

Rina Rus¹, Breda Zakotnik²

Cepljenje otrok z obolenji ledvic

Immunization of Children with Renal Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: cepljenje, kronična ledvična bolezen, idiopatski nefrotski sindrom

Članek podaja priporočila za cepljenje otrok z obolenji ledvic, predvsem tistih s kronično ledvično boleznijo višjih stopenj in otrok z idiopatskim nefrotskim sindromom. Ti otroci so namreč v določenih primerih dovetnejši za resne virusne ali bakterijske okužbe. Preprečevanje nalezljivih bolezni z ustreznim cepljenjem je pri teh otrocih zelo pomembno, zato naj bi ti otroci, kadar je to mogoče, prejeli vsa obvezna cepiva, s katerimi cepimo zdrave otroke, priporočena pa so še nekatera dodatna cepljenja. Pri tem je potrebno poudariti, da se cepljenje z živimi oslabljenimi cepivi ne priporoča otrokom s presajeno ledvico in tistim z idiopatskim nefrotskim sindromom, ki prejema imunosupresivno zdravljenje.

ABSTRACT

KEY WORDS: vaccination, chronic renal disease, idiopathic nephrotic syndrome

The article presents the recommendations for immunization of children with chronic kidney disease of higher stages and children with idiopathic nephrotic syndrome. These children are in some cases more susceptible to serious viral and bacterial infections. The prevention of infectious diseases by efficacious vaccination is very important in these children therefore they should receive all recommended standard vaccines for healthy children whenever it is possible and there are also some additional vaccinations recommended. It should be emphasized that live attenuated vaccines should be avoided in children after renal transplantation and in children with idiopathic nephrotic syndrome on immunosuppressive therapy.

¹ Asist. dr. Rina Rus, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ulica stare pravde 4, 1000 Ljubljana.

² Prim. mag. Breda Zakotnik, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana.

UVOD

Preprečevanje sistemskih virusnih in bakterijskih okužb z ustreznim cepljenjem je ena pomembnejših nalog pediatrov. Ugotavljamo, da se pri izvajanju rednega cepljenja otrok, ki imajo neko kronično bolezen, večkrat pojavijo težave. Ti otroci mnogo pogosteje kot zdravi obiskujejo različne specialiste ali pa so dalj časa hospitalizirani. Zato se lahko zgodi, da je pri njih redno cepljenje zakasnjeno ali pa celo izpadejo iz rednega programa cepljenja, ki se sicer izvaja ob sistematskih pregledih pri zdravih otrocih. Z omenjenimi težavami se srečujemo tudi na nefrološkem oddelku Pediatrične klinike.

Prispevek obravnava cepljenje tistih otrok z obolenji ledvic, ki imajo kronično ledvično bolezen (KLB) z glomerulno filtracijo pod 75 ml/min/1,73 m², kamor sodijo tudi otroci, ki potrebujejo eno od oblik dializnega zdravljenja, kot sta hemodializa ali peritonealna dializa, in otroci s presajeno ledvico. Opisano je tudi cepljenje otrok z idiopatskim nefrotskim sindromom.

POSEBNOSTI OTROK Z BOLENI LEDVIC

Pri otrocih s KLB, ki se zdravijo konzervativno, pa tudi pri tistih, ki potrebujejo dializno zdravljenje, niso dokazali pomembne imunske motnje. Povedano ne velja za posamezne primere nefrotskega sindroma, sistemskega eritematoznega lupusa in nekatere otroke na peritonealni dializi, kjer so ugotavljali hipogamaglobulinemijo, ki lahko nastane kot posledica izgube IgG v dializat ali pa zaradi motnje v nastanku IgG (1-7). Otroci s presajeno ledvico imajo imunsko motnje zaradi prejetja zdravil proti zavrnitvi presadka in/ali zavrnitvene reakcije. Okužbe so pri njih pogostejše, večje pa je tudi tveganje za težji potek bolezni in zaplete (8-9).

Za otroke z obolenji ledvic velja, da (10-13):

1. nekateri otroci na dializi in nekateri otroci s presajeno ledvico slabše odgovorijo na cepivo, zato potrebujejo dodaten odmerek, v določenih primerih (hepatitis B) pa so lahko cepljeni s podvojeno dozo cepiva,
2. ne smejo biti cepljeni z živimi cepivi, kadar je njihova imunost okrnjena,

3. so v določenih primerih bolj dovzetni za okužbe, povzročene z mikroorganizmi, ki za zdrave ljudi sicer niso nevarni. Večja dovzetnost za okužbe je lahko posledica same bolezni ali pa zdravil, ki jih otroci prejema, zato so poleg predvidenih rednih cepljenj zanje priporočena še nekatera dodatna cepljenja.

Zaenkrat ni dokazov, da bi cepljenje otrok s KLB povzročilo reaktivacijo osnovne bolezni ali pa zavrnitev presadka, prav tako tudi ne pospeši slabšanja ledvične funkcije (14).

OBVEZNA CEPLJENJA OTROK Z BOLENI LEDVIC

V Sloveniji se cepljenje proti nalezljivim boleznim izvaja po Programu imunoprofilakse in kemoprofilakse, ki je vsako leto objavljen v Uradnem listu Republike Slovenije (Ur. L. RS). Predpisana standardna cepljenja, ki jih izvajamo v okviru sistematskih pregledov pri zdravih otrocih, so navedena v tabeli 1 (15). Obvezna so za vse otroke, razen za tiste z začasnimi ali trajnimi kontraindikacijami. Predpisane sheme za posamezna cepljenja najdemo tudi na spletnih straneh Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije (<http://www.ivz.si>) in drugih zavodov za zdravstveno varstvo.

Pri otrocih pred predvideno presaditvijo ledvice priporočajo, da se izvede cepilni program v celoti, če je to le mogoče. Vedeti namreč moramo, da je pri otrocih s presajenim organom odziv na cepivo slabši, cepljenje z živimi cepivi pa je lahko zaradi možnih zapletov nevarno (17, 18).

Cepljenje proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju (DTaP)

Do sedaj opravljene raziskave so ugotavljale, da lahko tudi otroci s KLB vključno s tistimi, ki potrebujejo dializno zdravljenje in tistimi s presajeno ledvico, varno prejmejo cepiva proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju (19-21) in naj bi bili tako kot zdravi otroci cepljeni po priporočenem programu. Isto velja tudi za otroke z idiopatskim nefrotskim sindromom (10).

Cepivo, ki ga otroci prejmejo, vsebuje poleg davičnega in tetanusnega toksoida ter

Tabela 1. Predpisana standardna cepljenja pri otrocih.

