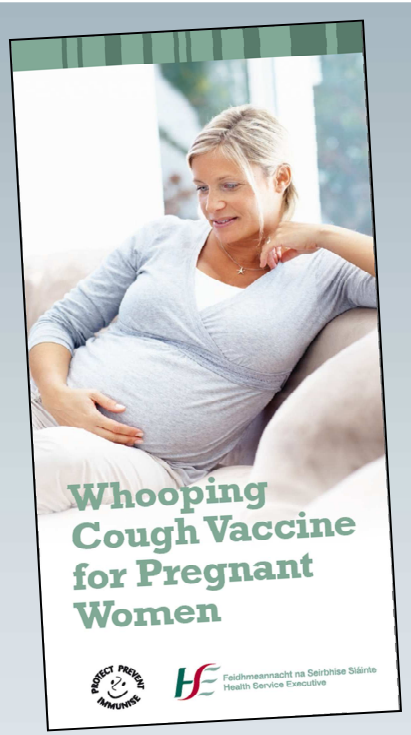
Evidence-based očkování těhotných žen proti pertusi

MUDr. Kateřina Fabiánová, Ph.D.

Oddělení epidemiologie infekčních nemocí
Centrum epidemiologie a mikrobiologie
Státní zdravotní ústav, Praha



Na základě čeho existuje doporučení pro očkování těhotných žen proti pertusi?

https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/othervaccines/pertussis/pertussisengleaf.pdf
http://www.health.nsw.gov.au/immunisation/Pages/wc-newborns.aspx
https://www.immunizenevada.org/news/new-study-shows-tdap-vaccination-during-pregnancy-can-prevent-whooping-cough-babies
http://www.greatyarmouthandwaveneyccg.nhs.uk/page.asp?fldArea=1&fldMenu=15&fldSubMenu=6&fldKey=432

SZÚ

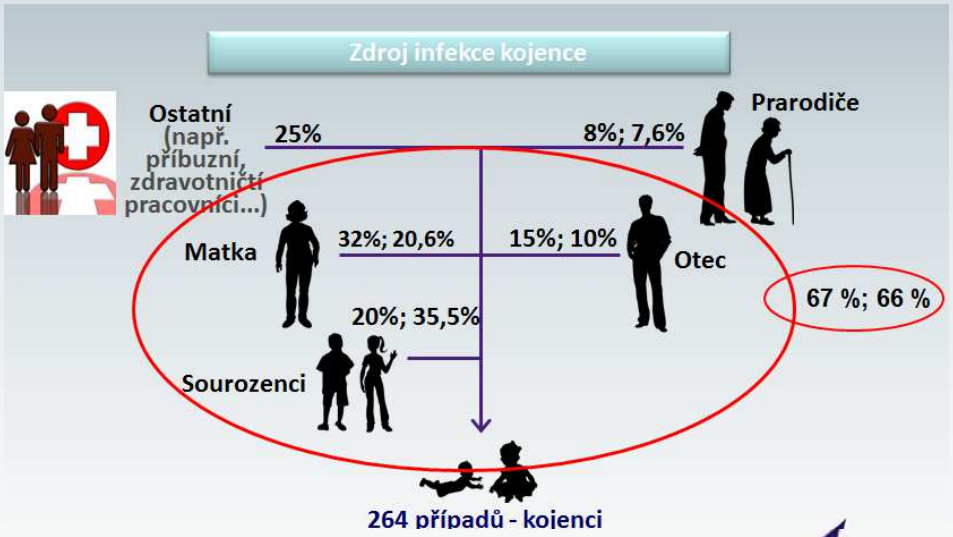
Odpověď:

Na základě stoupající nemocnosti pertusí
v celé populaci
a zejména
nemocnosti, komplikací a úmrtí nejmenších dětí,
které již/ještě nejsou proti pertusi chráněny.

Očkování v graviditě má předcházet život ohrožujícímu onemocnění u nejmenších dětí!

Problém pertuse – zdrojem pro nejmenší jsou nejbližší příbuzní

- Acelulární pertusové vakcíny (aP) nahradily (1991) v některých státech celobuněčné vakcíny (wP) – snížily se závažné reakce po očkování, ale …
- Od 80. let nárůst nemocnosti pertusí v rozvinutých státech ve všech věkových skupinách – včetně zvýšené nemocnosti, hospitalizace, komplikací a úmrtí spojených s onemocněním nejmenších dětí, zejména do 3-4 m. věku
- Zdroj pertuse pro nejmenší děti:
  - nejbližší příbuzní, 67 %
  - <u>nejčastěji matka, až 32 %</u>



Wright SW. et al., 1995, Senzilet LD. Et al., 2001, Gilberg S. et al., 2002, Bisgard KM. et al., 2004, Schellekens J. et al., 2005, Kretsinger K. et al., 2006, Wendelboe AE. et al., 2007, Nooitgedagt JE. et al., 2009

Hlavní faktory nárůstu pertuse

- vyvanutí imunity po očkování
- snížení proočkovanosti
- dostupnější a citlivější laboratorní diagnostika
- adaptace *B. pertussis* na očkovací látku
- genetické změny v populaci kolujících kmenů bordetel
- antigenní odlišnosti vakcinálních kmenů od kmenů kolujících v dané populaci
- lepší informovanost odborné a laické veřejnosti

