Cepljenje otrok z ledvično boleznijo

Vaccination in children with kidney disease

Pregledni znanstveni članek /
Review article

Denis Baš, Anja Blejc Novak, Rina Rus

Izvleček

Otroci s kronično ledvično boleznijo, končno ledvično odpovedjo in tisti, ki potrebujejo imunosupresivno zdravljenje, imajo zaradi motenj imunosti povečano tveganje za okužbe ter zmanjšan imunski odziv na cepljenje. Zato sta zgodnje preverjanje cepilnega statusa in pravočasno načrtovanje cepljenja, po možnosti pred uvedbo intenzivnejše imunosupresije ali pred presaditvijo ledvice, ključnega pomena za učinkovito preprečevanje okužb. Cepilne strategije je treba prilagoditi stopnji ledvične in imunske prizadetosti, vrsti zdravljenja ter pričakovanemu imunskemu odzivu.

V članku obravnavamo posebnosti cepljenja pri otrocih z napredovalo kronično ledvično boleznijo, končno ledvično odpovedjo ter pri otrocih z imunsko posredovanimi okvarami ledvic, ki imajo prirojene in pridobljene motnje imunskega sistema. Predstavljamo sodobna priporočila in praktični pristop k načrtovanju cepljenja v teh raznovrstnih kliničnih okoliščinah.

Ključne besede: kronična ledvična bolezen, imunosupresija, nefrotski sindrom, presaditev ledvice, cepljenje, imunost.

Abstract

Children with chronic kidney disease, kidney failure, and those requiring immunosuppressive treatment are at increased risk of infections due to impaired immune function and may have a reduced immune response to vaccination. Therefore, early assessment of vaccination status and timely planning of immunisation, preferably before the initiation of more intensive immunosuppression or kidney transplantation, are essential for effective prevention of infections. Vaccination strategies should be tailored to the degree of kidney and immune impairment, the type of treatment, and the expected immune response.

In this article, we discuss the specific considerations for vaccination in children with advanced chronic kidney disease, kidney failure, and immune-mediated kidney disease, including those with congenital and acquired immune system disorders. We present current recommendations and a practical approach to vaccination planning in these different clinical settings.

Keywords: chronic kidney disease; immunosuppression; nephrotic syndrome; kidney transplantation; vaccination; immunity.

Uvod

Otroci z napredovalo kronično ledvično boleznijo (KLB) in končno ledvično odpovedjo (KLO) ter otroci z imunsko posredovanimi okvarami ledvic imajo zaradi prirojenih in pridobljenih motenj imunskega sistema večje tveganje za okužbe ter slabši ali kratkotrajnejši imunski odziv na cepljenje (1, 2). Učinkovitost in varnost cepljenja sta pri tem odvisni od stopnje imunske okvare, vrste zdravljenja ter časovne uskladitve cepljenja z uvedbo imunosupresivne terapije ali s presaditvijo ledvice (1, 3).

Namen prispevka je predstaviti sodobna priporočila in praktični pristop k cepljenju otrok v pediatrični nefrologiji ter posebej poudariti tiste klinične okoliščine, pri katerih je treba cepljenje prilagoditi posameznemu bolniku.

Vpliv ledvične bolezni in zdravljenja na imunski odziv

Spremenjeno delovanje imunskega sistema je lahko posledica osnovne ledvične bolezni, njenega zdravljenja z imunosupresivnimi zdravili, ali napredovale kronične ledvične bolezni same po sebi.

Pri nekaterih boleznih je ledvična prizadetost del klinične slike prirojene okvare imunosti (angl. *inborn error of immunity*, IEI). Glede na vrsto osnovne motnje so lahko prizadeti humoralna ali celična imunost, komplementni sistem oz. mehanizmi imunske regulacije. Pri nekaterih od teh bolnikov je zato povečana dovzetnost za okužbe prisotna že pred nastopom ledvične okvare ali pred uvedbo imunosupresivnega zdravljenja (4).

Pri napredovali KLB ne glede na vzrok se razvije sekundarna imunska okvara, ki prizadene prirojeni in pridobljeni imunski odziv. Uremični toksini, kronično vnetje in presnovne motnje so povezani z motenim delovanjem prirojene in pridobljene imunosti, kar povečuje tveganje za okužbe in zmanjšuje odziv na cepljenje; motnje so izrazitejše pri napredovali KLB in med dializnim zdravljenjem (1, 2). Pri boleznih, ki se kažejo s klinično sliko nefrotskega sindroma, pa k večji dovzetnosti za okužbe dodatno prispevajo izgube imunoglobulinov in beljakovin komplementnega sistema. Zato so oslabljeni humoralni imunski odziv, kemotaksa, aktivacija vnetnic, opsonizacija in serumska baktericidna aktivnost, kar povečuje predvsem dovzetnost za okužbe z inkapsuliranimi bakterijami, zlasti pnevmokoki, meningokoki in virusom *Haemofilus influenzae* tipa B (5).

Na imunski odziv pomembno vpliva tudi imunosupresivno zdravljenje; stopnja zmanjšanja imunskega odziva je odvisna od vrste in intenzivnosti zdravljenja (3).