Vrsta cepljenja	Program cepljenja	Opombe
Davica – tetanus – oslovski kašelj (brezcelično cepivo)	<i>Bazično cepljenje</i> – od tretjega meseca dalje, 3 odmerki v presledku vsaj enega meseca <i>revakcinacija</i> – od 12 do 24 mesecev oz. vsaj 6 mesecev po končanem popolnem cepljenju*	
Otroška ohromelost (inaktivirano cepivo)	<i>Bazično cepljenje</i> – od tretjega meseca dalje: 3 odmerki v presledku vsaj enega meseca <i>revakcinacija</i> – od 12 do 24 mesecev oz. vsaj 6 mesecev po končanem popolnem cepljenju	
<i>Haemophilus influenzae</i> tipa b	<i>Bazično cepljenje</i> – od tretjega meseca dalje: 3 odmerki v presledku vsaj enega meseca <i>revakcinacija</i> – od 12 do 24 mesecev oz. vsaj 6 mesecev po končanem popolnem cepljenju	
Ošpice – mumps – rdečke	1. odmerek: od 12 do 18 mesecev 2. odmerek: od 5 do 6 let – tik pred vstopom v šolo	Ni priporočeno po presaditvi ledvice oziroma v času zdravljenja s kemoterapijo ali visokimi odmerki kortikosteroidov
Davica – tetanus (dT)	Cepljeni otroci tretjega razreda osnovne šole (8–10 let)	Otroci, ki niso bili cepljeni v predšolski dobi, morajo biti predhodno bazično cepljeni
Tetanus	Cepljenje pri 16–18 letih – če od zadnjega cepljenja ni minilo več kot 10 let	Otroci, ki niso bili cepljeni v predšolski dobi, morajo biti predhodno bazično cepljeni
Hepatitis B	Začetek bazičnega cepljenja v starosti od 5 do 6 let po osnovni shemi 0, 1, 6 mesecev (glede na prvo dozo)**	4. ali 5. doza, če pade titer v serumu < 10 IE/l

* V nekaterih državah so že uvedli dodatno revakcinacijo proti oslovskemu kašlju s cepivom, prilagojenim za otroke, starejše od 7 let, in mladostnike. Pri nas je podan predlog za zamenjavo dvovalentnega cepiva proti davici in tetanusu s trivalentnim cepivom proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju v starosti od 8 do 10 let.

** Obstaja tudi posebna shema (0, 1, 2, 6 mesecev), po kateri se razen imunokompromitiranim osebam priporoča cepljenje tudi dializnim bolnikom (15, 16). Nekateri avtorji opisujejo, da je antigenški odgovor boljši, kadar bolniki prejmejo dvojni odmerek (12).

brezceličnega cepiva proti oslovskemu kašlju še inaktivirano cepivo proti otroški ohromelosti (IPV) in konjugirano cepivo proti bacilu *Haemophilus influenzae* tipa b (Hib). Omenjeno kombinirano 5-valentno cepivo je v Sloveniji na voljo pod imenom Infanrix – IPV + Hib (GlaxoSmithKline) ali pa kot Pentaxim (Sanofi Pasteur). Poleg bazičnega cepljenja in revakcinacije z omenjenim cepivom so otroci v starosti 8–10 let cepljeni proti davici in tetanusu s cepivom, ki je registrirano pod imenom Td-PUR (Novartis) in vsebuje davični in tetanusni anatoksin. V starosti 16–18 let so dijaki cepljeni proti tetanusu. Trenutno registrirano cepivo je Tetanol (Novartis). Poživitvene odmerke s toksoidoma davice in tetanusa se priporoča vsakih 10 let po zaključenem osnovnem cepljenju (15). V zadnjih letih je na tržišču na voljo kombinirano brez-

celično cepivo proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju, prilagojeno za uporabo pri večjih otrocih in mladostnikih. Cepivo vsebuje enake sestavine kot cepivo za dojenčke, koncentracije sestavin pa so zmanjšane na vrednosti, ki zagotavljajo največjo učinkovitost ob najmanjšem tveganju za neželene učinke. V nekaterih državah so v cepilne programe namesto cepiva Td že uvedli cepljenje večjih otrok in mladostnikov s tem cepivom (22). Pri nas je podan predlog za uvedbo tega cepiva namesto cepiva Td za otroke med 8. in 10. letom starosti.

Raziskave na otrocih, ki so potrebovali dializno zdravljenje in tistih, ki so imeli presajeno ledvico, so ugotovile, da je stopnja serokonverzije po cepljenju DTaP pri njih slabša v primerjavi z zdravimi (20, 21, 23, 24). Pri dojenčkih, ki so bili na peritonealni dializi, pa

so ugotovili, da je večina razvila protitelesa proti davici in tetanusu, in sprememba priporočenega programa cepljenja ni bila potrebna (24). Ugotovili so tudi, da je trajanje imunosti proti davici in tetanusu daljše pri otrocih s KLB, ki potrebujejo dializno zdravljenje, v primerjavi s trajanjem omenjene imunosti pri otrocih, ki imajo presajeno ledvico. Nižjo stopnjo zaščite so pripisovali imunosupresivnemu zdravljenju (20). Podatkov, ki bi govorili o imunogenosti teh cepiv pri bolnikih z idiopatskim nefrotskim sindromom, zaenkrat ni na voljo.

Cepljenje proti otroški ohromelosti

Otroci s KLB, vključno s tistimi, ki potrebujejo dializno zdravljenje, in tistimi s presajeno ledvico, ter otroci z idiopatskim nefrotskim sindromom, so lahko cepljeni proti otroški ohromelosti z IPV po standardnem programu (10).

Vsi otroci so pri nas cepljeni proti virusu otroške ohromelosti z inaktiviranim cepivom po tretjem mesecu starosti. Običajno se cepi s kombiniranim 5-valentnim cepivom DTaP – IPV + Hib po standardnem programu, ki je opisan v tabeli 1. Cepivo IPV je varno, dobro imunogeno, lahko se ga vključuje v kombinirana cepiva in je edino cepivo proti otroški ohromelosti za ljudi z imunsko pomanjkljivostjo (25). V Sloveniji je na voljo tudi kot monovalentno cepivo Poliorix™ (GlaxoSmithKline).

Raziskava, ki je proučevala nivo protiteles po cepljenju z IPV pri 49 starejših otrocih, ki so bili na dializi, je ugotovila, da je imelo 86% bolnikov protitelesa proti vsem trem serotipom poliomielitisa, kar kaže na primeren imunski odziv pri bolnikih z uremijo (26). Raziskav, ki bi proučevale odgovor na cepljenje z IPV pri dojenčkih z boleznijo ledvic, v razpoložljivi literaturi zaenkrat ni. Vsekakor pa z IPV lahko varno cepimo otroke, ki prejemajo imunosupresivna zdravila.

Cepljenje proti Hib

Vsi otroci so proti Hib cepljeni po programu, ki je določen v Programu imunoprofilakse in kemoprofilakse, skupaj s cepivom proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju in otroški para-

lizi (kombinirano 5-valentno cepivo). Cepljenje proti Hib se zlasti priporoča otrokom, ki čakajo na presaditev ledvice, še posebno, če niso bili bazično cepljeni. Zaščita je boljša, če je cepljenje izvedeno vsaj 2 tedna pred presaditvijo organa in uvedbo zdravil proti zavrnitvi, cepi pa se lahko tudi po presaditvi, saj je cepljenje varno tudi za bolnike z motnjo imunosti (27). Priporočeno je, da se tudi ostale bolnike s KLB in tiste z idiopatskim nefrotskim sindromom cepi proti Hib po standardnem programu (10).

Cepljenje se prične po tretjem mesecu starosti po shemi, ki jo prikazuje tabela 1. V Sloveniji je na voljo tudi monovalentno konjugirano cepivo proti Hib – Hiberix (GlaxoSmithKline). Značilnost cepiva proti Hib je, da je proteinski nosilec kovalentno vezan s polisaharidom PRP, ki vzbudi imunski odziv proteinskega nosilca za polisaharidni hapten (25).

V literaturi je na voljo zelo malo podatkov glede odziva na cepljenje proti Hib pri otrocih s KLB. Pri eni od raziskav so merili nivo protiteles pri dojenčkih, ki so bili na peritonealni dializi. Ugotovili so, da se protitelesa razvijejo pri 90% teh dojenčkov in da imunost vztraja vsaj 22 mesecev po cepljenju. Cepljenje se je pri teh otrocih izkazalo za varno (28). Naslednja raziskava je merila prisotnost protiteles v serumu dva meseca po prejemu tretje doze cepiva. Vsi otroci so imeli v krvi zaščitni nivo protiteles, tudi proti Hib (29).

