

Sylwia Koltan, Andrzej Koltan, Elżbieta Grzešk, Robert Dębski, Mariusz Wysocki

OCENA REKONSTRUKCJI IMMUNOLOGICZNEJ ORAZ BEZPIECZEŃSTWA I SKUTECZNOŚCI SZCZEPIEŃ OCHRONNYCH U DZIECI LECZONYCH Z POWODU CHOROBY NOWOTWOROWEJ

ANALYSIS OF THE IMMUNOLOGICAL RECONSTITUTION, EFFECTIVENESS AND SAFETY OF VACCINATION IN CHILDREN WITH CANCER

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii
Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

STRESZCZENIE

Celem pracy była ocena rekonstrukcji immunologicznej oraz skuteczności i bezpieczeństwa szczepień ochronnych w trakcie i po zakończeniu leczenia onkologicznego.

Badani: 129 dzieci w chwili zachorowania w wieku od 1 miesiąca do 19,5 roku. U 74,4% rozpoznano białaczkę lub chłoniaka, u 25,6% guz lity.

Sześć miesięcy po zakończeniu leczenia onkologicznego oceniano rekonstrukcję immunologiczną i podejmowano decyzję odnośnie wznowienia i zakresu szczepień ochronnych. Analizowano skuteczność szczepień przeciwko zapaleniu wątroby typu B, realizowanej w trakcie leczenia onkologicznego. W chwili rozpoznania nowotworu dzieci po pełnym cyklu szczepień przeciwko wzv B, otrzymały jednorazowo podwójną dawkę szczepionki. U pozostałych kontynuowano szczepienia w trakcie leczenia onkologicznego wg schematu 0, 1 i 6.

Całkowitą rekonstrukcję immunologiczną stwierdzono u 90,7% dzieci. Wznowiono u nich szczepienia obowiązkowe i zalecane. U 5,4% pacjentów stwierdzono umiarkowane zaburzenia immunologiczne. Odroczone im szczepienia żywymi szczepionkami. U 3,9% dzieci stwierdzono głębokie niedobory i odstąpiono od szczepień. W trakcie leczenia onkologicznego jednorazowo zaszczepiono przeciwko wzv B 94,6% chorych, kontynuowano cykl u 5,4%. Sześć miesięcy od zakończenia leczenia miano anty Hbs >100 IU/ml stwierdzono u 55% badanych, od 10 do 100 IU/ml u 26,4% i <10 u 18,6%. Do zakażenia HBV doszło u jednego chłopca.

U dzieci nie obserwowano poważnych niepożądanych odczynów poszczepiennych. Nie rozpoznano zagrażających życiu zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje, przeciwko którym pacjenci byli szczepieni. Realizacja szczepień ochronnych w trakcie i po zakończeniu leczenia onkologicznego, stosowanych wg zaprezentowanych zasad wydaje się być bezpieczna i skuteczna.

Słowa kluczowe: *leczenie onkologiczne dzieci, rekonstrukcja immunologiczna, szczepienia ochronne*

ABSTRACT

The aim of this study was an assessment of immunologic reconstitution, efficiency and safety of vaccination performed in course of oncological treatment and after the therapy.

Patients: 129 children aged 1 month – 19,5 years with diagnosis of leukemia or lymphoma (74,4%) or a solid tumor (25,6%). Immune status was evaluated 6 months after cessation of treatment in order to plan active immunization. Effectiveness of vaccination against hepatitis B was performed too. Patients who did not complete immunization against hepatitis B at the time of diagnosis continued vaccination according to the scheme 0-1-6 months, the others were given one doubled dose.

In 90,7% patients complete immune reconstitution was observed and both mandatory and optional immunization was then resumed. In 5,4% of children vaccination with live vaccines was suspended due to moderate immune deficiencies. In 3,9% of patients severe immune deficiencies were diagnosed and vaccination was abandoned. At diagnosis of cancer double vaccine doses against hepatitis B were given to 94,6% of patients, while 5,4% continued standard vaccination scheme. After anticancer therapy anti-HBs titer >100 IU/ml was observed in 55% , 10-100 IU/ml in 26% and <10 IU/ml in 18,6% of patients. One case of HBV infection was noted.