Mills KH. Et al. 2014, Guiso N. 2014, Cherry JD. 2014, Mooi FR. Et al. 2001, Weber AA. Et al. 2001

Pertuse a nejmenší děti do 1 roku života, a zejména novorozenci a kojenci

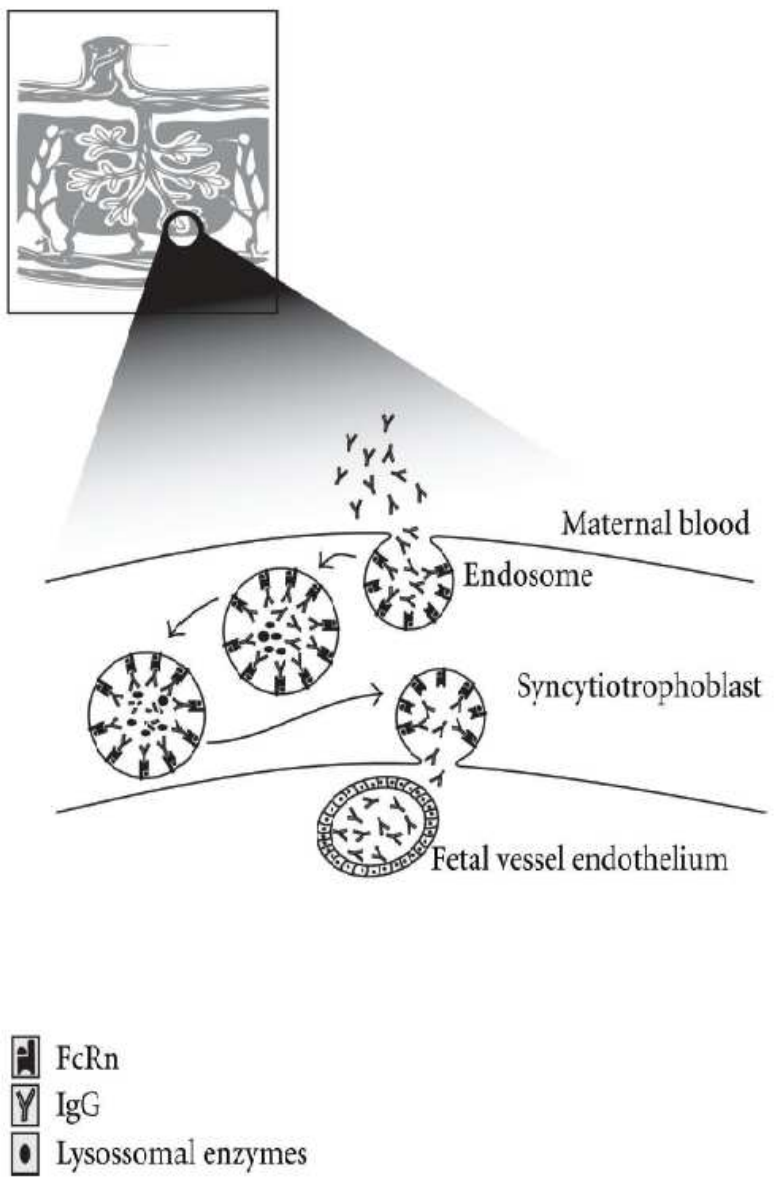
- Pertuse – vážný zdravotní problém
- Nejvyšší úmrtnost
  - odhad: ročně ve světě 280 000 – 300 000 úmrtí, většina u nejmenších dětí[1,2]
  - 90 % v rozvojových zemích
- Úmrtí na pertusi mohou být podhlášená,[3,4] „schovaná" pod jinými dg. například
  - jiná respirační onemocnění
  - syndrom náhlého úmrtí

1. Forsyth K et al, 2004, 2. WHO, 2005, 3. Crowcroft NS et al, 2002, 4. Crowcroft N, Pebody R, 2006

SZÚ

Přenos mateřských protilátek přes placentární bariéru

- Novorozenci – zvýšená vnímavost k infekcím – funkční nezralost imunitního systému
- Placentární přenos mateřských protilátek - důležitý mechanismus pro ochranu dítěte
- <u>Ze všech 5 druhů protilátek prochází placentou pouze významná množství IgG, a to od 13. GT</u>
- Přenos IgG je zprostředkován Fc receptory (FnRc), které exprimují buňky syntitiotrofoblastu a závisí zejména na:
  - ✓ celkové hladině mateřských Ig a specifických protilátek
  - ✓ gestačním věku
  - ✓ placentární integritě



Palmeira P. et al. 2012, Jauniaux et al. 1995

Koncept očkování těhotných žen proti pertusi není nový

Cohen *et al. JAMA*, 1943

THE PLACENTAL TRANSMISSION OF PROTECTIVE ANTIBODIES AGAINST WHOOPING COUGH

BY INOCULATION OF THE PREGNANT MOTHER

PHILIP COHEN, M.D.
AND
SAMUEL J. SCADRON, M.D.
NEW YORK

Whooping cough is the dread contagious disease of infancy. During the first two years of life it is the cause of more deaths than measles, diphtheria, poliomyelitis and scarlet fever combined.[1] Against the latter diseases the baby usually is born with a passive immunity transmitted by the mother through the placenta.[2] Since this is a passive immunity it endures for only approximately six months. Such does not seem to be the case with whooping cough.

little of this subject in Brennemann's System of Pediatrics except for quoting Bordet as believing in transient congenital immunity. It seems that there is no unanimity of opinion on this

The human placenta is
in which a single layer o
cells separates the fetal fro
all intents and purposes, th
membrane obeying the ph
permeable membranes.[8]
determines what passes ac
the placental barrier.[9] In
antigens are able to filter
blood to the baby's blood.[9]
strated that the titer of dipl
mately the same in the mo
and the placental blood.[10]
other antitoxins such as t
that the blood group of the

Mishulow *et al.* Am J Dis Child. 1942;64(4):608-617.