Glukokortikoidi zavirajo prirojeni in pridobljeni imunski odziv, zaviralci kalcinevrina (ciklosporin in takrolimus) predvsem aktivacijo limfocitov T, mikofenolat mofetil (MMF) proliferacijo limfocitov T in B, ciklofosfamid pa kot alkilirajoči citostatik zavira proliferacijo hitro delečih se celic, vključno z limfociti (6). Zato je lahko med imunosupresivnim zdravljenjem odziv na cepljenje oslabljen, pri čemer je stopnja zmanjšanja imunogenosti odvisna od vrste, odmerka in kombinacije uporabljenih zdravil (1, 5).

Rituksimab povzroči deplecijo limfocitov B in lahko več mesecev pomembno zmanjša sposobnost tvorbe novega humoralnega odziva ter odziv na cepljenje (7). V prospektivni kohorti 70 otrok z nefrotskim sindromom je bila mediana časa do obnove populacije limfocitov B 6,3 meseca (8).

Zaviralca C5 komponente komplementnega sistema ekulizumab in ravulizumab zaradi zaviranja terminalne poti komplementa in oslabele kemotakse in aktivacije vnetnih celic izrazito povečata tveganje za invazivno meningokokno bolezen (9, 10). To tveganje je še nekoliko večje pri uporabi proksimalnih zaviralcev komplementa, kot sta pegcetakoplan (C3 inhibitor) in iptakopan (inhibitor faktorja B), saj je poleg blokade terminalne poti komplemnta, oslabele kemotakse in aktivacije vnetnih celic motena tudi opsonizacija (11, 12).

Zaradi teh dejavnikov je imunogenost cepiv pri otrocih z ledvično boleznijo zmanjšana, predhodno doseženi titri protiteles pa lahko upadajo. Cepljenje je praviloma učinkovitejše pred uvedbo intenzivne imunosupresivne terapije, v zgodnjih fazah KLB in pred presaditvijo ledvice. Po presaditvi pa sta čas cepljenja in pričakovani odziv odvisna predvsem od stopnje imunosupresije (1, 13).

Načrtovanje cepljenja pri otrocih z ledvično boleznijo

V skladu s 25. členom Zakona o nalezljivih boleznih (ZNB) se vsako leto določi Program cepljenja in zaščite z zdravili. Program in podrobna navodila za leto 2026 so javno dostopni na spletni strani NIJZ (14).

Načrtovanje cepljenja otroka z ledvično boleznijo se začne s preverjanjem cepilnega statusa ter oceno osnovne bolezni, morebitne prirojene okvare imunosti, stopnje ledvične okvare ter vrste in intenzivnosti imunosupresivnega zdravljenja. Manjkajoča cepljenja je smiselno opraviti čim prej v poteku bolezni, zlasti kadar je predvidena intenzivnejša imunosupresija ali presaditev ledvice, saj je imunski odziv pred njuno uvedbo oz. izvedbo praviloma boljši (1, 3). Pri kandidatih za presaditev moramo cepilni status sistematično preverjati in manjkajoča ter poživitvena cepljenja, kadar je le mogoče, opraviti pred presaditvijo (13, 14).

Pri odločitvi glede cepljenja otrok z ledvično boleznijo je pomembno razlikovanje med neživimi in živimi oslabljenimi cepivi. V Tabeli 1 in 2 so sistematično navedena načela cepljenja z neživimi in živimi oslabljenimi cepivi pri otrocih s KLB in po presaditvi ledvice.

Cepljenje otrok, ki prejemajo imunosupresivno terapijo

Pri odločitvi glede cepljenja otrok z ledvično boleznijo, ki potrebujejo imunosupresivno zdravljenje, je pomembno razlikovanje med neživimi in živimi oslabljenimi cepivi. Neživa cepiva se lahko varno uporabljajo tudi pri imunsko oslabljenih bolnikih, a je imunski odziv lahko zmanjšan; kadar je mogoče, cepimo v obdobju najmanjše imunosupresije (3). Živa oslabljena cepiva so pri pomembni imunosupresiji praviloma kontraindicirana. Pri skrbno izbranih, klinično stabilnih otrocih z ustrezno ohranjeno imunostjo pa jih je v določenih okoliščinah mogoče uporabiti tudi med nekaterimi oblikami imunosupresivnega zdravljenja (5, 16) oz. po presaditvi (10, 17). V multicentrični kohorti 281 pediatričnih prejemnikov čvrstih organov so po cepljenju zaščitna protitelesa ugotovili pri 72 % cepljenih proti noricam, 86 % proti ošpicam, 83 % proti mumpsu in 99 % proti rdečkam; 5 otrok je po cepljenju proti noricam razvilo klinično stanje noric, ki pa so pri vseh izzvenele v enem tednu. Ker je bilo 96 % vključenih otrok prejemnikov jeter in le 3 % prejemnikov ledvice, rezultatov ni mogoče neposredno prenesti na otroke po presaditvi ledvice. Takšno cepljenje je še vedno izjema in zahteva individualno specialistično presojo (17).

Kadar je mogoče cepljenje načrtovati pred uvedbo imunosupresivnega zdravljenja, naj bo med vnosom neživega cepiva in začetkom zdravljenja vsaj 2 tedna, po cepljenju z živim oslabljenim cepivom pa vsaj 4 tedne (3, 14).

