

# Szczepienia ochronne u dzieci po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej na podstawie wytycznych 7<sup>th</sup> European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL7)

Vaccinations in children after hematopoietic stem cells transplantation – recommendations of the Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology according to guidelines of the 7<sup>th</sup> European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL7)

**Sylwia Kołtan<sup>1</sup>, Anna Urbańczyk<sup>1</sup>, Robert Dębski<sup>1</sup>, Elżbieta Grześk<sup>1</sup>, Piotr Książniakiewicz<sup>1</sup>, Krzysztof Czyżewski<sup>1</sup>, Anna Krenska<sup>1</sup>, Anna Dąbrowska<sup>1</sup>, Beata Wolska-Kuśnierz<sup>2</sup>, Anna Pieczonka<sup>3</sup>, Krzysztof Kałwak<sup>4</sup>, Katarzyna Drabko<sup>5</sup>, Jolanta Goździk<sup>6</sup>, Tomasz Szczepański<sup>7</sup>, Mariusz Wysocki<sup>1</sup>, Jan Styczyński<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum, Bydgoszcz

<sup>2</sup> Klinika Immunologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

<sup>3</sup> Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej, Uniwersytet Medyczny, Poznań

<sup>4</sup> Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

<sup>5</sup> Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Lublin

<sup>6</sup> Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantologii, Collegium Medicum – Uniwersytet Jagielloński, Ośrodek Transplantacji Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego, Kraków

<sup>7</sup> Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

## STRESZCZENIE

Opieka nad pacjentem po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) jest ważnym elementem, który determinuje powodzenie terapeutyczne procedury przeszczepienia. Zakażenia stanowią poważne zagrożenie dla pacjentów poddanych HSCT, zarówno w okresie wczesnym, jak i późnym po przeszczepieniu. Uznany sposobem zapobiegania im są szczepienia ochronne. Dotychczasowe standardy rewakcytacji wymagają ciągłej aktualizacji. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej dotyczące prowadzenia szczepień ochronnych u pacjentów po auto- i allo-HSCT zostały opracowane na podstawie europejskich wytycznych przedstawionych podczas 7<sup>th</sup> European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL7).

**Standardy Medyczne/Pediatria** ■ 2018 ■ T. 15 ■ 496-505

**SŁOWA KLUCZOWE:** ■ DZIECI ■ HSCT ■ SZCZEPIONIA OCHRONNE

## ABSTRACT

Management of post-hematopoietic stem cell transplant (HSCT) patient is very important and determines the success of the procedure. Infections represent a serious hazard for HSCT patients both during the early and late post-transplant period. Vaccinations are an important approach to prevent many infections. Guidelines on revaccination after HSCT require continuous updates. Recommendations of Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology for the vaccination after auto- and allo- HSCT based on the European Conference on Infections in Leukemia 2017 (ECIL7) are presented in this report.

**Standardy Medyczne/Pediatria** ■ 2018 ■ T. 15 ■ 496-505

**KEY WORDS:** ■ CHILDREN ■ HSCT ■ VACCINATIONS

## Wstęp

Pierwsze udane przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) miało miejsce w 1957 r.<sup>1</sup>. Od tego czasu dokonał się ogromny postęp w tej dziedzinie. Zdefiniowano wskazania, opracowano zasady kondycjonowania w zależności od rozpoznania, poprawiono skuteczność opieki poprzyszczepowej. Zaowocowało to istotną redukcją powikłań i zgonów, zarówno podczas pierwszych 100 dni po przeszczepieniu, jak i w okresie późniejszym<sup>2</sup>.

Jednym z najpoważniejszych zagrożeń dla osób poddanych HSCT są zakażenia<sup>3</sup>. Szczególnie wysokie ryzyko infekcji, z możliwością ciężkiego ich przebiegu, występuje do czasu rekonstrukcji immunologicznej, która trwa różnie długo. Zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia zakażenia stwierdza się nawet wiele lat po transplantacji<sup>4</sup>. Wszelkie działania profilaktyczne, zmierzające do redukcji ryzyka zakażeń, w tym infekcji niebezpiecznych dla zdrowia i życia, są niezwykle istotnym elementem opieki nad pacjentami po przeszczepieniach komórek krwiotwórczych, zarówno allogenicznych (allo-HSCT), jak i autologicznych (auto-HSCT).

Najskuteczniejszym sposobem prewencji chorób zakaźnych wywołanych przez drobnoustroje, przeciw-



## GLÓWNE TEZY

- Zakażenia są jednym z najpoważniejszych zagrożeń dla pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT).
- Szczepienia są najskuteczniejszym sposobem zapobiegania zakażeniom u dzieci poddanych HSCT.
- Rewakcynacja dzieci po HSCT powinna odbywać się według ogólnie akceptowanych wytycznych krajowych, zgodnych z zaleceniami międzynarodowymi.

ko którym opracowane zostały skuteczne szczepionki (ang. *vaccine-preventable disease*), są szczepienia ochronne. Jednak z ich realizacją wiąże się wiele wątpliwości. Obecnie nie ma jednego, akceptowanego przez wszystkich standardu. Nieco odmienne są zalecenia amerykańskie i europejskie, w wielu krajach szczepienia są realizowane według reguł wypracowanych przez poszczególne ośrodki<sup>5-8</sup>. Dodatkowym problemem są zasady finansowania szczepień, okresowy brak dostępu do rekomendowanych szczepionek, brak możliwości wykonania badań oceniających odpowiedź poszczepienną itp. Narastającym problemem są ruchy antyszczepionkowe oraz brak zgody pacjentów i/lub ich opiekunów prawnych na realizację szczepień ochronnych.