PERTUSSIS ANTIBODIES IN PREGNANT WOMEN

PROTECTIVE, AGGLUTINATING AND COMPLEMENT-FIXING ANTIBODIES BEFORE AND AFTER VACCINATION

LUCY MISHULOW
LILLIAN LEIFER
CATHERINE SHERWOOD
STELLA L. SCHLESINGER
AND
SADIE R. BERKEY
NEW YORK

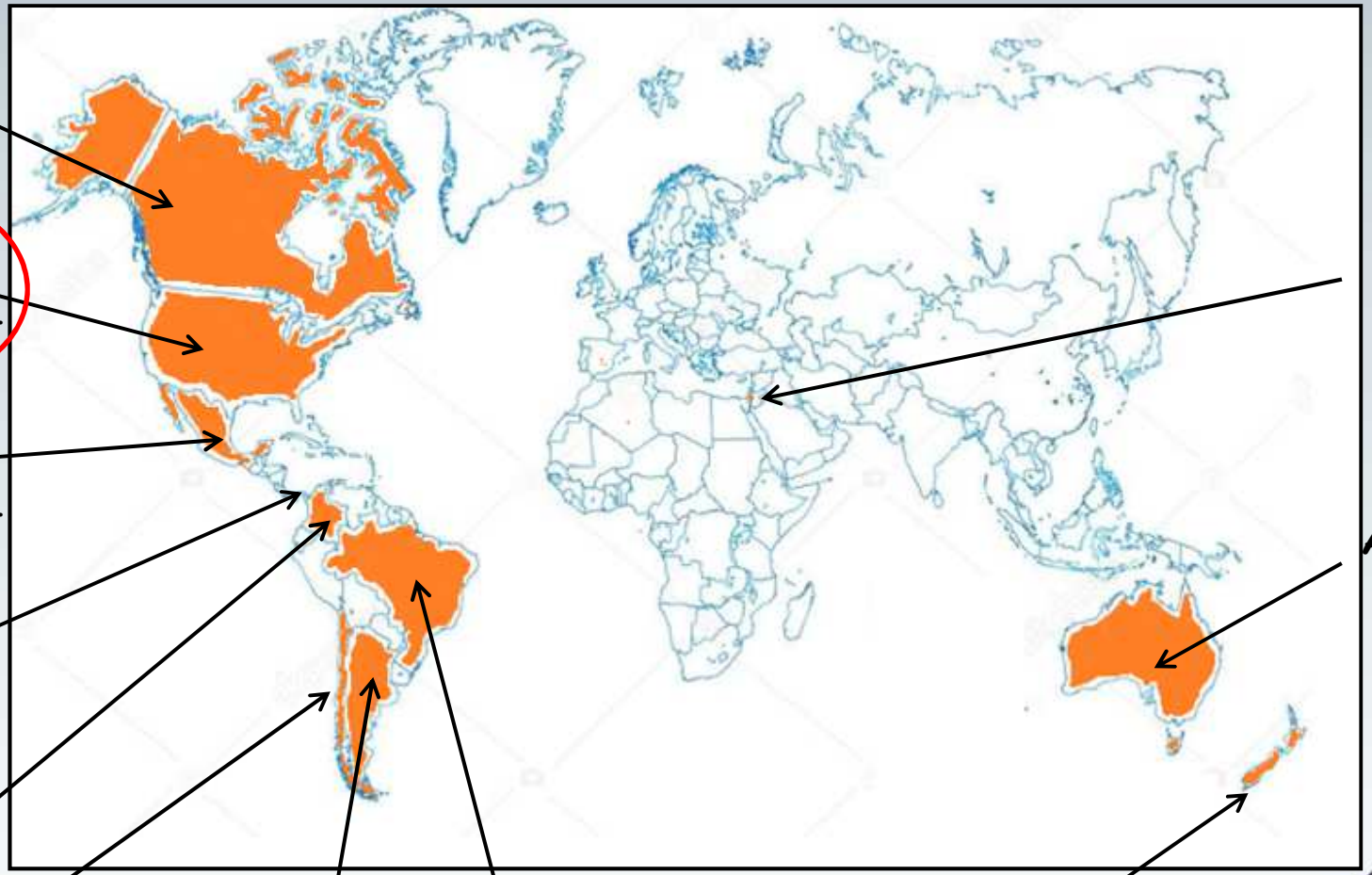
Cohen *et al.* 1946

THE EFFECTS OF ACTIVE IMMUNIZATION OF THE MOTHER UPON THE OFFSPRING

PHILIP COHEN, M.D., AND SAMUEL J. SCADRON, M.D.
NEW YORK, N. Y.