Neither adverse reactions after immunization nor life-threatening infections the patients were vaccinated against was noted. Our Immunization protocol adopted in the study seem to be efficient and safe.

Key words: *oncological therapy in children, immunologic reconstitution, vaccination*

WSTĘP

Standaryzowany współczynnik zachorowalności na nowotwory w Polsce wynosi 134,1 na 1 mln dzieci, zatem wg danych z 2004 r. w ciągu roku rozpoznano chorobę nowotworową u 1060 dzieci. Najczęściej diagnozowane są ostre białaczki, guzy ośrodkowego układu nerwowego i chłoniaki (1). Zwiększa się skuteczność leczenia chorób rozrostowych u dzieci, osiągając w niektórych typach nowotworów nawet 90%. Szacuje się, iż w Polsce żyje ok. 10 000 dzieci po leczeniu onkologicznym i rokrocznie ich przybywa (1). Ceną, jaką dzieci płacą za skuteczne leczenie, są wczesne i późne powikłania, które przyczyniają się do pogorszenia ich jakości życia. Wtórne niedobory odporności są przede wszystkim wczesnym powikłaniem, ale rekonstrukcja immunologiczna po zakończeniu leczenia następuje dopiero pomiędzy 3 -12 miesiącem (2,3). Jest to szczególnie niebezpieczny okres w życiu dzieci ze względu na duże ryzyko powikłań infekcyjnych. Wśród nich poważną rolę odgrywają choroby wywołane przez drobnoustroje, przeciwko którym populacja pediatryczna jest szczepiona.

W każdym kraju zakres szczepień obowiązkowych dostosowany jest do sytuacji epidemiologicznej oraz możliwości finansowych państwa. W Polsce kalendarz szczepień jest modyfikowany i w ciągu ostatnich lat dokonano w nim wielu zmian (4). Dla dzieci, które są w trakcie i po leczeniu onkologicznym w niektórych krajach są opracowane wytyczne dotyczące szczepień, jednak sposób ich realizacji w dużej mierze zależy od osoby nadzorującej program czynnego uodparniania (5). W Polsce istnieją zalecenia komitetu ds. szczepień ochronnych u osób z zaburzeniami odporności (6), jednak ich realizacja napotyka na wiele trudności. W związku z powyższym prezentujemy pracę, stanowiącą podsumowanie doświadczeń ośrodka onkologii dziecięcej w realizacji uodparniania czynnego u dzieci w trakcie i po zakończeniu leczenia choroby nowotworowej.

Celem pracy była ocena:

- rekonstrukcji immunologicznej w okresie 6 miesięcy po zakończeniu leczenia onkologicznego
- skuteczności i bezpieczeństwa szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wzw B) realizowanych w trakcie leczenia onkologicznego oraz pozostałych szczepień obowiązkowych i zalecanych, realizowanych po jego zakończeniu.

MATERIAŁ I METODY:

Badaniami objęto 129 dzieci, w tym 60 (46,5%) dziewcząt i 69 (53,5%) chłopców, w wieku, w chwili zachorowania na nowotwór, od 1 mies. do 19,5 roku

(śr. 7,5 roku, mediana 5 lat). U 96 (74,4%) rozpoznano białaczkę lub chłoniaka, u 33 (25,6%) guz lity. Wszyscy przebyli leczenie onkologiczne zgodnie z programami terapeutycznymi, obowiązującymi w Polskiej Pediatrycznej Grupie ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków oraz Guzów Litych.

Sześć miesięcy po zakończeniu leczenia oceniono rekonstrukcję immunologiczną: liczbę limfocytów i ich subpopulacje oraz stężenie immunoglobulin w klasach głównych. Bezwzględna wartość limfocytów, rozkład podstawowych subpopulacji limfocytów i stężenia immunoglobulin w klasach głównych przedstawiono w postaci z-score (Z). Wyraża ona różnicę między wartością badaną (X) a średnią populacji odniesienia (\bar{X}), wyrażoną w jednostkach odchylenia standardowego populacji odniesienia (SD). Wartości w zakresie od -1,645 do + 1,645 mieszczą się w zakresie normy i dla rozkładu prawidłowego odpowiadają zakresowi od 5 do 95 percentyla, wartości < -1,645 są obniżone, a > +1,645 podwyższone w stosunku do obowiązujących norm wiekowych.

$$z = \frac{x - \bar{x}}{SD}$$

Jako wartości referencyjne przyjęto powszechnie w Polsce stosowane normy wiekowe, opracowane przez *Zemana* i wsp. (7).