**Tabela 1. Siła rekomendacji według European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) z uwzględnieniem rekomendacji ECIL**

Siła rekomendacji	Definicja	
Stopień A	Silna rekomendacja wg ECIL	
Stopień B	Umiarkowana rekomendacja wg ECIL	
Stopień C	Słaba rekomendacja wg ECIL	
Stopień D	Rekomendacja ECIL przeciwko zastosowaniu	
Jakość danych	Definicja	
Poziom I	Dowody oparte na co najmniej 1 badaniu randomizowanym	
Poziom II	Dowody oparte na co najmniej 1 dobrze przeprowadzonym badaniu klinicznym bez randomizacji; z analizy kohortowej; z serii innych publikacji lub raportów Dodatkowe oznaczenia mogą określać źródło dowodów:	
	r	Metaanalizy czy systematyczne przeglądy badań randomizowanych
	t	Przeniesione dowody: dane z różnych grup pacjentów o porównywalnych cechach klinicznych i/lub funkcjach immunologicznych
	h	Grupa porównawcza: kontrola historyczna
	u	Badania bez grupy kontrolnej
a	Opublikowane streszczenie przedstawione na międzynarodowym sympozjum lub spotkaniu	
Poziom III	Dowody oparte na opiniach zespołów ekspertów	

W 2017 r. odbyła się 7<sup>th</sup> European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL7), podczas której opracowano europejskie rekomendacje dotyczące szczepień ochronnych u pacjentów po auto- i allo-HSCT. Siłę zaleceń dotyczących poszczególnych szczepień definiowano według zasad opracowanych przez European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), w modyfikacji przyjętej przez ECIL7 (**Tabela 1**)<sup>9</sup>.

Zalecenia te należy dostosować do zasad realizacji powszechnych szczepień ochronnych w poszczególnych krajach, a także realnych możliwości ich wdrożenia. Poniższa propozycja jest próbą stworzenia jednolitego programu rewakynacji pacjentów poddanych HSCT, akceptowanego we wszystkich polskich pediatrycznych ośrodkach transplantacji komórek krwiotwórczych, pod patronatem Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej.

### Czas wdrożenia szczepień

Z jednej strony wczesne rozpoczęcie rewakynacji może skutkować słabszą odpowiedzią immunologiczną, z drugiej zaś opóźnienie szczepień zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji, przeciwko którym szczepionki są skierowane.

Czas rozpoczęcia szczepień ochronnych po HSCT zależy od wielu czynników: choroby podstawowej kwalifikującej do transplantacji komórek krwiotwórczych, kondycjonowania, rodzaju przeszczepu, powikłań i sposobu ich leczenia, czasu wystąpienia rekonstrukcji immunologicznej, aktualnego stanu zdrowia biorcy, sytuacji epidemiologicznej, a także rodzaju szczepionki. Większość autorów jest zgodna, że powinno to mieć miejsce od 3 do 24 miesięcy po HSCT, po uwzględnieniu wszystkich powyższych parametrów<sup>5-8,10,11</sup>.

Skuteczność szczepień ochronnych zależy przede wszystkim od sprawności układu odporności. Rekonstrukcja immunologiczna po auto-HSCT jest szybsza w porównaniu z allo-HSCT<sup>12</sup>. Stąd wydaje się, że u chorych poddanych auto-HSCT program rewakynacji można rozpocząć wcześniej (po 3-6 miesiącach), pod warunkiem że autologiczne przeszczepienie kończy leczenie u dziecka. W przeciwnym razie immunizację czynną można rozpocząć na takich samych zasadach, ale po zakończeniu wszystkich etapów terapii onkologicznej.

U większości dzieci poddanych allo-HSCT, przy braku powikłań, w ciągu 6-12 miesięcy zwykle dochodzi do normalizacji podstawowych parametrów odporności humoralnej i komórkowej. Z tego powodu większość szczepień z wykorzystaniem szczepionek inaktywowanych rekomendowana jest do realizacji w tym przedziale czasowym. Pełna rekonstrukcja funkcji i dojrzewanie „nowego” układu immunologicznego wymagają co najmniej 2 lat. Po tym

czasie można realizować immunizację szczepionkami żywymi<sup>5,6,8</sup>.

Doświadczenie uczy, że założenia dotyczące czasu wdrożenia szczepień u poszczególnych pacjentów a termin ich realizacji różnią się bardzo istotnie. Pierwsze opóźnienie powstaje na etapie przygotowania indywidualnych kalendarzy szczepień dla biorców przeszczepu, a drugie – na etapie rzeczywistej realizacji uodparniania czynnego<sup>7,8,13</sup>.

Zalecenia ECIL7 różnicują czas wdrożenia szczepień ochronnych w zależności od zagrożenia epidemiologicznego, aktywności choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *Graft-versus-Host Disease*, GvHD), stosowania przeciwciał monoklonalnych anty-CD20 oraz rodzaju dostępnych szczepionek<sup>9</sup>.

