

Cijepljenje djece s upalnim reumatskim bolestima

Saša Sršen^{1,2}

Djeca oboljela od upalnih reumatskih bolesti su zbog same bolesti, kao i liječenja imunosupresivnim lijekovima, izložena povećanom riziku infekcija zaraznim bolestima. Značajnu ulogu u prevenciji tih bolesti ima cijepljenje. Stoga je važno imati jasne i jednostavne smjernice o cijepljenju navedenih bolesnika, a koje donosimo u ovom radu. Pojednostavljeno rečeno, potrebno je pratiti nacionalni kalendar cijepljenja, uz određena ograničenja, prije svega u vidu izbjegavanja cijepljenja živim atenuiranim cjepivima. Trebalo bi planirati cijepljenje prije početka liječenja imunosupresivnim lijekovima ukoliko je to moguće, kao i cijepiti djecu u mirnim fazama bolesti, ali nipošto se ne bi smjelo odlagati nužno liječenje kako bi se obavilo cijepljenje. Ključnu ulogu u planiranju provedbe cjepiva bi trebao imati liječnik specijalist koji vodi liječenje oboljelog djeteta, u koordinaciji s primarnim liječnikom pacijenta. Pored cjepiva predviđenih nacionalnim programom cijepljenja, preporučuje se sezonsko cijepljenje protiv gripe, a protiv pneumokoka cijepljenje bi trebalo provesti 10 ili 13-valentnim cjepivom. Od živih atenuiranih cjepiva u određenim okolnostima bi se mogla razmotriti primjena ponovljene (booster) doze cjepiva protiv ospica, zaušnjaka i rubeole, kao i protiv varicelle. Smatra se kao je cijepljenje adolescenata protiv COVID-19 sigurno i učinkovito.

Ključne riječi: DIJETE; ADOLESCENT; CIJEPLJENJE; REUMATSKE BOLESTI; SMJERNICE U PRAKSI

UVOD

Cijepljenje je jedno od najznačajnijih javno zdravstvenih postignuća, koje ima značajnu ulogu u prevenciji zaraznih bolesti (1). Djeca koja boluju od upalnih reumatskih bolesti imaju povećan rizik obolijevanja od zaraznih bolesti kako zbog same prirode navedenih bolesti, tako i zbog liječenja lijekovima koji slabe ili modificiraju imunološki odgovor organizma (2, 3). Kada se tome pridoda rastući trend nepovjerenja prema cjepivima, ali i medicini, znanosti i autoritetima općenito, ne čudi da imamo sve niže razine procijepljenosti kako u Hrvatskoj, tako i u svijetu (4). S obzirom na

to da bolesnici s kroničnim bolestima liječeni imunosupresivima mogu i kod liječnika koji skrbe o njima, a zadušeni su za provedbu cijepljenja, izazvati dvojbe i strahove da se ne naškodi samom pacijentu, povećava se vjerojatnost da pedijatrijski reumatološki bolesnici ostanu necijepljeni, povećavajući na taj način rizik od obolijevanja od zaraznih bolesti koje bi se cijepljenjem mogle spriječiti. Stoga je važno donijeti što jasnije i jednostavnije upute vezane uz provedbu cijepljenja kod djece oboljele od upalnih reumatskih bolesti liječene imunosupresivnom terapijom. Tog zadatka su se prihvatila brojna međunarodna i nacionalna reumatološka udruženja. U ovom članku ćemo

¹Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21000 Split

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Šoltanska 2a, 21000 Split

Tablica 1. Osnovna načela za cijepljenje djece oboljele od upalnih reumatskih bolesti; preuzeto i prilagođeno iz (5).

