

# Smernice za cepljenje bolnikov po presaditvi krvotvornih matičnih celic

Guidelines: Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients

Jožef Pretnar,<sup>1</sup> Breda Zakotnik<sup>2</sup>

(Za Združenje hematologov Slovenije Slovenskega zdravniškega društva)

<sup>1</sup> KO za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

<sup>2</sup> Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana

## Korespondenca/ Correspondence:

Jožef Pretnar,  
Univerzitetni klinični center, Zaloška 7,  
1000 Ljubljana  
tel 01- 522 4945  
joze.pretnar@kclj.si

## Ključne besede:

krvotvorne matične celice, presaditev, preprečevanje okužb, cepljenje

## Key words:

hematopoietic stem cell, transplantation, infection prophylaxis, vaccination

## Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2010;  
79: 400–2

Prispelo: 8. apr. 2010,  
Sprejeto: 7. maj 2010

## Uvod

Cepljenje je eden najbolj učinkovitih in ekonomičnih načinov za preprečevanje nalezljivih bolezni. Proti nekaterim nalezljivim boleznim cepimo že v otroški dobi in na ta način zagotavljamo ustrezno zaščito. Po presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC), tako avtologni kot alogenični, pride v obdobju 1 do 10 let do zmanjšanja titra protiteles, pridobljenih s cepljenjem.<sup>1</sup> Pri bolniku pride do obnovitve populacije limfocitov B po 3 do 12 mesecih po presaditvi, vendar se limfociti pomanjkljivo odzivajo na antigeno stimulacijo. Prav tako je zakasnela obnova populacije limfocitov T, še zlasti pri bolnikih s kronično reakcijo presadka proti gostitelju (kGVHD).

Zato je potrebno vse bolnike po PKMC sistematično cepiti. Praviloma jih cepimo le z mrtvimi cepivi. Živa, oslABLJENA cepiva namreč lahko pri bolnikih z imunsko pomanjkljivostjo izzovejo okužbe, povzročene s cepilnim sevom. V prejšnjih smernicah, tako slovenskih<sup>2</sup> kot evropskih – EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation), so bila priporočila ločena za avtologno in alogenično PKMC.<sup>3</sup> Zadnje smernice EBMT pa so že uvedle enako shemo cepljenja za vse bolnike po presaditvi ne glede na to, ali gre za avtologno ali alogenično PKMC.<sup>4</sup> Zaradi različnih shem oziroma priporočil po različnih državah, ki so se razlikovala od evropskih, so leta 2009 izdali usklajena priporočila za cepljenje, ki so jih pripravili EBMT, CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research), NMDP (National Marrow Donor Program), ASBMT (American So-

ciety for Blood and Marrow Transplantation), CBMTG (Canadian Blood and Marrow Transplantation Group), IDSA (Infectious Disease Society of America), SHEA (Society for Healthcare Epidemiology of America), AMMI (Association of Medical Microbiology and Infectious disease Canada) in CDC (Centers for Disease Control and Prevention).<sup>5,6</sup> Z novimi smernicami smo uskladili tudi dosedanje slovenske smernice in jih potrdili na sestanku Združenja hematologov Slovenije in Skupine za presaditev krvotvornih matičnih celic. Smernice so predstavljene v Tabeli 1.

## Cepljenje proti streptokoku pnevmonije (pnevmokoku)

Pnevmokoki so pomembni povzročitelji okužb po PKMC, tudi smrtnih. 20 % okužb nastane v prvem letu po PKMC. Stare smernice so priporočale cepljenje s 23-valentnim polisaharidnim cepivom, ki pa je bilo le malo učinkovito. Bistveno boljši odziv so potrdili v študiji z zgodnjim cepljenjem s konjugiranim 7-valentnim cepivom.<sup>7</sup> Nove smernice zato priporočajo cepljenje s konjugiranim cepivom s čim več serotipi, in sicer prvi odmerek cepiva 3 do 6 mesecev po presaditvi, zatem pa še 2 odmerka z istim cepivom v dvomesečnih intervalih. Pri bolnikih, ki niso imunsko oslABLJENI (avtologna PKMC ali so že brez imunosupresivnega zdravljenja), je priporočen 12 mesecev po PKMC poživitveni odmerek s polisaharidnim cepivom, ki ima širši spekter. Pri bolnikih, ki so še na imunosupresivnem zdravljenju, pa se priporoča poživitveni odmerek s konju-