Celem oceny skuteczności szczepień przeciwko wzw B, realizowanych w trakcie leczenia onkologicznego, oznaczano równocześnie miano przeciwciał anty-HBs, anty-HBc total oraz HBsAg.

Uodpornienie czynne realizowano w trakcie leczenia choroby nowotworowej w zakresie profilaktyki wzw B. W chwili rozpoznania nowotworu każde dziecko, które przebyło pełen cykl szczepień przeciwko wzw B, otrzymywało jednorazowo podwójną dawkę szczepionki (Engerix B firmy GSK lub Euvax B firmy LG Life Sciences). Chorzy, u których nie wykonano cyklu szczepień obowiązkowych, kontynuowali szczepienia w trakcie leczenia onkologicznego - stosowano podwójną dawkę szczepionki w schemacie 0, 1, 6 miesięcy, zgodnie z wcześniej wypracowanym schematem (8, 9).

Pozostałe szczepienia wznawiano po 6 miesiącach od zakończenia terapii onkologicznej, w zależności od stopnia rekonstrukcji immunologicznej. Przy prawidłowych wynikach badań uzupełniano i kontynuowano immunizację czynną wg obowiązującego kalendarza w pełnym zakresie oraz zalecano szczepienia dodatkowe przeciwko: pneumokokom (dzieci do 2 roku życia otrzymywały szczepionkę skoniugowaną, starsze szczepionkę polisacharydową), meningokokom, *Haemophilus influenzae* typ B, grypie i ospie wietrznej. W przypadku utrzymujących się zaburzeń immunolo-

gicznych (nieznaczne obniżenie odsetka i/lub liczby bezwzględnej limfocytów) odraczano szczepienia szczepionkami żywymi do czasu kontroli po 3 do 6 miesięcy. W przypadku głębokich zaburzeń (obniżenie liczby bezwzględnej limfocytów $< 1000/\mu\text{l}$, znaczącej hypogammaglobulinemii) odraczano decyzję o wznowieniu szczepień. Ewentualne działania uboczne oraz skuteczność szczepień oceniano w czasie planowych konsultacji w Poradni Onkologicznej, odnotowując częstotliwość infekcji oraz ich ciężkość.

WYNIKI

Wyniki badań, oceniających rekonstrukcję immunologiczną 6 mies. po zakończonym leczeniu, przedstawiono w tabeli I. Reasumując, pełną odnowę immunologiczną stwierdzono u 117 (90,7%) dzieci. Wznowiono u nich szczepienia obowiązkowe i zalecane w pełnym zakresie. U 7 (5,4%) pacjentów stwierdzono umiarkowane zaburzenia parametrów immunologicznych. W tej grupie dzieci odroczone jedynie szczepienia szczepionkami żywymi. Tylko u 5 (3,9%) dzieci stwierdzono głębokie niedobory immunologiczne, co było przyczyną odstąpienia od wznowienia szczepień. U 4 z nich stwierdzono głęboką limfopenię, a w konsekwencji znaczące obniżenie wartości bezwzględnej praktycznie wszystkich subpopulacji, u jednej dziewczynki wykazano agammaglobulinemię, co spowodowało zakwalifikowanie jej do leczenia substytucyjnego dożylnymi ludzkimi immunoglobulinami.

W chwili rozpoznania choroby nowotworowej jednorazowo zaszczepiono przeciwko wzv B 122 (94,6%) chorych, kontynuację cyklu prowadzono u 7 (5,4%). Miano anty-HBs, oceniane w 6 miesięcy po zakończeniu leczenia onkologicznego, u 71(55%) badanych było >100 IU/ml, u 34 (26,4%) mieściło się w zakresie 10-100 IU/ml, a u 24 (18,6%) <10 IU/ml.