THE human placenta is of the hemochorionic type characterized by the intimate relation of the fetal capillaries and the maternal circulation.[1] The trophoblast is the parenchyma and unit of the placenta, constituting the essential tissue which sustains the growth and nutrition of the embryo by securing nutriment from the maternal organism.[2] The endothelium of the bulging fetal capillaries is closely applied to a thinned-out sheet of syncytial trophoblast, a structural mechanism admirably adapted for active and direct

Přehled zemí mimo EU, kde je doporučeno očkování proti pertusi v těhotenství



Kanada (2012): od 26. GT

USA (2011): 27.-36. GT

Mexiko (2012): 20.-32. GT

Panama (2012): > 28.GT

Kolumbie (2013): >26. GT

Chile (2016): 27.-36. GT

Argentina (2012): > 20. GT

Brazílie (2014): 20.-36. GT

Nový Zéland (2013): 28.-38. GT

Austrálie (2013): 20.-32. GT

Izrael: 27.-36. GT

SZÚ

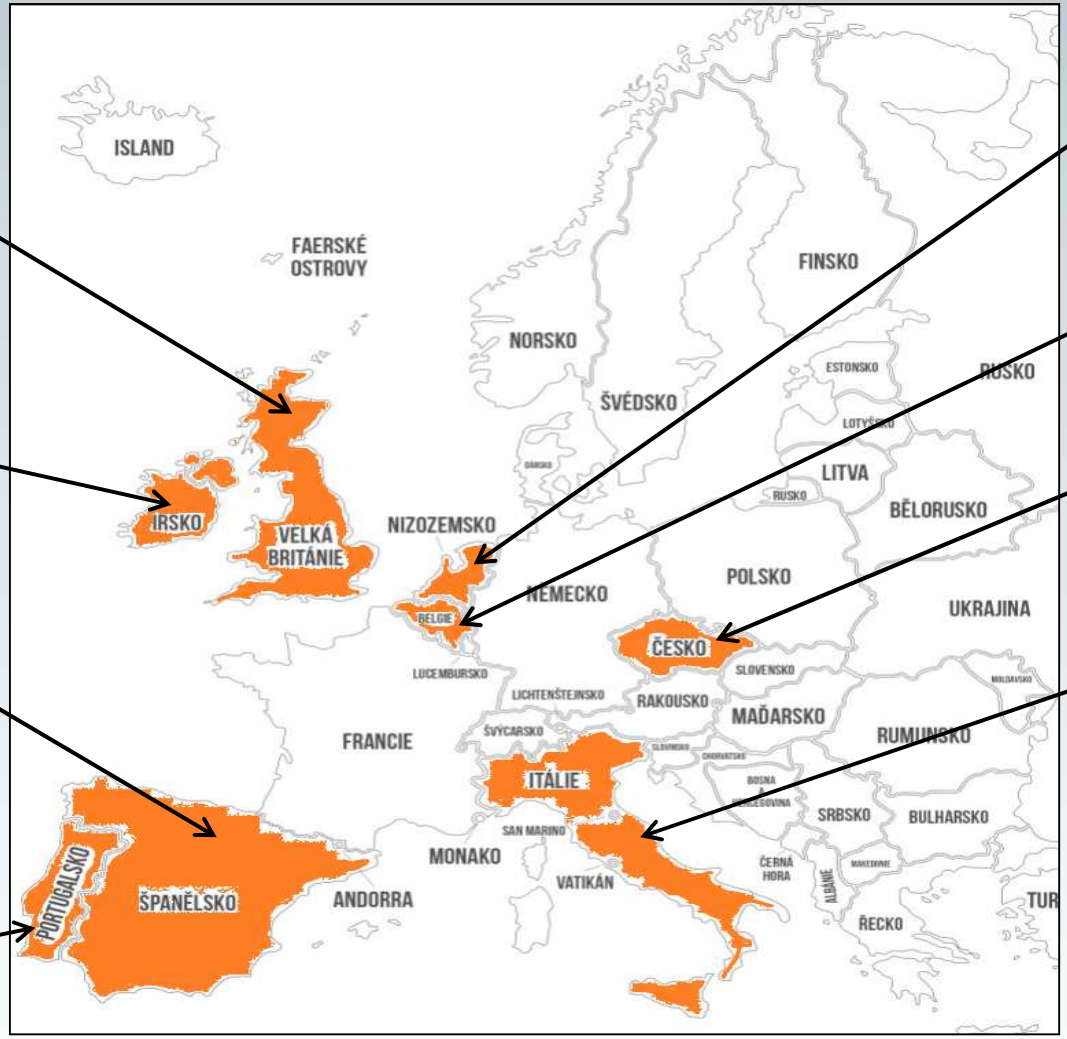
Přehled zemí EU, kde je doporučeno očkování proti pertusi v těhotenství

UK (2012):
16.-32. (38.) GT

Irsko
(září 2013):
27.-36. GT

Španělsko (2013):
20.-36. GT

Portugalsko
(2013):
20.-36. GT



Nizozemí:
28.-32. GT

Belgie (2013):
24.-32. GT

ČR (2016):
28.-36. GT

Itálie:
3. trimestr, ideálně 28. GT

Švédsko (28.-37.GT)

