

©Borgis

*Teresa Jackowska^{1,2}, Monika Grzelczyk-Wielgórska^{1,2}, Dominika Lewicka²

Szczepienia ochronne u pacjentów z chorobą nowotworową**

Immunizations in patients with cancer

¹Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Kierownik Kliniki: dr hab. med. Teresa Jackowska, prof. nadzw. CMKP

²Kliniczny Oddział Pediatriczny, Szpital Bielański im. ks. J. Popiełuszki, Warszawa

Ordynator Oddziału: dr hab. med. Teresa Jackowska, prof. nadzw. CMKP

Słowa kluczowe

przeszczep szpiku, przeszczep komórek macierzystych, obniżona odporność

Key words

bone marrow transplantation, hematopoietic stem cell transplantation, immunocompromised

Streszczenie

Immunizacja pacjentów z chorobą nowotworową i po przeszczepie komórek macierzystych stanowi ważny problem terapeutyczno-profilaktyczny. Przed wprowadzeniem leczenia immunosupresyjnego należy zweryfikować historię szczepień i przebytych infekcji oraz zrealizować brakujące szczepienia ochronne. Szczepienia nie powinny być wykonywane w trakcie chemioterapii indukcyjnej i konsolidacji leczenia. Szczepionki inaktywowane mogą być podawane bezpiecznie. Szczepionki „żywe” mogą być podane najwcześniej po 3-6 miesiącach od zakończenia chemioterapii. Pacjenci niebędący w immunosupresji, wobec których planowana jest procedura przeszczepienia komórek macierzystych, powinni zostać zaszczepieni szczepionkami inaktywowanymi co najmniej dwa tygodnie lub „żywymi” co najmniej cztery tygodnie przed terminem przeszczepu. Po procedurze przeszczepu komórek macierzystych pacjenci powinni być traktowani jako nieszczepieni, bez względu na wcześniejszą historię szczepień. Wobec tych pacjentów należy realizować obowiązujący kalendarz szczepień obowiązkowych i zalecanych. Ogromne znaczenie dla ochrony osób z obniżoną odpornością ma profilaktyka poprzez szczepienia osób z najbliższego otoczenia, w celu wytworzenia „kokonu ochronnego”.

Summary

Immunization of cancer patients after stem cell transplantation is an important therapeutic-prophylactic issue. Before the introduction of immunosuppressive therapy, the vaccination and infection history should be reviewed and the missing vaccinations should be completed. Vaccination should not be performed during induction chemotherapy and treatment consolidation. Inactivated vaccines can be safely administered. Live vaccines may be given not before 3-6 months after the end of chemotherapy. Patients that are not in immunosuppression who are planned for the stem cell transplantation procedure, should be vaccinated with inactivated vaccines, at least two weeks prior to the transplantation or with live vaccines, at least four weeks prior to the date of the transplant. After the stem cell transplant procedure, patients should be treated as non-vaccinated, regardless of the previous vaccination history. With these patients, the routine scheme of mandatory and recommended immunizations should be implemented. It is of great importance for the protection of patients with an impaired immune system that persons who are in their closest environment are vaccinated, in order to produce a “protective cocoon”.

Adres/address:

*Teresa Jackowska
Klinika Pediatrii CMKP
ul. Cegłowska 80, 01-809 Warszawa
tel. +48 (22) 864-11-67
t.jackowska@cmkp.edu.pl

WPROWADZENIE

W ostatnich dekadach znacząco zwiększa się liczba osób z obniżoną odpornością z powodu choroby nowotworowej, pierwotnych niedoborów odporności, zakażeń wirusem HIV, po przeszczepach komórek

macierzystych, narządów litych, po usunięciu śledziony, w wyniku leczenia lekami immunosupresyjnymi i innych (1). Szczepienie tych osób jest bardzo ważne z dwóch powodów – po pierwsze są oni grupą narażoną na ciężkie zakażenia i potrzebują szczególnej

**Praca zrealizowana w ramach grantu Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie nr 506-1-20-01-14.

ochrony, po drugie, z punktu widzenia zdrowia publicznego, ważne jest, by w społeczeństwie nie wzrastała liczba osób nadmiernie wrażliwych na pewne czynniki zakaźne (1). Zakażenia u pacjentów z obniżoną odpornością mogą zmienić przebieg choroby podstawowej, pogorszyć rokowanie, zwiększyć śmiertelność i być przyczyną licznych groźnych powikłań.

