

Szczepienia pacjentów z niedoborami odporności

Pranita Tamma, MD

Johns Hopkins University School of Medicine,
Baltimore, Md.

Doktor Tamma i doktor Serwint deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na niniejszy artykuł. Komentarz nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

Immunization in Special Clinical Circumstances. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red book: 2009 Report of the Committee of Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics; 2009: 72-86

General Recommendations on Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. MMR Morbid Mortal Wkly Rep. 2006; 55 (No. RR-15): 24-29

Immunizations in HIV-infected Adults. Rivas P, Herrero MD, Puente S, et al. AIDS Rev. 2007; 9: 173-187

Immunization of Pediatric Solid-organ Transplantation Candidates: Immunizations in Transplant Candidates. Campbell AL, Herold BC. Pediatr Transplant. 2005; 9: 652-661

W ostatnich dziesięcioleciach rośnie liczba dzieci wyleczonych z chorób nowotworowych, po przeszczepieniach krwiotwórczych komórek macierzystych (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) i przeszczepieniach narządowych oraz zakaźnych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) otrzymujących intensywne leczenie antyretrowirusowe (highly active antiretroviral therapy, HAART). Są to pacjenci wymagający indywidualnych programów szczepień, a żeby prawidłowo prowadzić szczepienia, trzeba wiedzieć, w jakim stopniu regeneruje się ich układ odporności. Osobom z niedoborami odporności można wprawdzie bezpiecznie podawać szczepionki inaktywowane, ale ich skuteczność może nie być zadowalająca. Dzieci z niedoborami odporności, które ukończyły 6 miesięcy życia, powinny być raz w roku, przed sezonem zachorowań, szczepione przeciwko grypie. Dzieci ze znacznymi niedoborami odpor-

ności na ogół nie powinny otrzymywać żywych szczepionek zarówno wirusowych, jak i bakteryjnych, ponieważ istnieje ryzyko rozwoju choroby wywołanej szczepami drobnoustrojów zawartymi w szczepionce. U dzieci z niedoborami odporności oraz osób mieszkających wspólnie z nimi przeciwwskazana jest doustna szczepionka przeciwko wirusowi polio oraz żywe szczepionki przeciwbakteryjne zawierające *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) i *Salmonella typhi* Ty21. Osoby mające w warunkach domowych kontakt z chorymi z niedoborami odporności oraz inne osoby często z nimi przebywające powinny jednak otrzymać wszystkie inne, odpowiednie do wieku, szczepienia, między innymi żywą szczepionkę doustną przeciwko rotawirusom.

Chociaż wiele dzieci poddawanych HSCT nabywa odporność od dawcy, niektóre tracą serologiczne markery odporności. Stwierdzono, że zaszczepienie dawcy przeciwko błonicy i tężcowi przed pobraniem narządu oraz podanie tych samych szczepionek biorcy po przeszczepieniu ułatwia uzyskanie odpowiedzi immunologicznej na te antygeny. Podobnych wyników można się spodziewać w odniesieniu do innych szczepionek inaktywowanych. Ozdrowieńców można szczepić szczepionkami inaktywowanymi rok po HSCT, szczepionkę przeciwko odrze-śwince-różyczce (MMR) i przeciwko ospie wietrznej można podać 2 lata po przeszczepieniu. Inaktywowaną szczepionkę przeciwko grypie można podać już 6 miesięcy po HSCT. Niektórzy eksperci zalecają doszczepianie wszystkich dzieci po HSCT, inni uważają, że należy to zrobić wtedy, gdy rok po przeszczepieniu stwierdza się zbyt niskie miana przeciwciał.

Dzieci, u których planuje się przeszczepienie narządu, powinny przed zabiegiem otrzymać odpowiednie

do wieku szczepienia. Szczepionki są zwykle w tym okresie silniej immunogenne niż po przeszczepieniu, kiedy leki immunosupresyjne zmniejszają aktywność limfocytów T i B. Żywe szczepionki wirusowe należy podawać co najmniej 4 tygodnie przed planowanym przeszczepieniem narządu, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia zakażenia wywołanego przez szczepionkowe szczepy drobnoustrojów. Przed szczepieniami przeciwko odrze, świnie, różyczce i ospie wietrznej warto oznaczyć stężenia odpowiednich przeciwciał, aby sprawdzić, czy są one u danego pacjenta rzeczywiście potrzebne.

