

Tereza Rojko¹

Popotniki z imunsko oslabeledostjo

Immunocompromised Travelers

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: popotnik z imunsko oslabeledostjo, potovalna medicina, cepljenje, kemoprofilaksa

V času izrazitega porasta števila svetovnih in avanturističnih potovanj narašča tudi število popotnikov z imunsko oslabeledostjo. Po presaditvi čvrstih organov potuje približno tretjina oseb, predvsem prejemniki jeter in ledvic, po podatkih druge raziskave pa jih skoraj polovica potuje v kraje z visokim tveganjem za okužbe. Zaradi imunske oslabeledosti gre za svojevrstno skupino popotnikov, pri katerih je ključno pravočasno in ustrezno načrtovanje potovanja, svetovanje in upoštevanje ukrepov za zmanjšanje prenosa okužb, pravočasno cepljenje in primerno ukrepanje v primeru bolezni. Zavedati se moramo, da so temeljna bolezen in imunosupresivna zdravila lahko razlog za slabšo učinkovitost in toksičnost nekaterih cepiv, potrebna pa je previdnost tudi zaradi možnih součinkovanj z bolnikovimi rednimi zdravili. V prispevku so na kratko povzeta priporočila glede cepljenja in kemoprofilakse pri tej skupini popotnikov.

ABSTRACT

KEY WORDS: immunocompromised traveler, travel medicine, vaccination, chemoprophylaxis

In the era of increasing global and adventure traveling, immunocompromised patients are no exception. Around one third of solid transplant recipients (mostly liver and kidney recipients) reported traveling after the transplantation, while almost half of them traveled to high infection risk destinations as reported in another study. Immunocompromised patients are a specific group of travelers, and timely and appropriate planning of the travel, adherence to preventive measures, vaccinations and appropriate treatment in case of infection are crucial. We have to be aware that the underlying disease and immunosuppressive medication can cause lower efficiency and toxicity of some vaccines, while interactions between medications and regular medicine are also possible. The following article summarizes recommendations regarding vaccination and chemoprophylaxis in this group of patients.

¹ Doc. dr. Tereza Rojko, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Zaradi napredkov medicine, ki so omogočili povečano število presaditev čvrstih organov (PČO), presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC) ter razvoj novih zdravil na področju onkologije in sistemskih vnetnih bolezni, izrazito narašča število bolnikov in s tem tudi popotnikov z imunsko oslabelostjo (IO). Popotniki z IO imajo povečano tveganje za razvoj oportunističnih okužb (tako običajnih kot za cilj potovanja značilnih) in težji potek s potovanjem povezanih okužb. Hkrati pa je odgovor na cepljenja v tej skupini bolnikov pogosto oslabiljen, nekatere vrste cepiv (živa cepiva) so kontraindicirana, pri predpisu zdravil (npr. kemoprofilakse za malarijo) pa je potrebna previdnost zaradi možnih součinkovanj (1). Zato je potovanje, še posebno na področja s povečano verjetnostjo za okužbe (Azija, Srednja in Južna Amerika, Afrika, Bližnji vzhod) in s slabšo dostopnostjo kakovostne zdravstvene oskrbe, v tej skupini popotnikov smiselno pravočasno načrtovati in v določenih primerih tudi odsvetovati. Pomembno je ustrezno pravočasno cepljenje in upoštevanje ostalih ukrepov za zmanjšanje okužb (2).

POGOSTOST POTOVANJ BOLNIKOV Z IMUNSKO OSLABELOSTJO IN OBOLEVNOST, POVEZANA S POTOVANJEM

V raziskavi klinike Mayo (Mayo Clinic) v ZDA so po PČO 303 prejemniki izmed 1.130 (27 %) potovali izven ZDA in Kanade; pri tem je kar 6 % oseb poročalo o potovanju v prvem letu po presaditvi. Najpogostejše so potovali prejemniki jeter, nato prejemniki ledvic. Skoraj polovica izmed popotnikov po PČO (49 %) je potovala v predele z visokim tveganjem za okužbe (Azija, Srednja in Južna Amerika, Afrika, Bližnji vzhod). Velika večina popotnikov po PČO (96 %) pred potovanjem ni iskala nasvetov glede zdravstvenih tveganj, povezanih s potovanjem, v predelih, endemičnih za malarijo, pa je antimalarično profilakso prejemale le 21 %

popotnikov po PČO. Med potovanjem v predele z nizkim tveganjem za okužbe je 6,1 % popotnikov po PČO (enak delež kot pri ostalih popotnikih) zbolelo za boleznijo, zaradi katere so iskali zdravniško pomoč, v primeru potovanja v predele z visokim tveganjem za okužbe pa je bil delež zbolelih popotnikov po PČO višji (18,4 %) kot pri popotnikih, ki so potovali v predele z manjšim tveganjem za okužbe (6 %) (p-vrednost je 0,04). Popotniki po PČO so najpogostejše zboleli za okužbami zgornjih dihal, zaplet, povezan s presajenim organom, pa se je razvil pri dveh bolnikih (3).

