

NINEL REVENCO^{1,2}, ANA-MIHAELA BALANUȚA^{1,2}, OLESEĂ GRIN²,
ADELA HORODIȘTEANU-BANUH^{1,2}, DORINA SAVOSCHIN^{1,2}

PARTICULARITĂȚILE VACCINĂRII PNEUMOCOCICE LA COPIII IMUNOCOMPROMIȘI

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
²IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

PECULIARITIES OF PNEUMOCOCCAL VACCINATION IN IMMUNOCOMPROMISED CHILDREN

Key words: conjugated pneumococcal vaccine, children, high risk group, immunodeficiency, invasive pneumococcal disease, vaccine prophylaxis.

Children with certain medical conditions have an increased risk of invasive pneumococcal disease and pneumonia, with disease rates up to 20 times higher than healthy children. While resistance to antibiotic therapy is an additional obstacle to obtained successful treatment of pneumococcal infections, for optimal protection of „high risk” groups against *S. pneumoniae* infection vaccination still remains priority. In an effort to maximize protection against pneumococcus for high-risk individuals, a combined program that includes VPC13 followed by PPV23 is recommended. VPC13 / PPV23 immunization programs have the benefit of combining immunological memory with maximum serotype coverage.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ПНЕВМОКОКОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ У ДЕТЕЙ С ИММУНОДЕФИЦИТОМ

Ключевые слова: пневмококковая конъюгированная вакцина, дети, группы высокого риска, иммунодефицит, инвазивная пневмококковая инфекция, вакцинопрофилактика.

Дети с определенными заболеваниями имеют повышенный риск инвазивной пневмококковой инфекции и пневмонии, показатели заболеваемости до 20 раз выше, чем у здоровых детей. В связи с тем, что устойчивость к антибиотикам представляет собой глобальную проблему, для успешного лечения пневмококковых инфекций и оптимальной защиты групп «высокого риска» от инвазивных инфекций приоритетным остаётся вакцинация. В целях максимальной защиты от пневмококка для лиц с высоким риском рекомендуется комбинированная программа, которая включает ПКВ13, а затем 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина. Программы комбинированной иммунизации имеют преимущество сочетания иммунологической памяти с максимальным охватом серотипов.

REZUMAT

Cuvinte-cheie: vaccin pneumococic conjugat, copii, grup de risc, imunodeficiență, boala pneumococică invazivă, vaccinoprofilaxie.

Copiii, cu anumite afecțiuni medicale, prezintă un risc crescut de boală pneumococică invazivă și pneumonie, înregistrând rate ale bolii de 20 de ori mai mari decât în rândul copiilor sănătoși. În timp ce rezistența la antibiotice reprezintă un obstacol suplimentar pentru tratamentul cu succes al infecțiilor pneumococice, protecția optimă a acestor grupuri cu risc crescut, împotriva infecției cu *S. pneumoniae* prin vaccinare, continuă să fie o prioritate. În efortul de a maximiza protecția împotriva pneumococului pentru acești copii, se recomandă un program combinat care include VPC13, urmată de PPV23. Programele de imunizare VPC13/PPV23 prezintă beneficiul de a combina stabilirea memoriei imunologice cu acoperirea serotipului maxim.

Introducere. Un răspuns imun eficient la *S. pneumoniae* se bazează atât pe componentele celulare înăscute, cât și pe cele adaptative ale sistemului imunitar. În populația nevaccinată și în absența anticorpilor preexistenți specifici serotipului, gazda infectată se bazează pe mecanismele imunității nespecifice care stimulează recrutarea celulelor polimorfonucleare [1]. Acest răspuns implică inițial fagocitoza și activarea macrofagelor alveolare rezidente, procese urmate de infiltrarea neutrofilelor la nivelul țesutului pulmonar afectat. Studiile privind imunitatea nespecifică au elucidat importanța complementului, a proteinelor surfactante, a peptidelor antimicrobiene și a mai multor clase de receptori implicați în recunoașterea tiparelor moleculare asociate patogenilor și factorii de virulență bacteriană de pe pneumococi, care includ capsula polizaharidică antifagocitară. Alți factori determinanți bacterieni importanți includ pilii, diferite toxine, inclusiv pneumolizina și autolizina [2]. Răspunsul imun nespecific ajută la declanșarea răspunsurilor umorale și celulare dobândite ulterior.