Hladiny protilátek u novorozenců matek očkovaných v graviditě TdaP (ELU/ml)* jsou významně vyšší

Antigen	Děti očkovaných matek	Děti neočkovaných matek
PT	28,2	11,0
FHA	104	26,8
PRN	333	24,7
FIM 2,3	1199	82,8

*ELU – enzyme-linked immunosorbent assay U

Gall SA, et al., 2011

Účinnost vakcinace v těhotenství vs. vakcinace po porodu

	Očkování po porodu	Očkování v těhotenství
Pokles nemocnosti pertusí u kojenců	o 20 %	o 33 %
Pokles hospitalizovaných kojenců	o 19 %	o 38 %
Pokles úmrtí kojenců	o 16 %	o 49 %

Terranella A, et al. 2013

SZÚ

Účinnost vakcinace (VE) v těhotenství v prevenci dětských onemocnění

- Retrospektivní kohortová studie Kalifornie: Tdap vakcinace v těhotenství byla o 85 % účinnější než očkování po porodu[1]

- VE očkování v těhotenství[2]
  - u dětí < 2 m: 91,4 %
  - pro 1. rok života: 69,0 %

- Děti narozené očkovaným matkám mají nižší riziko hospitalizace, včetně pobytu na JIPu a kratší hospitalizace. Adjustovaná VE pro prevenci hospitalizace byla 58 % (95% CI: 15 – 80 %)[3]

- **Anglie: Účinnost vakcinace proti úmrtí dětí mladších 2 m. byla 97 % (95% CI: 81-100 %)[4]**

[1]Winter et al. 2017, [2]Baxter et al. 2017, [3]Winter et al. 2017, [4]Amirthalingam, ESPID 2017

Bezpečnost Tdap vakcíny podané v těhotenství

Studie	Cíl	Design studie, počet	Závěr
Kharbanda E, *et al.* 2014	Riziko předčasného porodu, malý vzrůst vzhledem ke gestačnímu věku, chorioamnionitis. Hypertenze matek během gravidity.	• Retrospektivní, observační kohortová • N= 123 494 gravidních žen	Není zvýšené riziko.
Muňoz F, *et al.* 2014	Nežádoucí účinky (NÚ) u matek a dětí. Rozvoj pertuse ve 13 m. Váhový vývoj.	• Fáze 1-2, randomizovaná, double-blind, placebo – kontrolovaná • N= 48 těhotných žen a dětí a 32 negravidních žen	NÚ nebyly zvýšeny. Nebyl hlášen případ pertuse. Nebyly rozdíly ve váze.
Sukumaran L. *et al.* 2015	Akutní NÚ a porodnické NÚ u žen s předchozím očkováním proti tetanu	• Retrospektivní • N= 29 155 gravidních žen	Nebyla zvýšená incidence akutních nebo porodnických NÚ
Sukumaran L. *et al.* 2015	Akutní NÚ při současném podání Tdap a chřipkové vakcíny. Výskyt předčasných porodů, malý vzrůst, nízká porodní váha vzhledem ke gestačnímu věku	• Retrospektivní kohortová • N= 36 844 gravidních žen	Nebyla zvýšena incidence NÚ při současném podání ve srovnání s oddělenou aplikací. Současné podání vakcín nezvyšovalo riziko sledovaných porodních patologických jevů.

Porovnání výsledků jednotlivých studií

SZÚ

Bezpečnost očkování: McMillan M, et al. 2017, metaanalýza - přehled 13 studií – celkem 90 000 žen očkovaných v těhotenství