Zaradi motene imunosti so bolniki po presaditvi organov bolj nagnjeni k hujšemu poteku okužbe s Hib (8). Cepljenje s konjugiranim cepivom proti Hib je pri bolnikih z dobro delujočo presajeno ledvico dokaj učinkovito in povzroči porast protiteles, poživitveni odmerki pa odgovor dodatno okrepi. Konjugirano cepivo proti Hib je za te bolnike učinkovito in varno, saj ne poveča pogostosti pojavljanja zavrnitvene reakcije (30).

Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (OMR)

Cepljenje se v Sloveniji opravi s kombiniranim živim oslabiljenim cepivom proti OMR po predpisanem programu, ki je prikazan v tabeli 1. Na voljo sta cepivi Priorix (GlaxoSmithKline) in MMR-Vaxpro (Merck). Opravljenih

je bilo več raziskav, ki so proučevale odgovor na cepljenje z OMR pri otrocih s KLB. Schulman s sodelavci je v svoji raziskavi, kamor je vključil 10 otrok s KLB, ki so potrebovali dializno zdravljenje, ugotovil slabši odziv na vse tri komponente cepiva OMR pri otrocih, starih od 15 do 33 mesecev (ustrezen odgovor na cepivo le pri 30 % teh otrok) v primerjavi z zdravimi otroki (31). Medtem je Flynn s sodelavci v svoji raziskavi na mlajših (od 9 do 12 mesecev) otrocih s KLB, od katerih so trije potrebovali dializno zdravljenje, ugotovil uspešnejšo serokonverzijo (kar v 88 % na vse tri komponente cepiva) (32). V raziskavi, v katero je bilo vključenih 62 otrok s KLB in od katerih je 53 otrok potrebovalo dializno zdravljenje, so ugotovili prisotnost protiteles na vse tri komponente cepiva pri vseh otrocih dva meseca po cepljenju z OMR (29). Izsledki zadnjih dveh raziskav kažejo na ustrezen imunski odgovor otrok s KLB na cepljenje z OMR, vključno s tistimi, ki potrebujejo dializno zdravljenje. Ugotovili so tudi, da so imeli otroci, ki so bili cepljeni od 6 mesecev do 6 let pred predvideno presaditvijo ledvice, višji titer zaščitnih protiteles proti ošpicam, mumpsu, rdečkam, pa tudi hepatitisu B, davici in tetanusu v primerjavi s tistimi, ki so bili cepljeni več kot šest let pred presaditvijo organa. Tudi pri otrocih, mlajših od štirih let, so ugotovili nižje titre zaščitnih protiteles (33).

Glede na dosedanje izsledke je zaželeno, da se pred predvideno presaditvijo ledvice ponovno preveri titer protiteles proti omenjenim boleznim in se otroke dodatno cepi, če je to potrebno. V obdobju po presaditvi ledvice cepljenje proti OMR namreč ni primerno zaradi možnih zapletov, pridruženih cepljenju (33, 34). Cepljenje proti OMR se odsvetuje tudi pri otrocih z idiopatskim nefrotskim sindromom v času imunosupresivnega zdravljenja. Pri bolnikih, ki so več kot 14 dni zdravljeni s kortikosteroidi v dozi nad 2 mg/kg oz. nad 20 mg na dan oz. na dva dni, se cepljenje z OMR odloži. Varno se ga lahko izvede več kot en mesec po zaključenem kortikosteroidnem zdravljenju (10, 33). Pri odločitvi za cepljenje bolnikov, ki prejemajo imunosupresivna zdravila, je pomembno tudi trenutno epidemiološko stanje.

Cepljenje proti hepatitisu B

Bolniki s KLB so bolj izpostavljeni okužbi s HBV predvsem zaradi pogostejšega stika z različnimi krvnimi pripravki. Okužba je možna tudi preko kontaminirane dializne opreme ter preko drugih virov v okolju, zato je za te bolnike zelo pomembno, da so pravočasno in ustrezno cepljeni (16). V Sloveniji se otroke cepi po shemi, ki jo prikazuje tabela 1. S cepljenjem, ki je v Sloveniji obvezno, pričnemo v prvem razredu osnovne šole. V Sloveniji je registrirano monovalentno cepivo proti hepatitisu B – Engerix B (GlaxoSmithKline), ki obstaja v dozi 10 µg (za otroke) in 20 µg (za odrasle). Na voljo je tudi kombinirano 6-valentno cepivo Infanrix Hexa (GlaxoSmithKline), ki poleg komponent proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, otroški paralizi in Hib vsebuje tudi komponento proti hepatitisu B, in s katerim so otroci lahko cepljeni že od 3. meseca dalje. V tem primeru prejmejo tri odmerke cepiva v razmaku od 1 do 3 mesecev. Revakcinacija se opravi eno leto po končanem bazičnem cepljenju. Če se otroka prične cepiti z omenjenim cepivom, je prav, da se s tem cepivom tudi zaključi. Ti otroci ne potrebujejo cepljenja proti hepatitisu B ob vstopu v osnovno šolo (15).

Opravljenе so bile številne raziskave, ki so proučevale učinkovitost standardnega cepljenja in cepljenja s podvojeno dozo cepiva proti hepatitisu B pri odraslih in otrocih s KLB. Ugotovili so, da je učinkovitost standardnega cepljenja proti hepatitisu B slabša pri odraslih bolnikih s KLB, ki so potrebovali dializno zdravljenje (35). Ob cepljenju z večjim odmerkom cepiva so ugotovili serokonverzijo pri 60 do 90,5 % bolnikov KLB (36–41). Chow in sodelavci so v raziskavi na odraslih bolnikih s KLB, ki so potrebovali dializno zdravljenje, ugotovili, da višja doza rekombinantnega cepiva proti hepatitisu B podaljša imunski odgovor pri tej skupini bolnikov (42). Pri otrocih s KLB se je prav tako izkazalo, da je režim treh zaporednih cepljenj z dvojno dozo (20 µg) rekombinantnega cepiva primerno imunogen, saj je imelo zaščitni titer nad 10 IE/1 91 % otrok po treh dozah cepiva. Pomembno je, da otroci prejmejo vsaj dve dozi, še bolje pa vse tri doze cepiva preden pride do končne odpovedi ledvic in je potrebno

dializno zdravljenje ali pa presaditev ledvic (43). Raziskava na 62 otrocih s KLB, ki so bili na dializi ali pa so imeli presajeno ledvico, je pokazala, da je imelo 60 otrok (96,8%) zaščitna protitelesa v serumu dva meseca po zaključenem cepljenju s tremi dozami cepiva (29). Pri odraslih bolnikih s KLB so proučevali tudi vpliv različnih poti aplikacije (intradermalno v primerjavi z intramuskularno) in večjega števila cepljenj z manjšimi dozami cepiva na serokonverzijo (38, 44).

Zaradi možnega slabšega odziva na cepivo in hitrejšega upadanja protiteles po cepljenju je pri bolnikih s KLB potrebno preverjanje nivoja protiteles na 1–2 meseca po tretjem odmerku cepiva ter nato sledenje nivojev 1-krat letno. Več kot tri doze cepiva naj bi prejeli tisti bolniki s KLB, ki niso razvili zaščitne koncentracije protiteles (10 IE/l). Bolniki s KLB potrebujejo poživitevni odmerek tudi ob znižanju nivoja protiteles pod zaščitno koncentracijo (43). Bolniki z idiopatskim nefrotskim sindromom niso opredeljeni kot visoko rizična skupina glede možnosti za okužbo z virusom hepatitisa B, zato sledenje nivoja protiteles pri teh bolnikih ni potrebno. Glede na to je tudi priporočeno, da so ti bolniki cepljeni po enaki shemi, ki velja za zdrave otroke (10).