Persoanele imunocompromise beneficiază într-o pondere mai mică de efectele vaccinării, în comparație cu persoanele imunocompetente, moment reflectat în studiile observaționale asupra eficacității vaccinării pneumococice [2]. Copiii cu anumite afecțiuni au un risc crescut de dezvoltare a bolii invazive pneumococice (BIP). Ei au nevoie de doze suplimentare de vaccinuri pentru a optimiza protecția imună. Astfel, beneficiul principal al programelor de imunizare VPC13/PPV23 constă în combinarea stabilirii memoriei imunologice cu acoperirea serotipului maxim.

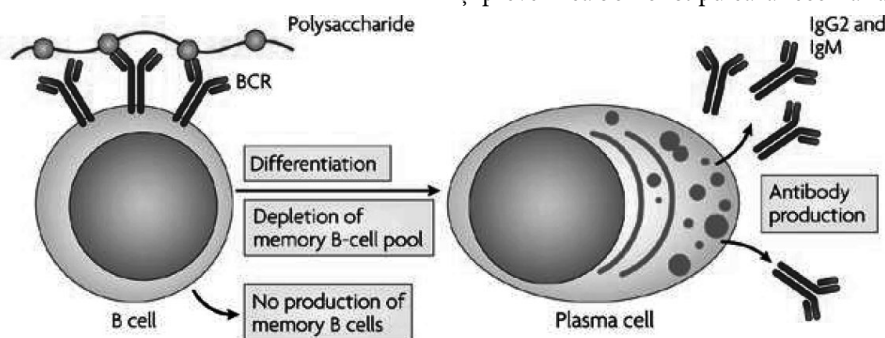


Fig. 1. Mecanismul imun protectiv al vaccinului PPV23 [13]

Condițiile medicale ale copiilor din grupul de risc pentru dezvoltarea BIP includ episodul anterior de boală pneumococică invazivă, imunodeficiența, asplenia, scurgerea LCR, bolile respiratorii cronice, afecțiunile renale cronice, bolile hepatice cronice, bolile cardiace, nașterea extrem de prematură, trisomia 21, diabetul, fumatul și consumul nociv de alcool. Abordarea individuală a vaccinării pneumococice în rândul copiilor presupune câteva scenarii speciale, conturate în funcție de vârstă, de statutul vaccinării și condiția medicală ce presupune un risc elevat de dezvoltare a BIP [3]. Orice copil cu vârsta peste 12 luni care este diagnosticat cu o maladie din grupul de risc, ar trebui să primească o doză unică de VPC13 la diagnosticare, plus 1 doză de PPV23 la 12 luni după VPC13 sau la vârsta de 4 ani, urmată de a doua doză de PPV23 la cel puțin 5 ani distanță de la prima doză de PPV23.