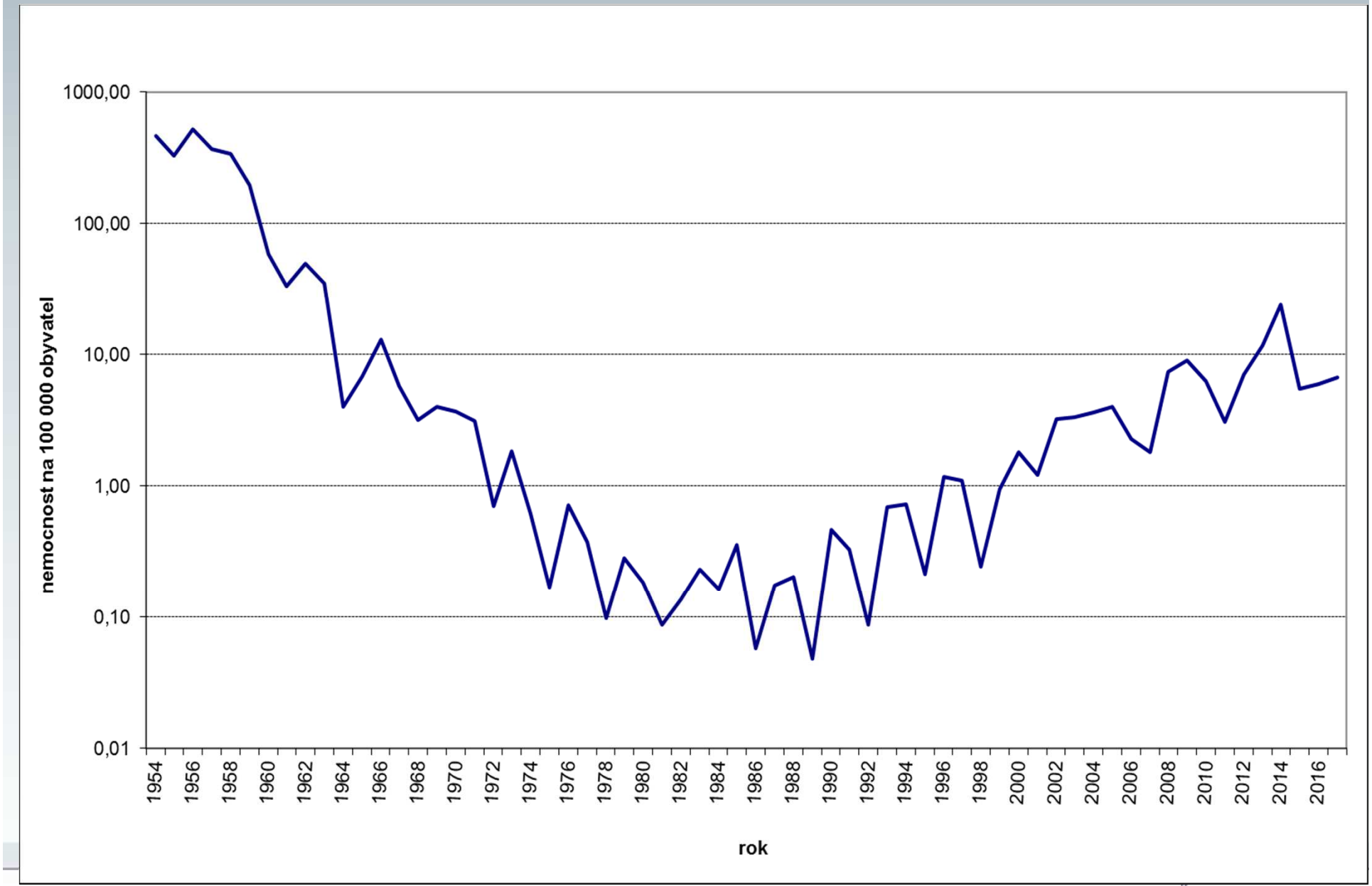
- Retrospektivní observační studie z Evropy a Severní Ameriky sledující matku, plod a dítě
- Očkování Tdap nebo Tdap+IPV (3-5 pertusových antigenů)
- Určitá metodologická různorodost
- Nicméně výsledky jsou konzistentní: **„Není zvýšené riziko pro matku, plod nebo dítě."**
- **Program vakcinace v těhotenství je účinný v prevenci závažných případů pertuse a úmrtí u nejmenších dětí**

Epidemiologická situace v ČR

Pertuse, ČR, podle věku

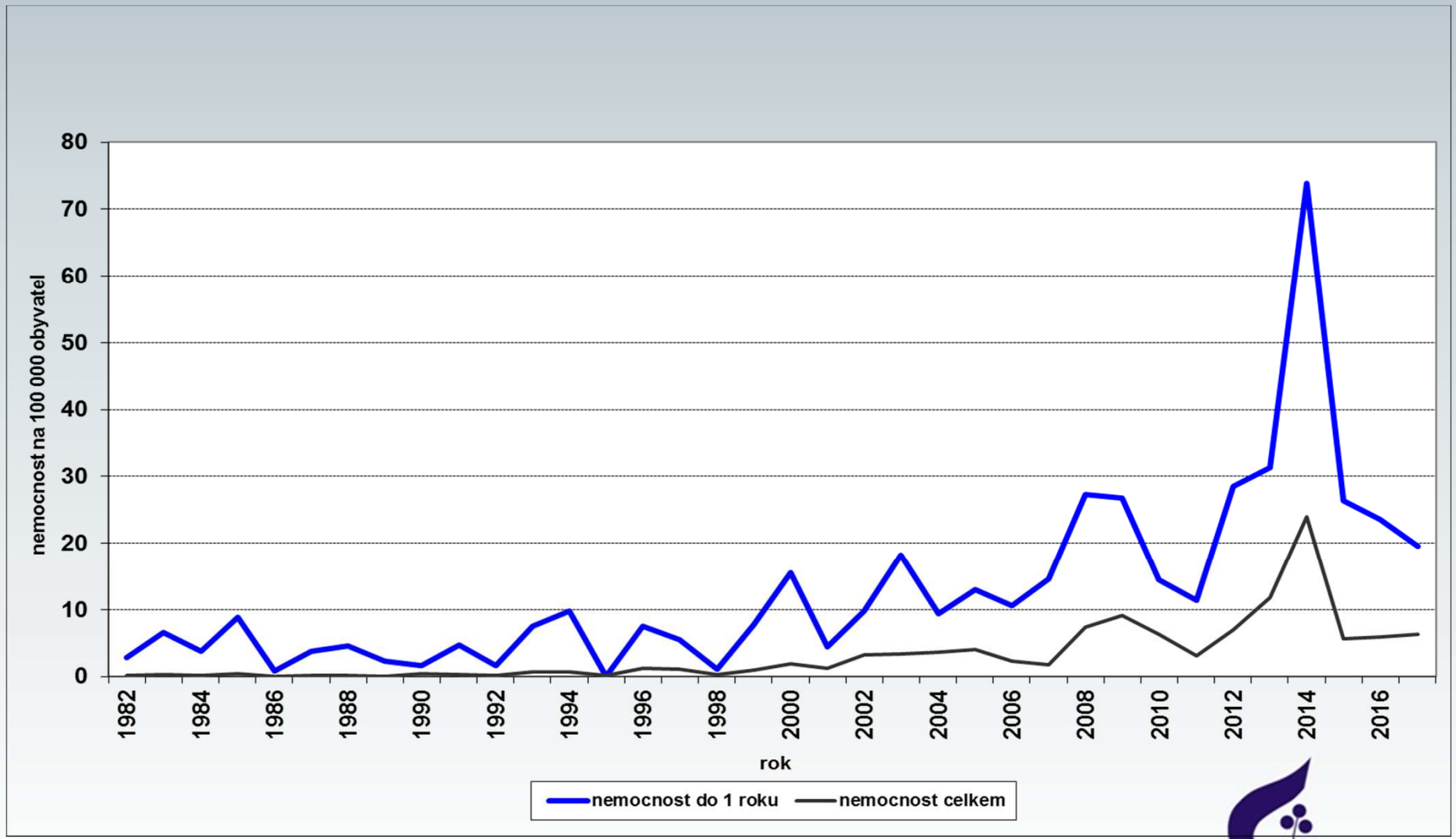
- **Vývoj od zahájení očkování v r. 1958/1959 - rychle klesající trend nemocnosti**
  - ✓ Z původních desetitisíců případů ročně na 5 – 48 případů - od druhé poloviny 70. let do r. 1992
  - ✓ Většina případů u dětí mladších 3 let
- **Od r. 1993 vzestupný trend**
  - ✓ Nejvyšší nárůst > 10 let, zejména věková skupina 10 – 14 let
- **Rok 2012: změna dlouhodobého trendu**
  - ✓ Nejvyšší počet případů registrován ve věkové skupině 15 - 19letých
  - ✓ 75 % hlášených nemocných s pertusí má 5 dávek očkování
  - ✓ Proočkovanost DTP3 – 99 % (zatím…)
  - ✓ Stoupá počet hlášených nemocných z věkových kategorií ≥ 20 let