1	Specijalist koji liječi djecu s autoimunim upalnim reumatskim bolestima trebao bi jednom godišnje procijeniti cijeplni status oboljelog djeteta, indikacije za cijepljenje cjepivima koja se ne nalaze u nacionalnom programu cijepljenja, kao i indikacije za uskratu cjepiva koja se nalaze u tom programu.
2	Cjepivo bi trebalo primijeniti u mirnoj fazi bolesti ukoliko je to moguće.
3	Ukoliko je moguće, cijepljenje bi trebalo provesti 2 – 4 tjedna prije započinjanja imunosupresivne terapije (osobito lijekovima koji dovode do deplecije B-limfocita), ali nikada se ne smije odgađati nužno liječenje radi cijepljenja.
4	Treba se pridržavati nacionalnog programa cijepljenja i općih pravila cijepljenja prilikom putovanja u strane zemlje, osim kada je u pitanju cijepljenje imunosuprimiranih pacijenata živim atenuiranim cjepivima.*
5	Pacijenti liječeni glukokortikoidima i lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (DMARD, engl. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i>) mogu se cijepiti neživim cjepivima.
6	Cijepljenje imunosuprimiranih* pacijenata živim atenuiranim cjepivima bi trebalo izbjegavati, osim ponovljene doze MoPaRu cjepiva ili cijepljenja protiv varicelle u posebnim okolnostima.

*Imunosuprimiranost je definirana u tekstu.

MoPaRu cjepivo – cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubeole.

Tablica 2. Preporuke za cijepljenje djece oboljele od upalnih reumatskih bolesti; preuzeto i prilagođeno iz (5).

1.	Trebalo bi ozbiljno razmotriti cijepljenje djece oboljele od upalnih reumatskih bolesti liječene glukokortikoidima ili DMARD-ovima neživim sezonskim cjepivom protiv gripe
2.	Preporučuje se cijepljenje sve djece oboljele od upalnih reumatskih bolesti 10-valentnim ili 13-valentnim cjepivom protiv pneumokoka ukoliko do sada nisu bila cijepljena
3.	Cijepljenje protiv tetanusa bi se trebalo provoditi prema preporukama koje važe za opću populaciju. Ukoliko je indicirano cijepljenje cjepivom koje sadrži tetanusni toksoid kod bolesnika koji su tijekom prethodnih 6 mjeseci liječeni lijekovima koji dovode do deplecije B-limfocita, preporučuje se pasivna imunizacija.
4.	Trebalo bi ozbiljno razmotriti cijepljenje cjepivom protiv humanog papilloma virusa u necijepljenih pacijenata oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa.
5.a)	Ponovljene doze cjepiva MoPaRu se mogu primijeniti kod bolesnika liječenih metotreksatom.
5.b)	Može se razmotriti primjena ponovljene doze cjepiva MoPaRu kod bolesnika liječenih niskim dozama glukokortikoida, blokatorima TNF- α , IL-1 ili IL-6.
6.a)	Trebalo bi ozbiljno razmotriti cijepljenje protiv varicella zoster virusa kod bolesnika liječenih metotreksatom koji nisu preboljeli niti su cijepljeni protiv varicelle.
6.b)	Trebalo bi razmotriti cijepljenje protiv varicella zoster virusa kod bolesnika liječenih niskim dozama glukokortikoida, blokatorima TNF- α , IL-1 ili IL-6 koji nisu preboljeli niti su cijepljeni protiv varicelle.
7.	Trebalo bi izbjegavati cijepljenje protiv žute groznice kod svih imunosuprimiranih* pacijenata.

*Imunosuprimiranost je definirana u tekstu.

MoPaRu cjepivo – cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubeole.

TNF – tumor necrosis factor.

IL – interleukin.

iznijeti aktualne smjernice za cijepljenje djece oboljele od upalnih reumatskih bolesti, temeljene prije svega na preporukama Europskog udruženja reumatoloških društava (EULAR, engl. *European Alliance of Associations for Rheumatology*), i Europskog društva za pedijatrijsku reumatologiju (PRES, engl. *Pediatric Rheumatology European Society*) iz 2021. godine, ali i drugih nacionalnih i međunarodnih društava (5).