Čeprav pričakujemo povečano zdravstveno tveganje pri popotnikih z IO, je podatkov iz raziskav malo. Tako so v raziskavi iz Švice ugotovili pomembno poslabšanje zdravstvenega stanja kot posledico potovanja pri 9 od 116 bolnikov z IO (7,8 %) in pri 2 od 116 kontrolnih preiskovancev (1,7 %; razmerje obolevnosti (angl. *odds ratio*, OR) je 4,8; 95-% interval zaupanja (angl. *confidence interval*, CI) je 1,01–22,7; p-vrednost je 0,048). Pri bolnikih z IO je šlo v večini primerov (pet od devetih bolnikov) za okužbe (4).

RAZDELITEV POPOTNIKOV Z IMUNSKO OSLABELOSTJO GLEDE NA STOPNJO IN VRSTO IMUNSKE OSLABELOSTI

Bolniki z IO predstavljajo izrazito raznoliko skupino bolnikov, ki jih (predvsem glede priporočil za cepljenje) po stopnji IO lahko delimo v tri skupine: bolniki brez pomembne IO, bolniki z omejeno IO in bolniki s hudo IO. Pri bolnikih s hudo IO v grobem velja, da so živa cepiva (cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam, cepivo proti noricam, cepivo proti rumeni mrzlici ...) kontraindicirana, zaradi slabše zaščite po cepljenju z inaktiviranimi cepivi pa je v določenih okoliščinah kljub cepljenju smiselno poseči tudi po pred- in poizpostavitveni profilaksi z imunoglobulini. Pri bolnikih z omejeno IO je odločitev glede cepljenja vezana na vrsto temeljne bolezni oz. motnje imunosti. Pri bolnikih brez pomembne

IO živa cepiva načeloma niso kontraindicirana, priprava pred potovanjem pa je enaka kot pri osebah z ohranjeno imunostjo (5).

Bolniki brez pomembne imunske oslabelosti

Med bolnike brez pomembne IO sodijo (5):

- bolniki, ki prejemajo manj kot 16 mg metilprednizolona (20 mg prednizolona) dnevno oz. so na nadomestnem zdravljenju s hidrokortizonom, prejemajo inhalacijsko ali lokalno zdravljenje z glukokortikoidi (npr. dajanje glukokortikoidov intraartikularno) oz. je od zdravljenja z visokimi odmerki glukokortikoidov (metilprednizolon več kot 16 mg dnevno) preteklo več kot en mesec,
- bolniki, okuženi s HIV, brez hude IO,
- popotniki z rakom v anamnezi, ki so zaključili zdravljenje s kemoterapijo pred vsaj tremi meseci in so v remisiji – poznati je treba natančno shemo kemoterapije, ki jo je bolnik prejemal (pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk (angl. *immune checkpoint inhibitors*) ali nekaterimi biološkimi zdravili, pomembna IO lahko traja dlje, zato je svetovan posvet z lečečim onkologom),
- bolniki po PKMC ali prejemniki celic T, ki izražajo himerne antigenske receptorje (angl. *chimeric antigen receptor T-cell*, CAR-T), pri katerih je od presaditve minilo več kot dve leti in ne gre za aktivno bolezen ali bolezen gostitelja proti presadku, in
- bolniki z avtoimunimi boleznimi (npr. kronična vnetna črevesna bolezen, revmatoidni artritis, sistemski lupus eritematosus) brez imunosupresivnega zdravljenja.

Bolniki z omejeno imunsko motnjo

Med bolnike z omejeno imunsko motnjo sodijo (5):

- bolniki z asimptomatsko HIV-okužbo in številom celic z označevalcem pripadnosti 4 (angl. *cluster of differentiation 4*, CD4) 200–499/mm³,
- bolniki z multiplo sklerozo (MS) in

- bolniki z drugimi kroničnimi boleznimi oz. stanji (asplesnija, pomanjkanje komplementa, kronična ledvična bolezen).

