok	- prije splenektomije
Hripavac acelularno cjepivo	- prema kalendaru cijepljenja
Polio inaktivirano (IPV)	- prema kalendaru cijepljenja - NE ≥ 18 god.

DTaP = cjepivo protiv difterije, tetanusa i pertusisa; Td = cjepivo protiv tetanusa i difterije (adultni tip); IPV = inaktivirano polio cjepivo; HIB = cjepivo protiv Hemofilusa influence tip B; PV7 = 7-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo; PV23 = 23-valentno polisahardno pneumokokno cjepivo; FLU = inaktivirano cjepivo protiv gripe; MMR = cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubeole; HAV = cjepivo protiv hepatitisa A; HBV = cjepivo protiv hepatitisa B; MEN = meningokokno cjepivo

Tablica 3. Prijedlog kalendara cijepljenja djece s malignim bolestima mlađe od 7 godina koja nisu primarno cijepljena.

	2 mj.	4 mj.	6 mj.	12-15 mj.	18 mj.	24 mj.	4-6 god.	14-16 god.
DTaP	+	+	+		+		+	Td
IPV	+	+	+		+		+	
HIB	+	+	+		+			
(PV7)	(+)	(+)	(+)	(+)				
(PV23)						(+)		
FLU	Svake godine u jesen							
MMR	(Relativna) kontraindikacija							
(HAV)				(Preporučeno za djecu > 1 god.)				
HBV	Preporučeno u dojenačko doba, djetinjstvu i preadolescenciji							
(MEN)	(Preporučeno u adolescenciji)							

DtaP = cjepivo protiv difterije, tetanusa i pertusisa; Td = cjepivo protiv tetanusa i difterije (adultni tip); IPV = inaktivirano polio cjepivo; HIB = cjepivo protiv Hemofilusa influence tip B; HBV = cjepivo protiv hepatitisa B; PV7 = 7-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo; MEN = meningokokno cjepivo

Tablica 4. Prijedlog kalendara cijepljenja djece s malignim bolestima starije od 7 godina koja nisu primarno potpuno cijepljena.

	Td	IPV	HIB	HBV	PV7	MEN
Prvi posjet	X	X	X	X	(X)	(X)
2 mj. kasnije	X	X		X	(X)	
6-12 mj. kasnije	X	X		X		
10 god. kasnije	X					

Td = cjepivo protiv tetanusa i difterije (adultni tip); IPV = inaktivirano polio cjepivo; HIB = cjepivo protiv Hemofilusa influence tip B; HBV = cjepivo protiv hepatitisa B; PV7 = 7-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo; MEN = meningokokno cjepivo