Obowiązują pewne ogólne zasady szczepienia osób z obniżoną odpornością, ogłoszone przez Centers for Disease Control and Prevention (Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom – CDC) (2):

- 1) potencjalne korzyści ze szczepienia muszą być większe niż możliwe powikłania,
- 2) jeżeli nie ma pewności co do przechorowania choroby lub szczepienia w przeszłości, należy założyć, że osoba nie posiada odporności przeciwko danemu patogenowi,
- 3) moment podania szczepionki powinien być wybrany optymalnie, tak by możliwa była maksymalna odpowiedź immunologiczna organizmu,
- 4) należy unikać szczepionek „żywych” (rotawirusy, polio-OPV, odra, świnka, różyczka, ospa wietrzna, żółta gorączka), chyba że ryzyko zakażenia przewyższa ryzyko szczepienia,
- 5) należy rozważyć konieczność podania immunoprofilaktyki biernej w postaci specyficznych immunoglobulin,
- 6) należy rozważyć szczepienia osób z najbliższego otoczenia.

W grupie osób z obniżoną odpornością znaczącą część stanowią pacjenci z chorobą nowotworową, będący w trakcie chemioterapii, po zakończeniu leczenia onkologicznego, wymagający przeszczepu lub będący po przeszczepie komórek macierzystych czy narządów litych. Szczepienie chorych oraz osób z ich najbliższego otoczenia ma ogromne znaczenie na przebieg choroby i rokowania.

PACJENCI Z CHOROBAŁĄ NOWOTWOROWĄ

W ostatnich latach w leczeniu choroby nowotworowej wprowadzane są nowe leki i sposoby terapii, takie jak przeciwciała monoklonalne, inhibitory kinazy tyrozynowej oraz intensywnie rozwijają się i zmieniają: chemioterapia i radioterapia (1). Badania wielu szczepionek przeprowadzone we wcześniejszych latach, gdy w leczeniu stosowana była łagodniejsza chemioterapia, mogą nie być do końca adekwatne w odniesieniu do aktualnie stosowanej, bardziej agresywnej terapii (3). Nieliczne badania na temat odpowiedzi poszczepiennej u pacjentów z niezłazniczym chłoniakiem złośliwym i przewlekłą białaczką limfoblastyczną, leczonych rituksimabem i alemtuzumabem, donoszą, iż przeciwciała monoklonalne są obecne w organizmie przez bardzo długi czas i wpływają niekorzystnie na odpowiedź poszczepienną (1).

W podejmowaniu decyzji o szczepieniu osób z chorobą nowotworową należy wziąć pod uwagę: wiek pacjenta, historię szczepień i przebytych zakażeń, ekspozycję na czynniki zakaźne w ostatnim okresie, chorobę

podstawową oraz rodzaj stosowanego czy planowego leczenia immunosupresyjnego (4). Pacjenci z chorobą nowotworową mogą być bezpiecznie szczepieni szczepionkami inaktywowanymi (błonica, tężec, krztusiec, pneumokoki, meningokoki, *Haemophilus influenzae* typu b, polio-IPV, grypa, wzw B, wzv A, kleszczowe zapalenie mózgu, HPV). Szczepienia te jednak nie powinny być wykonywane w trakcie chemioterapii wstępnej i konsolidacyjnej z powodu słabej odpowiedzi poszczepiennej (3). W przypadku dzieci obowiązkowy kalendarz szczepień może zostać wznowiony po minimum trzech miesiącach od zakończenia chemioterapii, kiedy odporność komórkowa i humoralna powrócą do normy (3).

Stosowanie „żywych” szczepionek jest bezwzględnie przeciwwskazane w trakcie chemioterapii – z powodu ryzyka wystąpienia choroby zakaźnej. Mogą być one ponownie podawane po minimum 3-6 miesiącach od zakończenia leczenia, jednak na decyzję o wznowieniu szczepień ma wpływ stan odbudowy układu immunologicznego gospodarza (3).

W przypadku pacjentów z obniżoną odpornością istnieje zwiększone ryzyko zachorowania na choroby powodowane przez bakterie otoczkowe, tj. *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae* typu b. Nawet niepełna odpowiedź na zaszczepienie może u tych osób przynieść znaczące korzyści, obniżyć liczbę możliwych powikłań i śmiertelność (2).