Pri bolnikih z MS je cepljenje z inaktiviranimi cepivi za gripo, hepatitis B, človeški papilomavirus in tetanus varno, ni pa svetovano med zagonom bolezni. Za ostala inaktivirana cepiva ni dovolj podatkov o varnosti in učinkovitosti, so pa načeloma varna. Živa cepiva so kontraindicirana pri bolnikih z MS, ki so zdravljeni z imunosupresivno terapijo, kot so mitoksantron, azatioprin, metotreksat, ciklofosfamid, glukokortikoidi in/ali biološka zdravila (natalizumab, alemtuzumab...). Čeprav ni dovolj raziskav, glatiramer acetata in interferona strokovnjaki za MS ne uvrščajo med imunosupresive in cepljenje z živimi cepivi ni odsvetovano. Zaradi možnega poslabšanja simptomov MS po cepivu proti rumeni mrzlici se pred odločitvijo o cepljenju s tem cepivom priporoča še posvet z lečečim nevrologom (5).

Med bolnike z omejeno motnjo imunosti sodijo tudi bolniki z asplenijo, bolniki s pomanjkanjem komplementa in bolniki, zdravljeni z biološkim zdravilom ekolizumab (zaviralec komponente komplementa C5). V tej skupini bolnikov ni zadržkov proti cepljenju z živimi cepivi, ne glede na potovanje pa je potrebno cepljenje proti okužbi z bakterijami z ovojnico (pnevmokok, meningokok, hemofilus influence tipa b). Bolnikom z asplenijo je smiselno za potovanja predpisati širokospektralni antibiotik (običajno amoksicilin s klavulansko kislino), ki naj ga pričnejo prejemati takoj v primeru vročine ali drugih znakov okužbe. Čim prej naj poiščejo ustrezno zdravniško pomoč. Potovanje na področja, kjer takojšnja kakovostna zdravniška pomoč ni dostopna, je tem bolnikom odsvetovano (5).

Bolniki s hudo imunsko oslabelostjo

Med bolnike s hudo IO (po nekaterih opredelitvah zmerno do hudo IO) sodijo (seznam

vključuje večino bolnikov s hudo IO, ne pa vseh) (5, 6):

- bolniki z aktivno levkemijo, limfomom ali aplastično anemijo,
- bolniki dve leti ali manj po PKMC ali po zdravljenju s CAR-T,
- bolniki več kot dve leti po PKMC z boleznijo presadka proti gostitelju oz. bolniki več kot dve leti po PKMC, ki še prejemajo imunosupresivno zdravljenje,
- bolniki z razširjeno rakavo boleznijo,
- bolniki po nedavni radioterapiji,
- bolniki, zdravljeni z zaviralci imunskih kontrolnih točk (zdravljenje avtoimunskih zapletov povzroča IO),
- bolniki s prirojenimi imunskimi motnjami,
- bolniki po PČO,
- bolniki, okuženi s HIV in številom celic CD4 manj kot 200/mm³, ali bolniki z AIDS in
- bolniki, ki prejemajo:
 - visoke odmerke glukokortikoidov (2 mg/kg oz. 20 mg prednizona oz. 16 mg metilprednizolona dnevno) več kot dva tedna,
 - alkilirajoča zdravila (npr. ciklofosamid),
 - antimetabolite (npr. azatioprin, metotreksat, 6-merkaptopurin),
 - zdravila, povezana s presaditvijo – PČO ali PKMC (kalcinevrinski zaviralci, zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR), mikofenolat mofetil, azatioprin ...),
 - zdravila, ki se uporabljajo za kemoterapijo (kar se tiče zaviralcev imunskih kontrolnih točk, še ni dovolj podatkov; za zdaj se cepljenje z živimi cepivi ne priporoča),
 - zaviralce dejavnika tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α) in
 - druga zdravila, ki povzročajo zmanjšanje števila limfocitov: timoglobulin, protitelesa proti označevalcu pripadnosti 52 (angl. *cluster of differentiation 52 antibody*, anti-CD52) (tj. alemtuzumab), protitelesa proti označevalcu pripadnosti 20 (angl. *cluster of differentiation*

20 *antibody*, anti-CD20; npr. rituksimab, obinituzumab) in nekatera druga biološka zdravila.