Dzieciom poniżej 6 miesięcy życia, u których planuje się przeszczepienie przed ukończeniem 1 roku życia, można podać jednowalentną szczepionkę przeciwko odrze lub, jeśli jest niedostępna, szczepionkę MMR. Ze względu na zwiększoną śmiertelność chorych po przeszczepieniu wątroby związaną z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu A, zaleca się szczepienie tej populacji szczepionką przeciwko temu zapaleniu. Przeszczepienie wątroby zwiększa również podatność na zapalenie wątroby typu B o gwałtownym i ciężkim przebiegu. Z tego powodu wszyscy chorzy, u których planuje się przeszczepienie wątroby, z niskim mianem odpowiednich przeciwciał, powinni być zaszczepieni przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. Większość ekspertów zaleca, aby ocenę stanu odporności chorego przeprowadzać 6 miesięcy po przeszczepieniu i dopiero wtedy ewentualnie wznawiać uodparnianie.

Dzieciom, u których planowana jest chemioterapia, optymalne byłoby podanie wszystkich, odpowiednich dla wieku, szczepionek przed jej rozpoczęciem. Doszczepianie nie jest wtedy konieczne. W trakcie chemioterapii i krótko po jej zakończeniu odpowiedź na szczepienia jest ograniczona.

Zdolność wytwarzania przeciwciał szybko powraca – już 3 miesiące po zakończeniu chemioterapii można wznowić szczepienia, również szczepionkami zawierającymi żywe wirusy.

Przyjmuje się, że dawka glikokortykosteroidów odpowiadająca co najmniej 2 mg/kg/24 h prednizonu lub, u dzieci ważących ponad 10 kg, dawka całkowita odpowiadająca co najmniej 20 mg/24 h, jeśli była podawana przez ponad 14 dni, budzi obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania szczepionek zawierających żywe wirusy. Z tego powodu szczepienia należy odroczyć na 3 miesiące po zakończeniu podawania glikokortykosteroidów. Nie wiadomo, czy bezpieczne jest szczepienie szczepionkami zawierającymi żywe, atenuowane wirusy podczas leczenia ludzkimi rekombinowanymi mediatorami immunologicznymi i przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko limfocytom B, nie wiadomo również, czy i na ile takie szczepienia są skuteczne. Do czasu, aż zostaną przeprowadzone odpowiednie badania, zasadniczo zaleca się unikanie szczepień w trakcie terapii immunomodulacyjnej.

Chociaż w trakcie HAART odpowiedź na szczepienia się poprawia, wyniki badań wskazują, że jest ona słabsza niż wśród osób niezakażonych HIV, co sugeruje, że skuteczność odbudowy układu immunologicznego po HAART jest różna i nie zawsze pełna. Dla wielu szczepionek stwierdzono odwrotną zależność między wiremią a odpowiedzią na szczepienie. Sugeruje to, że chorych najlepiej szczepić w stabilnej fazie HAART, gdy liczba limfocytów CD4 jest duża, a wiremia maksymalnie stłumiona. Zatem szczepienia należałoby odraczać do czasu, gdy pacjent spełni powyższe warunki lub rozważyć doszczepienie.

Szczepionki inaktywowane nie stanowią zwykle zagrożenia dla chorych zakażonych HIV i zaleca się ich podawanie zgodnie z programem szczepień. Coraz liczniejsze dane wskazują, że dla zakażonych HIV, u których choroba przebiega łagodnie, a liczba limfocytów CD4 jest odpowiednio

duża ($\geq 15\%$), bezpieczne są również szczepionki przeciwko odrze i ospie wietrznej. Szczególnie istotne jest szczepienie przeciwko odrze, ponieważ u dzieci zakażonych HIV choroba wywołana przez dziki szczep wirusa odrzy może mieć ciężki przebieg.

U chorych z zaburzeniami dotyczącymi limfocytów T przeciwwskazane są żywe szczepionki. U dzieci z zaburzeniami dotyczącymi limfocytów B można rozważyć podanie szczepionek przeciwko odrze i ospie wietrznej, ale inne żywe szczepionki są przeciwwskazane. Wyjątek stanowią chorzy z niedoborem immunoglobulin klasy A. Wielu ekspertów uważa, że u dzieci z nieprawidłową czynnością komórek fagocytarnych i zaburzeniami dotyczącymi układu dopełniacza można bezpiecznie stosować szczepionki zawierające żywe wirusy.