Posebno načrtovanje je potrebno pri zdravljenju z rituksimabom. Če je mogoče, živa cepiva apliciramo najmanj 4 tedne pred začetkom zdravljenja. Po zdravljenju se čas cepljenja prilagodi vrsti cepiva in obnovi limfocitov B, ki so prejeli terapijo z Ritaximabom; pri otrocih z nefrotskim sindromom naj bi bil ponovni začetek cepljenja z živimi cepivi po 6–9 mesecih, neživa cepiva pa naj bi se ob klinični potrebi uporabila tudi prej. Po obnovi limfocitov B je pri izbranih bolnikih smiselno preveriti specifična protitelesa proti predhodno prejetim cepivom (5, 7).

Cepljenje otrok z ledvično boleznijo in prirojeno okvaro imunosti

Prirojene okvare imunosti so heterogena skupina genetsko pogojenih bolezni, pri katerih se poleg povečane dovzetnosti za okužbe lahko pojavljajo tudi avtoimunost, avtovnetne bolezni, alergijske bolezni in malignomi. Cepljenje je pomemben del njihove preventivne obravnave, vendar ga je treba prilagoditi vrsti imunske okvare (3). Prizadetost ledvic je opisana pri več kot 20 prirojenih okvarah imunosti in je lahko pomemben del njihovega kliničnega fenotipa. Spekter je širok: Wiskott-Aldrichov sindrom je lahko povezan z IgA-nefropatijo, pomanjkanje SGPL1 s steroidno rezistentnim nefrotskim sindromom, Schimkejeva imunokostna displazija s progresivno nefropatijo. Pri prirojenih motnjah komplementa pa se lahko pojavijo glomerulopatije in atipični hemolitično uremični sindrom (4).

Cepljenje je treba prilagoditi predvsem vrsti in stopnji imunske prizadetosti. Neživa cepiva so praviloma varna, vendar je lahko njihov imunski odziv zmanjšan. Pri živih oslabljenih cepivih je odločilna predvsem ohranjenost celične imunosti; pri pomembni okvari celične imunosti so praviloma kontraindicirana, pri nekaterih blažjih ali selektivnih imunskih motnjah pa jih je mogoče uporabiti po individualni specialistični presoji (3).

Posebna skupina so prirojene motnje komplementa. Pri njih je povečano predvsem tveganje za okužbe z inkapsuliranimi bakterijami. Zato je pomembno cepljenje proti meningokoknim in pnevmokoknim okužbam ter okužbam z virusom *Haemophilus influenzae* tipa b. Pri izoliranih motnjah komplementa živa cepiva niso kontraindicirana (18). Cepljenje je treba načrtovati glede na stopnjo imunske prizadetosti, po potrebi v sodelovanju s pediatričnim imunologom.

Cepljenje otrok z napredovalo KLB in pri otrocih na dializi

Otroci s KLB naj bodo cepljeni po rednem programu, manjkajoča cepljenja pa je zaradi slabšanja imunskega odziva z napredovanjem KLB smiselno opraviti čim prej (1). Pri KLB stopenj 3b–5 slovenska priporočila poleg rednih cepljenj, med katera po novih smernicah spada tudi zaščita proti RSV, posebej priporočajo cepljenje proti pnevmokoknim okužbam, gripi, hepatitisu B in covidu-19 (19).

Za nekatere bolnike s KLB je priporočljivo tudi cepljenje proti noricam, ošpicam in meningokoknim okužbam (19).

Proti pnevmokoknim okužbam je po aktualnih slovenskih priporočilih priporočeno cepljenje z 20-valentnim konjugiranim pnevmokoknim cepivom (PCV20). Pri otrocih, starih 5 let in več, s kronično ledvično boleznijo ali okrnjeno imunostjo se cepljenje opravi z 1 odmerkom PCV20. Tudi 1 odmerek PCV20 se priporoča pri predhodno cepljenih s PCV13 in/ali PPV23; pri otrocih do 18. leta naj bo presledek od zadnjega odmerka pnevmokoknega cepiva najmanj 8 tednov. Pri otrocih, mlajših od 5 let, se cepljenje izvaja po za starost prilagojeni shemi s PCV20 (20, 21).

Cepljenje proti hepatitisu B je pomembno zaključiti pred začetkom dializnega zdravljenja, ko lahko pričakujemo boljši imunski odziv (1). Pri otrocih na hemodializi je zaradi slabše imunogenosti potrebna prilagojena shema cepljenja in serološko preverjanje zaščite. Pri otrocih, mlajših od 15 let, se uporablja cepivo HBVAXPRO 5 µg po shemi 0, 1 in 6 mesecev ali pediatrični Engerix-B 10 µg v dvojnem odmerku po shemi 0, 1, 2 in 6 mesecev. Pri mladostnikih od 15. leta starosti z ledvično okvaro, vključno z bolniki na hemodializi, se uporablja cepivo Fendrix 20 µg po shemi 0, 1, 2 in 6 mesecev. Koncentracijo anti-HBs določimo 1–2 meseca po zaključenem osnovnem cepljenju; če po cepljenju s Fendrixom ne doseže zaščitne vrednosti ≥10 mIU/ml, se ponovi celotna 4-odmerna she-

ma. Pri bolnikih z doseženo zaščito se anti-HBs med hemodializnim zdravljenjem preverja 1-krat letno, ob padcu pod 10 mIU/ml pa se aplicira poživitveni odmerek (22).