Smjernice EULAR/PRES iz 2021. godine

Prema revidiranim smjernicama koje su 2021. godine donijeli EULAR i PRES, preporuke za cijepljenje djece su upalnim reumatskim bolestima su

sažete u 6 osnovnih načela i 7 preporuka (Tablice 1. i 2.) (5).

OSNOVNA NAČELA

1.) Specijalist koji liječi djecu s autoimunim upalnim reumatskim bolestima trebao bi jednom godišnje procijeniti cijeplni status oboljelog djeteta, indikacije za cijepljenje cjepivima koja se ne nalaze u nacionalnom programu cijepljenja, kao i indikacije za uskratu cjepiva koja se nalaze u tom programu.

Ako se ne zna tko je odgovoran za donošenje odluke o cijepljenju oboljelog djeteta, to će rezultirati niskom stopom procijepljenosti. Stručnjaci

EULAR/PRES-a smatraju kako su upravo liječnici specijalisti koji skrbe o oboljelima oni koji imaju najviše znanja o navedenim bolestima, lijekovima kojima se oboljeli liječe i stupnju aktivnosti bolesti te bi upravo oni trebali biti ti koji će barem jednom godišnje donositi odluke o cijepljenju, o potrebi eventualnog docjepljivanja dodatnim dozama ili cjepivima koja nisu u nacionalnom programu cijepljenja, kao i preskakanja cjepiva koja jesu u programu cijepljenja ukoliko za to postoji razlog (5).

2.) Cjepivo bi trebalo primijeniti u mirnoj fazi bolesti ako je to moguće.

Još uvijek nije do kraja istražen utjecaj aktivnosti bolesti na učinkovitost i sigurnost cijepljenja i nije poznato da li visoki stupanj aktivnosti bolesti može pridonijeti slabijoj učinkovitosti i većim rizicima cijepljenja (prije svega povezano s visokim dozama imunosupresivnih lijekova koje se često primjenjuju kod tih bolesnika). Stoga stručnjaci smatraju kako je kad god je to moguće poželjno bolesnike cijepiti u mirnoj fazi bolesti, iako ne postoje apsolutne kontraindikacije za cijepljenje oboljelih i u visoko aktivnoj bolesti (5).

3.) Ukoliko je moguće, cijepljenje bi trebalo provesti 2 – 4 tjedna prije započinjanja imunosupresivne terapije (osobito lijekovima koji dovode do deplecije B-limfocita), ali nikada se ne smije odgađati nužno liječenje radi cijepljenja.

Iako su istraživanja koja ispituju odgovor imunološkog sustava na cijepljenje provedena mahom na odrasloj populaciji, a tek u manjoj mjeri na djeci, smatra se kako terapija imunosupresivnim lijekovima snižava odgovor imunološkog sustava na primjenu cjepiva. Pritom su snažniji učinak imali lijekovi poput metotreksata ili glukokortikoida u višim dozama, dok lijekovi poput inhibitora TNF- α , blokatora IL-6, IL-1 ili abatacepta nisu utjecali na postizanje zaštitnih razina protutijela (6 – 12). Najsnažniji učinak su imali rituksimab nakon čije primjene bi sljedećih 6 mjeseci izostao ili bio umanjnjen humoralni odgovor na cjepivo, kao i intravenski imunoglobulini gdje se i 9 mjeseci nakon liječenja Kawasakijske bolesti bilježe niski titrovi protutijela nakon cijepljenja (13, 14).

Zbog toga EULAR i PRES preporučuju planirati cjepiva prije imunosupresivne terapije, ali nipošto odgađati nužno liječenje radi cijepljenja. Ako nismo sigurni je li cijepljenje bilo učinkovito, može

se naknadno odrediti razina protutijela i po potrebi provesti docjepljivanje (5).

4.) Treba se pridržavati nacionalnog programa cijepljenja i općih pravila cijepljenja prilikom putovanja u strane zemlje, osim kada je u pitanju cijepljenje imunosuprimiranih pacijenata živim atenuiranim cjepivima.