Dzieci z upośledzoną zdolnością syntezy przeciwciał mogą być niezdolne do wytwarzania przeciwciał w odpowiedzi na szczepienia i powinny regularnie otrzymywać ochronne gammaglobuliny. Dzieci, które otrzymują regularnie gammaglobuliny, ze względu na stałą obecność w organizmie przeciwciał neutralizujących, mogą nie odpowiadać na szczepionki zawierające żywe wirusy. W zależności od zastosowanej dawki gammaglobulin szczepienia przeciwko odrze i ospie wietrznej należy o kilka miesięcy odroczyć. Jeśli w ciągu 14 dni od zaszczepienia dziecka przeciwko odrze lub ospie wietrznej konieczne było podanie gammaglobulin, należy rozważyć doszczepienie (dokładniejsze informacje – patrz tabela 3.34 2009 Red Book).

Dzieci i młodzież z anatomiczną lub czynnościową asplenią są zagrożone zakażeniem bakteriami otoczkowymi i powinny otrzymać siedmiowalentną skoniugowaną szczepionkę pneumokokową, a jeśli ukończyły 2 rok życia, 23-walentną polisacharydową szczepionkę pneumokokową. Należy je również zaszczepić przeciwko meningokokom. Dodatkowo u starszych dzieci, które we wczesnym dzieciństwie nie były zaszczepione

serią szczepień przeciwko *Hemophilus influenzae* typu B (Hib), należy rozważyć podanie pojedynczej dawki szczepionki Hib. Dzieci ze wszystkimi wymienionymi wcześniej schorzeniami są zagrożone inwazyjną chorobą pneumokokową i są kandydatami do podania 23-walentnej polisacharydowej szczepionki pneumokokowej.

Wraz ze wzrostem liczby dzieci z zaburzeniami odporności coraz istotniejsze staje się zrozumienie, które szczepionki należy podawać w pierwszej kolejności i kiedy można je stosować w sposób bezpieczny dla pacjenta, osiągając równocześnie maksymalną skuteczność. Pozwoli to chronić grupę szczególnie podatnych dzieci przed ciężkimi chorobami, którym obecnie można skutecznie zapobiegać.

Komentarz

Zrozumienie reguł rządzących szczepieniami ochronnymi dzieci z niedoborami odporności oraz strategii szczepień ma ogromne znaczenie dla optymalnej profilaktyki chorób zakaźnych. Doktor Tamma prezentuje najważniejsze pojęcia i zalecenia na ten temat. Jedną ze strategii, na którą warto zwrócić uwagę, jest szczepienie osób mających kontakt z chorym w warunkach domowych, zwłaszcza dzieci i nastolatków. Jest to procedura zmniejszająca ekspozycję chorych z niedoborami odporności na kontakt z osobami mogącymi je zarazić chorobami, którym można potencjalnie zapobiegać przez szczepienia. Pediatrzy muszą na bieżąco aktualizować i podsumowywać szczepienia rodzeństwa i innych dzieci mieszkających wspólnie z pacjentem z niedoborem odporności. Poza innymi, rutynowymi szczepieniami, zaleca się coroczne szczepienie wszystkich członków rodziny chorego przeciwko grypie szczepionką inaktywowaną.

Członkom rodziny chorego (niecierpiącym na zaburzenia odporności) zaleca się również podawanie szczepionki MMR, przeciwko ospie wietrznej i rotawirusom, mimo że zawierają one żywe wirusy. Przeniesienie tych drobnoustrojów na inną

osobę zdarza się rzadko. Osoby, które otrzymały szczepionkę MMR, nie wydalają wirusa, nie ma więc obawy, że przeniosą go na inne osoby. Wirus ospy wietrznej może być wprawdzie obecny w zmianach skórnych, które sporadycznie pojawiają się po szczepieniu, ale w takich przypadkach zaleca się unikanie kontaktu z osobą szczepioną do czasu ustąpienia zmian na skórze. Po szczepieniu przeciwko rotawirusowi pacjent musi unikać kontaktu ze stolcem, a wszyscy członkowie rodziny powinni przez tydzień szczególnie starannie przestrzegać

zasad higieny rąk. Należy pamiętać, że u osób zamieszkujących wspólnie z pacjentem z niedoborem odporności nie zaleca się stosowania następujących szczepionek: doustnej przeciwko polio, BCG i Ty21 (przeciwko durowi brzuszemu).

Artykuł autorstwa dr Tammy zawiera odpowiedzi na wiele pytań, informacje dotyczące innych zagadnień można znaleźć w szczegółowych zaleceniach.