Pertuse, 1954 - 2017, ČR, hlášená nemocnost (semilogar.),
zdroj: EPIDAT



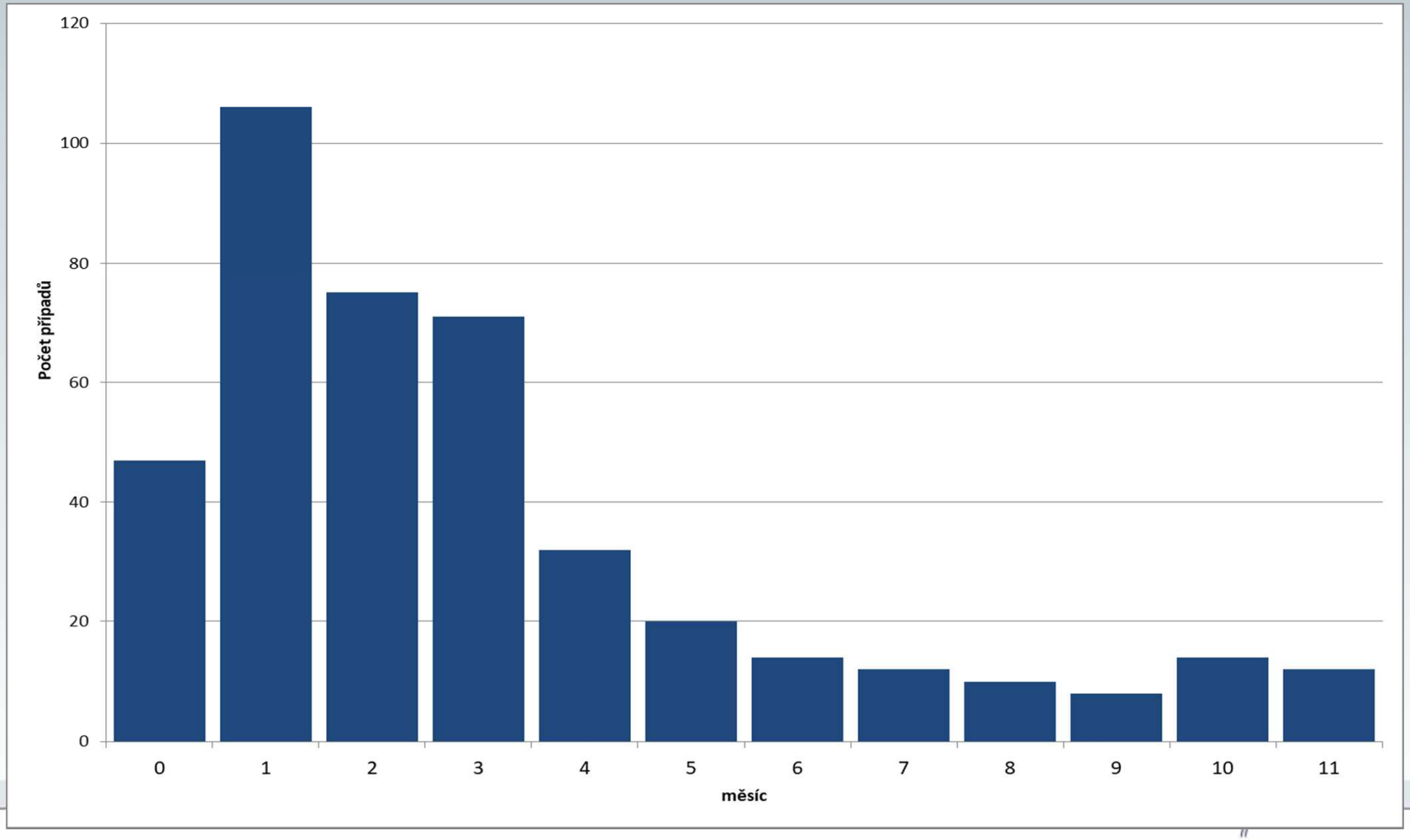
Pertuse, ČR, 1982 – 2017, trend, populace celkem a děti do 1 roku, nemocnost na 100 000 obyvatel

