

OČKOVÁNÍ DĚTÍ S ONKOLOGICKÝM ONEMOCNĚNÍM

MUDr. Jitka Škovránková

Ambulance očkování FN Motol, Praha

Imunodeficitní pacienti s hemato-onkologickými a jinými nádorovými onemocněními mají po ukončení terapie sníženou imunitu. Deficit postihuje obzvláště imunitu vůči invazivním bakteriálním onemocněním, a proto je doporučeno v odstupu 3–6 měsíců provést očkování bakteriálními vakcínami proti pneumokokům, hemofilu b a meningokoku C. Snížena je i postvakcinační imunita, proto následně očkujeme podle zjištěných hodnot postvakcinačních protilátek neživými vakcínami proti tetanu, záškrtu, černému kašli, polio a hepatitidě B. Očkování živými vakcínami je doporučeno provést v odstupu minimálně 1–2 let po ukončení léčby, po kontrole imunitních parametrů. Vakcínu proti chřipce lze aplikovat i v období chemoterapie, následně pak každoročně v podzimních měsících.

Klíčová slova: očkování, hemato-onkologická onemocnění, solidní tumory.

THE VACCINATION OF CHILDREN WITH ONCOLOGICAL DISEASE

Patients with haematooncological and other tumors have immunodeficit some time after they finish the treatment. The deficit affects mainly the immunity against invasive bacterial diseases and this is the reason why a re-vaccination is recommended after 3–6 months interval with bacterial pneumococcal, Haemophilus B and Meningococcus C vaccines. Also the post-vaccination immunity is decreased, so we re-vaccinate against tetanus, whooping cough, polio and hepatitis B with inanimate vaccines according to the detected levels of post-vaccination antibodies. Vaccination with life vaccines is recommended after a minimum of 1–2 years after the end of therapy following a test of immunity parameters. It is possible to administer Influenza vaccine also during the course of chemotherapy a subsequently annually during autumn months.

Key words: vaccination, haemato-oncological diseases, solid tumors.

Úvod

Pacienti s nádorovými onemocněními jsou v průběhu chemoterapie a určitou dobu po ukončení onkologické léčby imunodeficitní. Deficit postihuje protilátkovou, buněčnou i nespecifickou složku imunity a je závislý na rozsahu a typu nádorového onemocnění, délce i charakteru léčby, věku pacienta a dalších faktorech.

U pacientů po chemoterapii dochází vlivem léčby k přechodnému snížení celkových koncentrací imunoglobulinů IgA a IgM. U dětí po léčbě akutní lymfatické leukemie bývá rovněž zjištěno snížení B lymfocytů, zatímco u pacientů se solidními tumory je patrné snížení pomocných CD4 Th lymfocytů a NK buněk. K normalizaci imunitních parametrů dochází přibližně za 6 měsíců po léčbě (3).

V průběhu léčby a po prodělané intenzivní chemoterapii je snížena schopnost imunitní odpovědi vůči bakteriálním polysacharidovým strukturám, méně již vůči proteinovým antigenům. Odpověď po přeočkování pak závisí na okolnostech, zda se již organizmus s daným antigenem setkal a má vůči němu vytvořenu určitou imunitní paměť (tzv. recall antigen), nebo zda jde o antigen, se kterým se organizmus zatím nesetkal (tzv. neoantigen, např. HbsAg v HB vakcíně). Po očkování neoantigeny může docházet u některých pacientů v důsledku absence imunitní paměti k nedostatečné imunitní odpovědi (3, 6).

V důsledku imunosupresivní terapie dochází rovněž ke snížení postvakcinační imunity, které přetrvává dále v období remise onemocnění (9).

Úroveň této specifické obrany je závislá kromě charakteru a délky léčby i na časovém odstupu mezi posledním očkováním a začátkem terapie.

V publikované práci zabývající se stavem postvakcinační imunity onkologických pacientů jsou po chemoterapii detekovány snížené hladiny protilátek po očkování proti hepatitidě B u 46%, proti spalničkám u 25%, parotitidě u 26%, zarděnek u 24%, tetanu u 14% a v případě polio u 7% pacientů (9).

Do ambulance očkování polikliniky FN Motol přicházejí onkologičtí pacienti za 3–6 měsíců po ukončení léčby k vyšetření postvakcinační imunity a následnému přeočkování. Vyšetřujeme jak protilátky po očkování, tak i přirozené protilátky proti pneumokokům a hemofilu b event. meningokokům.

Z vlastních výsledků vyšetření postvakcinační imunity u pacientů po ukončené intenzivní chemoterapii jsme zjistili snížení hladin protilátek proti tetanu a záškrtu pod ochrannou mez u 7% resp. 52% pacientů. Rovněž byly sníženy i protilátky proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám u 48%, 34% resp. 23% pacientů (8).

Problematika očkování onkologických pacientů je diskutována v řadě odborných článků, ale dosud není vypracován jednotný postup revakcinace po ukončení léčby. Obecná shoda panuje pouze v časovém odstupu mezi ukončenou léčbou a zahájením revakcinace, která je udávána pro skupiny dětí po chemoterapii v délce 6 měsíců a u skupiny pacientů po transplantaci hemopoetických kmenových buněk v délce 12 měsíců po transplantaci (7).