Janet R. Serwint, MD
Konsultant

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics in Review*, Vol. 31, No. 2, February 2010: p. 38, *Vaccines in Immunocompromised Patients*, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręczą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Komentarz



Prof. dr hab. n. med. Ewa Bernatowska, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Artykuł Pranity Tamma jest kompendium wiedzy o szczepieniach w stanach niedoborów odporności zawierającym aktualne zalecenia dotyczące szczepień w różnych stanach i jednostkach chorobowych oparte na najnowszych wytycznych American Academy of Pediatrics (AAP). W artykule poruszane jest głównie zagadnienie bezpiecznego stosowania nowych szczepionek, zawierających żywe drobnoustroje.¹ Większość zawartych rekomendacji oparta jest jednak na wytycznych wcześniej już opracowanych.²⁻⁴ Artykuł adresowany jest do lekarzy pierwszego kontaktu i lekarzy specjalistów – zwraca uwagę na znaczenie szczepień w zapobieganiu chorobom zakaźnym stanowiącym poważne zagrożenie w tej grupie chorych. W artykule nie znajdzie się szczegółowych odpowiedzi na pytania, które nasuną się natychmiast, gdy lekarz przystąpi do wykonywania szczepień, można natomiast znaleźć szczegółowe odnośniki do konkretnych zagadnień, poznania warunków realizacji szczepień u swych pacjentów z określonym typem zaburzeń odporności.

W artykule podkreśla się duże ryzyko zakażenia u osoby z obniżoną odpornością żywymi atenuowanymi bakteriami lub wirusami szczepionkowymi. Autorka podaje, że u dzieci z niedoborami odporności oraz osób mieszkających wspólnie z nimi przeciwwskazana jest doustna szczepionka przeciwko wirusowi polio oraz żywe szczepionki przeciwbakteryjne zawierające *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) i *Salmonella typhi* Ty21. W Polsce w Programie Szczepień Ochronnych od tego roku w miejsce szczepionki przeciwko poliomyelitis w 6 roku życia wprowadzono szczepionkę inaktywowaną. Obecnie zagrożenia nie ma, istnieje jednak możliwość, że szczepienie to będzie wprowadzone ponownie. Zagrożenie szczepionkowym szczepem BCG od osoby zaszczepionej ma znaczenie bardziej teoretyczne. Natomiast zaszczepienie dziecka z ciężkimi zaburzeniami odporności szczepionką BCG niesie ze sobą ryzyko ciężkiego uogólnionego zakażenia, które w wielu przypadkach kończy się zgonem.⁵ W polskim Programie Szczepień Ochronnych nie jest zalecana, również nie jest dostępna na rynku, żywa szczepionka przeciwko durowi brzuszemu – *Salmonella typhi* Ty21, dla podróżnych zaleca się szczepionkę inaktywowaną. W dalszej części autorka, powołując się na gremia eksperckie, podaje, że osoby mające w warunkach domowych kontakt z chorymi z niedoborami odporności oraz inne osoby często z nimi

przebywające powinny jednak otrzymać wszystkie inne, odpowiednie dla wieku, szczepienia, między innymi żywą szczepionkę doustną przeciwko rotawirusom. Z tym do końca nie można się zgodzić, gdyż zachowanie zasad higieny może nie uchronić przed zakażeniem szczepionkowym wirusem Rota osoby z niedoborami odporności. Wśród pacjentów Oddziału Immunologii, Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” jedno z dzieci po przeszczepieniu szpiku, w trakcie leczenia immunosupresyjnego związanego z reakcją przewlekłego odrzucania (GVHD), przebywało okresowo z niemowlęciem, które było w trakcie szczepień żywą szczepionką przeciwko rotawirusom. W przebiegu uporczywej, długotrwałej biegunki stan dziecka uległ dekompensacji i w rezultacie zaostrzenia objawów odrzucania przeszczepu. W badaniach kału stwierdzono wirusa szczepionkowego. Jak ciężkie i uporczywe może być zakażenie szczepionkowym wirusem, przekonał nas przebieg kliniczny u chorego, który otrzymał 1 dawkę szczepionki jeszcze przed rozpoznaniem ciężkiego złożonego niedoboru odporności. Tak więc w naszych zaleceniach niemowlęta zaszczepione przeciwko wirusom Rota nie mogą się kontaktować z pacjentem z niedoborami odporności.⁶ Doświadczeń z tą szczepionką jest niewiele i z pewnością lata przeminą, aby się przekonać, jak długo wirus przebywa w ustroju pacjenta z niedoborami i czy może ulec reaktywacji nawet po latach, jak w przypadku szczepienia BCG czy po zastosowaniu żywej szczepionki przeciwko poliomyelitis, np. u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności.⁷ Niewątpliwie strategia kokonu, czyli uodpornienia osób z najbliższego otoczenia, jest kluczowa w ochronie dzieci i osób dorosłych z niedoborami odporności. Co do zagrożeń związanych ze szczepieniami MMR czy przeciwko ospie wietrznej zalecenia są jednoznaczne i potwierdzone wieloletnimi obserwacjami, że ryzyko przeniesienia wirusa szczepionkowego na osobę z wrodzonymi lub wtórnymi zaburzeniami odporności jest minimalne i jak najbardziej osoby z najbliższego otoczenia powinny być zaszczepione. W rekomendacjach AAP mowa jest o unikaniu szczepień osób z obniżoną odpornością oraz wśród najbliższego otoczenia szczepionkami przeciwko grypie zawierającymi żywe wirusy.¹ W Polsce są obecnie jedynie szczepionki inaktywowane.