Argumentarea vaccinării copiilor din grupul de risc. O gazdă imunocompromisă este un pacient care deține capacitatea de a oferi un răspuns protector în cadrul unei infecții din cauza unui sistem imunitar afectat sau deficitar. Această incapacitate de a combate infecțiile poate fi cauzată de o serie de afecțiuni. Conform Ghidului clinic practic elaborat de Societatea de Boli Infecțioase din America (IDSA), majoritatea pacienților imunocompromiși ar trebui vaccinați, aceștia constituind principalul grup de risc pentru dezvoltarea maladiilor infecțioase. Același ghid a formulat principalele definiții ale nivelurilor de imunosupresie la copii. Astfel, se delimitează două nivele de imunosupresie: nivelul înalt de imunosupresie (imunodeficiențe severe combinate, chimioterapia în maladii oncologice, perioada de două luni după transplantul de organe, persoanele HIV pozitive cu un nivel de CD4 mai mic de 15%, terapia cu doze mari cu glucocorticoizi orali este definită ca ≥ 20 mg pe zi (sau > 2 mg/kg pe zi pentru pacienții care cântăresc < 10 kg) de prednisolon sau echivalent timp de ≥ 14 zile, tratament cu TNF), cea de-a doua clasă cuprinde nivelul scăzut de imunosupresie (persoanele HIV pozitive cu nivel de CD4 mai mare de 15%, cele care urmează corticoterapie în doze mici, care utilizează metotrexatul în doză – 0.4 mg/kg/săptămâna, azatioprina – 3 mg/kg/zi, 6-mercaptopurin – 1.5 mg/kg/zi) [13].

O serie de studii recente au demonstrat că, deși vaccinarea pneumococică a redus semnificativ incidența BIP în toate grupurile de risc, persoanele cu imunodeficiență sau cu afecțiuni cronice continuă să înregistreze o pondere disproporționată a BIP [2, 4]. Centrele pentru controlul și prevenirea bolilor stipulează recomandări personalizate

te pentru vaccinarea pneumococică la copiii cu afecțiuni medicale subiacente [3, 4].

Asplenia funcțională sau anatomică conferă un risc foarte ridicat, în special la pacienții mai tineri cu anemie falciformă; mortalitatea cauzată de BIP la pacienții asplenicici este mai ridicată cu cca 50% [2]. Pacienții tratați pentru afecțiuni oncologice sau hematologice subiacente au rate ridicate de boală pneumococică invazivă, deși, în mod curios, mai puțin de o cincime dintre aceste infecții apar în perioadele de neutropenie [2]. Terapia antiretrovirală a redus semnificativ povara generală a bolii pneumococice invazive în rândul copiilor cu HIV; cu toate acestea, riscul rămâne de 35 de ori mai mare la persoanele infectate cu HIV decât la copiii care nu sunt infectați cu HIV [6]. Indiferent de vârstă, prezența altor afecțiuni cronice comorbide, cum ar fi bolile cardiovasculare, astmul bronșic, boala cronică renală și diabetul zaharat, crește riscul

Tabelul 1. Recomandările Comitetului consultativ privind practicile de imunizare pentru copiii cu risc de dezvoltare a BIP care necesită o strategie de vaccinare individuală [3,5]

Grupul de risc	Condiția patologică
Copii imunocompromiși	<ul style="list-style-type: none"> • Asplenie funcțională sau anatomică (siclemia și alte hemoglobinopatii, asplenie congenitală/dobândită sau disfuncție splenică) • Imunodeficiențe congenitale sau dobândite - inclusiv deficiențe de limfocite B sau T, deficiențe de complement (în special deficiențe C1, C2, C3 și C4) și tulburări fagocitice (cu excepția bolii granulomatoase cronice) • Infecție cu HIV • Boală cronică renală • Sindrom nefrotic • Malignitate generalizată (de exemplu, boală metastatică tratată cu chimioterapie) • Malignitate hematologică (de exemplu, leucemie, limfom, boala Hodgkin, mielom multiplu) • Imunosupresie iatrogenică (de exemplu, transplant de organe solide, glucocorticoizisistemic pe termen lung, inhibitori TNF - etanercept, infliximab, radioterapie)
Copii imunocompetenți, dar cu un defect al unei bariere anatomice protective	<ul style="list-style-type: none"> • Scurgeri de lichid cefalorahidian • Implant cohlear (sau candidat pentru implant cohlear)
Copii imunocompetenți, dar cu afecțiuni cronice	<ul style="list-style-type: none"> • Boli cardiace cronice, în special boli cardiace congenitale cianotice, insuficiență cardiacă și cardiomiopatie • Boli pulmonare cronice (inclusiv astmul dacă sunt tratați cu doze mari de glucocorticoizi administrate per os) • Diabet zaharat • Alcoolism • Boala cronică a ficatului