13-walentna szczepionka przeciwko pneumokokom (PCV-13) powinna być podana wszystkim pacjentom z chorobą nowotworową bez względu na wiek – zarówno tym z nowotworami krwi, jak i guzami litymi (2). 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciwko pneumokokom (PPSV23) powinni zostać zaszczepieni wszyscy pacjenci powyżej 2. roku życia, minimum osiem tygodni po szczepieniu PCV-13 (2).

Szczepionki PCV-13 i PPSV23 podane pacjentom leczonym rituksimabem z powodu niezłazniczego chłoniaka i przewlekłej białaczki limfoblastycznej przed upływem sześciu miesięcy od stosowania rituksimabu mogą być nieefektywne (1).

Nie ma wystarczająco wiarygodnych danych i badań dotyczących szczepienia chorych z chorobą nowotworową przeciwko meningokokom. Jednak szczepienie to powinno być zalecane u wszystkich pacjentów (1, 5).

Szczepienie szczepionką przeciwko *Haemophilus influenzae* typu b jest zalecane u dzieci optymalnie przez rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego, ponieważ odpowiedź na szczepienie podawane w trakcie leczenia jest niewystarczająca (niższe stężenia przeciwciał niż u dzieci zdrowych, nieefektywna dawka przypominająca). Istnieje niewiele danych mówiących o ryzyku ciężkiej infekcji wywołanej przez *Haemophilus influenzae* i odpowiedzi na szczepienia u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową. Skoniugowana szczepionka przeciwko *Haemophilus influenzae* typu b jest zalecana u chorych na chłoniaka Hodgkina (1).

Szczepienia przeciwko tężcowi, błonicy, krztuścowi i polio powinny być podane dzieciom w celu zakończenia podstawowego schematu szczepienia. Należy jednak pamiętać, że może być potrzebne podanie dodatkowej dawki przypominającej po zakończeniu intensywnej chemioterapii (1). Najlepsze wyniki zaobserwowano po szczepieniu wykonanym trzy miesiące od zakończenia chemioterapii (5). Nie ma danych klinicznych dotyczących skuteczności i konieczności szczepienia osób dorosłych, jednak biorąc pod uwagę wzrost zachorowania na krztusiec, szczepionka DTaP powinna się znaleźć w grupie zalecanych. W przypadku osób podróżujących do krajów, w których obecne jest polio, wydaje się zasadne badanie stężenia przeciwciał i szczepienie szczepionką inaktywowaną (IPV) osób seronegatywnych (1).

W związku z podwyższonym ryzykiem zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (WZW typu B) w trakcie leczenia przeciwnowotworowego, pomimo braku wystarczających danych, zawsze należy rozważyć wykonanie szczepienia przed chemioterapią lub w jej trakcie (1, 5). W nielicznych badaniach wykonanych na grupie dzieci, szczepionka przeciwko WZW typu B wydaje się immunogenna i skuteczna – nawet podana w trakcie leczenia podtrzymującego (5-7). Zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych (PSO) na 2014 rok szczepienie przeciwko WZW typu B jest zalecane u chorych na nowotwór. Rewakcyngacja dotyczy pacjentów onkologicznych w trakcie leczenia immunosupresyjnego oraz pacjentów po przeszczepieniu narządów. Zaleca się utrzymanie poziomu przeciwciał ≥ 100 j.m./l. Kontrola przeciwciał odbywa się co 6 miesięcy. Gdy poziom przeciwciał obniża się poniżej 100 j.m./l, należy podać podwójną dawkę szczepionki przeciwko WZW typu B (8).

Inaktywowana szczepionka przeciwko grypie powinna być corocznie podawana wszystkim pacjentom onkologicznym powyżej 6. miesiąca życia, z wyjątkiem pacjentów otrzymujących przeciwciała przeciw limfocytom B lub intensywną chemioterapię (3). Uważa się, że inaktywowana szczepionka przeciwko grypie jest bezpieczna (9-12). Na podstawie przeprowadzonych badań wydaje się, że pacjenci w trakcie chemioterapii są zdolni do wytworzenia wystarczającej odpowiedzi immunologicznej na szczepienie przeciwko grypie, jednak odpowiedź ta jest słabsza niż u zdrowych pacjentów (1, 5).