U żadnego z dzieci, zaszczepionych przeciwko wzv B w trakcie leczenia oraz pozostałymi szczepionkami po zakończeniu terapii nie obserwowano poważnych nie-

pożądanych odczynów poszczepiennych. Do zakażenia HBV doszło u 1 chłopca. Nie obserwowano inwazyjnej choroby pneumokokowej (ICP), czy też innej zagrażającej życiu infekcji, wywołanej przez drobnoustroje, przeciwko którym pacjenci byli immunizowani.

DYSKUSJA

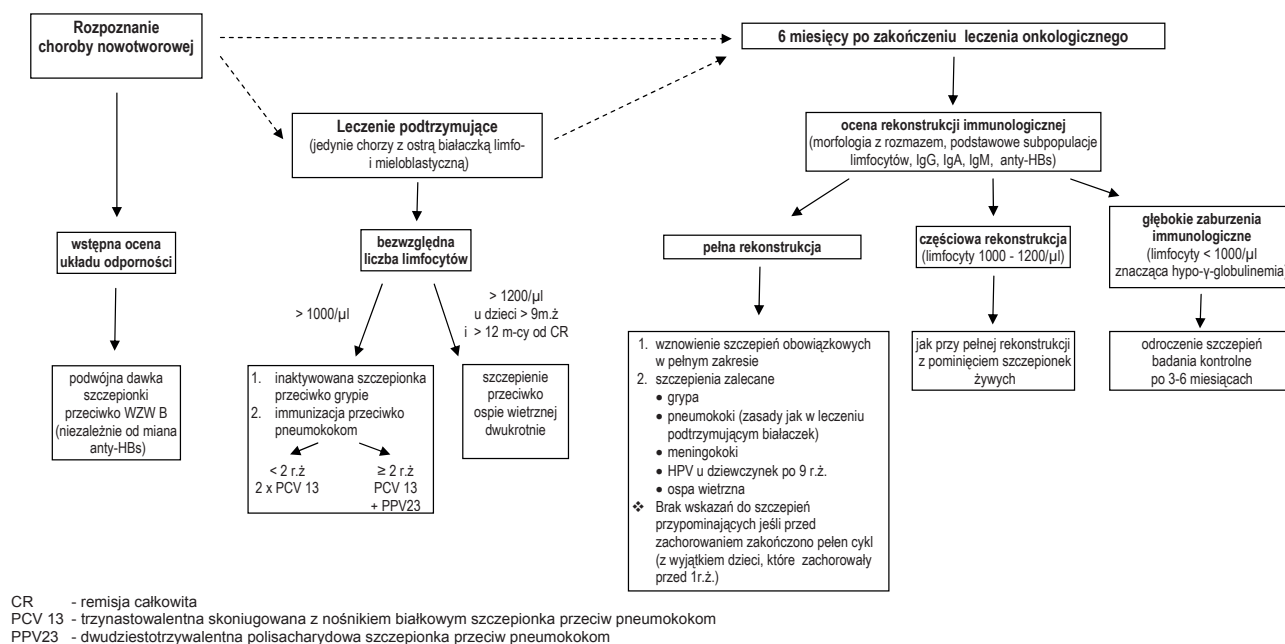
Stosunek do szczepień ochronnych u dzieci w trakcie i po leczeniu onkologicznym podlegało głębokim przemianom na przestrzeni ostatnich 20 lat. Wynikało to z poprawy wyników leczenia onkologicznego i w konsekwencji uzyskiwania długoletniego przeżycia, lepszego poznania zjawisk immunologicznych, wynikających z samej choroby, jej terapii oraz wiedzy dotyczącej rekonstrukcji immunologicznej po zakończeniu leczenia (2,3). Opracowano wiele nowych, bezpiecznych szczepionek, które z powodzeniem stosowano w populacji dzieci zdrowych (10,11). Nie bez znaczenia była sytuacja epidemiologiczna w oddziałach onkologicznych, np. dotycząca zakażeń HBV. W naszym ośrodku wśród dzieci, które rozpoczęły leczenie w latach 1980-1991, 66,9% uległo zakażeniu HBV, z czego aż 96,6% rozwinęło przewlekłe wzv typu B. Miało to bezpośrednie przełożenie na wyniki leczenia onkologicznego i było źródłem wielu problemów zdrowotnych po zakończeniu terapii nowotworu (8, 9). W 1992 r. wprowadzono bierno-czynną profilaktykę zakażeń HBV od momentu rozpoznania choroby rozrostowej, co spowodowało radykalną poprawę sytuacji epidemiologicznej (8, 9). Kolejnym przełomowym momentem było wprowadzenie i konsekwentna realizacja w Polsce od 1995 r. obowiązkowych szczepień przeciwko wzv B. To okazało się najskuteczniejszym sposobem zapobiegania zakażeniom HBV, także w grupie dzieci, leczonych z powodu choroby nowotworowej.