N.B. Terapia cu doză mare cu glucocorticoizi orali este definită ca ≥ 20 mg pe zi (sau > 2 mg / kg pe zi pentru pacienții care cântăresc < 10 kg) de prednison sau echivalent timp de ≥ 14 zile.

aparitiei BIP [2]. Pacienții cu afecțiuni pulmonare au un risc de două până la șase ori mai mare pentru boala pneumococică invazivă, în comparație cu populația pediatrică generală. Totodată, acești pacienți sunt predispuși la rate mai mari de complicații și mortalitate și au o recuperare prelungită [2, 7]. Motivele acestui fenomen includ imunitatea înăscută redusă în căile respiratorii bolnave, inflamația sistemică, exacerbările acute și utilizarea intermitentă a corticosteroizilor sistemici.

Scenarii speciale de vaccinare la copiii din grupul de risc. Copiii cu vârsta mai mare de 2 ani care prezintă un risc crescut de BIP ar trebui să primească PPSV23 la 2 ani și la o distanță de 8 săptămâni după ce au finalizat imunizarea

cu VPC13 [8]. PPSV23 oferă protecție împotriva serotipurilor care nu sunt incluse în VPC13. De asemenea, copiii cu risc ridicat ar putea avea nevoie să primească mai mult de o doză de VPC13, dacă nu au fost supuși imunizării de rutină împotriva VPC13 înainte de vârsta de doi ani [8,9]. Programul recomandat variază în funcție de vârsta și istoricul vaccinării pneumococice [3, 8, 9]. Este recomandată completarea VPC13 înainte de administrarea PPSV23 [8]. Datele studiilor observaționale relevă că la copiii din grupul de risc, care au dezvoltat BIP, au fost decelate serotipuri non-VPC13, ceea ce accentuează importanța imunizării cu PPSV23 pentru copiii cu condiții subiacente [3, 5, 8].

Tabelul 2. Recomandări pentru imunizarea cu VPC13 și PPSV23 pentru copiii cu risc crescut de BIP, cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani [3, 5, 8]

Istoricul vaccinării pneumococice efectuate înainte de vârsta de 2 ani	Vaccinurile pneumococice necesare de efectuat până la vârsta de 5 ani
Fără doze de PPSV23 și:	
• 4 doze de VPC13	• 1 doză de PPSV23 ≥ 8 săptămâni după ultima doză de VPC13
• 3 doze de VPC13	<ul style="list-style-type: none"> • 1 doză de VPC13 ≥ 8 săptămâni după ultima doză de VPC13 • 1 doză de PPSV23 ≥ 8 săptămâni mai târziu
• < 3 doze de VPC13	<ul style="list-style-type: none"> • 2 doze de VPC13 ≥ 8 săptămâni între ele, începând cu ≥ 8 săptămâni după ultima doză de VPC13 • 1 doză de PPSV23 ≥ 8 săptămâni mai târziu
O doză de PPSV23 după vârsta de 2 ani și:	
4 doze de VPC13	• Imunizarea pneumococică până la vârsta de 5 ani este completă
3 doze de VPC13	• 1 doză de VPC13 ≥ 8 săptămâni după ultimul vaccin pneumococic (VPC13 sau PPSV23)
< 3 doze de VPC13	• 2 doze de VPC13 ≥ 8 săptămâni între ele, începând cu ≥ 8 săptămâni după ultimul vaccin pneumococic (VPC13 sau PPSV23)

N.B. Din datele istoricului vaccinării pneumococice, nu trebuie luate în considerare dozele necunoscute sau incerte.