Cepljenje proti gripi se priporoča vsako leto; pri imunsko oslabljenih otrocih se uporablja neživo cepivo (19, 23).

Cepljenje proti covidu-19 se izvaja skladno z aktualnimi nacionalnimi priporočili (19).

Cepljenje otrok z boleznimi, ki se kažejo s klinično sliko nefrotskega sindroma

Tudi pri otrocih z nefrotskim sindromom preverimo cepilni status takoj ob postavitvi diagnoze in z manjkajočimi cepljenji zaključimo čim prej, po možnosti pred uvedbo intenzivnejšega imunosupresivnega zdravljenja. Posebno pozornost namenimo zaščiti pred okužbami z inkapsuliranimi bakterijami, sezonskemu cepljenju proti gripi in pravočasni zaščiti proti noricam; cepljenje proti covidu-19 se izvaja skladno z nacionalnimi priporočili. Tveganje za s cepljenjem sprožen relaps idopatskega nefrotskega sindroma je majhno (5). Neživa cepiva apliciramo skladno z rednim programom. Živa oslabljena cepiva so praviloma kontraindicirana pri pomembni imunosupresiji; pri sistemskih glukokortikoidih se za visoko imunosupresivni odmerek običajno šteje prednizon oz. ekvivalent ≥2 mg/kg/dan ali ≥20 mg/dan pri otrocih >10 kg, če zdravljenje traja najmanj 14 dni. Pri drugih imunosupresivih je potrebna individualna presoja (3, 5).

Pri otrocih brez dokazane imunosti proti noricam je cepljenje smiselno opraviti pravočasno; slovenska priporočila ga posebej priporočajo pred uvedbo zdravljenja z visokimi odmerki glukokortikoidov ali drugih imunosupresivnih zdravil zaradi ledvične bolezni (19). Po izpostavitvi noricam pri neimunem otroku na imunosupresivnem zdravljenju priporočamo čimprejšnjo zaščito s specifičnimi VZV

Specifična okužba	Glavne značilnosti
Gripa	• pri KLB stopenj 3b–5 se priporoča vsakoletno cepljenje proti gripi (19); • pri otrocih po Tx se cepljenje proti gripi z neživim cepivom lahko opravi že ≥1 mesec po presaditvi (23).
Pnevmokokne okužbe	• KLO, nefrotski sindrom in stanje po presaditvi čvrstih organov sodijo med indikacije za cepljenje s PCV20; • pri otrocih, starih 5 let in več, se cepljenje opravi z 1 odmerkom PCV20; predhodno cepljeni s PCV13 in/ali PPV23 do 18. leta prejmejo PCV20 najmanj 8 tednov po zadnjem odmerku; • pri otrocih, mlajših od 5 let, se uporablja starosti prilagojena shema PCV20 (20,21).
Hepatitis B	• pri KLB stopenj 3b–5 in pred/po presaditvi ledvice se cepljenje proti hepatitisu B priporoča (14,19); • pri bolnikih na hemodializi se anti-HBs določi 1–2 meseca po osnovnem cepljenju in nato enkrat letno; ob vrednosti <10 mIU/ml se dodatno cepljenje izvede skladno z nacionalnimi navodili (22).
HPV	• prejemniki čvrstih organov imajo večje tveganje za s HPV-povezanimi raki; cepljenje se priporoča, po možnosti pred Tx, saj je po Tx imunogenost lahko manjša (25).
Meningokokne okužbe	• pri zdravljenju z zaviralci komplementa se priporočata cepivi MenACWY in MenB, po možnosti najmanj 2 tedna pred začetkom zdravljenja; • med zdravljenjem so potrebni poživitveni odmerki; zaščita po cepljenju ni popolna, zato lahko razmislimo tudi o antibiotični profilaksi (10).
Davica, tetanus, oslovski kašelj, otroška paraliza, Haemophilus influenzae tipa b in hepatitis B	• v rednem programu se pri dojenčkih uporablja kombinirano 6-valentno cepivo proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, HiB, otroški paralizi in hepatitisu B; • pri kandidatih za Tx in po Tx se ta neživa cepiva priporočajo, čas cepljenja po Tx pa prilagodimo stopnji imunosupresije (16,25).

TABELA 1: NAČELA CEPLJENJA Z NEŽIVIMI CEPIVI PRI OTROCIH S KLB IN PRI OTROCIH PO PRESADITVI ČVRSTIH ORGANOV. REFERENCE SO NAVEDENE OB POSAMEZNIH PRIPOROČILIH V TABELI.

Legenda: KLB – kronična ledvična bolezen; KLO – končna ledvična odpoved; Tx –transplantacija oziroma presaditev; NS – nefrotski sindrom.

TABLE 1: PRINCIPLES OF VACCINATION WITH NON-LIVE VACCINES IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND PEDIATRIC SOLID ORGAN TRANSPLANT RECIPIENTS.