U ovim smjernicama imunosuprimiranim pacijentima se smatraju sljedeći: djeca liječena prednizolonom u dozi ≥ 0.5 mg/kg/dan tijekom 2 ili više tjedana, ciklosporinom u dozi > 2.5 mg/kg/dan, azatioprinom u dozi ≥ 3 mg/kg/dan, oralnim ciklofosfamidom u dozi > 2 mg/kg/dan, leflunomidom u dozi ≥ 0.5 mg/kg/dan, mikofenolat mofetilom u dozi ≥ 30 mg/kg/dan ili > 1000 mg/dan, metotrexatomu dozi ≥ 15 mg/m² tjedno ili ≥ 25 mg/tjedan ili takrolimusom u dozi > 1.5 mg/dan. Svi bolesnici liječeni biološkim lijekovima ili ciljanim sintetičkim lijekovima koji utječu na tijek bolesti (JAK-inhibitori, apremilast) se smatraju imunosuprimiranima.

Ovo načelo je istaknuto zbog naglašavanja potrebe povodjenja nacionalnih programa cijepljenja jer djeca s upalnim reumatskim bolestima imaju značajno niže stupnjeve procijepljenosti, kao i zbog isticanja posebne pozornosti na živa atenuirana cjepiva (5).

5.) Pacijenti liječeni glukokortikoidima i lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (DMARD, engl. *disease-modifying antirheumatic drugs*) mogu se cijepiti neživim cjepivima.

Postoji dovoljan broj dokaza da se djeca liječena ovim lijekovima mogu cijepiti neživim cjepivima bez rizika i postići zadovoljavajući imunološki odgovor (5).

6.) Cijepljenje imunosuprimiranih pacijenata živim atenuiranim cjepivima bi trebalo izbjegavati, osim ponovljene doze MoPaRu cjepiva ili cijepljenja protiv varicelle u posebnim okolnostima.

Cijepljenje ovim cjepivima može dovesti do infekcije oslabljenim patogenom iz cjepiva. Iznimka od ovog pravila je primjena cjepiva protiv ospica, zaušnjaka i rubeole, odnosno protiv varicelle kod bolesnika liječenih metotrexatom ili biološkim lijekovima, o čemu će biti riječi i u preporukama 5 i 6 (5).

PREPORUKE

1.) Trebalo bi ozbiljno razmotriti cijepljenje djece s upalnim reumatskim bolestima liječene imuno-

supresivima neživim sezonskim cjepivom protiv gripe.

Cjepivo protiv gripe nije dio nacionalnog programa cijepjenja, ali smatra se da su djeca s upalnim reumatskim bolestima liječena imunosupresivima izložena povećanom riziku obolijevanja od gripe, dok je cjepivo sigurno i imunogenično te bi stoga bilo uputno ozbiljno razmotriti cijepjenje neživim cjepivima protiv gripe. Živa atenuirana cjepiva protiv gripe bi s druge strane trebalo izbjegavati (5).

2.) Preporučuje se cijepjenje sve djece oboljele od upalnih reumatskih bolesti 10-valentnim ili 13-valentnim cjepivom protiv pneumokoka ako do sada nisu bila cijepjena.

Streptococcus Pneumoniae je jedan od najčešćih patogena koji može izazvati teške infekcije (invazivnu pneumokoknu bolest). Nakon uvođenja 7-valentnog cjepiva u programe obveznog cijepjenja uočen je značajan pad pobola serotipovima koji su obuhvaćeni cjepivom. Istraživanja su pokazala kako su 10 i 13-valentna cjepiva protiv pneumokoka sigurna i učinkovita kod djece s upalnim reumatskim bolestima liječene imunosupresivima. Sigurnost i učinkovitost 23-valentnog cjepiva u ovoj populaciji nije još dovoljno istražena, iako bi moglo biti korisno kod djece oboljele od sistemskog eritemskog lupusa (SLE) i imunosuprimirane djece. S druge strane ovo cjepivo je povezano s ozbiljnim nuspojavama kod djece koja boluju od periodičnog sindroma povezanog s kriopirinom (CAPS, engl. *cryopirin associated periodic syndrome*).