Z publikovaných údajů a vlastních zkušeností s očkováním těchto pacientů jsme vypracovali postupy revakcinací jak neživými, tak živými vakcínami.

I. Očkování pacientů po chemoterapii neživými vakcínami (tabulka 1)

V tabulce 1 je uvedeno schéma očkování dětí s leukemií a solidními tumory neživými vakcínami (tetanický a difterický toxoid, acelulární pertuse, hepatitidy A a B, inaktivované polioviry a jiné), u nichž byla navozena remise onemocnění trvající 3–6 měsíců. Jako první provádíme očkování proti pneumokokovým, hemofilovým a meningokokovým onemocněním, protože v časném období po chemoterapii je ochrana proti bakteriím výrazně snížena (7).

Očkování zahájíme pneumokokovou a meningokokovou konjugovanou vakcínou proti typu C a podle titru protilátek pokračujeme přeočkováním proti hemofilu b. Po zavedení nové 7valentní konjugované vakcíny proti pneumokokům (Prevenar) budou očkováni i děti mladší 2 let věku.

V dalším postupu se řídíme podle toho, zda bylo tzv. pravidelné očkování dle věku ukončeno nebo určitý počet dávek očkování chybí. V prvním případě postupujeme podle hladin protilátek. Obvykle aplikujeme 1–2 dávky vakcíny proti tetanu, záškrtu a pertusi (do 6 let věku) a proti polio event. hepatitidě B. Po přeočkování v odstupu delším než 4 týdny vyšetřujeme postvakcinační odpověď, která nemusí být u všech pacientů dostatečná. V dru-

Tabulka 1. Očkování onkologických pacientů po chemoterapii

zahájení očkování za 3–6 měsíců po ukončení léčby

NEŽIVÉ VAKCÍNY – DT, DTaP, HB, HA, IPV, chřipka, MEK, MEN C, Hib, PNEUMO

bakteriální polysacharidové vakcíny v odstupu 3–6 měsíců po léčbě

- pneumokok, meningokok (1 dávka)*
- hemofilus b podle titru protilátek

ukončené základní tj. pravidelné očkování

- kontrola titrů protilátek za 3–6 měs. po terapii
- dle výsledků očkovat 1 resp. 2 dávkami

neukončené základní tj. pravidelné očkování

- doočkovat za 6 měs. po léčbě
- sérologická kontrola za 4 týdny po očkování

chřipková vakcína

- každoročně

* pneumokoková vakcína PNEUMO 23 event. PREVENAR podle věku, konjugovaná meningokoková vakcína proti typu C

Tabulka 2. Očkování onkologických pacientů po chemoterapii**ŽIVÉ VAKCÍNY – morbilli, parotitis, rubeola a varicela**

zahájení očkování v odstupu minimálně 12 měsíců po léčbě

BCG pouze u rizikových skupin

ukončené základní tj. pravidelné očkování

- kontrola titrů protilátek za 3–6 měs. po terapii
- dle výsledků očkovat za min. 12 měs. po léčbě (parotitis)*

neukončené základní tj. pravidelné očkování

- za min. 12 měs. po léčbě doočkovat*

nechráněné děti vůči varicelle

- za min. 12 měs. po léčbě (Tly nad 1 200/mm³)*

* provést vždy kompletní imunologické vyšetření včetně lymfocytárních proliferací po vakcinačních antigenech (TE, MO, Va)

hém případě nejdříve doplníme chybějící očkování a pak kontrolujeme postvakcinační odpověď.

Proti hepatitidě B doočkujeme všechny onkologické pacienty bez ohledu na věk. Očkování proti chřipce provádíme každoročně před chřipkovou sezonou.

Neživé vakcíny mohou být z určitých důvodů (úraz, riziko hepatitidy B apod.) aplikovány i v období chemoterapie. Účinnost vakcinace je ovšem omezena. V případě hepatitidy B, jejíž imunogenita není u léčených dětí optimální, jsou používány dvojnásobné dávky vakcíny, event. jedna až dvě dávky navíc. Obecně platí u onkologických pacientů doporučení vakcinace proti chřipce v období léčby, které může zabránit případným komplikacím při přirozeném onemocnění (7).

II. Očkování pacientů po chemoterapii živými vakcínami (tabulka 2)

V tabulce 2 je uvedeno schéma očkování živými vakcínami (spalničky, příušnice, zarděnky, plané neštovice).

Po dobu léčby a následných 6 měsíců po ukončení terapie je očkování živými vakcínami kontraindikováno.

Přeočkování BCG vakcínou neprovádíme, pokud není v rodině riziko onemocnění tuberkulózu. Mantoux test je možno po 6 měsících provést (7).

Děti, které nejsou dostatečně chráněny proti spalničkám, příušnicím nebo zarděnkám a mají již normalizované imunologické parametry včetně funkčních vyšetření, lze v odstupu 6–12 měsíců přeočkovat (7, 4).