Specifična okužba	Glavne značilnosti
Ošpice, mumps, rdečke	• pri kandidatih za Tx brez dokazane zaščite se cepljenje opravi z 2 odmerkoma OMR s presledkom 4 tedne; • cepljenje z živim cepivom zaključimo vsaj 4 tedne pred Tx; po Tx oz.a med imunosupresivnim zdravljenjem je praviloma kontraindicirano, možne pa so izjeme po presoji specialista (14).
Norice	• pri seronegativnih kandidatih za Tx se cepljenje opravi z 2 odmerkoma cepiva proti noricam v razmiku 6 tednov; • cepljenje zaključimo vsaj 4 tedne pred Tx; priporoča se tudi cepljenje neimunih družinskih članov oz. drugih tesnih stikov, kadar bolnik sam ne sme biti cepljen (14).
Rotavirus	• pri glede na starost upravičenih dojenčkih je cepljenje mogoče opraviti pred Tx; po Tx se rutinsko ne priporoča; • dojenček, ki je tesen stik imunsko oslabljenega bolnika, je lahko cepljen; po menjavi plenic je potrebna dosledna higiena rok (25).

TABELA 2: NAČELA CEPLJENJA Z ŽIVIMI OSLABLJENIMI CEPIVI PRI OTROCIH S KLB IN PRI OTROCIH PO PRESADITVI ČVRSTIH ORGANOV. REFERENCE SO NAVEDENE OB POSAMEZNIH PRIPOROČILIH V TABELI.

Legenda: Tx – transplantacija oziroma presaditev; OMR – ošpice, mumps, rdečke.

TABLE 2: PRINCIPLES OF VACCINATION WITH LIVE ATTENUATED VACCINES IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND PEDIATRIC SOLID ORGAN TRANSPLANT RECIPIENTS. REFERENCES ARE PROVIDED ALONGSIDE THE INDIVIDUAL RECOMMENDATIONS IN THE TABLE.

-imunoglobulini; če ti niso na voljo, se lahko uporabi peroralni aciklovir 5–7 dni z začetkom 7–10 dni po izpostavitvi. Ob razviti okužbi priporočamo zdravljenje z aciklovirjem, pri težjem poteku intravensko, praviloma 7–10 dni, ter individualno presojo zmanjšanja imunosupresije. Priporočeno je tudi cepljenje neimunih sorojencev in staršev (5, 19).

Cepljenje pred in po presaditvi ledvice

Pri kandidatih za presaditev ledvice je treba cepilni status oceniti čim prej in priporočena cepljenja, kadar je le mogoče, zaključiti pred presaditvijo, saj je imunski odziv na cepljenje po presaditvi zaradi imunosupresivnega zdravljenja praviloma slabši (13, 14).

Cepljenje z neživimi cepivi naj se zaključijo najmanj 2 tedna, živa oslabljena pa najmanj 4 tedne pred presaditvijo (14).

Če cepljenj pred presaditvijo ni mogoče zaključiti, se z neživimi cepivi praviloma nadaljuje 3–6 mesecev po presaditvi oz. takoj, ko stopnja imunosupresije in klinično stanje omogočata ustrezen imunski odziv (14). Izjema je sezonsko cepljenje proti gripi, ki se lahko med sezono pri pediatričnih prejemnikih čvrstih organov opravi že najmanj 1 mesec po presaditvi (23). Neživa cepiva so po presaditvi praviloma varna; za neživa cepiva tudi ni dokazov, da bi cepljenje sprožalo zavrnitev presadka (24). Zaradi zmanjšane imunogenosti in hitrejšega upadanja zaščite so lahko potrebni prilagojeni cepilni intervali, dodatni oz. poživitveni odmerki in pri izbranih cepivih tudi preverjanje imunskega odziva (13, 14). Živa oslabljena cepiva so po presaditvi praviloma kontraindicirana. Pri skrbno izbranih, klinično stabilnih pediatričnih prejemnikih z nizko stopnjo imunosupresije in ustrezno ohranjeno imunostjo pa je po individualni specialistični presoji mogoče razmisliti o cepljenju proti OMR ter noricam (12, 17, 24).

Cepljenje otrok, ki prejemajo zaviralce komplementa

Zaviralci komplementa se uporabljajo pri nekaterih ledvičnih boleznih in zapletih po presaditvi ledvice.

Inhibitorja komponente C5 komplementa, ekulizumab (v EU odobren že leta 2011) in njegov dolgodelujoči naslednik ravulizumab, sta odobrena za zdravljenje atipičnega hemolitično-uremičnega sindroma v vseh starostnih skupinah. Z vezavo na komponento C5 komplementa preprečita cepitev C5 na C5a in C5b. Zato preprečita nastanek C5b-9 terminalnega kompleksa komplementa oz. membranskega napadalnega kompleksa, kar zmanjša serumsko baktericidno aktivnost. Zaviranje nastajanja C5a hkrati oslabi kemotakso in aktivacijo vnetnih celic. Oboje poveča dovzetnost za okužbe, zlasti za okužbe z bakterijami s kapsulo, med katerimi je posebej pomembna invazivna meningokokna bolezen. Tveganje zanjo je lahko do 2000-krat večje kot v splošni populaciji (8, 9).

V zadnjem času se za zdravljenje C3-glomerulopatije (C3G) in imunsko-kompleksnega membranoproliferativnega glomerulonefritisa (IC-MPGN) uporabljajo t. i. proksimalni zaviralci komplementa. Pegcetakoplan, zaviralec komponente C3 komplementa, je odobren za zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več s C3G in IC-MPGN, medtem ko je iptakopan, zaviralec faktorja B, odobren za zdravljenje odraslih bolnikov s C3G (25, 26). Oba zavirata aktivacijo komplementa po alternativni poti in s tem zmanjšujeta nastajanje C3a in C3b. Zato lahko v primerjavi z zaviralci komponente C5 dodatno zmanjšata še opsonizacijo bakterij, medtem ko sta v enaki meri motena kemotaksa in aktivacija vnetnih celic ter inhibicija nastanka C5b-9 (11, 12).