Stoga EULAR i PRES preporučuju cijepjenje sve djece s upalnim reumatskim bolestima 10 ili 13-valentnim cjepivom protiv pneumokoka. Može se razmotriti cijepjenje 23-valentnim cjepivom kod djece oboljele od SLE i imunosuprimiranih bolesnika jednom u 5 godina, dok bi to cjepivo trebalo izbjegavati kod djece oboljele od CAPS-a (5).

3.) Cijepjenje protiv tetanusa bi se trebalo provoditi prema preporukama koje važe za opću populaciju. Ako je indicirano cijepjenje cjepivom koje sadrži tetanusni toksoid kod bolesnika koji su tijekom prethodnih 6 mjeseci liječeni lijekovima koji dovode do deplecije B-limfocita, preporučuje se pasivna imunizacija.

Istraživanja su pokazala kako djeca s upalnim reumatskim bolestima imaju snižene vrijednosti za-

štitnih protutijela protiv tetanusa te se u slučaju potrebe preporučuje primijeniti booster dozu, ali kod bolesnika koji su posljednjih 6 mjeseci bili liječeni lijekovima koji dovode do deplecije B-limfocita, u slučaju potrebe preporučuje se pasivna imunizacija (5).

4.) Trebalo bi ozbiljno razmotriti cijepjenje cjepivom protiv humanog papilloma virusa (HPV) u ne-cijepjenih pacijenata oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa.

Djevojke oboljele od SLE imaju povišen rizik infekcija HPV-om i premalignih stanja vezanih uz infekciju. Stoga EULAR i PRES preporučuju cijepjenje unatoč nedovoljnom broju dokaza o učinkovitosti cjepiva, s obzirom na to da se cjepivo pokazalo sigurnim, uz postizanje zadovoljavajućih seroprotektivnih titrova protutijela nakon cijepjenja (5).

5.) a) Ponovljene doze cjepiva MoPaRu (protiv ospica, zaušnjaka i rubeole) se mogu primijeniti kod bolesnika liječenih metotreksatom; b) Može se razmotriti primjena ponovljene doze cjepiva MoPaRu kod bolesnika liječenih niskim dozama glukokortikoida, blokatorima TNF- α , IL-1 ili IL-6.

Postoji značajan broj istraživanja koja su obuhvatila veliki broj pacijenata liječenih metotreksatom koja su pokazala kako cijepjenje ponovljenom (booster) dozom MoPaRu cjepiva nije izazvalo infekciju atenuiranim virusom niti egzacerbaciju bolesti, uz istovremeno postizanje značajnog titra protutijela. Što se tiče cijepjenja bolesnika liječenih glukokortikoidima i biološkim lijekovima, razina dokaza o učinkovitosti i sigurnosti je niža, ali prema svemu sudeći, cijepjenje bi također trebalo biti sigurno i učinkovito (5).

6.) a) Trebalo bi ozbiljno razmotriti cijepjenje protiv varicella zoster virusa (VZV) kod bolesnika liječenih metotreksatom koji nisu preboljeli niti su cijepjeni protiv varicelle. b) Trebalo bi razmotriti cijepjenje protiv varicella zoster virusa kod bolesnika liječenih niskim dozama glukokortikoida, blokatorima TNF- α , IL-1 ili IL-6 koji nisu preboljeli niti su cijepjeni protiv varicelle.

Za razliku od opće populacije u kojoj su vodene kozice najčešće blaža, samoograničavajuća bolest, kod djece s upalnim reumatskim bolestima postoji povišen rizik teških infekcija i diseminirane bolesti. Cijepjenje cjepivom protiv VZV-a kod imunosuprimiranih se pokazalo uglavnom sigurno

Tablica 3. Preporuke ACR za liječenje imunosupresivima u vremenskom razdoblju oko cijepljenja živim atenuiranim cjepivom; preuzeto i prilagođeno iz (20).