W trakcie chemioterapii należy unikać podawania „żywych” szczepionek. Według rekomendacji Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych (Infectious Diseases Society of America – IDSA) z 2013 roku szczepienia te są bezpieczne 3-6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii (3). Badania pokazują, że szczepionka przeciwko ospie wietrznej podawana u dzieci z białaczką w trakcie remisji jest skuteczna i bezpieczna (1, 5, 13).

PACJENCI PO PRZESZCZEPIE KOMÓREK MACIERZYSTYCH (HSCT) I DAWCY PRZESZCZEPÓW

W przypadku gdy potencjalny biorca przed wykonaniem procedury przeszczepu nie jest w immu-

nosupresji, powinien otrzymać szczepienia zgodnie z aktualnym kalendarzem szczepień – tak jak osoby immunokompetentne, adekwatnie do wieku, historii szczepień i ekspozycji. Szczepionki „żywe” mogą zostać podane do czterech tygodni przed przeszczepem, a inaktywowane do dwóch tygodni. U immunokompetentnych pacjentów powyżej 12. miesiąca życia szczepienie przeciwko ospie wietrznej można wykonać przed przeszczepem, w czasie nie krótszym niż cztery tygodnie do przeszczepu (3).

Status immunologiczny dawcy jest ważny dla krótkoterminowego przekazania odporności biorcy (1). Dawcy przeszczepów powinni posiadać aktualnie obowiązujące szczepienia oraz dostępną historię szczepień i ekspozycji na czynniki zakaźne (3). Także u dawców należy unikać podawania szczepionek „żywych” w okresie krótszym niż cztery tygodnie od pobrania komórek macierzystych. Ze względu na potencjalne korzyści biorcy, u dawców nie są zalecane specjalne szczepienia (3).

Pacjenci po przeszczepach komórek macierzystych (HSCT) wymagają powtórzenia szczepień, ponieważ przed procedurą przeszczepiania poddawani są leczeniu powodującemu całkowitą aplazję własnego szpiku, co równoważne jest z eliminacją komórek pamięci immunologicznej (2). Pacjenci po przeszczepie powinni być traktowani jak „nigdy nieszczepieni”, niezależnie od ich historii szczepień przed przeszczepem, aczkolwiek istnieje prawdopodobieństwo, że część odporności nabytej po szczepieniach wykonanych przed HSCT przetrwa (3).

Szczepionka przeciwko pneumokokom (PCV-13) powinna zostać podana w trzech dawkach, poczynając od 3.-6. miesiąca po przeszczepie. U pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) powinna zostać podana czwarta dawka szczepionki po 12 miesiącach (1, 3). Pacjenci bez GVHD powinni otrzymać jedną dawkę 23-walentnej szczepionki przeciwko pneumokokom (PPSV23) po 12 miesiącach od wykonania przeszczepu (1, 3).

Skoniugowana szczepionka przeciwko meningokokom typu C u pacjentów w wieku 11-18 lat powinna zostać podana po 6-12 miesiącach po przeszczepie. U tych pacjentów, którzy pierwszą dawkę po przeszczepie otrzymali w wieku 11-15 lat, dawkę przypominającą należy podać w wieku 16-18 lat (3).

Szczepienie szczepionką przeciwko *Haemophilus influenzae* typu b powinno zostać podane 6-12 miesięcy po przeszczepie. W przypadku wcześniejszego podania szczepionki odpowiedź immunologiczna może być niewystarczająca (1, 3). Odpowiedź na szczepienie wykonane trzy miesiące po przeszczepie może być dobra, jeżeli dawca był wcześniej szczepiony przeciwko Hib (1).

Szczepienie przeciwko tężcowi, błonicy i krztuścowi należy rozpocząć 6-12 miesięcy po przeszczepie. Z dotychczas przeprowadzonych badań wynika, że najbardziej immunogenna jest szczepionka DTaP i właśnie ona powinna być podawana, niezależnie od wieku pacjentów (3).

Szczepionkę inaktywowaną przeciwko polio (IPV) należy podać w trzech dawkach 6-12 miesięcy po przeszczepie (1, 3).

Zgodnie z zaleceniami IDSA z 2013 roku (3) oraz PSO na rok 2014 (8), u wszystkich pacjentów po przeszczepie powinny zostać podane trzy dawki szczepionki przeciwko WZW typu B. Jeżeli po szczepieniu stężenia anty-HBs będą poniżej 10 mIU/ml, trzydawkowy schemat szczepienia powinien zostać powtórzony. Według Plotkina i wsp. ciężkie pierwotne zakażenie WZW typu B po przeszczepie jest rzadkie, w związku z czym szczepienie powinno być wykonywane u pacjentów zamieszkujących kraje, w których jest ono rekomendowane w kalendarzu szczepień dla całej populacji (1).