Vzhledem k dobré epidemiologické situaci v České republice přistupujeme k přeočkování živými vakcínami později. U pacientů s akutní

lymfatickou leukémií nejdříve za 1 rok po ukončení léčby, u pacientů s lymfomy a solidními tumory v odstupu 2–5 let. Většinou zahajujeme přeočkování samostatnou vakcínou proti parotitidě, která je méně reaktogenní, a dále pak proti spalničkám a zarděnkám. Po očkování kontrolujeme postvakcinační odpověď v odstupu minimálně 6 týdnů.

Dětem, které nebyly před onemocněním živými vakcínami očkovány, aplikujeme 2 dávky vakcíny v odstupu asi 1 roku.

U pacientů, kteří neprodělali plané neštovice a nemají přítomny protilátky proti viru varicella zooster, je doporučeno doplnit očkování vakcínou proti varicelle (u nás Varilrix). Toto očkování lze provést, pokud je počet lymfocytů vyšší než 1 200/mm³ a pokud ve funkčním testu lymfocytárních proliferací dojde k odpovědi po stimulaci specifickými varicelovými antigeny (2, 5).

III. Preventivní opatření v průběhu chemoterapie

U onkologicky léčených dětí doporučujeme při znečištěném poranění přeočkovat jednou

dávkou vakcíny proti tetanu. V případě expozice hepatitidy B je doporučeno aplikovat hyperimunní gamaglobulin a zahájit očkování proti žloutence typu B (dvojnásobné dávky). Při kontaktu s hepatitidou A se aplikuje normální gamaglobulin v dávce 0,06 ml/kg váhy a očkování.

Pokud je nechráněné dítě (tj. neprodělalo varicelu před onemocněním) v těsném kontaktu s nemocným planými neštovicemi, pak je doporučeno buď aplikovat specifický varicelový imunoglobulin Varitect, nebo antivirotikum Acyclovir v příslušných dávkách od 7. do 21. dne po kontaktu s onemocněním. V případě intenzivní chemoterapie pak kombinace obou. Při obavě z komplikací při chřipce je vhodná aplikace vakcíny event. antivirotika Tamiflu (7).

Závěr

Z výše uvedených doporučení je zřejmé, že u onkologických pacientů přistupujeme k přeočkování individuálně, podle hladin přetrvávajících protilátek. Z vlastních zkušeností víme, že někteří pacienti mají např. protilátky proti tetanu po chemoterapii tak vysoké, že nepotřebují žádné přeočkování. Někteří naopak po 3 dávkách revakcinace vytvoří hraniční titry protilátek a je potřeba jejich imunitu sledovat dlouhodobě.

Před aplikací živých virových vakcín vždy vyšetřujeme imunitní parametry a rozhodujeme se jak podle zjištěných nálezů, tak podle počtu dávek provedených před onemocněním dítěte. Pokud dítě mělo ukončeno dvoudávkové schéma (Trivivac) ještě před onemocněním, pak předpokládáme existenci imunologické paměti, která zabrání rozvoji nemoci v případě nákazy. Spíše se kloníme k revakcinaci samostatnou parotitickou vakcínou, protože výskyt příušnic je v současné době vyšší než v předchozích letech. Při nízkých protilátkách proti rubeole a morbillám pacienty znovu trojvakcínou nepřeočkováváme.

Očkování jak živými, tak neživými vakcínami je snášeno velice dobře. Vedlejší reakce po očkování vidáme vzácně, spíše po aplikaci bakteriálních vakcín u starších dětí. Většina těchto reakcí je lokálních.

Literatura

1. Ek T, Mellander L. Immune reconstitution after childhood acute lymphoblastic leukemia is most severely affected in the high risk group. *Pediatr. Blood Cancer* 2005; 44(5): 461–468.
2. Kamiya H, Ito M. Update on varicella vaccine. *Curr. Opin. Pediatr.*, 1999; 11(1): 514–521.
3. Kantar M, Cetingul N. Immune deficiencies following cancer treatment in children. *J. Trop. Pediatr.* 2003; 45(5): 286–290.
4. Marec-Berard P, Floret D. Vaccination de l'enfant traité pour tumeur solide: quelle conduite à tenir? *Arch. Pediatr.* 2001; 8(7): 734–743.
5. Morales-Castillo M, Alvares-Munos M. Live varicella vaccine in both immunocompromised and healthy children. *Arch. Med Res* 2000; 31(1): 85–87.
6. Ridgway D, Wolff L. Active Immunization of Children with Leukemia and other Malignancies. *Leukemia and Lymphoma* 1993; 9: 177–192.
7. Royal College of Paediatrics and Child Health: Immunization of the Immunocompromised Child. 2002, www.rcpch.ac.uk
8. Škovráčková J, Starý J. Postvakcinační imunita a imunizace dětí po autologní a alogenní transplantaci kostní dřeně. Závěrečná zpráva grantu č. 2868-4, 1998.
9. Zignol M, Peracchi M. Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella and mumps in children after chemotherapy. *Cancer* 2004; 101(3): 635–641.