### Stopień rekonstrukcji immunologicznej

Jest to najslabiej zdefiniowany element w kontekście podejmowania decyzji o wznowieniu szczepień ochronnych. W większości rekomendacji w ogóle nie ma wytycznych odnośnie do bezwzględnej liczby limfocytów (ang. *absolute lymphocyte count*, ALC), poszczególnych subpopulacji limfocytów krwi obwodowej czy stężenia immunoglobulin w surowicy, wymaganych do wznowienia szczepień ochronnych. Pośrednio jest to uwzględnione poprzez określenie czasu wznowienia immunizacji. Jednak może się zdarzyć, że po 6 miesiącach od allo-HSCT dziecko ma bezwzględną liczbę limfocytów < 750/μl lub obniżone w stosunku do normy wiekowej stężenie immunoglobuliny klasy G (IgG). W dostępnym piśmiennictwie są pojedyncze badania oceniające odpowiedź poszczepienną w zależności od ALC lub poszczególnych ich subpopulacji<sup>14,15</sup>. W najnowszych rekomendacjach włoskich<sup>6</sup> u dzieci w trakcie leczenia onkologicznego zaleca się odstąpienie od szczepień, jeśli ALC jest niższa niż 1000/μl, zaś u zakażonych wirusem HIV można rozważyć żywe szczepienie przeciwko odrze, śwince i różyczce (MMR) przy bezwzględnej liczbie komórek CD4+ > 200/μl. W odniesieniu do biorców przeszczepów komórek hematopoetycznych allogenicznych i autologicznych są podane jedynie kryteria czasowe. Carpentier i wsp.<sup>5</sup> biorą pod uwagę liczbę komórek CD4+ > 200/μl i CD19+ > 20/μl jedynie przy decyzji o wczesnym podaniu (6 miesięcy od przeszczepienia) skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom (PCV) oraz inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie (IIV) u chorych z łagodną postacią przewlekłej GvHD (cGvHD). Stanowią oni szczególną grupę pacjentów. Z jednej strony zarówno choroba, jak i stosowane leczenie mogą zmniejszać skuteczność szczepień, z drugiej zaś chorzy z cGvHD są bardziej narażeni na powikłania infekcyjne. Nie udokumentowano, aby szczepienia wpływały na pogorszenie przebiegu objawów cGvHD. Wykonanie szczepień

nie wiąże się też z większym ryzykiem odczynów poszczepiennych.

W zaleceniach ECIL7 nie ma wytycznych odnośnie do wymaganych parametrów immunologicznych. Jednak, mając na uwadze osiągnięcie największej skuteczności przy minimalizacji ryzyka, rekomendujemy, aby wznawiać szczepienia po HSCT, kierując się nie tylko czasem, jaki upłynął od przeszczepienia komórek macierzystych, lecz także poziomem rekonstrukcji immunologicznej. Jeśli dziecko ma głęboki defekt odporności humoralnej i jest zakwalifikowane do substytucji immunoglobulin, jedynym szczepieniem, które należy rozważyć, jest szczepienie przeciwko grypie szczepionką inaktywowaną. Wczesną rewakcyzację (3 miesiące od transplantacji) można realizować wyłącznie szczepionkami inaktywowanymi.

Należy odroczyć wszystkie szczepienia, jeśli ALC jest  $< 750/\mu\text{l}$ , a szczepionkami żywymi – gdy ALC  $< 1000/\mu\text{l}$ .

Rekomendujemy, aby wczesną rewakcyzację (3-6 miesięcy od przeszczepienia) przeciwko pneumokokom szczepionką PCV oraz inaktywowaną przeciwko grypie (IIV) u dzieci z łagodną postacią cGvHD (wymagającego wyłącznie leczenia miejscowego, jednolekowej immunosupresji, w tym sterydów systemowych w dawce  $< 0,5 \text{ g/kg m.c.}$ ) rozważyć przy bezwzględnej liczbie komórek  $\text{CD4}^+ > 200/\mu\text{l}$  i  $\text{CD19}^+ > 20/\mu\text{l}$ .

## Zakres szczepień

Procedury HSCT realizowane są w różnym wieku i z różnych wskazań. Mogą dotyczyć dzieci najmłodszych, które nie rozpoczęły szczepień ochronnych w ogóle, ale również takich, które przebyły pełen cykl szczepień podstawowych. Jednak większość badań wskazuje, że dzieci poddane HSCT, które były wcześniej szczepione, mają niskie poziomy lub brak przeciwciał poszczepiennych mierzonych po HSCT lub szybko je tracą, nawet jeśli pierwsze pomiary wskazywały na miano ochronne<sup>5</sup>. Z tego wynika duża zgodność w rekomendacjach: po auto- i allo-HSCT uodparnianie czynne powinno być prowadzone z uwzględnieniem dawek podstawowych szczepień, niezależnie od immunizacji czynnej zrealizowanej wcześniej<sup>5,6</sup>.

Zalecenia ECIL7, dotyczące konieczności realizacji szczepień podstawowych u każdego dziecka poddanego HSCT, są zgodne z innymi rekomendacjami, aczkolwiek szczepienie MMR jest uzależnione od stężenia przeciwciał ochronnych, zmierzonych bezpośrednio przed planowanym szczepieniem, i rekomendowane jedynie osobom seronegatywnym<sup>9</sup>.

W nielicznych opracowaniach polskich szczepienie MMR było rekomendowane wszystkim dzieciom poddanym HSCT, bez oceny stężenia prze-

ciwciał przeciwko odrze, śwince i różyczce<sup>8</sup>. Biorąc pod uwagę trudność z dostępem do badań w większości ośrodków, rekomendujemy, aby szczepienie realizować bez konieczności pomiaru stężenia przeciwciał poszczepiennych przeciwko odrze, śwince i różyczce.

Szczepienia przypominające, jeśli są wymagane, powinny być realizowane zgodnie z wytycznymi narodowych programów szczepień ochronnych (PSO)<sup>16</sup>.

## Rodzaj szczepionek, w tym użycie szczepionek poza wskazaniami rejestracyjnymi

Wybór szczepionek do realizacji szczepień ochronnych u dzieci poddanych HSCT budzi dużo kontrowersji. Zmusza lekarzy w niektórych sytuacjach do wyboru szczepionek niezgodnie z ich rejestracją (ang. *off label*).

We wszystkich dostępnych opracowaniach i rekomendacjach przeciwwskazane są szczepienia szczepionkami żywymi przeciwko: grypie, gruźlicy (BCG), polio (OPV), żółtej gorączce, durowi brzuszemu, ospie prawdziwej, rotawirusom i wirusowi *Herpes zoster*<sup>5,6,8-10</sup>.