Największą skuteczność szczepień w okresie poprzedzającym zachorowanie na nowotwór potwierdzają doniesienia z Turcji (12). Prowadzenie szczepień w trakcie leczenia podtrzymującego okazało się mało

Tabela I. Bezwzględna liczba limfocytów i ich subpopulacje oraz stężenie immunoglobulin w postaci z-score 6 miesięcy po zakończeniu leczenia onkologicznego

Table I. Absolute number of lymphocytes, lymphocytes' subpopulations and concentration of immunoglobulins presented as z-score 6 month after oncological treatment

	Limfocyty n=129 (100%)	CD3+ n=129 (100%)	CD19+ n=129 (100%)	CD3+4+ n=129 (100%)	CD3+8+ n=129 (100%)	IgG n=129 (100%)	IgA n=129 (100%)	IgM n=129 (100%)
z-score >+1,645	5 (3,9%)	5 (3,9%)	9 (7,0%)	5 (3,9%)	6 (4,7%)	48 (37,2%)	15 (11,7%)	29 (22,5%)
z-score <+1,645	7 (5,4%)	7 (5,4%)	2 (1,5%)	4 (3,1%)	7 (5,4%)	4 (3,1%)	7 (5,4%)	9 (7,0%)
z-score -1,645 – +1,645	117 (90,7%)	117 (90,7%)	118 (91,5%)	120 (93%)	116 (89,9%)	77 (59,7%)	107 (82,9%)	91 (70,5%)



Ryc. 1. Proponowany algorytm immunizacji czynnej w trakcie i po leczeniu onkologicznym

Fig. 1. Suggested algorithm of vaccination in children during and after oncological treatment

skuteczne – do zakażenia doszło u 10 spośród 56 immunizowanych (12). *Tawil* i wsp. (13) wykazali, iż szczepienia w trakcie leczenia podtrzymującego zmniejszyły częstotliwość zakażeń do 2,9%. W populacji dzieci nieszczepionych markery zakażenia HBV stwierdzono u 30,9%. Wydaje się, iż sposób uodporniania czynnego, stosowany w naszym ośrodku, jest bezpieczny i skuteczny. Obecnie zakażenia zdarzają się sporadycznie, a powikłania poszczepienne nie wystąpiły u żadnego pacjenta.

Od wielu lat toczy się dyskusja, jaki moment jest najlepszy do wznowienia szczepień po leczeniu onkologicznym. Najważniejszym elementem, decydującym o skuteczności szczepień, wydaje się być bezwzględna liczba limfocytów. Wykazano, iż szczepienie stosowane przy wartościach niższych aniżeli 1000/ μ l jest mało efektywne (2,3). Taki stopień rekonstrukcji immunologicznej pacjenci osiągają pomiędzy 3 a 12 mies. od zakończenia terapii onkologicznej (2,3). Wg zaleceń amerykańskich szczepienia wznowiane są w trzecim, a wg zaleceń brytyjskich w 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (14,15). W naszej pracy oceniano rekonstrukcję immunologiczną po 6 miesiącach wykazując, iż u ponad 90% był to okres wystarczający do uzyskania prawidłowych parametrów układu odporności. Pozwalało to na wznowienie szczepień także przy użyciu szczepionek żywych. Wg większości autorów 6 miesięcy stanowi minimalny odstęp od zakończenia terapii onkologicznej, aby szczepionki żywe były skuteczne i bezpieczne (2,16). Są doniesienia, wg których szczepienia obowiązkowe (z wyłączeniem szczepionek żywych) powinny być kontynuowane w trakcie intensywnego leczenia onkologicznego, z uwzględnieniem odstępu od chemio-