Pri bolnikih s hudo IO so odsvetovana cepljenja z živimi cepivi, imunski odgovor na inaktivirana cepiva pa je večinoma oslabljen. V primeru, da potovanje ni nujno, se svetuje prestavitev potovanja v bolj tvegane predele na čas, ko je IO manjša (na primer leto dni po PČO, dve leti po PKMC ...). V primeru, da bolnik načrtuje potovanje po uvedbi imunosupresije (npr. PČO), je cepljenje s cepivi, ki so indicirana za te popotnike, zaradi boljše učinkovitosti in varnosti smiselno pred uvedbo imunosupresije, in sicer cepljenje z inaktiviranimi cepivi vsaj 14 dni pred uvedbo imunosupresije ter cepljenje z živimi cepivi vsaj 28 dni pred uvedbo imunosupresije. Bolniki s kronično limfocitno levkemijo imajo slab protitelesni odziv že v začetku bolezni in je cepljenje redko učinkovito, pri bolnikih po PKMC pa je potrebna ponovitev vseh cepljenj (inaktivirana cepiva se dajejo 6 mesecev po PKMC, živa pa ob odsotnosti imunosupresivnega zdravljenja 24 mesecev po PKMC) (5).

Čas po ukinitvi imunosupresivnih zdravil, po katerem je cepljenje z živimi cepivi varno, je poleg vrste IO odvisen tudi od vrste cepiva. Po zaključku kemoterapije, obsevanja in zdravljenja z večino imunosupresivnih zdravil je z dajanjem živih cepiv treba počakati tri mesece, po zdravljenju z nekaterimi biološkimi zdravili, ki povzročajo zmanjšanje števila limfocitov (npr. anti-CD20, anti-CD52), vsaj eno leto, po zaključku zdravljenja z visokimi odmerki glukokortikoidov pa en mesec. Čeprav ni natančnih podatkov, večina strokovnjakov priporoča, da z uvedbo imunosupresije počakamo mesec dni po cepljenju z živimi cepivi, prav tako je cepljenje z živimi cepivi odsvetovano manj kot štiri tedne pred PČO (5).

CEPLJENJA, POVEZANA S POTOVANJI

Več raziskav je pokazalo, da je serokonverzija po enem odmerku cepiva proti hepatitisu A pri bolnikih z IO manj pogosta kot pri ostalih ljudeh (5, 7). Poleg tega so v nekaterih skupinah bolnikov z IO po cepljenju ugotovili tudi hitrejši upad titra značilnih protiteles – zaščitni titer protiteles proti hepatitisu A (več kot 33 mIU/ml) dve leti po cepljenju je bil prisoten le pri 59 % bolnikov po presaditvi jeter in pri 26 % bolnikov po presaditvi ledvice, v primerjavi s 100 % zdravih oseb (8). Pri osebah z ohranjeno imunostjo dva odmerka cepiva zagotovita več kot 20-letno zaščito, pri skupini bolnikov z IO pa je to vprašljivo (1). Če je do potovanja dovolj časa, je smiselno cepiti bolnike z IO z dvema odmerkoma cepiva v razmiku 6–12 mesecev, zaradi hitrejšega upada značilnih protiteles pa se svetuje še dodaten odmerek cepiva dve leti po cepljenju (2, 9). Za bolnike, ki morajo na potovanje prej, se priporoča dvojni odmerek cepiva proti hepatitisu A, ki mu sledi poživitveni odmerek čez šest mesecev (6, 10). V primeru neodložljivega potovanja se pri bolnikih s hudo IO poleg enega odmerka cepljenja proti hepatitisu A priporoča tudi pasivna zaščita z imunoglobulini; odmerek in možne ponovitve odmerka imunoglobulinov so odvisni od časa potovanja. V primeru, da bolnik po PČO zaradi hipogamaglobulinemije redno prejema imunoglobuline, dodaten odmerek imunoglobulinov ni smiseln (enako velja tudi za ošpice in norice) (2, 6).

Pri bolnikih z IO lahko trebušni tifus (okužba z bakterijo *Salmonella enterica* serotip *typhi*) poteka z zapleti, zato se pred potovanjem v endemična področja priporoča cepljenje z inaktiviranim polisaharidnim cepivom (TyphimVi®), cepljenje z živim oslabljenim oralnim cepivom pa je v tej skupini popotnikov kontraindicirano. Podatkov o imunskem odgovoru in učinkovitosti cepljenja pri bolnikih z IO ni na voljo, tudi pri zdravih popotnikih pa

je zaščita po cepljenju manj zadovoljiva (50–80 %) (6, 11).

Za popotnike, ki potujejo v predele sveta, kjer je še prisotna otroška paraliza, in so bili v otroštvu cepljeni proti otroški paralizi, se priporoča dajanje poživitvenega odmerka inaktiviranega cepiva proti otroški paralizi in ponovno cepljenje vsakih deset let (12, 13). Odgovor na cepljenje pri bolnikih po presaditvi ledvice se je izkazal kot primerljiv zdravim popotnikom. Peroralno živo cepivo proti otroški paralizi (oralno cepivo proti poliovirusu ali Sabinovo cepivo) je pri bolnikih z IO in osebah, ki z bolniki z IO živijo v skupnem gospodinjstvu, zaradi možnega razvoja cepljenju pridružene oblike poliomielitisa kontraindicirano (13).