Natomiast wszyscy są zgodni, że konieczne są szczepienia szczepionkami żywymi przeciwko odrze, śwince i różyczce oraz ospie wietrznej<sup>6,7,10,12</sup>. Muszą być jednak spełnione dodatkowe warunki: remisja choroby podstawowej, co najmniej 24 miesiące od procedury przeszczepowej, brak objawów cGvHD, co najmniej 8 miesięcy od ostatniego przetoczenia ludzkich immunoglobulin w dawce suplementacyjnej i co najmniej 11 miesięcy w dawce immunomodulacyjnej oraz co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki anty-CD20<sup>5,6,9,10,16</sup>.

Mając do wyboru szczepionki polisacharydowe i skoniugowane, zawsze należy stosować te drugie. Szczepionki polisacharydowe wywołują odpowiedź immunologiczną grasiczniezależną i są mniej immunogenne w porównaniu ze szczepionkami skoniugowanymi, grasiczozależnymi<sup>17</sup>. Jedynym wyjątkiem jest immunizacja przeciwko pneumokokom, gdzie rekomendowane są szczepienia dwoma rodzajami szczepionek: zawsze jako pierwszą należy podać szczepionkę skoniugowaną PCV13, a uzupełniające szczepienie zrealizować z wykorzystaniem szczepionki polisacharydowej PPV23<sup>5,6,8,9</sup>. Niestety, to zalecenie jest obecnie trudne do realizacji ze względu na brak dostępu w Polsce do szczepionki PPV23.

Najwięcej wątpliwości budzi użycie szczepionek z pełną zawartością antygeny błoniczego i krztuścowego (szczepionki D i aP) u dzieci  $> 7$ . roku życia (rejestracja w zależności od rodzaju szczepionki dla dzieci młodszych). Szczepionki z rejestracją dla dzieci starszych, ze zmniejszoną zawartością an-

**Tabela 2. Warunki realizacji i zakres szczepień ochronnych u dzieci po allo-HSCT**

Czas od allo-HSCT	Warunki	Szczepienia	
3-6 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALC &gt; 750/<math>\mu</math>l</li> <li>• CD4+ &gt; 200/<math>\mu</math>l</li> <li>• CD19+ &gt; 20/<math>\mu</math>l</li> <li>• Co najmniej 6 miesięcy od anti-CD20</li> <li>• Bez substytucji immunoglobulin (nie dotyczy szczepienia przeciwko grypie)</li> <li>• Co najwyżej jednolekowa immunosupresja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Pneumokoki (szczepionka skoniugowana PCV)</li> <li>◆ <i>Haemophilus</i> (szczepionka monowalentna)</li> </ul>	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duże zagrożenie epidemiologiczne grypą</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Grypa (wyłącznie szczepionka inaktywowana; IIV)</li> </ul>
6-12 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALC &gt; 750/<math>\mu</math>l</li> <li>• Co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki anti-CD20</li> <li>• Bez substytucji immunoglobulin (nie dotyczy szczepienia przeciwko grypie)</li> <li>• Bez cGVHD o większym nasileniu, z dwulekową terapią immunosupresyjną</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Grypa (jeśli nie szczepiono wcześniej, wyłącznie IIV)</li> <li>◆ <i>Haemophilus</i> (jeśli nie szczepiono wcześniej szczepionką monowalentną)</li> </ul>	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak objawów cGVHD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Błonica [ze zwiększoną zawartością antygenu błoniczego (D)]</li> <li>◆ Tężec</li> <li>◆ Krztusiec (szczepionka acelularna, aP)</li> <li>◆ Meningokoki</li> <li>◆ WZW B</li> <li>◆ Wirus brodawczaka ludzkiego (niezależnie od płci<sup>23</sup>)</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• cGVHD o małym nasileniu</li> <li>• Jednolekowa immunosupresja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Pneumokoki (4. dawka PCV)</li> </ul>
12-24 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALC &gt; 750/<math>\mu</math>l</li> <li>• Co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki anti-CD20</li> <li>• Bez substytucji immunoglobulin (nie dotyczy szczepienia przeciwko grypie)</li> <li>• Bez cGVHD o większym nasileniu, z dwulekową terapią immunosupresyjną</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak objawów cGVHD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Uzupełnienie immunizacji przeciwko pneumokokom szczepionką polisacharydową (PPV23)</li> <li>◆ Wirus brodawczaka ludzkiego (niezależnie od płci)</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• cGVHD o małym nasileniu</li> <li>• Jednolekowa immunosupresja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Meningokoki</li> <li>◆ Błonica [ze zwiększoną zawartością antygenu błoniczego (D)]</li> <li>◆ Tężec</li> <li>◆ Krztusiec (szczepionka acelularna, aP)</li> </ul>
> 24 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pełna rekonstrukcja immunologiczna</li> <li>• Brak objawów cGVHD</li> <li>• Brak immunosupresji</li> <li>• Remisja choroby podstawowej</li> <li>• Co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki anti-CD20</li> <li>• Co najmniej 8 miesięcy od przetoczenia immunoglobulin w dawce suplementacyjnej (&lt; 0,8 g/kg) lub 11 miesięcy od dawki immunomodulacyjnej (<math>\geq</math> 0,8 g/kg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Odra, świnka, różyczka (MMR)</li> <li>◆ Ospa wietrzna (LAVV)</li> </ul>	

allo-HSCT – przeszczepienie allogenicznych komórek macierzystych; cGVHD – przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; ALC – bezwzględna liczba limfocytów

tygenu błoniczego i krztuścowego (d i ap), nie mają rejestracji do prowadzenia szczepień podstawowych. Zatem niezależnie od wyboru zawsze będziemy zalecać szczepienia niezgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi.