Pred začetkom zdravljenja s katerim koli od naštetih inhibitorjev komplementa je obvezno cepljenje proti meningokoknim okužbam. Običajno cepimo s konjugiranim cepivom proti meningokokom skupin A, C, W in Y (MenACWY) ter s cepivom proti meningokokom skupine B (MenB), po možnosti najmanj 2 tedna pred prvim odmerkom zdravila (10,19). Nadaljnji in poživitveni odmerki se izvajajo glede na starost, uporabljeno cepivo in aktualna priporočila (10). Cepljenje tveganja ne odpravi v celoti, saj se invazivna meningokokna bolezen lahko pojavi tudi pri ustrezno cepljenih bolnikih; glede na uporabljeni zaviralec komplementa in klinične okoliščine je smiselno razmisliti tudi o antibiotični profilaksi. Ob tem pa je zelo pomembna tudi edukacija bolnika in svojcev o alarmnih znakih ter ustrezna čim prejšna zdravniška oskrba v primeru, da se ti pojavijo (10). Poleg cepjenja proti meningokokni okužbi zadnja IPNA priporočila pri pediatričnih prejemnikih komplementnih inhibitorjev priporočajo tudi cepljenje priti pnevmokoku in virusu *Haemofilus influenzae* tip B (27).

Kdaj razmisliti o preverjanju protiteles po cepljenju?

Serološko preverjanje zaščite po cepljenju ni rutinsko potrebno pri vseh otrocih z ledvično boleznijo. Smiselno je predvsem, kadar obstaja uporaben serološki korelat zaščite in rezultat vpliva na nadaljnje ukrepanje (1, 3):

- **Hepatitis B.** Določitev anti-HBs 1 do 2 meseca po zaključeni osnovni shemi cepljenja; pri otrocih na hemodializi nato kontrola zaščite enkrat letno in poživitveni odmerek ob padcu anti-HBs pod 10 mIU/ml (22).
- **Norice (VZV).** Pri kandidatih za presaditev ledvice in pred predvideno intenzivnejšo imunosupresijo preverimo dokazano imunost, kadar anamneza prebolele bolezni ali dokumentacija o cepljenju nista zanesljivi (5, 14).
- **OMR.** Pri kandidatih za presaditev preverimo dokaz zaščite; kadar ni

pisnega dokazila o cepljenju z dvema odmerkoma ali drugega zanesljivega dokaza zaščite, lahko zaščito potrdimo z laboratorijskim dokazom specifičnih IgG proti virusu ošpic (14).

- **Po zdravljenju z rituksimabom.** Po obnovitvi populacije limfocitov B je pri izbranih bolnikih smiselno preveriti specifična protitelesa proti predhodno prejetim cepivom (5, 7).

Potovanja – katera cepljenja so mogoča in katera ne?

Pri otrocih z ledvično boleznijo je treba pred potovanjem dovolj zgodaj preveriti opravljena cepljenja ter potrebo po dodatnih cepljenjih glede na destinacijo, trajanje in način potovanja. Pri imunsko oslabljenih otrocih je potreben individualen načrt, ki upošteva osnovno bolezen, stopnjo imunosupresije in morebitne kontraindikacije za posamezna cepiva (29).

Neživa cepiva zaradi imunosupresije praviloma niso kontraindicirana in se lahko uporabijo, kadar so glede na destinacijo in tveganje izpostavljenosti indicirana, npr. proti hepatitisu A in B, KME, meningokoknim okužbam, steklini in japonskemu encefalitisu. Pri imunsko oslabljenih bolnikih je lahko imunski odziv zmanjšan. Zato je pri nekaterih cepljenjih potrebna prilagoditev cepilne sheme ali preverjanje imunskega odziva (29).

Pri pomembni imunosupresiji so živa cepiva praviloma kontraindicirana, med potovalnimi predvsem cepivo proti rumeni mrzlici in peroralno cepivo proti tifusu (Ty21a). Za zaščito proti tifusu se lahko namesto živega peroralnega uporabi neživo cepivo. Če je cepljenje proti rumeni mrzlici kontraindicirano, je pri potovanju na območje s tveganjem za okužbo priporočljivo razmisliti o spremembi ali odložitvi potovanja (29).

Poleg cepljenja so pomembni splošni preventivni ukrepi, zlasti higiena rok, varno uživanje hrane in vode ter zaščita pred piki žuželk. Pri otrocih po presaditvi ledvice je zaradi intenzivnejše imunosupresije v zgodnjem obdobju priporočljivo potovanja na območja z večjim tveganjem za okužbe odložiti, praviloma do izteka prvega leta po presaditvi (29).

Zaščita otroka z ledvično boleznijo – cepljenje družinskih članov in tesnih stikov

Pomemben del zaščite imunsko oslabljenega otroka je ustrezna precepljenost družinskih članov in drugih tesnih stikov, saj se s tem zmanjša tveganje za vnos okužbe v domače okolje. Poleg cepljenj po rednem programu sta posebej pomembna vsakoletno cepljenje proti gripi in cepljenje proti covidu-19 v skladu z veljavnimi priporočili (30).