terapii oraz wyników badań (2). Badania *Ercana* i wsp. (17) wykazały, iż odpowiedź na szczepienie przeciwko błonicy i tężcowi, realizowane u dzieci w trakcie leczenia podtrzymującego ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL), była taka sama jak w grupie dzieci zdrowych. Jedynie odpowiedź na szczepienie przeciwko krztuścowi była znacząco niższa.

Kolejnym pytaniem jest, czy cykl szczepień powinien być realizowany od nowa, czy też wystarczy jego kontynuacja lub podanie dawki przypominającej. W badaniach przeprowadzonych u dzieci, które przed zachorowaniem przebyły pełen cykl szczepień podstawowych wykazano, iż miano przeciwciał poszczepiennych obniża się, ale zachowana jest pamięć immunologiczna (18,19). Zatem wydaje się zasadne, aby kontynuować program szczepień obowiązkowych, bez konieczności podawania dawki przypominającej osobom, które przed zachorowaniem przebyły pełen cykl szczepień. Wyjątkiem od tej reguły są dzieci, które zachorowały w pierwszym roku życia i dzieci po leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Tutaj użycie jednej dawki przypominającej wydaje się uzasadnione. Długotrwałość i intensywność chemioterapii w tej chorobie powodują, iż stopień ochrony przeciwko chorobom zakaźnym, mimo pełnego cyklu szczepień zrealizowanych przed zachorowaniem na nowotwór, wydaje się niewystarczający (2, 20).

Dzieci leczone z powodu chorób nowotworowych zaliczane są do grupy pacjentów z wtórnym niedoborem odporności i w związku z tym powinny być uodporniane czynnie poprzez szczepienia niewchodzące w zakres szczepień obowiązkowych. W Polsce dotyczy to uodporniane przeciwko grypie (szczepionka

inaktywowana), pneumokokom, meningokokom oraz ospie wietrznej. W 2008 r. wprowadzono obowiązkowe szczepienia, finansowane przez państwo, szczepionką skoniugowaną przeciwko pneumokokom oraz przeciwko ospie wietrznej w wybranych grupach ryzyka, w tym dzieci w trakcie leczenia onkologicznego. Takie instrumentalne wprowadzenie zapisu, bez określenia czasu realizacji szczepień stało się źródłem wielu nieporozumień. Zdarza się, iż lekarze pierwszego kontaktu wzywają na szczepienie przeciwko ospie wietrznej dziecko, które jest w okresie leczenia indukcyjnego i szczepienie nie dość iż może być nieskuteczne, ale też niesie za sobą ryzyko ciężkich powikłań. *Schrauder* i wsp.(21) opisali 4-letnią dziewczynkę, zaszczepioną w okresie reindukcji ALL. Dziecko rozwinęło ciężkie powikłania i mimo intensywnego leczenia zmarło. Wg aktualnych danych dzieci chorujące na ALL powinny być szczepione przeciwko ospie wietrznej co najmniej po 12 miesiącach od uzyskania remisji, zatem już w okresie leczenia podtrzymującego, przy liczbie limfocytów $>1200/\mu\text{l}$ (22), a wg wytycznych amerykańskich $>700/\mu\text{l}$. (14). Dotychczas proponowaliśmy szczepienia przeciwko ospie wietrznej w 6 mies. po zakończeniu leczenia onkologicznego niezależnie od rozpoznania. W algorytmie, który przedstawiamy poniżej, u dzieci chorujących na ALL zalecamy je w okresie leczenia podtrzymującego, po 12 miesiącach od uzyskania remisji dwukrotnie, przy bezwzględnej liczbie limfocytów $>1200/\mu\text{l}$.