	Prekid prije primjene živih atenuiranih cjepiva	Prekid nakon živih atenuiranih cjepiva
Glukokortikoidi, metotreksat, azatioprin, leflunomid, mikofenolat mofetil, inhibitori kalcineurina, oralni ciklofosfamid	4 tjedna	4 tjedna
JAK inhibitori	1 tjedan	4 tjedna
TNF inhibitori, inhibitori IL-6, inhibitori IL-1, abatacept, anifrolumab, intravenski ciklofosfamid	1 interval doziranja	4 tjedna
rituksimab	6 mjeseci	4 tjedna
IVIG		
300 – 400 mg/kg	8 mjeseci	4 tjedna
1 g/kg	10 mjeseci	4 tjedna
2 g/kg	11 mjeseci	4 tjedna

nim, uglavnom ne izazivajući infekcije cjepnim sojem ili pak izazivajući blage infekcije koje se mogu liječiti aciklovirom. Stoga bi trebalo odvažnuti koliki je rizik cijepljenja nasuprot riziku infekcije samim virusom kod djece koja nisu cijepljena niti su preboljela vodene kozice, imajući u vidu kako postoji veći broj znanstvenih dokaza o sigurnosti cijepljenja pacijenata liječenih metotrekstatom u odnosu na glukokortikoide i biološke lijekove. U svakom slučaju zbog cijepljenja se ne bi trebalo prekidati liječenje osnovne bolesti, zbog rizika od egzacerbacije osnovne bolesti (5).

7.) Trebalo bi izbjegavati cijepljenje protiv žute groznice kod svih imunosuprimiranih pacijenata.

Nema podataka o sigurnosti primovakcinacije protiv žute groznice kod djece oboljele od upalnih reumatskih bolesti liječenih imunosupresivima te EULAR i PRES preporučuju izbjegavanje cijepljenja tim cjepivom kod imunosuprimirane djece (5).

MIŠLJENJA DRUGIH STRUČNIH DRUŠTAVA

Pored zajedničkih preporuka EULAR-a i PRES-a i druga nacionalna i međunarodna društva su donosila svoja mišljenja i preporuke vezana uz cijepljenje djece s upalnim reumatskim bolestima. Tako se stavovi španjolskog i japanskog društva za pedijatrijsku reumatologiju u najvećoj mjeri poklapaju sa smjernicama EULAR-a i PRES-a, baš kao i stavovi turskih stručnjaka izneseni u preglednom članku iz 2017. godine (15 - 17).

Postoje određene situacije i stanja koja nisu obuhvaćena preporukama EULAR-a i PRES-a. Jedna

od njih je pitanje cijepljenja djece oboljele od reumatskih bolesti cjepivom protiv SARS-CoV-2 virusa, uzročnika COVID-19. S obzirom na to da je riječ o novoj bolesti i novom cjepivu, logično je da snaga znanstvenih dokaza nije jednaka onoj kod cjepiva koja se koriste desetljećima, ali prema dosadašnjim podacima, cjepiva protiv COVID-19 bi trebala biti sigurna i učinkovita u ovoj populaciji te stručnjaci iz Radne skupine PRES-a za cijepljenje smatraju kako bi trebalo poticati cijepljenje reumatskih bolesnika adolescentne dobi (12 - 18 godina) ovim cjepivom (18).

U EULAR-ovim smjernicama za cijepljenje adultnih bolesnika oboljelih od upalnih reumatskih bolesti, navodi se potreba izbjegavanja cijepljenja živim atenuiranim cjepivima novorođenčadi majki liječenih biološkim lijekovima u drugoj polovici trudnoće tijekom prvih 6 mjeseci djetetovog života (19). S obzirom na to da su ove situacije ipak rijetke u pedijatrijskoj populaciji, nije neobično da nisu obuhvaćene preporukama za pedijatrijsku već onima za adultnu populaciju.