Tabelul 3. Recomandări privind imunizarea cu VPC13 și PPSV23 pentru copiii cu risc crescut de BIP cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani [3, 5, 8]

Condiții medicale cu risc crescut	Istoricul vaccinării pneumococice	Vaccinurile pneumococice necesare pentru finalizarea imunizării
Imunocompromiși <ul style="list-style-type: none"> Asplenie funcțională sau anatomică Imunodeficiență congenitală sau dobândită Infecție cu HIV Insuficiență renală cronică Sindrom nefrotic Malignitate generalizată Malignitate hematologică Imunosupresie iatrogenică 	<ul style="list-style-type: none"> Fără doze de VPC13 Fără doze de PPSV23 	1 doză de VPC13 Prima doză de PPSV23 ≥8 săptămâni după VPC13 A doua doză de PPSV23 ≥5 ani după prima
	<ul style="list-style-type: none"> Fără doze de VPC13 1 doză de PPSV23 	1 doză de VPC13 ≥8 săptămâni după PPSV23 A doua doză de PPSV23 ≥5 ani după prima
	<ul style="list-style-type: none"> Fără doze de VPC13 2 doze de PPSV23 	1 doză de VPC13 ≥8 săptămâni după ultima doză de PPSV23
	<ul style="list-style-type: none"> ≥1 doză de VPC13 Fără doze de PPSV23 	Prima doză de PPSV23 ≥8 săptămâni după VPC13 A doua doză de PPSV23 ≥5 ani după prima
	<ul style="list-style-type: none"> ≥1 doză de VPC13 1 doză de PPSV23 	A doua doză de PPSV23 ≥5 ani după
	<ul style="list-style-type: none"> ≥1 doză de VPC13 2 doze de PPSV23 	Nu este necesară imunizarea suplimentară
	<ul style="list-style-type: none"> Fără doze de VPC13 Fără doze de PPSV23 	1 doză de VPC13 1 doză de PPSV23 ≥8 săptămâni după VPC13
Imunocompetenți <ul style="list-style-type: none"> Scurgeri de lichid cefalorahidian Implant cohlear (sau candidat pentru implant cohlear) 	Prima doză de VPC13 Fără doze de PPSV23	Prima doză de PPSV23 ≥8 săptămâni după VPC13
	Fără doze de VPC13 ≥1 doză de PPSV23	1 doză de VPC13 ≥8 săptămâni după ultimul PPSV23
Imunocompetenți cu afecțiuni cronice, inclusiv: Boli cronice de inimă Boala pulmonară cronică Diabetul zaharat Boala cronică a ficatului Alcoolismul	<ul style="list-style-type: none"> Fără doze de VPC13 Fără doze de PPSV23 	1 doză de PPSV23
	<ul style="list-style-type: none"> Fără doză de VPC13 ≥1 doză de PPSV23 	Nu este necesară imunizarea suplimentară

Provocările vaccinării pneumococice la copiii din grupul de risc: Copiii cu statut de imunizare pneumococică necunoscută sau incertă trebuie considerați neimunizați [10]. Copiii care dezvoltă BIP ar trebui să urmeze seria completă de imunizare cu VPC13 și/sau PPSV23, în funcție de vârstă și de statutul lor patologic [5, 10].

Evaluarea funcției imune și a statusului HIV poate fi justificată pentru copiii care dezvoltă boala BIP cu un serotip VPC13, în ciuda vaccinării cu cel puțin două doze de VPC13 [11]. Cu toate acestea, într-un studiu multicentric, a fost detectată imunodeficiența la numai 1 din 28 de copii care au fost evaluați pentru imunodeficiență după dezvoltarea BIP cu un serotip VPC13, în pofida imunizării cu mai mult de două doze de VPC13 [3]. Sunt necesare studii suplimentare pentru a clarifica necesitatea evaluării funcției imune la copiii care dezvoltă BIP cu un serotip VPC13, deși au fost imunizați cu VPC13. Evaluarea funcției imunitare poate fi, de asemenea, justificată pentru copiii selectați care dezvoltă BIP cu serotipuri nonvaccin. În populațiile cu acoperire mare a vaccinului pneumococic, identificarea imunodeficienței primare poate fi mai probabilă la copiii cu BIP recurentă și la copiii cu vârsta peste 2 ani, care dezvoltă BIP cu un serotip non-vaccin și nu au alți factori de risc pentru BIP decât în copii care dezvoltă