Zdravi družinski člani in drugi tesni stiki lahko praviloma prejmejo tudi živa oslabljena cepiva (3). Posebej pomembno je cepljenje neimunih tesnih stikov proti noricam. Če se po cepljenju proti noricam pojavi izpuščaj, naj se cepljena oseba do njegovega izginotja izogiba tesnemu stiku z imunsko oslabljenim bolnikom. Po cepljenju dojenčka proti rotavirusu pa je zaradi izločanja cepilnega virusa z blatom pomembna dosledna higiena rok, zlasti pri menjavanju plenic (3).

Zaključek

Kljub povečanemu tveganju za okužbe je žal precepljenost otrok z napredovalo ledvično boleznijo nezadostna. Multicentrična evropska raziskava je pokazala, da je bilo pred presaditvijo ledvice popolno cepljenih manj kot 10 % otrok (31). Prav tako je manj kot polovica otrok z ledvično boleznijo cepljenih proti gripi; najpogostejši razlog za necepljenje je pomanjkanje informacij, dobra tretjina staršev necepljenih otrok pa bi otroka cepila, če bi bilo cepljenje na voljo v nefrološki ambulanti (32).

Sistematično preverjanje cepilnega statusa in načrtovanje cepljenja lahko precepljenost pomembno izboljšata. Po uvedbi algoritma cepljenja, preverjanja dokumentacije in opomnikov se je delež ustrezno cepljenih pediatričnih prejemnikov ledvičnega presadka s takrat priporočenima cepivoma PCV13 in PPV23 bistveno povečal (33). Preverjanje cepilnega statusa in pravočasno izvajanje cepljenj sta pomembni del obravnave otrok z ledvično boleznijo. Cepljenje je zato treba načrtovati zgodaj v poteku bolezni, še pred uvedbo imunosupresivnega zdravljenja ali presaditvijo ledvice, ko lahko pričakujemo boljši imunski odziv. Upoštevati moramo omejitve pri cepljenju z živimi cepivi. Pri načrtovanju cepljenja je ključnega pomena sodelovanje pediatričnega nefrologa, izbranega pediatra ter družine.

Literatura

1. Bitsori M, Michailou M, Galanakis E. Vaccination in children with chronic kidney disease: current status and perspectives. Vaccines (Basel) 2026; 14(1): 8.
2. Cohen G. Immune dysfunction in uremia 2020. Toxins (Basel) 2020; 12(7): 439.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Altered immunocompetence. In: General Best Practice Guidelines for Immunization [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2024 [citirano 27. sep. 2026]. Dosegljivo na: https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-best-practices/altered-immunocompetence.html
4. Shajari A, Zare Ahmadabadi A, Ashrafi MM, Mahdavi T, Mirzaee M, Mohkam M, et al. Inborn errors of immunity with kidney and urinary tract disorders: a review. Int Urol Nephrol 2024; 56(6): 1965–72.
5. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2023; 38(3): 877–919.
6. Grenda R, Obrycki Ł. Second and third generational advances in therapies of the immune-mediated kidney diseases in children and adolescents. Children (Basel) 2022; 9(4): 536.
7. Zhou D, Lai FFY, Wong JSC, Chan EYH, Ma ALT. Infection prophylaxis following anti-CD20 monoclonal antibodies in childhood kidney diseases. Pediatr Nephrol 2026; 41(9): 2799–823.
8. Robinson CH, Gorgiev S, Aman N, Banh THM, Brooke J, Bruno V, et al. Hypogammaglobulinemia and B cell repopulation after rituximab in childhood nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2026; 41(12): 4597–607.

9. Berghmans M, Seghers F, Mirioglu S, Kronbichler A, Morelle J. Infection risk mitigation with complement inhibitors in kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2026:gfag113.

10. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical guidance for managing meningococcal disease risk in patients receiving complement inhibitor therapy [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2026 [posodobljeno 6. mar. 2026; citirano 27. sep. 2026]. Dosegljivo na: https://www.cdc.gov/meningococcal/hcp/clinical-guidance/complement-inhibitor.html

11. Kelly R, Nishimori H, Horneff R, Hilmen P, Al-Adhami M, Lallier S et al. Thrombosis and meningococcal infection rates in pegcetacoplan-treated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the clinical trial and postmarketing settings. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, 2024; 8

12. Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG,Han B, Scheinberg P, Maciejewski JP et et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med 2024; 390: 994–1008.

13. Kumar D, Avery R, Danziger-Isakov L, Hall VG, Hanisch B, Harris CE, et al. Vaccination and safe living strategies for solid organ transplant candidates and recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Am J Transplant. 2026. Online ahead of print.

14. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Priporočila za cepljenje pred/po presaditvi čvrstih organov [Internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2025 [posodobljeno 29. sep. 2025; citirano 27. sep. 2026]. Dosegljivo na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2025/09/29.-9._Krajsa-TX-priporocila-za-cepljenje.pdf

15. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Program cepljenja in zaščite z zdravili [Internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2026 [citirano 27. sep. 2026]. Dosegljivo na: https://nijz.si/nalezljive-bolezni/cepljenje/program-cepljenja-in-zascite-z-zdravili/

16. Kamei K. Live attenuated vaccines in patients receiving immunosuppressive agents. Pediatr Nephrol 2023; 38(12): 3889–900.