Inaba i wsp.<sup>18</sup> wykazali większą skuteczność szczepień i dłuższe utrzymywanie się przeciwciał poszczepiennych przeciwbłoniczych po szczepieniu DTaP w porównaniu z dT u dzieci > 7. r.ż. Keitel i wsp.<sup>19</sup> udowodnili większą skuteczność szczepionki z wyż-



Tabela 3. Warunki realizacji i zakres szczepień ochronnych u dzieci po auto-HSCT

Czas od auto-HSCT	Warunki	Szczepienia
3-6 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALC &gt; 750/<math>\mu</math>l</li> <li>• Co najmniej 6 miesięcy od zastosowania anti-CD20</li> <li>• Bez substytucji immunoglobulin (nie dotyczy szczepienia przeciwko grypie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Pneumokoki (szczepionka skoniugowana PCV)</li> <li>♦ <i>Haemophilus</i> (jeśli szczepionka monowalentna)</li> </ul>
6-12 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALC &gt; 750/<math>\mu</math>l</li> <li>• Co najmniej 6 miesięcy od zastosowania anti-CD20</li> <li>• Bez substytucji immunoglobulin (nie dotyczy szczepienia przeciwko grypie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Duże zagrożenie epidemiologiczne grypą</li> <li>♦ Grypa (wyłącznie IIV)</li> </ul>
12-24 miesiące	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALC &gt; 750/<math>\mu</math>l</li> <li>• Co najmniej 6 miesięcy od zastosowania anti-CD20</li> <li>• Bez substytucji immunoglobulin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Grypa (jeśli nie szczepiono wcześniej; wyłącznie IIV)</li> <li>♦ Błonica [ze zwiększoną zawartością antygenu błoniczego (D)]</li> <li>♦ Tężec</li> <li>♦ Krztusiec (szczepionka acelularna aP)</li> <li>♦ Polio (wyłącznie IPV)</li> <li>♦ <i>Haemophilus</i> (jeśli nie szczepiono wcześniej szczepionką monowalentną)</li> <li>♦ Meningokoki</li> <li>♦ WZW B</li> <li>♦ Wirus brodawczaka ludzkiego (niezależnie od płci<sup>23</sup>)</li> </ul>
> 24 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pełna rekonstrukcja immunologiczna</li> <li>• Brak immunosupresji</li> <li>• Remisja choroby podstawowej</li> <li>• Co najmniej 6 miesięcy od zastosowania anti-CD20</li> <li>• Co najmniej 8 miesięcy od ostatniego przetoczenia immunoglobulin w dawce suplementacyjnej (&lt; 0,8 g/kg) lub 11 miesięcy od dawki immunomodulacyjnej (<math>\geq</math> 0,8 g/kg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Uzupełnienie immunizacji przeciwko pneumokokom o szczepienie szczepionką polisacharydową (PPV23)</li> <li>♦ Wirus brodawczaka ludzkiego (niezależnie od płci)</li> <li>♦ Odra, świnka, różyczka (MMR)</li> <li>♦ Ospa wietrzna (LAVV)</li> </ul>

auto-HSCT – przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych; ALC – bezwzględna liczba limfocytów

szą zawartością antygenu krztuśca (aP), przy zachowanym profilu bezpieczeństwa u dorosłych. Również doświadczenia ośrodka bydgoskiego wskazują, że zastosowanie szczepionki DTaP u dzieci > 7. r.ż. nie jest związane z większym ryzykiem wystąpienia działań ubocznych. ECIL7 także rekomenduje użycie szczepionki DTaP niezależnie od wieku, jednak siła zaleceń jest dość słaba (C III)<sup>9</sup>.

W ośrodkach polskich rekomendujemy użycie do szczepień podstawowych szczepionki DTaP niezależnie od wieku. Do szczepień podstawowych można używać szczepionek wysokoskojarzonych (DTaP-IPV, DTaP-IPV+Hib, DTaP-IPV+Hib+HBV). Jednak w przypadku dzieci, u których takie szczepienie jest niezgodne z rejestracją szczepionki, rodzice muszą zostać poinformowani o tym fakcie i konieczne jest uzyskanie ich pisemnej zgody na zastosowanie preparatu *off label*.

Szczepienia przypominające, jeśli są wymagane w PSO, powinny być realizowane z użyciem szczepionek zgodnie z ich rejestracją<sup>16</sup>. Dla przykładu, szczepienie przypominające przeciwko błonicy, tęż-

cowi i krztuścowi u dziecka > 7. r.ż. powinno być zrealizowane za pomocą szczepionki dTap.

### Opracowanie indywidualnego kalendarza szczepień

Indywidualny kalendarz szczepień powinien być opracowany przez specjalistów transplantologów, immunologów lub wakcynologów mających doświadczenie w prowadzeniu immunizacji u dzieci poddanych allo- lub auto-HSCT, powinien również uwzględnić wszystkie te elementy, o których wspomniano wcześniej. Opracowane i przedstawione w tabelach rekomendacje są jedynie wskazówkami, które mogą pomóc przy opracowywaniu indywidualnych kalendarzy szczepień (**Tabele 2-5**). Jednak zawsze należy rozważyć immunizację czynną każdego pacjenta indywidualnie, z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i oczekiwanych korzyści. Dla przykładu, przy dużym ryzyku zachorowania na grypę można rekomendować dziecku po HSCT szczepienie inaktywowaną szczepionką (IIV) wcześniej niż po 6 miesiącach od zakończenia procedury, pod wa-

**Tabela 4. Propozycja realizacji szczepień ochronnych u dzieci poddanych allo-HSCT z uwzględnieniem czasu od przeszczepienia, rodzaju szczepionki, liczby zalecanych dawek oraz szczególnych warunków realizacji**