Od czasu wprowadzenia szczepionek skoniugowanych przeciwko pneumokokom, dzieci do 2 roku życia po leczeniu onkologicznym szczepiliśmy dwukrotnie tą szczepionką, natomiast dzieci powyżej 2 roku życia - jednorazowo szczepionką skoniugowaną, a po co najmniej 2 mies. polisacharydową. Mimo iż szczepionka skoniugowana zarejestrowana jest do stosowania do 5 roku życia, taki schemat uodpornienia stosowaliśmy również u dzieci starszych, opierając się na wytycznych ekspertów. Udowodniono bowiem, iż w grupie osób z wtórnymi zaburzeniami odporności, szczepionka polisacharydowa, stosowana jako jedyna, jest mało skuteczna (6). U żadnego zaszczepionego dziecka nie obserwowaliśmy poważnych odczynów niepożądanych, nie rozpoznano również w trakcie dalszej obserwacji inwazyjnej choroby pneumokokowej (ICP). Inni autorzy podkreślają konieczność szczepienia dzieci, leczonych z powodu chorób nowotworowych, przeciwko pneumokokom, gdyż jest to populacja o bardzo wysokim ryzyku rozwoju ICP (2). *Meisel* i wsp. (23) w badaniach obejmujących ok. 3600 dzieci leczonych z powodu ALL na przestrzeni lat 1997-2003 wykazali, iż ryzyko ICP jest 11,4 razy wyższe w stosunku do populacji dzieci zdrowych. Na 11 zdiagnozowanych przypadków ICP, 4 rozpoznano w czasie leczenia indukcyjnego, a 5 w trakcie leczenia podtrzymującego. Zatem rozwiązaniem

kompleksowym będzie wprowadzenie obowiązkowych szczepień populacyjnych, do tego jednak czasu wydaje się zasadne prowadzenie szczepienia po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego ALL, przy liczbie bezwzględnej limfocytów $>1000/\mu\text{l}$, co umieściliśmy w prezentowanym algorytmie (rycina 1).

Uodpornienie czynne przeciwko grypie, przy użyciu wyłącznie szczepionek inaktywowanych, w omawianej grupie rozpoczynaliśmy co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia onkologicznego i kontynuowaliśmy rokrocznie. Nie wykonywano badań, oceniających częstość zachorowań na grypę w przypadku wystąpienia objawów grypopodobnych, jednak u żadnego z zaszczepionych dzieci nie obserwowano ciężkich powikłań pogrypowych. Wg *Allena* (2) szczepienia powinny być stosowane każdego roku, nawet w trakcie intensywnego leczenia onkologicznego, oczywiście wybierając optymalny czas realizacji szczepienia. Wydaje się, iż u dzieci leczonych z powodu ALL można bezpiecznie szczepić przeciwko grypie w okresie leczenia podtrzymującego remisję i taką propozycję zawarto w algorytmie. Do czasu uzyskania większych doświadczeń w zakresie realizacji szczepień w okresie intensywnej chemioterapii zalecamy jedynie szczepienie przeciwko grypie otoczenia dziecka.

Na podstawie doświadczeń własnych oraz danych literaturowych opracowaliśmy algorytm diagnostyczno-terapeutyczny dla potrzeb uodpornienia czynnego, który planujemy realizować w naszym ośrodku. Jego skuteczność i bezpieczeństwo będziemy oceniać prospektywnie, co pozwoli w przyszłości na wiarygodne opracowanie danych.

PODSUMOWANIE:

1. Ocena rekonstrukcji immunologicznej, dokonana w 6 miesięcy od zakończenia leczenia onkologicznego wykazała u ponad 90% badanych powrót funkcji immunologicznych, pozwalających na wznowienie szczepień obowiązkowych i zalecanych, łącznie ze szczepieniami przy użyciu szczepionek żywych,
2. Zastosowany program immunizacji czynnej wg zasad zaprezentowanych w pracy, okazał się skuteczny i bezpieczny.

PIŚMIENNICTWO

1. Kowalczyk J. Epidemiologia nowotworów złośliwych u dzieci w: Onkologia i hematologia dziecięca, Warszawa PZWL, 2008:3-7.
2. Allen DU.: Immunizations for children with cancer, *Ped Bood Cancer* 2007;49:1102-1108.