Američko reumatološko društvo (ACR, engl. *American College of Rheumatology*) je u svojim smjernicama za cijepljenje adultnih pacijenata s upalnim reumatskim bolestima donijelo preporuke o liječenju imunosupresivima u vremenu oko cijepljenja živim atenuiranim cjepivima, koje možemo uzeti u obzir, pritom imajući u vidu 3. osnovno načelo preporuka EULAR-a i PRES-a koje kaže da se nužno liječenje ne smije prekidati ili odgađati zbog cijepljenja. Preporuke ACR-a se nalaze u Tablici 3 (20).

ZAKLJUČAK

S napretkom liječenja upalnih reumatskih bolesti kod djece, jako je važno voditi računa o prevenciji infekcija, u čemu ključnu ulogu ima cijepljenje, kojeg se ne treba bojati niti ga treba izbjegavati. U načelu treba slijediti nacionalne programe cijepljenja, uz određene prilagodbe, prije svega u vidu izbjegavanja živih atenuiranih cjepiva u djece liječene imunosupresivima, a u slučaju bilo kakve neodmice, svakako bi trebalo konzultirati reumatologa koji liječi dijete i koji bi trebao imati ključnu ulogu u planiranju provedbe cijepljenja oboljele djece.

Kratice:

EULAR	- Europsko udruženje reumatoloških društava (engl. <i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i>)
PRES	- Europsko društvo za pedijatrijsku reumatologiju (engl. <i>Pediatric Rheumatology European Society</i>)
TNF	- čimbenik nekroze tumora (engl. <i>tumor necrosis factor</i>)
IL	- interleukin
JAK	- Janus kinaza
DMARD	- lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
MoPaRu	- ospice, zaušnjaci i rubeola
SLE	- sistemski eritemski lupus
CAPS	- peridični sindrom povezan s kriopirinom (engl. <i>cryopyrin associated periodic syndrome</i>)
HPV	- humani papilloma virus
VZV	- varicella zoster virus
SARS – CoV – 2	- koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom (engl. <i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>)
COVID-19	- bolest uzrokovana koronavirusom 2019 (engl. <i>Corona virus disease 2019</i>)
ACR	- Američko reumatološko društvo (engl. <i>American College of Rheumatology</i>)

LITERATURA

1. Ada G. The importance of vaccination. *Front Biosci.* 2007;12:1278–90. doi: 10.2741/2146.
2. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002;46(9):2287–93. doi: 10.1002/art.10524.
3. Falagas ME, Manta KG, Betsi GI, Pappas G. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2007;26(5):663–70. doi: 10.1007/s10067-006-0441-9.
4. Dubé E, Vivion M, MacDonald NE. Vaccine hesitancy, vaccine refusal and the anti-vaccine movement: influence, impact and implications. *Expert Rev Vaccines.* 2015;14(1):99–117. doi: 10.1586/14760584.2015.964212.
5. Jansen MHA, Rondaan C, Legger GE, et al. EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):35–47. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222574.
6. Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(7):1016–26. doi: 10.1002/acr.22246.
7. Shinoki T, Hara R, Kaneko U, et al. Safety and response to influenza vaccine in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis receiving tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2012;22(6):871–6. doi: 10.1007/s10165-012-0595-z.
8. Toplak N, Avcin T. Safety and efficacy of varicella vaccination in children with JIA treated with biologic therapy. *Pediatr Rheumatol.* 2014;12.
9. Tsuru T, Terao K, Murakami M, et al. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2014;24(3):511–6. doi: 10.3109/14397595.2013.843743.
10. Jaeger VK, Hoffman HM, van der Poll T, et al. Safety of vaccinations in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: a prospective registry-based study. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(9):1484–91. doi: 10.1093/rheumatology/kex185.
11. Maritsi DN, Vartzelis G, Kossiva L, Vougiouka O, Garoufi A. The response to the inactivated Hepatitis A vaccine in children with autoinflammatory diseases: a prospective observational controlled study. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(9):1705–6. doi: 10.1093/rheumatology/kew239.
12. Brunner HI, Tzaribachev N, Cornejo GV, et al.; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Maintenance of antibody response to diphtheria/tetanus vaccine in patients aged 2–5 years with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis receiving subcutaneous abatacept. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020;18(1):19. doi: 10.1186/s12969-020-0410-x.
13. Gorelik M, Elizalde A, Wong Williams K, Gonzalez E, Cole JL. Immunogenicity of sequential 13-valent conjugated and 23-valent unconjugated pneumococcal vaccines in a