Drobnoustrój/ choroba	Szczepionka	Dodatkowe warunki (poza podanymi w Tabeli 2)	Czas od allo-HSCT (miesiące)				Rekomendacja ECIL7	Uwagi
			3-6	6-12	12-24	> 24		
Pneumokoki	PCV (skoniugowana)	Wszyscy pacjenci	3 dawki				AI	Intensyfikacja szczepień w przypadku cGVHD
		Dodatkowo w przypadku cGVHD		+ 1 dawka			BIlr	
	PP23 (polisacharydowa)				1 dawka		BI	Obecnie szczepionka niedostępna
Haemophilus B	HIB	Szczepionka skojarzona (np. DTaP-HIB)		3 dawki			BIlr	
		Jeśli szczepionka monowalentna	3 dawki					
Błonica, tężec, polio	DT+IPV	Brak objawów cGVHD		3 dawki			BIlu	
		Jeśli cGVHD o małym nasileniu			3 dawki			
Krzusiec	aP (bezkomórkowa)	Brak objawów cGVHD		3 dawki			CIII	
		Jeśli cGVHD o małym nasileniu			3 dawki			
Meningokoki B	MENB	Brak objawów cGVHD		2 dawki			BIII	
		Jeśli cGVHD o małym nasileniu			2 dawki			
Meningokoki C (lub A, C, Y, W)	MENC MCV4	Brak objawów cGVHD		2 dawki			BIlu	
		Jeśli cGVHD o małym nasileniu			2 dawki			
Grypa	IIV (inaktywowana)	Od 6. miesiąca życia do 9. roku życia		2 dawki			BIII	Rozpoczęcie szczepienia na początku sezonu infekcyjnego
		> 9. r.ż.		1-2 dawki			Allr/BIlr	
		Przy dużym zagrożeniu (sezon epidemii)	2 dawki				—	
Wirus brodawczaka	HPV			Wg rekomendacji krajowych			BIlu	Niezależnie od płci <sup>23</sup>
Hepatitis B	HBV	Wszyscy nieszczepieni oraz zakażeni przed HSCT z anty-HBs < 10 IU/l		3 dawki			BIII	
		Anty-HBs > 10 IU/l		1 dawka			— *	
Ospa wietrzna	LAVV (żywa atenuowana)	ALC > 1200/μl				2 dawki < 13. r.ż. 1 dawka ≥ 13. r.ż.	— **	
Odra, świnka, różyczka	MMR (żywa atenuowana)	ALC > 1000/μl				1 dawka	— **	

**allo-HSCT** – przeszczepienie allogenicznych komórek macierzystych; **cGVHD** – przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; **ALC** – bezwzględna liczba limfocytów; \* – ECIL 7 nie rekomenduje szczepienia w tej grupie pacjentów; \*\* – ECIL 7 rekomenduje szczepienia tylko u osób seronegatywnych w stosunku do poszczególnych wirusów

Tabela 5. Propozycja szczepień ochronnych u dzieci poddanych auto-HSCT z uwzględnieniem czasu od przeszczepienia, rodzaju szczepionki, liczby zalecanych dawek oraz szczególnych warunków realizacji

Drobnoustrój/ choroba	Szczepionka	Dodatkowe warunki (poza podanymi w Tabeli 3)	Czas od auto-HSCT (miesiące)				Rekomendacja ECIL7	Uwagi
			3-6	6-12	12-24	> 24		
Pneumokoki	PCV (skoniugowana)		3 dawki				BIII	
	PP23 (polisacharydowa)				1 dawka		BIII	Obecnie szczepionka niedostępna
Haemophilus B	HIB	Szczepionka skojarzona (np. DTaP-HIB)		3 dawki			BIIr	Czas szczepienia zależny od wybranej szczepionki
		Jeśli szczepionka monowalentna	3 dawki					
Błonica, tężec, polio	DT+IPV			3 dawki			BIIu	
Krztusiec	aP (bezkomórkowa)			3 dawki			CIII	
Meningokoki B	MENB			2 dawki			BIII	
Meningokoki C (lub A, C, Y, W)	MENC MCV4			2 dawki			BIIu	
Grypa	IIV (inaktywowana)	Od 6. miesiąca życia do 9. roku życia		2 dawki			BIII	Rozpoczęcie szczepienia na początku sezonu infekcyjnego
		> 9. r.ż.		1-2 dawki			Allr/BIIr	
		Przy dużym zagrożeniu (sezon epidemii)	2 dawki				—	
Wirus brodawczaka	HPV			Wg rekomendacji krajowych			BIIu	Niezależnie od płci <sup>23</sup>
Hepatitis B	HBV	Wszyscy nieszczepieni oraz zakażeni przed HSCT z anty-HBs < 10 IU/l		3 dawki			BIII	
		Anty-HBs > 10 IU/l		1 dawka			— *	
Ospa wietrzna	LAVV (żywa atenuowana)	ALC > 1200/μl				2 dawki < 13. r.ż. 1 dawka ≥ 13. r.ż.	— **	
Odra, świnka, różyczka	MMR (żywa atenuowana)	ALC > 1000/μl				1 dawka	— **	

**auto-HSCT** – przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych; **ALC** – bezwzględna liczba limfocytów; \* – ECIL 7 nie rekomenduje szczepienia w tej grupie pacjentów; \*\* – ECIL 7 rekomenduje szczepienia tylko u osób seronegatywnych w stosunku do poszczególnych wirusów





runkiem jednak, że ALC jest wyższa niż 750/ $\mu$ l i nie ma innych przeciwwskazań do szczepień.

Pierwszą rozmowę na temat szczepień z chorymi i ich opiekunami prawnymi powinni przeprowadzić lekarze transplantolodzy, do nich bowiem pacjenci i rodzice będą mieli największe zaufanie. Kolejną rozmowę należy odbyć w chwili wręczenia indywidualnego kalendarza szczepień. Opiekun i pacjent muszą mieć możliwość zadania pytań, rozwiania wątpliwości, powstałych nierzadko wskutek rozpowszechniania w mediach nieprawdziwych informacji na temat szczepień. W warunkach polskich realizacja szczepień opracowanych w ośrodkach specjalistycznych ma najczęściej miejsce w podstawowej opiece zdrowotnej (POZ). Istotne jest, aby lekarz POZ mógł skonsultować się z autorem indywidualnego kalendarza szczepień, jeśli będzie miał jakiegokolwiek wątpliwości.