Cepljenje proti meningokoku je indicirano za vse popotnike, ki potujejo na področja, kjer poteka izbruh meningokokne bolezni, ali v države t. i. meningitisnega pasu v subsaharski Afriki (predvsem v sušni dobi med decembrom in junijem), in za romarje na Hajj in/ali Umro v Savdsko Arabijo, ki potrebujejo dokazilo o cepljenju. Pri bolnikih z IO, pri katerih je potrebno cepljenje proti meningokoku, se priporoča cepljenje s konjugiranim štirivalentnim cepivom (angl. *tetavalent meningococcal conjugate vaccine*, MCV-4), ki zaščiti proti serotipom A, C, Y in W-135 meningokoka. Pri bolnikih z IO sta priporočena dva odmerka (6). V primeru potovanja v predele s povečanim tveganjem za okužbo z meningokokom B je smiselno tudi cepljenje proti meningokoku B; potrebni so poživitveni odmerki (2, 13).

Rumena mrzlica je virusna hemoragična vročica z visoko smrtnostjo (20 %), ki je endemična v tropskih področjih Južne Amerike in subsaharske Afrike. Potovanje v te predele sveta se osebam z IO, predvsem necepljenim, odsvetuje. Proti rumeni mrzlici je za zdaj na voljo le živo cepivo, ki je pri popotnikih z IO kontraindicirano zaradi možne življenjsko ogrožajoče, s cepilnim

virusom povzročene viscerotropne ali nevro-tropne bolezni (14). Dodaten neodvisen dejavnik tveganja za razvoj s cepljenjem povezane viscerotropne bolezni je tudi nepravilno delovanje priželjca (15). V primeru vnaprej predvidenega potovanja v endemične predele je smiselno cepljenje pred uvedbo imunosupresivnega zdravljenja, če je to časovno sprejemljivo – za časovni okvir cepljenja glede na imunosupresivno zdravljenje veljajo enaka priporočila kot pri ostalih bolnikih, navedena v začetku prispevka. Pri teh popotnikih je pred samim potovanjem smiselna tudi določitev prisotnosti značilnih nevtralizacijskih protiteles proti rumeni mrzlici (13). V raziskavi bolnikov po PČO, ki so bili cepljeni proti rumeni mrzlici pred presaditvijo (mediana (Me) je 10 let; razpon 0–31 let), je imelo po presaditvi (Me je 3 leta; razpon 0,2–20 let) prisotna protitelesa proti rumeni mrzlici 98 % (52 od 53) bolnikov (16). V primeru, da je potovanje neizogibno, se svetuje potovanje v dobi, ko je možnost okužbe nižja, ter strogo izogibanje pikom komarjev (13).

Cepljenje proti japonskemu encefalitisu je indicirano v primeru potovanja v podeželske endemične predele Azije, predvsem v času povečanega prenosa virusa. Priporoča se cepljenje z dvema odmerkoma inaktiviranega cepiva v razmaku štirih tednov. V primeru ponovnega potovanja v visoko tvegane predele je po več kot letu dni od prvega odmerka potreben poživitveni odmerek (2). Cepivo, ki je dostopno v nekaterih azijskih državah, lahko vsebuje žive viruse in je za popotnike z IO kontraindicirano (13).

Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization, WHO) priporoča predizpostavitev profilakso proti steklini s tremi odmerki cepiva vsem popotnikom z velikim tveganjem za izpostavitve steklini na potovanju (17). V primeru izpostavitve steklini se pri popotnikih z IO, ki niso bili cepljeni proti steklini, priporoča cepljenje s petimi in ne le štirimi odmerki cepiva kot pri ostalih popotnikih (poizpo-

stavitvena profilaksa). Tako po pred- kot poizpostavitevni profilaksi se priporoča določitev titra nevtralizirajočih protiteles od dva do štiri tedne po zadnjem odmerku cepiva in glede na stanje po potrebi dajanje dodatnega odmerka cepiva (13). Ker popotniki z IO morda ne razvijejo primerne imunskega odgovora na cepivo proti steklini, se po izpostavitvi priporoča dajanje hiperimunih gamaglobulinov vsem popotnikom z IO, tudi če so bili predhodno že cepljeni (2). Med cepljenjem se priporoča zmanjšanje ali celo ukinitve imunosupresivne terapije, če je to mogoče (13).