PRIPOROČENA CEPLJENJA OTROK Z OBOLENJI LEDVIC

Razen obveznih cepljenj pa so za otroke z obolenji ledvic priporočena še nekatera dodatna cepljenja. Ta priporočila temeljijo na domnevi, da je pri otrocih z obolenji ledvic verjetnost, da zbolijo za katero od nalezljivih bolezni, ki se jih da preprečiti s cepljenjem, vsaj tolikšna kot pri zdravih otrocih. Od priporočenih cepljenj je za bolnike z obolenji ledvic zelo pomembno cepljenje proti noricam,

predvsem zaradi pogostejših zapletov, kadar pa je večja možnost okužbe, bolnikom z obolenji ledvic priporočajo tudi cepljenje proti hepatitisu A in proti pnevmokoku (45, 46). Pri njih je tudi večja verjetnost zapletov ob prebolevanju gripe ali pnevmokokne okužbe (10).

Cepljenje proti noricam

Norice so v otroškem obdobju pogosta, običajno blaga in benigna bolezen. Bolezen pa je lahko tudi hudo potekajoča in celo smrtna v primeru, da gre za imunokompromitirane otroke s končno ledvično odpovedjo (16). Cepljenje proti noricam v Sloveniji ni vključeno v program obveznih cepljenj za otroke, v ZDA in nekaterih drugih državah pa je vključeno v priporočene programe cepljenja zdravih otrok, ki so večinoma cepljeni med 12. in 18. mesecem starosti (23). V Sloveniji je registrirano cepivo Varilrix™ (GlaxoSmithKline), ki vsebuje živ oslavljen sev Oka. Uporablja se za aktivno imunizacijo otrok od 12. meseca dalje. Ta sev pri zdravih cepljenih osebah ne povzroča viremije, kar je sicer značilnost divjih sevov noric (25). Program cepljenja prikazuje tabela 2.

Cepljenje proti noricam je učinkovito in varno pri zdravih otrocih (48). Cepljenje z živim oslavljenim sevom virusa noric pa je kontraindicirano pri imunokompromitiranih bolnikih, kamor sodijo tudi otroci s presajeno ledvico, ki prejemajo imunosupresivna zdravila. Prav tako omenjeno cepljenje ni zaželeno pri otrocih z idiopatskim nefrotskim sindromom, ki prejemajo imunosupresivna zdravila in so zdravljeni z visokimi dozami kortikosteroidov (več kot 2 mg/kg/dan oz. nad 20 mg/dan). Otroci z idiopatskim nefrotskim sindromom, ki prejemajo nizko dozo kortikosteroidov, so lahko cepljeni proti nori-

Tabela 2. Program cepljenja proti noricam.

Vrsta cepljenja	Program cepljenja	Opombe
Norice	Od 12 mesecev do 12 let: en odmerek cepiva (0,5 ml) Pri 13 in več letih: dve dozi cepiva z intervalom od 6 do 10 tednov*	Priporočeno pri otrocih z obolenji ledvic, ki še niso preboleli noric pred presaditvijo ledvic, ter cepljenje zdravih neimunih oseb, ki so v stiku z bolnikom

* V nekaterih državah priporočajo cepljenje proti noricam z dvema odmerkoma tudi za otroke med 12. mesecem in 12. letom. Prvi odmerek naj bi prejeli med 12. in 18. mesecem, drugi odmerek pa med 5. in 6. letom. Če je otrok ob prvem cepljenju starejši od 6 let, dobi drugi odmerek čez 3 mesece (47).

cam (49). Raziskava na 29 otrocih z idiopatskim nefrotskim sindromom, ki so prejeli nizke doze kortikosteroidov, je namreč pokazala, da je cepljenje z dvema dozama cepiva pri njih tudi dobro imunogeno, otroci pa po cepljenju niso imeli večjih neželenih učinkov (50). Pri bolniku, ki prejema nizko dozo kortikosteroidov (metilprednizolon pod 0,5 mg/kg/dan), ne pa tudi drugih imunosupresivnih zdravil, je pred predvidenim cepljenjem smotno preveriti imunski status (51).

Zaradi izrazito povečane obolevnosti in smrtnosti imunokompromitiranih otrok, ki se okužijo z divjim sevom noric, je zelo pomembno, da se doseže ustrezen imunski odgovor na cepivo pri otrocih s KLB, še posebej pri tistih, ki so na dializi in pred presaditvijo ledvice, pa tudi pri otrocih z idiopatskim nefrotskim sindromom. Tako so z različnimi raziskavami ugotovili, da je cepivo proti noricam visoko imunogeno pri otrocih z idiopatskim nefrotskim sindromom in otrocih s KLB, vključno s tistimi, ki potrebujejo dializno zdravljenje. Ti bolniki tovrstno cepljenje relativno dobro prenašajo. Da dosežejo visoko stopnjo serokonverzije, sta potrebna dva odmerka cepiva (45, 50, 52–54). Pri teh otrocih tudi niso beležili hudih stranskih pojavov (45, 50, 54). Ugotovili so tudi, da je bilo število epizod herpesa zostra pomembno redkejše pri cepljenih v primerjavi s tistimi, ki so preboleli okužbo po naravni poti (9, 45). Pri bolnikih, ki so bili cepljeni pred presaditvijo ledvice, so se norice pojavile le izjemoma, pa še takrat so imele blag potek v primerjavi z necepljenimi (9).

Glede na to, da novejša priporočila tudi za zdrave otroke, mlajše od 13 let, priporočajo 2 odmerka cepiva, je tudi bolnike s KLB za doseganje dobre in dolgotrajne imunosti smiselno cepiti z dvema odmerkoma (47). Po cepljenju je smiselno preverjanje nivoja protiteles.

Pri neimunih bolnikih, ki čakajo na presaditev ledvice, se priporoča cepljenje proti noricam, če je le časovno dopustno, z dvema odmerkoma (8). Bolniki s KLB naj bi bili cepljeni najmanj 1 mesec pred predvideno presaditvijo ledvice in uvedbo imunosupresivnega zdravljenja (55). Pomembno je preveriti nivo protiteles po cepljenju (10). Po presaditvi ledvice se cepljenje proti noricam zaradi možnih zapletov po cepljenju na splošno ne priporoča (47). V manjši raziskavi, kjer

so cepili proti noricam otroke po presaditvi ledvice, pa je bil imunski odziv dober in ni bilo hujših neželenih pojavov po cepljenju (56).

Priporoča se cepljenje neimunih družinskih članov, da se s tem zmanjša možnost prenosa okužbe na bolnika (47).