Ważnym elementem rozmowy jest ustalenie, czy pacjenta i jego rodzinę będzie stać na opłacenie szczepień, które nie podlegają refundacji przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). W sytuacji gdy koszty szczepień przekraczają możliwości finansowe rodziny, można szukać wsparcia w instytucjach pozarządowych.

### Monitorowanie skuteczności szczepień

Ważnym elementem budowania zaufania pomiędzy lekarzem opracowującym indywidualny kalendarz szczepień a pacjentem i jego opiekunami jest przekonanie o skuteczności podjętych działań oraz monitorowanie działań ubocznych. Dlatego w czasie wizyt kontrolnych u lekarza, który opracował zalecenia odnośnie do szczepień, trzeba przeprowadzić rozmowę na temat występowania powikłań infekcyjnych, ewentualnych niepożądanych odczynów poszczepiennych, a także trudności w realizacji szczepień.

Z medycznego punktu widzenia użyteczne byłoby oznaczanie miana przeciwciał poszczepiennych u wszystkich dzieci. Jednak praktycznie wydaje się, że w większości ośrodków byłoby to trudne czy wręcz niemożliwe do realizacji. Dlatego monitorowanie miana przeciwciał poszczepiennych rekomendujemy tylko w przypadku szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (WZW B) oraz u dzieci, które często zapadają na infekcje, mimo realizacji zaleconego cyklu szczepień ochronnych. Ma to szczególne znaczenie w przypadku wystąpienia zakażeń wywołanych przez drobnoustroje, przeciwko którym stosowano immunizację czynną. Brak zdolności wytwarzania swoistych przeciwciał może być przesłanką do wdrożenia substytucji ludzkich immunoglobulin, nawet jeśli całkowite stężenie IgG jest prawidłowe lub nieznacznie obniżone w stosunku do normy wiekowej.

### Rekomendacje dotyczące poszczególnych szczepień ochronnych

Rekomendacje polskie dotyczące warunków realizacji i zakresu szczepień podano w **Tabelach 2 i 3**, natomiast zasady ich realizacji – w **Tabelach 4 i 5**. Należy zaznaczyć, że rekomendacje polskie są w dużej mierze zbieżne z zaleceniami ECIL7<sup>9</sup>. Jedyne różnice wynikają z wieloletnich doświadczeń dotyczących szczepień przeciwko WZW B dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej<sup>20,21</sup>. Według ECIL7 nie ma potrzeby szczepienia dzieci, jeśli po HSCT miano przeciwciał przekracza 10 IU/ml. W naszej opinii należy tym dzieciom podać 1 dodatkową dawkę, jako „boost”, ze względu na prawdopodobne szybkie obniżanie się stężenia przeciwciał anti-HBS w miarę upływu czasu po przeszczepieniu<sup>5</sup>.

Druga różnica wynika z przesłanek praktycznych: doświadczenie uczy, że możliwość oznaczenia miana przeciwciał poszczepiennych przeciwko odrze, śwince i różyczce jest w wielu ośrodkach ograniczona. Stąd rekomendujemy podanie jednej dodatkowej dawki szczepionki MMR wszystkim dzieciom, przy zachowaniu pozostałych warunków.

### Szczepienia otoczenia dziecka („kokonowe”)

Szczepienia najbliższego otoczenia chorego dziecka, tzw. kokonowe, powinny być rekomendowane natychmiast po postawieniu diagnozy. Dzieci > 6. miesiąca życia i dorośli niemający przeciwwskazań zdrowotnych powinni każdego roku na początku sezonu epidemicznego szczepić się przeciwko grypie szczepionką inaktywowaną. Dotyczy to również personelu medycznego! Dzieci > 9. m.ż., które nie chorowały i nie mają przeciwwskazań medycznych, powinny zostać zaszczepione przeciwko ospie wietrznej. Jeśli u zaszczepionych zdrowych osób wystąpi wysypka, chore dziecko powinno unikać z nią kontaktu do czasu całkowitego zaszczepienia wykwitów.

Dorośle osoby z otoczenia dziecka powinny być zaszczepione przypominającą dawką szczepionki dTap, przede wszystkim jako profilaktyka zakażenia krztuścem.

Przeciwwskazanym szczepieniem osób z otoczenia chorego dziecka jest szczepienie żywą szczepionką przeciwko polio (OPV). Ryzyko omyłkowego jej użycia jest praktycznie niemożliwe, ponieważ w aktualnym PSO w Polsce wszystkie szczepienia są realizowane za pomocą szczepionki IPV<sup>22</sup>.

Użycie u zdrowych osób z otoczenia chorego dziecka innych szczepionek obowiązkowych i zalecanych, zarówno żywych, jak i inaktywowanych, powinno być realizowane zgodnie z wytycznymi zawartymi w PSO<sup>22</sup>. Bezpiecznie można szczepić rodzeństwo i inne dzieci przeciwko gruźlicy, odrze, śwince,

różyczce, a także rotawirusom. W tym ostatnim przypadku należy zalecić choremu, aby przez 4 tygodnie unikał kontaktu ze stolcem zaszczepionego niemowlęcia (np. nie uczestniczył przy zmianie pieluszek młodszego rodzeństwa).