Innym istotnym zagadnieniem, które nie zostało poruszone w artykule, jest ochrona przed innymi zakażeniami, które stanowią duże ryzyko zgonów

i powikłań choroby zasadniczej. Zapadalność na inwazyjną postać zakażeń *Streptococcus pneumoniae* wśród dzieci z obniżoną odpornością jest bardzo wysoka i wynosi 150 zachorowań na 100 000 w ciągu każdego roku.¹ Z tego właśnie powodu, jak wynika z projektu rozporządzenia w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na 2011 rok, przewidywane jest dalsze rozszerzenie szczepień przeciwko chorobie pneumokokowej na nowe grupy ryzyka.⁸ W kwestii standardów szczepień dotyczącym dzieci i młodzieży z anatomiczną lub czynnościową asplenią zwraca się w artykule uwagę na konieczność stosowania wobec ryzyka zakażenia bakteriami otoczkowymi siedmiowalentnej skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom. Szczepionka ta jest obecnie zastąpiona w rekomendacjach ACIP, a także AAP online przez trzynastowalentną, która jest kontynuacją poprzedniej.⁹ Rekomendacje oparte już na aktualnych wytycznych dotyczące dzieci i młodzieży do 18 roku życia opracowali niedawno Bożena Mikołuc i wsp.¹⁰

Realizacja szczepień ochronnych w grupach ryzyka, szczególnie u pacjentów z obniżoną odpornością, jest zadaniem trudniejszym niż prowadzenie szczepień w zdrowej populacji. Wiedzę o niezbędnych szczepieniach obowiązkowych i zalecanych powinni posiadać zarówno lekarze specjaliści, jak i lekarze POZ, rodzice i opiekunowie, którzy winni chronić zarówno siebie, jak i dziecko z chorobą przewlekłą przed zakażeniami. Szpital powinien aktywnie wspierać szczepienia wśród personelu oraz propagować zasady higieny zarówno wśród pracowników, jak i rodziców i opiekunów podczas pobytu dziecka w szpitalu. Szczepienia osób z otoczenia pacjenta, przestrzeganie zasad higieny oraz wykonanie wszystkich możliwych szczepień u pacjenta z niedoborem odporności stanowią ważny element strategii terapeutycznej.

Piśmiennictwo

1. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Immunization in Special Clinical Circumstances. Red book: 2009 Report of the Committee of Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics. 2009:72-86.
2. General Recommendations on Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. MMR Morbid Mortal Wkly Rep. 2006;55 (No.RR-15):24-29.
3. Rivas P, Herrero MD, Puente S, et al. Immunizations in HIV-infected Adults. AIDS Rev. 2007;9:173-187.
4. Campbell AL, Herold BC. Immunization of Pediatric Solid-organ Transplantation Candidates: Immunizations in Transplant Candidates. Pediatr Transplant. 2005;9:652-661.

5. Bernatowska EA, Wolska-Kuśnierz B, Pac M i wsp. Disseminated Bacillus Calmette-Guérin Infection and Immunodeficiency. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(5): 799-780.
6. E. Bernatowska i inni. Profilaktyka chorób zakaźnych w stanach zaburzonej odporności. *Stan Med.* 2008;43(10):1-42.
7. Ochs H, Smith C, Puck J. Primary Immunodeficiency diseases. Wyd. Oxford: 2007:339-353.
8. Bernatowska E, Dobrzańska A, Graliński J i wsp. Projekt zmian w Programie Szczepień Ochronnych na rok 2011. Rozszerzenie zakresu szczepień w grupach ryzyka. Małe zmiany - duże wyzwanie dla osób realizujących obowiązkowe szczepienia ochronne. *Stand Med.* 2011;2(8):217-226.
9. Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(9):258-261.
10. Mikołuc B, Bernatowska E, Jackowska T i wsp. Profilaktyka zakażeń u pacjentów z asplenią wrodzoną, po splenektomii lub z dysfunkcją śledziony – aktualizacja standardów postępowania. *Stand Med.* 2011;2(8):227-233.