Cepljenje proti pnevmokoku

Bolniki s KLB, kamor sodijo tudi tisti, ki potrebujejo dializno zdravljenje, in bolniki s presajeno ledvico, spadajo med visoko rizične populacije glede obolevanja za invazivnimi okužbami s streptokokom pnevmonije, zato je zanje priporočljivo cepljenje (25). Še posebej pa so invazivnim pnevmokoknim okužbam, kot so peritonitis, pnevmonija z ali brez pleuralnega izliva in meningitis, izpostavljeni otroci z idiopatskim nefrotskim sindromom. Pojavnost ocenjujejo na 3 do 5% (57–59). Faktorji, ki so najverjetneje udeleženi pri povečanem obolevanju, so znižanje plazemskega IgG in izguba komponent komplemента, predvsem alternativne poti, ki je sicer zelo pomembna pri opsonizaciji bakterij s kapsulo (57, 60, 61). V Sloveniji imamo na voljo različna cepiva. Otroke lahko cepimo s 23-valentnim polisaharidnim pnevmokoknim cepivom (PPC), ki ga dobimo pod imenom Pneumo 23 (Sanofi Pasteur). Ker je to cepivo slabo imunogeno za otroke do dveh let, so z njim cepljeni le otroci, starejši od dveh let (62, 63). Od leta 2006 je v Sloveniji na voljo tudi 7-valentno konjugirano pnevmokokno cepivo (KPC) z imenom Prevenar (Wyeth Pharmaceuticals), s katerim pa lahko cepimo otroke že od starosti dveh mesecev dalje. Predpisano shemo cepljenja zdravih otrok glede na starost ob začetku cepljenja prikazuje tabela 3 in jo najdemo na spletni strani Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije (www.ivz.si). Priporočena je s strani proizvajalca cepiva.

Pri otrocih z obolenji ledvic je priporočeno cepljenje proti pnevmokoku po prilagojeni shemi. Tiste, ki so mlajši od 24 mesecev, se cepi s KPC in to z ustreznim številom odmerkov glede na starost otroka, po 2. letu starosti se doda še en odmerek PPC. Revakvacijo s PPC se opravi čez 3–5 let. Otroke med 2. in 5. letom starosti, ki predhodno niso bili cepljeni proti pnevmokoku, cepimo z dvema odmerkoma KPC v razmaku 8 tednov, nato

Tabela 3. Običajna shema cepljenja zdravih otrok proti pnevmokoku (KPC – konjugirano pnevmokokno cepivo ali pa PPC – 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo).

Starost otroka ob prvem odmerku	Vrsta cepiva	Priporočila
2–6 mesecev	KPC	3 odmerki (0,5 ml) z najmanj enomesečnimi razmaki, četrti požitveni odmerek v drugem letu življenja
7–11 mesecev	KPC	2 odmerka (0,5 ml), med katerima je vsaj enomesečni razmik, tretji odmerek v drugem letu življenja
12–23 mesecev	KPC, PPC	2 odmerka (0,5 ml), med njima mora biti vsaj dvomesečni interval, kot požitveni odmerek prejmejo 1 dozo PPV najmanj dva meseca po zadnjem odmerku konjugiranega cepiva
2 ali več let	PPC	Bazično cepljenje 1 odmerek, revakcinacija po 5 letih

pa 8 tednov po drugem odmerku dodamo še PPC. Otroci, stari od 5 do 9 let, lahko prejmejo samo 1 odmerek PPC ali pa pred tem prejmejo še 1 odmerek KPC (64). Izkušenj o uporabi KPC pri starejših od 5 let je zelo malo. Priporočeno je tudi, da se cepljenje proti pnevmokoknim okužbam izvede vsaj dva tedna pred predvideno presaditvijo ledvice oziroma pričetkom imunosupresivnega zdravljenja (63).

Čeprav je odgovor na cepljenje pri otrocih s KLB dober, pa različne raziskave dokazujejo, da nivo protiteles upada hitreje kot pri zdravih otrocih (29, 65–68). Omenjene raziskave so ocenjevale le imunski odziv na cepljenje s PPC, ne pa tudi na cepljenje s KPC ali pa kombinacijo cepljenja KPC in kasnejše cepljenje s PPC.

Pred kratkim objavljena raziskava je ugotovila dober imunski odziv na cepljenje s 23-valentnim polisaharidnim pnevmokoknim cepivom pri otrocih z aktivnim nefrotskim sindromom, ki so prejeli visoko dozo kortikosteroidov, in pri tistih, ki so bili v remisiji in so prejeli nizko dozo kortikosteroidov. Cepljenje se je pri teh bolnikih izkazalo za varno (69).

Hepatitis A

Cepljenje proti hepatitisu A v Sloveniji ne sodi v program obveznega cepljenja, priporoča pa se pri otrocih pred presaditvijo organov, kamor sodijo tudi otroci s KLB pred presaditvijo ledvic, če živijo na področjih, kjer je nevarnost za okužbo večja (15). Otroci so cepljeni z inaktiviranim cepivom, ki je registrirano v Sloveniji pod imenom Havrix (GlaxoSmithKline). Na voljo je v dveh oblikah (Havrix 720

za otroke in Havrix 1440 za odrasle). Glede na navodila proizvajalca se otroke od 1. do 15. leta cepi z enim odmerkom cepiva Havrix 720 (GlaxoSmithKline), požitveni odmerek pa prejmejo od 6 do 12 mesecev po prvem odmerku. Od 16. leta dalje prejmejo en odmerek cepiva Havrix 1440 (GlaxoSmithKline) in požitveni odmerek od 6 do 12 mesecev po prvem odmerku.

Podatki glede cepljenja s cepivom proti hepatitisu A so pri otrocih z obolenji ledvic zelo skopi. Ugotovili so, da je cepivo proti hepatitisu A pri odraslih bolnikih s končno ledvično odpovedjo primerno imunogeno, bolniki pa so ga tudi dobro prenašali (70, 71).

Kadar bolnik še ni bil cepljen proti hepatitisu B in obstajajo epidemiološke indikacije za cepljenje proti hepatitisu A, se uporabi kombinirano cepivo proti hepatitisu A in B Twinrix (GlaxoSmithKline).

Cepljenje proti gripi

Gripa, ki je običajno blaga bolezen, ima lahko življenjsko nevaren potek pri imunokompromitiranih bolnikih (72). Med bolj ogrožene tako sodijo bolniki s presajenim organom in tisti, ki potrebujejo dializno zdravljenje (73, 74). Pri omenjenih bolnikih je cepljenje proti gripi še posebej priporočljivo. Cepljenje se opravi z enim odmerkom cepiva vsako jesen (15). Otroke in odrasle v Sloveniji cepimo z inaktiviranim cepivom, katerega sestavo vsako leto posebej svetuje Svetovna zdravstvena organizacija. Za odrasle osebe zadostuje en odmerek (0,5 ml) cepiva proti gripi v mišico nadlahti vsako leto. Otroke od dopolnjenega 6. do 35. meseca cepimo s polovičnim odmer-

kom (0,25 ml). Otroke, starejše od 36 mesecev, cepimo z enakim odmerkom kot odrasle. Otroke, ki so cepljeni prvič v življenju in so mlajši od osem let, je potrebno cepiti dvakrat v razmaku štirih tednov (10, 75). Pri starejših dializnih bolnikih so različne raziskave ugotovljale, da je odziv na cepljenje proti gripi suboptimalen (76, 77), pa tudi dodatna doza cepiva ni pomembno izboljšala humoralnega odgovora. Kljub temu pa se je cepljenje proti gripi pri odraslih izkazalo za učinkovito, kar kaže pomembno znižana smrtnost in zmanjšano število hospitalizacij pri teh bolnikih (79, 80). Zaradi omenjenih izsledkov so proučevali, kakšna je serokonverzija pri otrocih s KLB, ki so imeli očistek kreatinina pod 75 ml/min/1,73 m², tistih, ki so potrebovali dializno zdravljenje in tistih s presajeno ledvico po cepljenju proti gripi. Ugotovili so, da je serokonverzija pri teh otrocih podobna kot v kontrolnih skupinah, kar kaže na primeren humoralni odgovor pri otrocih s KLB (81–83). Ustrezna je tudi tvorba protiteles po cepljenju proti influenci tipa A pri otrocih z nefrotskim sindromom (84). Priporočeno je tudi, da se cepi proti gripi ljudi, ki so v stalnem stiku s temi bolniki (83).