Rutinska cepljenja

Predpotovalni posvet s popotnikom z IO naj bo tudi priložnost za preverbo že opravljenih rutinskih cepljenj (2).

Čeprav je tetanus med popotniki redek, se pred potovanjem priporoča cepljenje vseh popotnikov, če je od zadnjega cepljenja minilo več kot deset let (2). Pri popotnikih z IO pa se zaradi hitrejšega upada titra protiteles svetuje skrajšanje časovnega obdobja za poživitveni odmerek na pet let (13). Poživitveni odmerek cepiva proti davici se pri vseh popotnikih svetuje v primeru potovanja v predele, kjer je bolezen prisotna, če je od zadnjega cepljenja minilo več kot deset let (2, 13). Pri popotnikih z IO, ki so bili v preteklosti cepljeni proti oslovskemu kašlju, se priporoča poživitveni odmerek s kombiniranim cepivom proti davici, tetanusu in acelularnim cepivom proti oslovskemu kašlju (angl. *diphtheria, tetanus and acellular pertussis*, DTaP). Izsledkov raziskav o cepljenju z DtaP pri osebah z IO za zdaj sicer še ni na voljo (13).

Priporočljivo je vsakoletno cepljenje oseb z IO proti gripi. V primeru potovanja v tropske predele, kjer je gripa prisotna vse leto, oz. v predele, kjer je gripa prisotna v času potovanja, se vsem popotnikom priporoča ponovitev cepljenja proti gripi, če je od zadnjega odmerka minilo več kot 12 mesecev, pri popotnikih z IO pa je smisel-

no skrajšanje tega časovnega obdobja na 6 mesecev (6). Živo oslabiljeno intranazalno cepivo proti gripi je pri bolnikih z IO kontra-indicirano (13).

Pri osebah z IO se ne glede na potovanje priporoča cepljenje proti invazivnim pnevmokoknim okužbam s konjugiranim 13-valentnim cepivom (angl. *13-valent pneumococcal protein-conjugate vaccine*, PCV-13) ali 15-valentnim cepivom (angl. *15-valent pneumococcal protein-conjugate vaccine*, PCV-15), čez najmanj osem tednov pa še s 23-valentnim polisaharidnim cepivom (angl. *23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine*, PPV-23) (13). V primeru uporabe na novo dostopnega 20-valentnega cepiva (angl. *20-valent pneumococcal protein-conjugate vaccine*, PCV-20) po mnenju Svetovalnega odbora za cepljenje (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) ter ameriškega Centra za nadzor in preprečevanje bolezni (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) dodatni odmerki PPV-23 tudi pri osebah z IO ni potreben, vendar ga nekateri kljub temu priporočajo (18).

Cepivo proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam je živo oslabiljeno cepivo, zato se pri osebah z IO ne priporoča. Pri popotnikih z IO je smiselno določanje prisotnosti protiteles proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam pred potovanjem. V primeru potovanja v predele, endemične za ošpice, se za kratkotrajno zaščito pred okužbo pri imunsko oslabiljenih bolnikih lahko uporabi imunoglobuline, enako v primeru negativne serologije proti noricam. Za zaščito pred noricami (predvsem v primeru pozitivne profilakse) se lahko uporabi tudi protivirusna zaščita. Cepljenje proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam se lahko opravi pri bolnikih z ledvično ali jetrno boleznijo, pri bolnikih s sladkorno boleznijo in aspleničnih bolnikih ter pri nekaterih bolnikih z blago IO (5).

Cepljenje proti hepatitisu B je svetovno za popotnike, ki načrtujejo dlje časa tra-

jajoče bivanje v endemičnih predelih in bodo verjetno potrebovali transfuzijo ali zdravstven poseg med potovanjem, ali za popotnike, ki med potovanjem ne izključujejo odnosov z novimi spolnimi partnerji. Imunski odgovor na cepljenje je po PČO precej slabši kot pri zdravih popotnikih, zato se priporoča cepljenje pred PČO (2). V primeru cepljenja oseb z IO se priporoča, podobno kot pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic na nadomestni terapiji s hemodializo, tri- do štirikratno cepljenje z višjimi odmerki cepiva (40 µg) in serološko testiranje po opravljenem cepljenju (5). Zaradi hitrejšega upada zaščitnih površinskih protiteles proti hepatitisu B (angl. *hepatitis B surface antibody*, anti-HbS) pri bolnikih po PČO je potrebno tudi določanje protiteles 12 mesecev po cepljenju in v primeru upada anti-HBs pod 10 mIU/ml dajanje poživitevnega odmerka (13).