- population of children with lupus. *Lupus*. 2018;27(14): 2228–35. doi: 10.1177/0961203318808589.
14. Tacke CE, Smits GP, van der Klis FR, Kuipers IM, Zaaijer HL, Kuijpers TW. Reduced serologic response to mumps, measles, and rubella vaccination in patients treated with intravenous immunoglobulin for Kawasaki disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(6):1701–3. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.045.
 15. Kobayashi I, Mori M, Yamaguchi K, et al. Pediatric Rheumatology Association of Japan recommendation for vaccination in pediatric rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*. 2015;25(3):335–43. doi: 10.3109/14397595.2014.969916.
 16. Clemente Garulo D, Núñez-Cuadros E, Camacho Lovillo M, et al. Position statement on infection screening, prophylaxis, and vaccination in pediatric patients with rheumatic diseases and immunosuppressive therapies, part 2: infection prophylaxis. *Eur J Pediatr*. 2023;182(9):4271–84. doi: 10.1007/s00431-023-05080-3.
 17. Açar C, Ünsal E. Current information about vaccination practice in pediatric rheumatic diseases and recommendations for future applications. *Turk J Pediatr*. 2017;59(4):357–68. doi: 10.24953/turkped.2017.04.001.
 18. Bizjak M, Heshin-Bekenstein M, Jansen MHA, et al.; PReS Vaccination Working Party. Vaccinology in pediatric rheumatology: past, present and future. *Front Pediatr*. 2023; 10:1098332. doi: 10.3389/fped.2022.1098332.
 19. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39–52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
 20. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, et al. 2022 American College of Rheumatology guideline for vaccinations in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(3):449–64. doi: 10.1002/acr.25045.

Adresa za dopisivanje:

Saša Sršen, dr. med.

Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split
Spinčićeva 1, 21000 Split
E-mail: ssrsen@kbsplit.hr

SUMMARY

Vaccination of children with inflammatory rheumatic diseases

Saša Sršen

Children with autoimmune inflammatory rheumatic diseases are exposed to an increased risk of infection with infectious diseases due to the disease itself, as well as treatment with immunosuppressive drugs. Vaccination plays a significant role in the prevention of these diseases. Therefore, it is important to have clear and simple guidelines for vaccinating these patients, which we present in this paper. Shortly, it is necessary to follow the national vaccination calendar, with certain restrictions, primarily in the form of avoiding vaccination with live attenuated vaccines. Vaccination should be planned before the start of treatment with immunosuppressive drugs if possible, as well as vaccinating children in quiet stages of the disease, but in no case should necessary treatment be postponed to carry out vaccination. The specialist who is treating a patient with autoimmune rheumatic disease, in coordination with the patient's primary doctor, should have a key role in planning the implementation of the vaccine. In addition to the vaccines provided by the national vaccination program, seasonal influenza vaccination is recommended, while pneumococcal vaccination should be carried out with a 10- or 13-valent vaccine. Of the live attenuated vaccines, in certain circumstances, the use of a booster dose of the measles, mumps, and rubella vaccine, as well as the varicella vaccine, could be considered. Vaccination of adolescents against COVID-19 is considered safe and effective.

Key words: CHILD; ADOLESCENT; VACCINATION; RHEUMATIC DISEASES; PRACTICE GUIDELINE