3. Patel SR., Ortin M., Cohen BJ i in.: Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia, *Clin Infect Dis* 2007; 44:635-642.
4. Bernatowska E.: Program szczepień ochronnych na 2009 rok, *Zakażenia*, 2009, supl.1, 5-6.
5. Crawford NW, Heath JA, Buttery JP. Immunisation practices of paediatric oncologists: an Australasian survey, *J Paediatr Child Health*. 2007; 43(9):593-6.
6. Bernatowska E. Prophylaxis of infectious diseases in immune deficiencies; *Standardy Medyczne* 2008;34 supl., 4-42.
7. Zeman K i in.: Skład odsetkowy podstawowych subpopulacji limfocytów oraz komórek NK we krwi obwodowej populacji polskiej; *Central Europ. J. Immunol.*, 1996, 21, 107-113.
8. Styczyński J, Wysocki M, Kołtan S, i in.: Epidemiological aspects and preventive strategy of viral hepatitis B and C in cancer children, *Cancer Detect Prev* 2000, 24 suppl. S-151.
9. Styczyński J, Wysocki M, Kołtan S, i in.: Long-term effects of vaccination against hepatitis virus B infection in children with neoplastic disease. *Med Sci Monitor* 1997;3:864-868.
10. Czajka H.: Inwazyjna choroba meningokokowa – jak jej przeciwdziałać?, *Zakażenia* 2009, supl. 1, 16-20.
11. Pokorska-Lis M., Marczyńska M.: Nowoczesne metody profilaktyki chorób wywołanych przez pneumokoki, *Zakażenia*, 2009, supl.1, 33-36.
12. Baytan B, Gunes AM, Gunay U: Efficacy of primary hepatitis B immunization in children with acute lymphoblastic leukemia, *Indian Pediatrics* 2008;45:265-270.
13. Tavit B, Cetin M, Tuncer M, i in.: The rate of hepatitis B and C virus infections and the importance of HBV vaccination in children with acute lymphoblastic leukemia, *Hepato Res* 2007;37:498-502.
14. American Academy of Pediatrics Immunization in Special Clinical Circumstances. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, editors. Red book: 2006 report of the committee on infectious diseases, 27th edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics
15. Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH). Immunization of the immunocompromised child: best practice statement. RCPCH, 2002.
16. Mahajan A, English MW, Jenney ME, i in. Survey of immunization practices in the United Kingdom during and following completion of anti-cancer chemotherapy in children. *Med Pediatr Oncol* 2003;40: 270-271.
17. Ercan TE, Soykan LY, Apak H, i in. Antibody titers and immune response to diphtheria-tetanus-pertussis and measles-mumps-rubella vaccination in children treated for acute lymphoblastic leukemia, *J Pediatr Hematol Oncol*, 2005;27: 273-276.
18. Yu J, Chou AJ, Lennox A, i in. Loss of antibody titers and effectiveness of revaccination in post-chemotherapy pediatric sarcoma patients, *Ped Blood Canc* 2007;49: 656-660.
19. Van Tilburg CM, Sanders EAM, Rovers MM, i in. Loss of antibodies and response to (re-) vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia: a systematic review, *Leuk* 2006, 20, 1717-1722.
20. Crawford NW, Heath JA, Ashley D, i in. Survivors of childhood cancer: an Australian audit of vaccination status after treatment, *Pediatr Blood Cancer* 2010;54: 128-133.
21. Schrauder A, Henke-Gendo A, Seidermann K, i in. Varicella vaccination in a child with acute lymphoblastic leukaemia, *Lancet* 2007, 369, 1232.
22. National Advisory Committee on Immunization, Health Canada. Canadian Immunization Guide 7th edition 2006 www.naci.gc.ca
23. Meisel R, Toschke AM, Heiligensetzer C, i in. Increased risk for invasive pneumococcal diseases in children with acute lymphoblastic leukaemia, *BJH* 2007;137:457-460.

Otrzymano: 28.07.2010 r.

Zaakceptowano do druku: 6.09.2010 r.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Sylwia Kołtan
Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii
Collegium Medicum Bydgoszcz, Uniwersytet Mikołaja
Kopernika Toruń
Ul. Curie Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz
Tel. 52 5854870
akoltan@by.home.pl