OSTALA CEPLJENJA

Cepljenje proti koku *Staphylococcus aureus* (SA)

Bolniki s končno ledvično odpovedjo, ki potrebujejo dializno zdravljenje, predstavljajo visoko rizično skupino za okužbo s SA zaradi okvarjene kožne prepreke. Omenjena okužba je pomemben vzrok zapletov in smrti pri teh bolnikih (85). V literaturi so opisi cepljenja proti koku *Staphylococcus aureus* odraslih bolnikov, zdravljenih s hemodializo (16, 86). Priporočil glede cepljenja proti SA za otroke, ki imajo KLB oz. so na dializi, zaenkrat še ni.

Cepivo proti citomegalovirusu (CMV)

Cepljenje proti CMV bi bilo zaželeno pri bolnikih z ledvično boleznijo, pri katerih je predvidena presaditev ledvice. Tako bi morda lahko dobili tudi ledvico CMV pozitivnega dajalca (25). Preizkus z živim cepivom proti CMV je bil narejen na odraslih prejemnikih presajenih ledvic, ki so bili serološko

negativni, presajen organ pa je bil CMV pozitiven. Pokazalo se je, da cepljenje proti CMV izzove le slaboten celično posredovan imunski odziv in pridelovanje protiteles, pred okužbo s CMV pa zavaruje le deloma (87). Priporočil glede cepljenja otrok proti CMV zaenkrat ni.

Cepljenje proti rotavirusu (RV)

Cepivo proti RV je živo oslabiljeno cepivo v oralni obliki. S cepljenjem se lahko prične po 6. tednu starosti, zaključilo pa naj bi se do 6. meseca starosti. Otroke naj bi se cepilo po navodilih proizvajalca hkrati s cepivom proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, otroški ohromelosti in okužbi z bacilom *Haemophilus influenzae* tipa b (15). V Sloveniji je na voljo cepivo Rotarix (GlaxoSmithKline). Cepljenje ni priporočljivo za otroke z oslabiljenim imunskim sistemom, ki je posledica same bolezni ali pa zdravil, ki jih prejemajo. Sem sodijo tudi otroci s presajeno ledvico (88).

Cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu (KME)

Cepljenje se opravi z mrtvim cepivom proti KME. V Sloveniji je cepljenje priporočeno za otroke, starejše od enega leta, ki prebivajo v endemskem področju. Bazično cepljenje se praviloma opravi s tremi odmerki cepiva po shemi 0, 1–3, 6–12. Prvo revakcinacijo se opravi z enim odmerkom cepiva po treh letih, naslednjo pa po petih letih (15). V Sloveniji imamo trenutno na razpolago cepivo FSME-Immun v otroški (0,25 ml) in odrasli (0,5 ml) obliki. Znano je, da je odgovor na cepivo slab pri bolnikih, ki so na trajnem proti zavrnitvenem zdravljenju. Protitelesa se razvijejo le pri 35 % cepljenih, zato to cepljenje ne more biti splošno priporočeno. Sicer pa je cepljenje pri teh bolnikih varno in ne poveča možnosti zavrnitvene reakcije. Priporočila se bolnikom, pri katerih je možnost okužbe zelo velika, je pa po cepljenju potrebno preverjanje protiteles, da se preveri učinkovitost cepljenja (89).

Cepljenje proti humanemu papilomavirusu (HPV)

V Sloveniji obstajata dve vrsti cepiva proti HPV. Prvo se imenuje Silgard (Merck) in je štirivalentno cepivo, ki je sestavljeno iz L1 proteinov HPV tipov 6, 11, 16 in 18. Drugo cepivo

je dvovalentno rekombinantno cepivo Cervarix (GlaxoSmithKline), ki je sestavljeno iz L1 proteinov HPV tipov 16 in 18. Ker cepiva ne povzročajo okužbe (gre za mrtva cepiva), ga lahko prejmejo tudi dekleta, katerih imunski sistem je oslavljen zaradi bolezni same ali zdravil, ki jih prejema. Možno pa je, da sta imunski odgovor na cepljenje in s tem učinkovitost cepljenja slabša kot pri ženskah, ki nimajo okrnjene imunskega odziva (90).

Cepljenje proti meningokoku

Cepljenje ne spada med obvezna cepljenja v Sloveniji. Priporočeno je le za določene skupine otrok, kot so tisti s pomanjkanjem kompleksa, in otroke z anatomsko in funkcionalno odsotnostjo vranice (15). V Sloveniji sta na voljo dve vrsti cepiva. Prvo je Mencevax ACWY (GlaxoSmithKline), ki je štirivalentno cepivo proti meningokokom s prečiščenimi polisaharidnimi antigeni, drugo pa je Menjugate (Novartis), ki je konjugirano cepivo proti meningokokom skupine C. Prvega lahko prejmejo otroci, starejši od dveh let, drugo cepivo pa lahko prejmejo po 6. tednu starosti po navodilih proizvajalcev.

Raziskava na otrocih z idiopatskim nefrotskim sindromom, ki so prejeli konjugirano cepivo proti meningokokom skupine C, ni ugotovila pomembno povečanega števila ponovitev bolezni. Za otroke z idiopatskim nefrotskim sindromom, ki bi omenjeno cepljenje morebiti potrebovali, cepljenje ni kontraindicirano (91). Podatkov glede odziva otrok s KLB na cepljenje proti meningokokom v literaturi ni na voljo, zato ob morebitnem cepljenju zanje veljajo enaka navodila za cepljenje kot za zdrave.

ZAKLJUČEK

Otroci s KLB, kamor sodijo tudi otroci, ki potrebujejo dializno zdravljenje in tisti po pre-

saditvi ledvice, so v določenih primerih dovzetnejši za resne virusne in bakterijske okužbe, zato je zelo pomembno, da te otroke pravočasno cepimo. Tudi otroci z idiopatskim sindromom so v času zdravljenja dovzetnejši za okužbe, zato je tudi pri njih potrebna previdnost pri cepljenju. Glede na dosedanja priporočila naj bi otroci s KLB in otroci z idiopatskim nefrotskim sindromom prejeli vsa predpisana obvezna cepljenja, kamor sodijo cepljenja proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, otroški ohromelosti in bacilu *Haemophilus influenzae* tipa b. Ker so bolniki s KLB še posebej dovzetni za okužbo s hepatitisom B, je zaželeno, da bi bili ti otroci čimprej cepljeni proti omenjenemu virusu. Cepljenje proti OMR, ki vsebuje živ oslavljen virus, je kontraindicirano pri otrocih s presajeno ledvico in otrocih z idiopatskim nefrotskim sindromom v času prejemanja imunosupresivnih zdravil ter še vsaj en mesec po končanem zdravljenju. Vsi ostali otroci s KLB pa naj bi cepivo proti OMR prejeli po predvidenem programu, ki velja tudi za zdrave otroke.

Za bolnike s KLB in tiste z idiopatskim nefrotskim sindromom so priporočena še cepljenja proti pnevmokoku, gripi in proti noricam. Slednje cepivo vsebuje živ oslavljen virus, zato je podobno kot cepljenje proti OMR kontraindicirano pri bolnikih s presajeno ledvico ter otrocih z idiopatskim nefrotskim sindromom, ki prejema imunosupresivna zdravila, vključno z visokimi dozami kortikosteroidov. Pri otrocih z obolenji ledvic se ponekod priporoča tudi cepljenje proti hepatitisu A.