KEMOPROFILAKSA IN DRUGI PREVENTIVNI UKREPI Okužbe prebavil

Pri popotnikih z IO je svetovanje in upoštevanje ukrepov uživanja varne hrane in vode še posebej pomembno (5). Pri tej skupini popotnikov lahko potovalna driska, ki sicer prizadene 60 % vseh popotnikov, poteka kot življenjsko ogrožajoča okužba – pogostejše so bakteriemije, nekatere izmed okužb pa imajo lahko kroničen potek (predvsem okužbe s praživalmi, pa tudi z nekaterimi virusi (npr. norovirusi)) (6).

Zaradi možne okužbe s praživalmi vrst iz rodov *Giardia* in *Cryptosporidium* se popotnikom z IO odsvetuje pitje vode med plavanjem in drugimi vodnimi aktivnostmi ter plavanje v vodi, ki je lahko onesnažena z iztrebki. Zaradi možne okužbe z *Vibrio vulnificus* se odsvetuje tudi uživanje surove morske hrane (5). V primeru driske je ključnega pomena preprečevanje dehidracije, ki lahko v tej skupini popotnikov povzroči dodatno poslabšanje ledvičnega delovanja in poveča nefrotoksičnost

kalcinevrinskih zaviralcev (npr. takrolimu-
sa), hkrati je zaradi driske lahko motena
absorpcija imunosupresivnih zdravil (5).
Zaradi omenjenih nevarnosti je osebam
z IO, ki potujejo v nerazvite dele sveta, smi-
selno predpisati antibiotik za samozdrav-
ljenje zmerne do hude driske (19). Pri
predpisovanju antibiotikov moramo upo-
štrevati, da lahko sočasno zdravljenje s kino-
loni ali makrolidi s kalcinevrinskimi zaviralci
povzroči zvišano serumsko raven kalci-
nevrinskih zaviralcev. Sočasno zdravljenje
s kinoloni ali makrolidi in kalcinevrinskimi
zaviralci ali zaviralci mTOR pa lahko pov-
zroči podaljšanje QT-dobe. Rifaksimim se
ne absorbira ter nima pomembnih součin-
kovanj z imunosupresivnimi zdravili (20). Če
se popotnikom z IO pojavijo vročina, bru-
hanje in/ali odvajanje krvavega blata, mora-
jo poiskati zdravniško pomoč (6).

Kemoprofilaksa za malarijo

V primeru potovanja v predele, endemične
za malarijo, morajo popotniki z IO, enako
kot ostali popotniki, prejemati kemoprofi-
lakso za malarijo ter upoštevati ukrepe za
izogibanje pikom komarjev. Ob predpiso-
vanju kemoprofilakse za malarijo moramo
biti pozorni na morebitna součinkovanja teh
zdravil z nekaterimi imunosupresivnimi
zdravili, ki jih prejemajo popotniki z IO.
Tako meflokin kot doksiciklin lahko pov-
zročita zvišanje ravni kalcinevrinskih zavi-
ralcev in zaviralcev mTOR (takrolimus,
ciklosporin A, sirolimus), ki jih prejemajo
bolniki po PČO. Morebitno povišanje ravni
kalcinevrinskih zaviralcev lahko povzroči
tudi sočasno prejetje klorokina. Sočasno
prejetje meflokina ali klorokina in kalci-
nevrinskih zaviralcev lahko povzroči tudi
podaljšano QT-dobo. Verjetno najbolj varno
izbiro v tej skupini bolnikov predstavlja
kemoprofilaksa z atovakon/progvaniolom,

katerega uporabo omejuje precej visoka
cena. Prav tako so prisotna součinkovanja
antimalarikov in nekaterih zdravil, ki jih
prejemajo bolniki s HIV. Pred predpisom
dodatnih zdravil je pri tej skupini bolnikov
nujen natančen pregled možnih součinko-
vanj v različnih dostopnih programih. Pri
bolnikih, okuženih s HIV (predvsem ob
upadu celic CD4 pod 350/mm³), in asple-
ničnih bolnikih se opisuje tudi težji potek
malarije (6).

Izpostavitve soncu

Bolniki z IO imajo lahko zaradi prejetja
imunosupresivnih zdravil ali nekaterih
protimikrobnih zdravil (npr. vorikonazol)
povečano tveganje za razvoj kožnega raka,
ki se še poveča v primeru povečane izpo-
stavitve soncu. Priporoča se uporaba pokri-
vala, sončnih očal, zaščitnih oblačil in
zaščitne kreme z visoko zaščito proti ultra-
vijoličnim (UV) žarkom A in B (2).