Szczepienie przeciwko grypie jest zalecane u wszystkich biorców przeszczepów poniżej 6. miesiąca życia, jedną dawką podaną 6 miesięcy po HSCT lub 4 miesiące w sezonie infekcyjnym. Dwie dawki szczepionki należy podać u wszystkich dzieci w wieku 6 miesięcy-8 lat, jeżeli szczepienie jest wykonywane po raz pierwszy (3).

Należy rozważyć podanie trzech dawek szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (ang. *Human Papilloma Virus* – HPV), 6-12 miesięcy po HSCT u dziewcząt i kobiet w wieku 11-26 lat (3).

Szczepionkę przeciwko odrze, śwince i różyczce (MMR) należy podać w schemacie dwudawkowym u seronegatywnych pacjentów, po 24 miesiącach od HSCT, nie wcześniej niż 8-11 miesięcy od ostatniego dożylnego podawania immunoglobulin (3). Taki sam schemat szczepienia dotyczy ospy wietrznej (3).

Pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych nie można szczepić „żywą” szczepionką przeciwko gruźlicy (BCG) (3).

U pacjentów z czynną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) i trwającą terapią immunosupresyjną nie powinny być wykonywane szczepienia szczepionkami „żywymi” (3).

SZCZEPIENIA U OSÓB Z NAJBLIŻSZEGO OTOCZENIA PACJENTÓW Z OBNIŻONĄ ODPORNOŚCIĄ

Bardzo istotnym czynnikiem profilaktyki osób z chorobą nowotworową jest ochrona przed narażeniem na zakażenie. Można to osiągnąć między innymi poprzez stosowanie szczepień ochronnych wśród osób z najbliższego otoczenia pacjentów – szczególnie wtedy, gdy sam pacjent, z powodu intensywnej chemioterapii, nie może zostać zaszczepiony (3).

Członkowie rodziny osoby chorej na chorobę nowotworową i po przeszczepie komórek macierzystych mogą być bezpiecznie szczepieni zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień ochronnych.

Należy jedynie pamiętać o kilku podstawowych zasadach (3). Osoby z otoczenia chorego i pacjenta po przeszczepie:

- 1) mogą otrzymywać „żywą” szczepionkę przeciwko odrze, śwince i różyczce (MMR),
- 2) mogą otrzymywać „żywą” szczepionkę przeciwko rotawirusom – pacjenci w głębokiej immunosupresji powinni przez około cztery tygodnie unikać kontaktu z zabrudzonymi pieluchami dzieci szczepionych przeciwko rotawirusom,
- 3) mogą otrzymywać „żywą” szczepionkę przeciwko żółtej gorączce i durowi brzuszemu przed planowanym wyjazdem zagranicznym,
- 4) nie mogą otrzymywać „żywej” szczepionki przeciwko polio (OPV) – powinni otrzymać szczepionkę inaktywowaną (IPV),
- 5) mogą otrzymywać „żywą” szczepionkę przeciwko ospie wietrznej – zaleca się szczepienie przeciwko ospie wietrznej u wszystkich seronegatywnych członków rodziny dzieci z chorobą nowotworową i po przeszczepach komórek macierzystych (1, 5). Nie jest konieczna izolacja osób zaszczepionych, chyba że po szczepieniu pojawi się u nich wysypka – jest to niezwykle rzadkie, aczkolwiek możliwe do 42 dni od szczepienia (3-5),
- 6) powinny być corocznie szczepione szczepionką przeciwko grypie, aby zredukować ryzyko zakażenia domowego (1, 3) – w związku z możliwością zakażenia i ciężkiego przebiegu grypy zagrażającego życiu pacjentów z chorobą nowotworową w trakcie chemioterapii (szczególnie z ostrą białaczką) i po przeszczepie komórek macierzystych zaleca się szczepienie nie tylko członków rodziny, ale również pracowników opieki medycznej i opieki długoterminowej zajmujących się chorymi onkologicznie i osobami poddawany mi leczeniu immunosupresyjnym.