**dr hab. n. med. Sylwia Kołtan**

✉ *Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii  
Collegium Medicum  
85-094 Bydgoszcz, ul. Marii Curie-Skłodowskiej 9*

s.koltan@cm.umk.pl

#### Autorstwo manuskryptu:

**Sylwia Kołtan** – opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, zestawienie danych, analiza i interpretacja danych, napisanie artykułu,

**Anna Urbańczyk** – opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, zestawienie danych, analiza i interpretacja danych, napisanie artykułu,

**Robert Dębski** – zestawienie danych, analiza i interpretacja danych,

**Elżbieta Grzešek** – zestawienie danych, analiza i interpretacja danych,

**Piotr Książniakiewicz** – zestawienie danych, analiza i interpretacja danych,

**Krzysztof Czyżewski** – zestawienie danych, analiza i interpretacja danych,

**Anna Krenska** – zestawienie danych, analiza i interpretacja danych,

**Anna Dąbrowska** – zestawienie danych, analiza i interpretacja danych,

**Beata Wolska-Kuśnierz** – merytoryczna recenzja artykułu,

**Anna Pieczonka** – merytoryczna recenzja artykułu,

**Krzysztof Kałwak** – merytoryczna recenzja artykułu,

**Katarzyna Drabko** – merytoryczna recenzja artykułu,

**Jolanta Goździk** – merytoryczna recenzja artykułu,

**Tomasz Szczepański** – merytoryczna recenzja artykułu,

**Mariusz Wysocki** – merytoryczna recenzja artykułu,

**Jan Styczyński** – merytoryczna recenzja artykułu, nadzór nad ostateczną wersją artykułu.

#### PIŚMIENNICTWO

- 1 Thomas ED, Lochte HL, Lu WC i wsp. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957;257:491-496.
- 2 Styczyński J, Dębski R, Krenska A i wsp. Improvement of cure after hematopoietic stem cell transplantations in children. *Med Biol Sci* 2016;30:51-56.
- 3 Styczyński J. Postępowanie diagnostyczne, profilaktyczne i terapeutyczne w powikłaniach infekcyjnych u dzieci z chorobami nowotworowymi. *Stand Med Pediatr* 2017;14:309-320.
- 4 Zaucha-Prażmo A, Kowalczyk JR, Drabko K i wsp. Incidence of infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated with hematopoietic stem cell transplantation. *J Transplant Proc* 2017;49:2183-2187.

- 5 Carpenter PA, Englund JA. How I vaccinate blood and marrow transplant recipients. *Blood* 2016;127:2824-2832.
- 6 Martire B, Azzari C, Badolato R i wsp. Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). *Vaccine* 2018;36:3541-3554.
- 7 Miller PDE, de Silva TI, Skinner R i wsp. Routine vaccination practice after adult and paediatric allogeneic haematopoietic stem cell transplant: a survey of UK NHS programmes. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:1082.
- 8 Urbańczyk A, Pukownik E, Grzešek E i wsp. Ocena rekonstrukcji immunologicznej w kontekście podejmowania decyzji o wznowieniu szczepień ochronnych u dzieci i młodych dorosłych po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych: analiza codziennej praktyki klinicznej. *Ped Pol* 2017;92:494-501.
- 9 www.ecil-leukaemia.com
- 10 Croce E, Hatz C, Jonker EF i wsp. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation – a systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. *Vaccine* 2017;35:1216-1226.
- 11 Piekarska A, Giebel S, Basak GW i wsp. Szczepienia ochronne u chorych dorosłych po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych – zalecenia sekcji do spraw zakażeń PALG. *Acta Haematol Pol* 2017;48:1-9.
- 12 Wiegering V, Eyrich M, Winkler B i wsp. Comparison of immune reconstitution after allogeneic vs. autologous stem cell transplantation in 182 pediatric recipients. *Pediatric Hematology Oncology Journal* 2017;2:2-6.
- 13 Goździk J, Czajka H, Paradowska-Stankiewicz I i wsp. Status of immunity for vaccine-preventable diseases in children after hematopoietic stem cells transplantation. *Przegl Epidemiol* 2012;66:93-98.
- 14 Choi DK, Fuleihan RL, Walterhouse DO. Serologic response and clinical efficacy of influenza vaccination in children and young adults on chemotherapy for cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:2011-2018.
- 15 Mavinkurve-Groothuis AM, van der Flier M, Stelma F i wsp. Absolute lymphocyte count predicts the response to new influenza virus H1N1 vaccination in pediatric cancer patients. *Clin Vaccine Immunol* 2013;20:118-121.
- 16 Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol* 2016;95:1435-1455.
- 17 Daniels CC, Rogers PD, Shelton ChM. A review of pneumococcal vaccines: current polysaccharide vaccine recommendations and future protein antigens. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2016;21:27-35.
- 18 Inaba H, Hartford CM, Pei D i wsp. Longitudinal analysis of antibody response to immunization in paediatric survivors after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2012;156:109-117.
- 19 Keitel WA, Muenz LR, Decker MD i wsp. A randomized clinical trial of acellular pertussis vaccines in healthy adults: dose-response comparisons of 5 vaccines and implications for booster immunization. *J Infect Dis* 1999;180:397-403.
- 20 Styczyński J, Wysocki M, Kołtan S i wsp. Epidemiologic aspects and preventive strategy of hepatitis B and C viral infections in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1042-1049.
- 21 Kołtan S, Kołtan A, Wysocki M i wsp. Anti-HBs profiles in children treated for neoplastic disease who had been vaccinated against hepatitis B postnatally or as infants. *J Hosp Infect* 2005;60:73-77.
- 22 <http://www.mz.gov.pl/zdrowie-i-profilaktyka/zdrowie-matki-i-dziecka/szczepienia/program-szczepien-ochronnych-psy/>
- 23 Hansen BT, Campbell S, Nygård M. Long-term incidence trends of HPV-related cancers, and cases preventable by HPV vaccination: a registry-based study in Norway. *BMJ Open* 2018;23:e019005.