BIP în ciuda imunizării împotriva *S.pneumoniae* [5,8,10]. Într-o revizuire sistematică a 17 studii retrospective, care au inclus 6022 de pacienți cu BIP, a fost identificată imunodeficiența primară de la 11 până la 67 la sută dintre copiii cu BIP recurentă, până la 10,4 la sută dintre copiii de toate vârstele și la 26 la sută dintre copiii mai mari de 2 ani [12]. Imunodeficiențele primare au inclus deficiență de imunoglobulină, deficiență de anticorp pneumococic, deficit de complement, splenie/hiposplenie și defecte în semnalizarea receptorilor similari. Studii prospective suplimentare sunt necesare pentru a clarifica necesitatea evaluării funcției imunitare.

Concluzie. Ratele incidenței BIP în rândul copiilor din grupul de risc, au justificat implementarea unor strategii individuale de imunizare, dependente de vârstă, de statutul imun și condiția medicală particulară. Abordarea multidisciplinară incluzând medicul pediatru, medicul de familie și medicul specialist nemijlocit ar favoriza completarea corectă a programelor de imunizare în conformitate cu ultimele recomandări. Beneficierea de doze finanțate de VPC13 și PPSV23 în cadrul Programului Național de Vaccinări se traduce drept o nouă provocare ce urmează a fi soluționată în viitorul apropiat.

BIBLIOGRAFIE

1. Koppe U, Suttorp N, Opitz B. Recognition of *Streptococcus pneumoniae* by the innate immune system. *Cell Microbiol.* 2012; 14:460–466.
2. Berical, Andrew C et al. Pneumococcal Vaccination Strategies. An Update and Perspective. *Annals of the American Thoracic Society* vol. 13,6 (2016): 933-44. doi:10.1513/AnnalsATS.201511-778FR
3. Elaine I Tuomanen. et.al. Pneumococcal vaccination in children. published by UpToDate in Waltham,2020.
4. Yildirim I, Shea KM, Little BA, Silverio AL, Pelton SI. Members of the Massachusetts Department of Public H. Vaccination, underlying comorbidities, and risk of invasive pneumococcal disease. *Pediatrics.* 2015; 135:495–503
5. Robinson CL, Bernstein H, Poehling K, et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger - United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:130.
6. Jallow S, Madhi SA. Pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected and HIV-exposed, uninfected children. *Expert Rev Vaccines.* 2017; 16(5):453-465. doi:10.1080/14760584.2017.1307740
7. Butters C, Phuong LK, Cole T, Gwee A. Prevalence of Immunodeficiency in Children With Invasive Pneumococcal Disease in the Pneumococcal Vaccine Era: A Systematic Review. *JAMA Pediatr* 2019.
8. Nuorti JP, Whitney CG, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1.
9. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64:944.
10. Centers for Disease Control and Prevention. General best practice guidelines for immunization. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html> (Accessed on May 16, 2019).
11. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 31st ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2018. p.639.
12. Butters C, Phuong LK, Cole T, Gwee A. Prevalence of Immunodeficiency in Children With Invasive Pneumococcal Disease in the Pneumococcal Vaccine Era: A Systematic Review. *JAMA Pediatr* 2019.
13. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host [published correction appears in *Clin Infect Dis.* 2014 Jul 1;59(1):144]. *Clin Infect Dis.* 2014; 58(3):309-318. doi:10.1093/cid/cit816