PODSUMOWANIE

Pacjenci z obniżoną odpornością stanowią bardzo zróżnicowaną grupę ryzyka. Wytyczne dotyczące szczepień są jedynie wskazówkami – decyzje w kwestii ich realizacji muszą być podejmowane przez specjalistów indywidualnie, w zależności od jednostkowej sytuacji (4). Rozpoznanie choroby nowotworowej zarówno u dzieci, jak i u dorosłych pociąga za sobą konsekwencje długiego i niezwykle obciążającego leczenia immunosupresyjnego, a często wiąże się z koniecznością wykonania przeszczepu komórek macierzystych. W planowaniu leczenia niezwykle ważne jest wykonanie szczepień ochronnych, tak aby uchronić pacjenta przed groźnymi zakażeniami wywołanymi przez patogeny szczepionkowe w momencie, gdy jego odporność będzie obniżona w wyniku leczenia onkologicznego. Równie istotne jest uświadomienie pacjentom i członkom ich rodzin, iż podejmowane działania profilaktyczne – szczepienia osób z najbliższego otoczenia chorego w celu wytworzenia „ochronnego kokonu” – mogą mieć decydujący wpływ na przebieg i rokowanie choroby podstawowej.

PIŚMIENNICTWO

1. Plotkin, S.A, Orenstein W.A, Offit P.A: Vaccine 6th ed.,Saunders, Philadelphia, 2013.
2. Centre for Disease Control, Immunization Program, Section III – Immunization of Special Populations, January 2010. Available on: http://www.cdc.gov/nr/rdonlyres/AD481BC8-EBBD-45FF-A085-C797C76C2BCB/0/SectionIII_ImmunizationofSpecialPopulationsJune2014.pdf.
3. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman PG et al.: 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clinical Infectious Diseases* 2014; 58 (3):e44-100.
4. American Academy of Paediatrics: Active and Passive Immunization in Special Clinical Circumstances Immunocompromised Children. [In:] Red Book, 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th, Pickering LK (Ed.), Elk Grove Village, IL 2012.
5. Esposito S, Cecinati V, Brescia L, Principi N: Vaccination in children with cancer. *Vaccine* 2010; 28: 3278-3284.
6. Rokicka-Milewska R, Kacperska E, Seyfried H: Zapobieganie zakażeniu wirusem zapalenia wątroby typu B u dzieci chorych na choroby rozrostowe układu krwiotwórczego. *Ped Pol* 1992; 3-4: 131-137.
7. Rokicka-Milewska R, Jackowska T, Sopyło B et al.: Active immunization of children with leukemias and lymphomas against infection by hepatitis B virus. *Acta Paed Jap* 1993; 35 (5): 400: 403.
8. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia. Załącznik do komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 31 października 2013 r. (poz.43)
9. T. Jackowska, L. Brydak, R. Rokicka-Milewska, K. Łukowska, B. Gosk, H. Rudnicka, H. Regnery, N. Cox.: Szczepienia przeciw grypie dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną. *Pediatrics Polska*, 1996; LXXI (4): 301-305.
10. L. Brydak, R. Rokicka-Milewska, T. Jackowska, H. Rudnicka, H. Regnery, N. Cox.: Kinetics of humoral response in children with acute lymphoblastic leukemia immunized with influenza vaccine in 1993 in Poland. *Leukemia & Lymphoma*, 1997; 26 (1-2): 163-169.
11. L.B. Brydak, R. Rokicka-Milewska, M. Machała, T. Jackowska, Sikorska-Fic.: Immunogenicity of subunit trivalent vaccine in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Infect Dis. J.*, 1998; 17(2): 125-129.
12. T. Jackowska, L.B. Brydak, R. Rokicka-Milewska, M. Machała, E. Roła-Kurc, B. Sikorska-Fic. Serokonwersja poszczepienna u dzieci z białaczką limfoblastyczną po podaniu podjednostkowej trójskładnikowej wysokoczyszczonej szczepionki przeciw grypie. *Pediatrics Polska*, 1997, suplement do Nr 7, 247-251.
13. Jackowska T, Wasilewski R, Górska E, Łoch T, Rokicka-Milewska R, Wąsik M. Immunogenicity of varicella vaccine (Varilrix) in children with acute lymphoblastic leukemia. *Polish Journal of Environmental Studies* 2005, 14, suppl. II, 151-155.

otrzymano/received: 11.09.2014
zaakceptowano/accepted: 08.10.2014