PREGLED PO VRNITVI

Priporoča se, da se popotniki z IO med poto-
vanjem oz. po njem v primeru zdravstvenih
težav (vročina, driska, izpuščaj...) obrnejo na
zdravnika, ki zdravi temeljno bolezen.
Pregled po vrnitvi se svetuje tudi v primeru
dlje časa trajajočega bivanja v tujini, tve-
ganih stikov ali drugih zapletov med poto-
vanjem, sicer pa v odsotnosti težav verjetno
ni potreben (2).

ZAKLJUČEK

Tudi bolniki z IO pogosto potujejo. Še bolj
kot sicer pa je v tej skupini popotnikov
pomembno pravočasno načrtovanje poto-
vanja in pravočasno cepljenje, natančno sve-
tovanje in možnost dobre zdravstvene
oskrbe na ciljih potovanja. Pred načrtova-
njem potovanja je potreben tudi posvet
z zdravnikom, ki zdravi temeljno bolezen.

LITERATURA

1. Aung AK, Trubiano JA, Spelman DW. Travel risk assessment, advice and vaccinations in immunocompromised travellers (HIV, solid organ transplant and haematopoietic stem cell transplant recipients): A review. *Travel Med Infect Dis.* 2015; 13 (1): 31–47.
2. Kotton CN, Hibberd PL. Travel medicine and transplant tourism in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013; 13 (4): 337–47.
3. Uslan DZ, Patel R, Virk A. International travel and exposure risks in solid-organ transplant recipients. *Transplantation.* 2008; 86 (3): 407–12.
4. Dekkiche S, de Vallière S, D'Acremont V, et al. Travel-related health risks in moderately and severely immunocompromised patients: A case-control study. *J Travel Med.* 2016; 23 (3): taw001.
5. Kotton CN, Freedman DO: Immunocompromised travelers [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; c2023 [citirano 2023 Mar 28]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travelers-with-additional-considerations/immunocompromised-travelers>
6. Kotton CN: Travel advice for immunocompromised host [internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; c2022 [citirano 2023 Mar 28]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/travel-advice-for-immunocompromised-hosts>
7. Askling HH, Rombo L, van Vollenhoven R, et al. Hepatitis A vaccine for immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: A prospective, open-label, multi-centre study. *Travel Med Infect Dis.* 2014; 12 (2): 134–42.
8. Günther M, Stark K, Neuhaus R, et al. Rapid decline of antibodies after hepatitis A immunization in liver and renal transplant recipients. *Transplantation.* 2001; 71 (3): 477–9.
9. Garrido HMG, Wieten RW, Grobusch MP, et al. Response to hepatitis A vaccination in immunocompromised travellers. *J Infect Dis.* 2015; 212 (3): 378–85.
10. Rosdahl A, Herzog C, Frösner G, et al. An extra priming dose of hepatitis A vaccine to adult patients with rheumatoid arthritis and drug induced immunosuppression – A prospective, open-label, multi-center study. *Travel Med Infect Dis.* 2018; 21: 43–50.
11. Appiah GD, Hughes MJ, Chatham-Stephens K: Typhoid and paratyphoid fever [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; c2023 [citirano 2023 Mar 27]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/typhoid-and-paratyphoid-fever>
12. Estivariz CF, Routh J, Patel M, et al.: Poliomyelitis [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; c2023 [citirano 2023 Mar 27]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/poliomyelitis>
13. Trubiano JA, Johnson D, Sohail A, et al. Travel vaccination recommendations and endemic infection risks in solid organ transplantation recipients. *J Travel Med.* 2016; 23 (6): 1–15.
14. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014; 58 (3): 309–18.
15. Domingo C, Niedrig M. Safety of 17D derived yellow fever vaccines. *Expert Opin Drug Saf.* 2009; 8 (2): 211–21
16. Wyplosz B, Burdet C, François H, et al. Persistence of yellow fever vaccine-induced antibodies after solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013; 13 (9): 2458–61.
17. WHO: Rabies vaccines: WHO position paper – April 2018 [internet]. Geneva: World Health Organization; c2023 [citirano 2023 Mar 27]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9316>.
18. Musher DM, Rodríguez-Barradas MC. Pneumococcal vaccination in adults [internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; c2022 [citirano 2023 Mar 28]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/pneumococcal-vaccination-in-adults>
19. Riddle MS, Connor BA, Beeching NJ, et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: A graded expert panel report. *J Travel Med.* 2017; 24 (1): 557–74.
20. Youngster I, Barnett ED: Interactions among travel vaccines and drugs [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; c2023 [citirano 2023 Mar 27]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/preparing-international-travelers/interactions-between-travel-vaccines-and-drugs>