**Tabela 1:** Seznam priporočljivih cepljenj po presaditvi krvotvornih matičnih celic.

Cepivo	čas po PKMC (meseči)	Število odmerkov
Pnevmokokno cepivo – konjugirano	3–6	3–4
Pnevmokokno cepivo–polisaharidno*	12	1
DITEPER	6–12	3
Hemofilus – konjugirano	6–12	3
Meningokokno – konjugirano**	6–12	1
Polio (mrtvo)	6–12	3
Gripa (mrtvo)***	4–6	1x letno

\*Bolnike po zaključenem cepljenju s konjugiranim cepivom ponovno cepimo s polivalentnim polisaharidnim cepivom zaradi širšega imunskega odgovora. Bolnikom s kronično reakcijo presadka proti gostitelju (kGVHD) pa damo še četrti odmerek konjugiranega cepiva.

\*\* Bolnike cepimo v skladu s priporočili za splošno populacijo glede na epidemiološko situacijo.

\*\*\* Necepljene bolnike in otroke do 9 let cepimo z dvema odmerkoma v presledku enega meseca.

giranim cepivom. Poleg tega je pri bolnikih s kronično reakcijo presadka proti gostitelju ali z nizko koncentracijo IgG na mestu profilaksa s penicilinom.

kot slabo imunogena, se za osnovno cepljenje priporoča cepivo, ki je sicer namenjeno dojenčkom. Cepivo za odrasle se priporoča kasneje za poživitvene odmerke.

## Cepljenje proti hemofilusu influence b (Hib)

Hemofilus influence lahko povzroča resne okužbe po PKMC. Praviloma povzroča težke invazivne okužbe le kapsularni serotip b, proti kateremu obstaja učinkovito konjugirano cepivo. Bolnike cepimo 6 do 12 mesecev po presaditvi, poživitveni odmerek prejemo enkrat letno, in sicer dve leti zapored. Pri bolnikih s kGVHD je smiselna dodatna antibiotična profilaksa z rifampicinom, prav tako tudi pri bolnikih po PKMC, ki so bili v stiku z bolnikom s to invazivno okužbo.

## Cepljenje proti tetanusu, davici in oslovskemu kašlju

Zaradi občasnih ponovnih epidemij davice v svetu in pogostih, sicer klinično neprepoznanih okužb s povzročiteljem Bordetella pertussis je smiselno bolnike zaščititi s kombiniranim acelularnim cepivom proti tetanusu, davici in oslovskemu kašlju. Bolnike začnemo cepiti 6 do 12 mesecev po presaditvi. Za osnovno cepljenje so potrebni trije odmerki. Ker so se kombinirana acelularna cepiva, namenjena cepljenju večjih otrok in odraslih, pri bolnikih po PKMC izkazala

## Cepljenje proti meningokoku

Meningokoki le redko povzročijo okužbe pri bolnikih po presaditvi. Bolnike zaščitimo tako kot veljajo epidemiološka priporočila za splošno populacijo. Cepimo jih v obdobju 6 do 12 mesecev po presaditvi. Ponovno cepljenje ni potrebno.

## Cepljenje proti hepatitisu B

Priporočeno je cepljenje bolnikov, ki so nosilci antigena HBs ali imajo prisotna protitelesa anti-HBc. Za ostale veljajo enaka priporočila kot za splošno populacijo. Bolnike cepimo 6 do 12 mesecev po presaditvi. Za osnovno cepljenje so potrebni trije odmerki.

## Cepljenje proti otroški paralizi

Bolnike cepimo z mrtvim cepivom (IPV) 6 do 12 mesecev po presaditvi. Za osnovno cepljenje so potrebni trije odmerki. Bolniki ne smejo v nobenem primeru prejeti živega cepiva. Prav tako ne smejo biti z živim cepivom cepljeni ožji družinski člani!