Na voljo so še cepljenja proti RV, KME, HPV in meningokokom. Cepljenje proti RV, ki je živo oslABLJENO cepivo, ni priporočljivo za otroke z obolenji ledvic, ki imajo oslABLJEN imunski sistem. Za cepljenje z omenjenimi cepivi veljajo enake indikacije kot pri zdravih otrocih. Priporočil za cepljenje proti SA in CMV zaenkrat še ni.

LITERATURA

1. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Uremia and host defenses. *N Engl J Med* 1990; 322: 770–2.
2. Hisano S, Miyazaki C, Hatae K, et al. Immune status of children on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 179–81.
3. Haag-Weber M, Horl WH. Uremia and infection: mechanisms of impaired cellular host defense. *Nephron* 1993; 63: 125–31.

4. Fivush BA, Case B, May MW, et al. Hypogammaglobulinemia in children undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 186-8.
5. Bouts AH, Davin JC, Krediet RT, et al. Immunoglobulins in chronic renal failure of childhood: effects of dialysis modalities. *Kidney Int* 2000; 58: 629-37.
6. Ensari C, Ekim M, Ikinogullari A, et al. Are uraemic children immunologically compromised? *Nephron* 2001; 88: 379-81.
7. Kemper MJ, Meyer-Jark T, Muller-Wiefel DE. IgG2 deficiency in uremic children is not restricted to peritoneal dialysis treatment. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 684-6.
8. Ljungman P. Vaccination of transplant recipients. In: Bowden RA, Ljungman P, Paya CV, eds. *Transplant infections*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 611-24.
9. Broyer M, Tete MJ, Guest G, et al. Varicella zoster in children after kidney transplantation: long-term results of vaccination. *Pediatrics* 1997; 99: 35-9.
10. Neu AM, Fivush BA. Immunization of children with renal disease. In: Kaplan BS, Meyers KEC, eds. *Pediatric Nephrology and Urology*. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2004. p. 33-40.
11. Fivush BA, Furth SL, Neu AM. Immunisations in children on PD: current guidelines and recommendations. *Adv Perit Dial* 1995; 11: 270-3.
12. Fivush BA, Neu AM. Immunisation guidelines for pediatric renal diseases. *Semin Nephrol* 1998; 18: 256-63.
13. Neu AM, Fivush BA. Immunisations for pediatric dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther* 2000; 7: 239-46.
14. Neuhaus TJ. Immunization in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1334-9.
15. Ur. L. RS št. 22/2007 Dosegljivo na: <http://www.uradni-list.si>
16. Janus N, Vacher LV, Karie S, et al. Vaccination in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 800-7.
17. Furth SL, Neu AM, Sullivan EK, et al. Immunisation practices in children with renal disease: a report of the North American Pediatric Renal Transplant cooperative study. *Ped Nephrol* 1997; 11: 443-6.
18. Zakotnik B, Čizman M, Tomažič J. Cepljenje pri bolnikih s presajenimi čvrstimi organi in krvotvornimi matičnimi celicami. Infektološki simpozij, Sekcija za kemoterapijo SZD: Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center Ljubljana, Medicinska fakulteta, 2005: 231-41.
19. Enke BU, Blökenkamp A, Offner G, et al. Response to diphtheria and tetanus booster vaccination in pediatric renal transplant recipients. *Transplant* 1997; 64: 237-41.
20. Ghio L, Pedrazzi C, Assael BM, et al. Immunity to diphtheria and tetanus in a young population on dialysis regimen or with renal transplant. *J Pediatr* 1997; 130: 987-9.
21. Rangel MC, Coronado VG, Euler GL, et al. Vaccine recommendations for patients on chronic dialysis. *Semin Dial* 2000; 13: 101-7.
22. CDC. Recommended immunization schedules for persons aged 0-18 years - United States, 2008. *MMWR*. 2008; 57: Q1-4.
23. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, Advisory Committee on Immunization Practices of the Centers for Disease Control and Prevention, American Academy of Family Physicians. *Diseases. Recommended childhood immunisation schedule - United States, Pediatrics*. 2002; 109: 162.
24. Neu AM, Warady BA, Furth SL, et al. Antybody levels to diphtheria, tetanus, and rubella in infants, vaccinated while on PD: a Study of the Pediatric Peritoneal Dialysis Study Consortium. *Adv Perit Dial* 1997; 13: 297-9.
25. Likar M. Cepiva, vodnik za zdravnike. Ljubljana: Zdravniška zbornica Slovenije; 2007.
26. Sipilä R, Hortling L, Hovi T. Good seroresponse to enhanced-potency inactivated poliovirus vaccine in patients on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 352-5.
27. CDC. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence. *MMWR*. 1993; 42: 1-18.
28. Neu AM, Lederman HM, Warady BA, et al. Haemophilus influenzae type b immunisation in infants on peritoneal dialysis. *Pediatric Peritoneal Dialysis Study Consortium. Pediatr Nephrol* 1996; 10: 84-5.
29. Laube GF, Berger C, Goetschel P, et al. Immunisation in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 638-42.
30. Sever MS, Yildiz A, Eraksoy H, et al. Immune response to *Haemophilus influenzae* type b vaccination in renal transplant recipients with well-functioning allografts. *Nephron* 1999; 81: 55-9.
31. Schulman SL, Deforest A, Kaiser BA, et al. Response to measles-mumps-rubella vaccine in children on dialysis. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 187-9.
32. Flynn JT, Frisch K, Kershaw DB, et al. Response to early measles-mumps-rubella vaccination in infants with chronic renal failure and/or receiving peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 1999; 15: 269-72.
33. Prelog M, Pohl M, Ermisch B, et al. Demand for evaluation of vaccination antibody titers in children considered for renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2007; 11: 73-6.
34. CDC. Measles, mumps, and rubella vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella and congenital rubella syndrome and control of mumps. Recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices. *MMWR*. 1998; 47: 1-57.
35. Fabrizi F, Martin P. Hepatitis B vaccine and dialysis: current issues. *Int J Artif Organs* 2001; 24: 683-94.