17. Feldman AG, Beaty BL, Ferrolino JA, et al. Safety and immunogenicity of live viral vaccines in a multicenter cohort of pediatric transplant recipients. JAMA Netw Open 2023; 6(10): e2337602.

18. Brodszki N, Frazer-Abel A, Grumach AS, Kirschfink M, Litzman J, Perez E, et al. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: deficiencies, diagnosis, and management. J Clin Immunol 2020; 40(4): 576–91.

19. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Priporočila za cepljenje bolnikov s kronično ledvično boleznijo (KLB) [Internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2025 [posodobljeno 18. mar. 2025; citirano 27. sep. 2026]. Dosegljivo na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2025/03/Priporocila-za-cepljenje-bolnikov-s-KLB-2025.pdf

20. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Priporočila za cepljenje odraslih in otrok, starih 5 let in več, proti pnevmokoknim okužbam z 20-valentnim pnevmokoknim konjugiranim cepivom [Internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2025 [posodobljeno 15. okt. 2025; citirano 27. sep. 2026]. Dosegljivo na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2025/09/Priporocila-za-cepljenje-odraslih-in-otrok-starih-5-let-in-vec-proti-pnevmokoknim-okuzbam-z-20-valentnim-pnevmokoknim-konjugiranim-cepivom.pdf

21. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Priporočila za cepljenje otrok do 5. leta starosti z 20-valentnim konjugiranim pnevmokoknim cepivom [Internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2025 [posodobljeno 17. nov. 2025; citirano 27. sep. 2026]. Dosegljivo na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2025/11/Priporocila-za-cepljenje-otrok-do-5.-leta-starosti-z-20-valentnim-konjugiranim-pnevmokoknim-cepivom.pdf

22. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Navodila za cepljenje bolnikov na trajnem zdravljenju s hemodializo proti hepatitisu B [Internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2026 [posodobljeno 16. jan. 2026; citirano 27. sep. 2026]. Dosegljivo na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2026/01/Navodila-za-cepljenje-hemodializnih-bolnikov-2026-Fendrix-za-splet.pdf

23. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2026–2027: Policy Statement. Pediatrics. 2026.

24. Stich M, Rieger S. Vaccinations before and after organ transplantation in children. In: Tönshoff B, Pape L, editors. Management of the paediatric kidney transplant recipient. Heidelberg: heiBOOKS; 2026. p. 222–228.

25. European Medicines Agency. Aspaveli (pegcetacoplan): summary of product characteristics [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; [cited 2026 Oct 14].Distopno na: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aspaveli

26. European Medicines Agency. Fabhalta (iptacopan): summary of product characteristics [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; [cited 2026 Oct 14]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fabhalta

27. Riedl Khursigara, M., Alconcher, L.F., Alhasan, K. et al. IPNA clinical practice recommendations for the management of aHUS and secondary TMA in children. Pediatr Nephrol (2026). https://doi.org/10.1007/s00467-026-07537-7)

28. Kao CM, Michaels MG. Approach to vaccinating the pediatric solid organ transplant candidate and recipient. Front Pediatr. 2023;11:1271065.

29. Kotton CN, Kroger AT, Freedman DO. Immunocompromised travelers. In: Halsey ES, Angelo KM, Barnett ED, et al., editors. CDC Yellow Book 2026: Health Information for International Travel [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2025 [citirano 27. sep. 2026]. Dosegljivo na: https://www.cdc.gov/yellow-book/hcp/travelers-with-additional-considerations/immunocompromised-travelers.html

30. Kao CM, Bahakel H, Heald-Sargent TA, Minniear TD, Statler VA, Thomas SJ, et al. Influenza, COVID-19, and RSV vaccinations for immunocompromised children and household contacts. Pediatrics 2026; 158(2): e2026075971.

31. Höcker B, Aguilar M, Schnitzler P, Pape L, Dello Strologo L, Webb NJA, et al. Incomplete vaccination coverage in European children with end-stage kidney disease prior to renal transplantation. Pediatr Nephrol 2018; 33(2): 341–50.

32. Scheuerman O, Zilber E, Davidovits M, Chodick G, Levy I. Nephrologists need to play a key role in improving annual influenza vaccination rates in children with kidney disease. Acta Paediatr 2017; 106(5): 812–8.

33. Malone K, Clark S, Palmer JA, Lopez S, Pradhan M, Furth S, et al. A quality improvement initiative to increase pneumococcal vaccination coverage among children after kidney transplant. Pediatr Transplant 2016; 20(6): 783–9.

Denis Baš, dr. med.
(kontaktna oseba / *contact person*)
Služba za zdravstveno varstvo otrok in žensk,
Zdravstveni dom dr. Julija Polca Kamnik
Novi trg 26, 1241 Kamnik, Slovenija
e-naslov: bas.denis@gmail.com

Anja Blejc Novak, dr. med.
Klinični oddelek za nefrologijo,
Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana in
Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izr. prof. dr. Rina Rus, dr. med.
Klinični oddelek za nefrologijo,
Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Baš D, Blejc Novak A, Rus R. Cepljenje otrok z ledvično boleznijo. Slov Pediatr 2025; 33(4): 241–247. https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2026-4-06.

prispelo / *received*: 1. 10. 2026
sprejeto / *accepted*: 22. 10. 2026