## Cepljenje proti gripi

Bolnike po presaditvi cepimo z inaktiviranim cepivom proti gripi 4 do 6 mesecev po presaditvi, v primeru epidemiološke indikacije pa še prej. Prav tako je priporočljivo cepljenje bolnikov, ki se na PKMC pripravljajo.

Bolniki, ki niso bili cepljeni, prejmejo dva odmerka v enomesečnem presledku, kar velja tudi za otroke do 9. leta starosti. Potrebno je vsakoletno cepljenje. Uporabljamo samo mrtva cepiva!

## Cepljenje proti ošpicam, rdečkam in mumpsu

Ker je cepivo proti ošpicam, rdečkam in mumpsu živo oslabiljeno, cepljenje ni dovoljeno pri vseh bolnikih v okviru dveh let po presaditvi in pri tistih, ki imajo aktivno kGVHD ali prejemajo imunosupresivna zdravila. Cepimo lahko več kot dve leti po presaditvi in še to le bolnike, ki nimajo aktivne kGVHD in ne prejemajo imunosupresivnih zdravil. Potrebna sta dva odmerka.

## Ostala cepljenja

Za druga cepljenja, kot so na primer cepljenje proti hepatitisu A, humanemu papiloma virusu, klopnemu meningoencefalitisu in steklini, ni zanesljivih podatkov o učinkovitosti in tudi optimalnem času cepljenja pri bolnikih po PKMC. Kontraindicirana pa so na splošno vsa cepljenja z živimi cepivi, poleg BCG in oralnega (živega) cepiva proti poliomielitisu tudi cepivo proti koleri, tifusu in rotavirusu. Za cepljenje proti noricam z živim cepivom (Varivax) velja enako kot za cepljenje proti ošpicam, rdečkam in mumpsu. Cepljenje z živim cepivom proti herpesu zostru (Zostavax) pa ni dovoljeno, ker ima to cepivo bistveno višji virusni titer. Cepljenje proti rumeni mrzlici prihaja v poštev le pri bolnikih, ki živijo v endemskih področjih ali morajo tja potovati, vendar le v primeru, če sta od PKMC pretekli več kot 2 leti, so brez kGVHD in ne prejemajo nobenih imunosupresivnih zdravil.

## Zaključek

Cepljenje proti nalezljivim boleznim pri bolnikih po PKMC zmanjša možnost okužb, čeprav je pričakovano, da je zaradi okrnjenega imunskega sistema odziv na cepljenje zmanjšan. Pomembno je, da cepljenje opravimo po predvideni časovni shemi, ne glede na to, ali bolnik še prejema imunosupresivna zdravila ali ne več, saj je ravno v prvem letu po PKMC tveganje za okužbe, predvsem s pnevmokoki, največje. Prav tako je pomembno, da so proti nekaterim nalezljivim boleznim, kot na primer proti influenci in noricam, cepljene tudi osebe, ki so v tesnem stiku z bolnikom, tako svojci, kot tudi medicinsko osebje.

## Literatura

1. Dykewicz CA. Preventing opportunistic infections in bone marrow transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 199; 1: 40–9.
2. Zakotnik B, Čižman M, Tomažič J. Cepljenje pri bolnikih s presajenimi čvrstimi organi in krvotvornimi matičnimi celicami. *Infektološki simpozij. Okužbe pri transplantirancih. Sekcija za kemoterapijo SZD. Ljubljana 2005; 231–41.*
3. Ljungman P, Cordonnier C, de Bock R, Einsele H, Engelhard D, Grundy J, et al. Immunizations after bone marrow transplantation: results of European survey and recommendations from Infectious diseases working party of EBMT. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 455–60.
4. Ljungman P, Engelhard D, De la Camara R, Einsele H, Locascioli A, Martino R. Vaccination of stem cell recipients: recommendations of the Infectious diseases working party of EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 737–46.
5. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1143–238.
6. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44: 521–6.
7. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, Raibaud P, De la Camara R, Martino R, et al. Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1392–401.