36. Kara IH, Yilmaz ME, Suner A, et al. The evaluation of immune responses that occur after HBV infection and HBV vaccination in hemodialysis patients. *Vaccine* 2004; 22: 3963-7.
37. DaRoza G, Loewen A, Djurdjev O, et al. Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunisation: earlier is better. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1184-92.
38. Charest AF, McDougall J, Goldstein MB. A randomized comparison of intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B virus in incident chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 976-82.
39. Bel'eed K, Wright M, Eadington D, et al. Vaccination against hepatitis B infection in patients with end stage renal disease. *Postgrad Med J* 2002; 78: 538-40.
40. Liu YL, Kao MT, Huang CC. A comparison of responsiveness to hepatitis B vaccination in patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Vaccine* 2005; 23: 3957-60.
41. Rangel MC, Coronado VG, Euler GL, et al. Vaccine recommendations for patients on chronic dialysis. *Semin Dial* 2000; 13: 101-7.
42. Chow KM, Law MC, Leung CB, et al. Antibody response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease patients. *Nephron* 2006; 103: 89-93.
43. Watkins SL, Alexander SR, Brewer ED, et al. Response to recombinant hepatitis B vaccine in children and adolescents with chronic renal failure. *Am J Kid Disease* 2002; 40: 365-72.
44. Jadoul M, Goubau P. Is anti-hepatitis B virus (HBV) immunisation successful in elderly hemodialysis (HD) patients? *Clin Nephrol* 2002; 58: 301-4.
45. Furth SL, Hogg RJ, Tarver J, et al. Varicella vaccination in children with chronic renal failure. A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Paediatr Nephrol* 2003; 18: 33-8.
46. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV. 11 Paediatrics (specific problems). *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 Suppl 4: 55-8.
47. CDC. Prevention of varicella. Recommendations of the Advisory committee on immunization practises. *MMWR*. 2007; 56: 1-40.
48. Morales-Castillo ME, Alvarez-Munoz MT, Solorzano-Santos F, et al. Live varicella vaccine in both immunocompromised and healthy children. *Arch Med Res* 2000; 31: 85-7.
49. CDC. Prevention of varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP). *MMWR*. 1996; 45: 1-25.
50. Furth SL, Arbus GS, Hogg R, et al. Varicella vaccination in children with nephrotic syndrome: A report of the southwest pediatric nephrology study group. *J Pediatr* 2003; 142: 145-8.
51. Vesel T, Accetto M, Zakotnik B, et al. Cepljenje pri sistemskih imunskih boleznih in pri bolnikih na imunomodulacijskem zdravljenju. 20. Derčevi dnevi - Zbornik predavanj. Ljubljana: Pediatrična klinika. 2008: 41-49.
52. Webb NJ, Fitzpatrick MM, Hughes DA, et al. Immunisation against varicella in end stage and pre-end stage renal failure. *Trans-Peninne Paediatric Nephrology Study Group. Arch Dis Child* 2000; 82: 141-3.
53. Alpay H, Yildiz N, Onar A, et al. Varicella vaccination in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 181-3.
54. Quien RM, Kaiser BA, Deforest A, et al. Response to the varicella vaccine in children with nephrotic syndrome. *J Pediatric* 1997; 131: 688-90.
55. American Academy of Pediatrics. Immunocompromised children. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006. p. 71-85.
56. Chaves Tdo S, Lopes MH, de Souza VA, et al. Seroprevalence of antibodies against varicella - zoster virus and response to the varicella vaccine in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 192-6.
57. Krensky AM, Ingelfinger JR, Grupe WE. Peritonitis in childhood nephrotic syndrome: 1970-1980. *Am J Dis Child* 1982; 136: 732-6.
58. Liponski I, Cochat P, Gagnadoux MF, et al. Bacterial complication of nephrotic syndrome in children. *Presse Med* 1995; 24: 19-22.
59. Hsu K, Pelton S, Karumuri S, et al. Population-based surveillance for childhood invasive pneumococcal disease in era of conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 17-23.
60. Winkelstein JA. Complement and the host's defense against the pneumococcus. *Crit Rev Microbiol* 1984; 11: 187-208.
61. Matsell DG, Roy S 3rd, Bin JA, et al. Nephrosis, peritonitis and complement deficiency. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 575.
62. Douglas RM, Paton JC, Duncan SJ, et al. Antibody response to pneumococcal vaccination in children younger than five years of age. *J Infect Dis* 1983; 148: 131-7.
63. CDC. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP). *MMWR*. 1997; 46: 1-94.
64. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006. p. 525-37.

65. Fuchshuber A, Kühnemund O, Keuth B, et al. Pneumococcal vaccine in children and young adults with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 468-73.
66. Furth SL, Neu AM, Case B, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine in children with chronic renal disease: a prospective study of antibody response and duration. A prospective study of antibody response and duration. *J Pediatr* 1996; 128: 99-101.
67. Spika JS, Halsey NA, Le CT, et al. Decline of vaccine-induced antipneumococcal antibody in children with nephrotic syndrome. *Am J Kid Dis* 1986; 7: 466-70.
68. Güven AG, Akman S, Bahat E, et al. Rapid decline of anti-pneumococcal antibody levels in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 61-5.
69. Ulinski T, Leroy S, Dubrel M, et al. High serological response to pneumococcal vaccine in nephrotic children at disease onset on high-dose prednisone. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1107-13.
70. Fleischman EH, Kruppenbacher J, Bock H, et al. Active immunisation against hepatitis A in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1825-8.
71. Kuramoto I, Fujiyama F, Matsushita K, et al. Immune response after hepatitis A vaccination in hemodialysis patients: comparison with hepatitis B vaccination. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9: 228-31.
72. Kempe A, Hall CB, MacDonald NE, et al. Influenza in children with cancer. *J Pediatr* 1989; 115: 33-9.
73. Mauch TJ, Bratton S, Myers T, et al. Influenza B virus infection in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatrics* 1994; 94: 225-9.
74. Beyer WE, Noordzij TC, Kramer P, et al. Effect of immunomodulator thymopentin on impaired seroresponse to influenza vaccine in patients on hemodialysis. *Nephron* 1990; 54: 296-301.
75. CDC. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP). *MMWR*. 2002; 51: 1-31.
76. Cappel R, Van Beers D, Liesnard C, et al. Impaired humoral and cell-mediated immune responses in dialyzed patients after influenza vaccination. *Nephron* 1983; 33: 21-5.
77. Vogtländer NP, Brown A, Valentijn R, et al. Impaired response rates, but satisfying protection rates to influenza vaccination in dialysis patients. *Vaccine* 2004; 22: 2199-201.
78. Tanzi E, Amendola A, Pariani E, et al. Lack of Effect of a Booster dose of Influenza vaccine in hemodialysis patients. *J Med Virol* 2007; 79: 1176-9.
79. Ahmed AE, Nicholson KG, Nguyen-Van-Tam JS. Reduction in mortality associated with influenza vaccine during 1989-90 epidemic. *Lancet* 1995; 346: 591-5.
80. Gilbertson DT, Unruh M, McBean AM, et al. Influenza vaccine delivery and effectiveness in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63: 738-43.
81. Furth SL, Neu AM, McColley SA, et al. Immune response to influenza vaccination in children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 566-8.
82. Edvardsson VO, Flynn JT, Deforest A, et al. Effective immunization against influenza in pediatric renal transplant recipients. *Clin Transplantation* 1996; 10: 556-60.
83. Mauch TJ, Crouch NA, Freese DK, et al. Antibody response of pediatric solid organ transplant recipients to immunization against influenza virus. *J Pediatr* 1995; 127: 957-60.
84. Poyrazoglu HM, Düsünsel R, Gündüz Z, et al. Antibody response to influenza A vaccination in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 57-60.
85. Kessler M, Hoen B, Mayeux D, et al. Bacteriemia in patients on chronic hemodialysis. A multicenter prospective survey. *Nephron* 1993; 64: 95-100.
86. Shinefield H, Black S, Fattom A, et al. Use of a *Staphylococcus aureus* conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 346: 491-6.
87. Plotkin SA, Higgins R, Kurtz JB, et al. Multicenter trial of Towne strain attenuated virus vaccine in seronegative renal transplant recipients. *Transplantation* 1994; 58: 1176-8.
88. CDC. Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP). *MMWR*. 1999; 48: 1-23.
89. Dengler TJ, Zimmermann R, Meyer J, et al. Vaccination against tick-borne encephalitis under therapeutic immunosuppression. Reduced efficacy in heart transplant recipients. *Vaccine* 1999; 17: 867-74.
90. CDC. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP). *MMWR*. 2007; 55: 1-24.
91. Taylor B, Andrews N, Stowe J, et al. No increased risk of relapse after meningococcal C conjugate vaccine in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 2007; 92: 887-9.