(Zdroj: Fabiánová K. *et al.* Zprávy CEM, EPIDAT



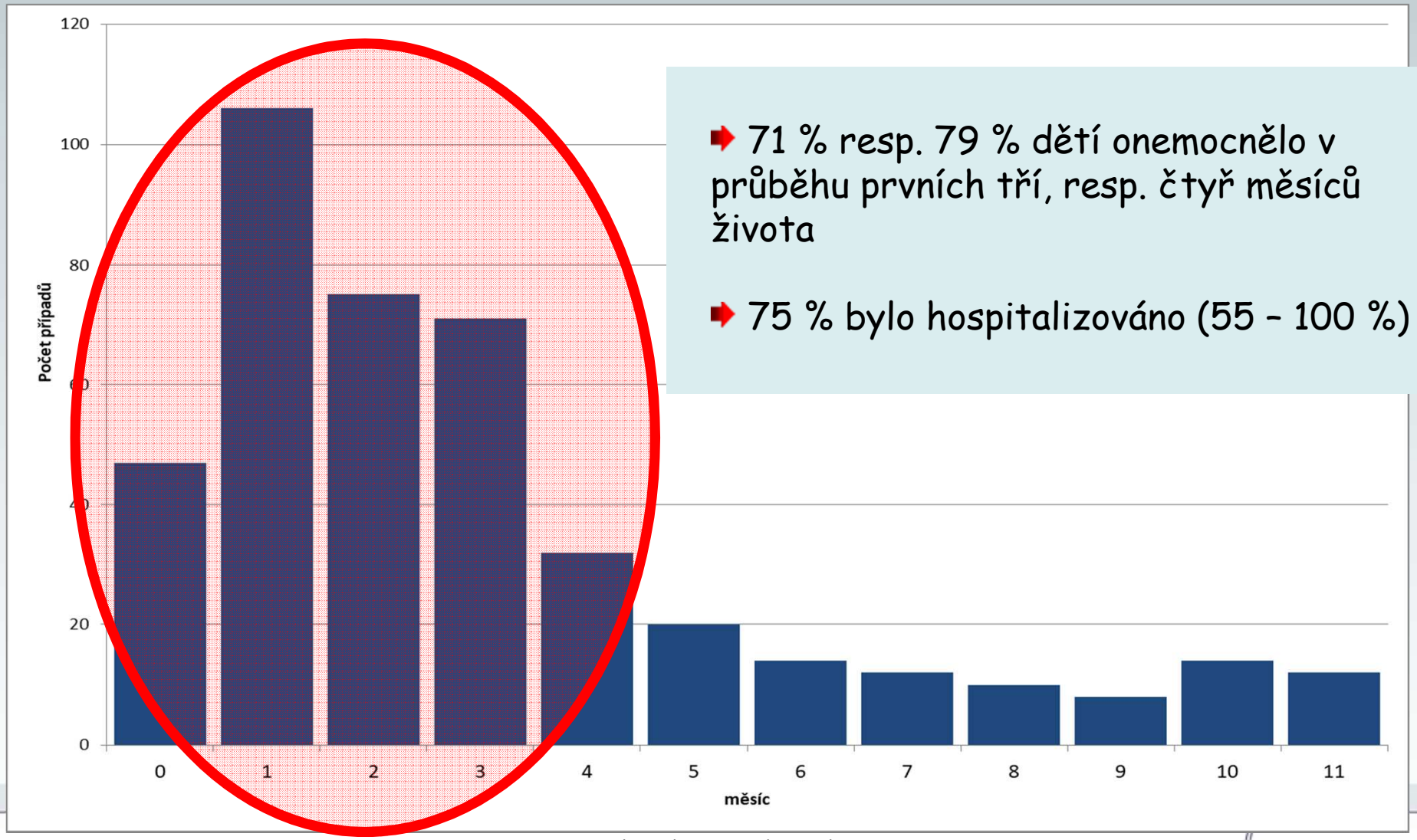
Pertuse, ČR, 1997 - 2017, děti do jednoho roku, dovršený věk v měsících v době onemocnění (N = 421)

Fabiánová K. *et al.* Zprávy CEM, EPIDAT



Pertuse, ČR, 1997 - 2017, děti do jednoho roku, dovršený věk v měsících v době onemocnění (N = 421)

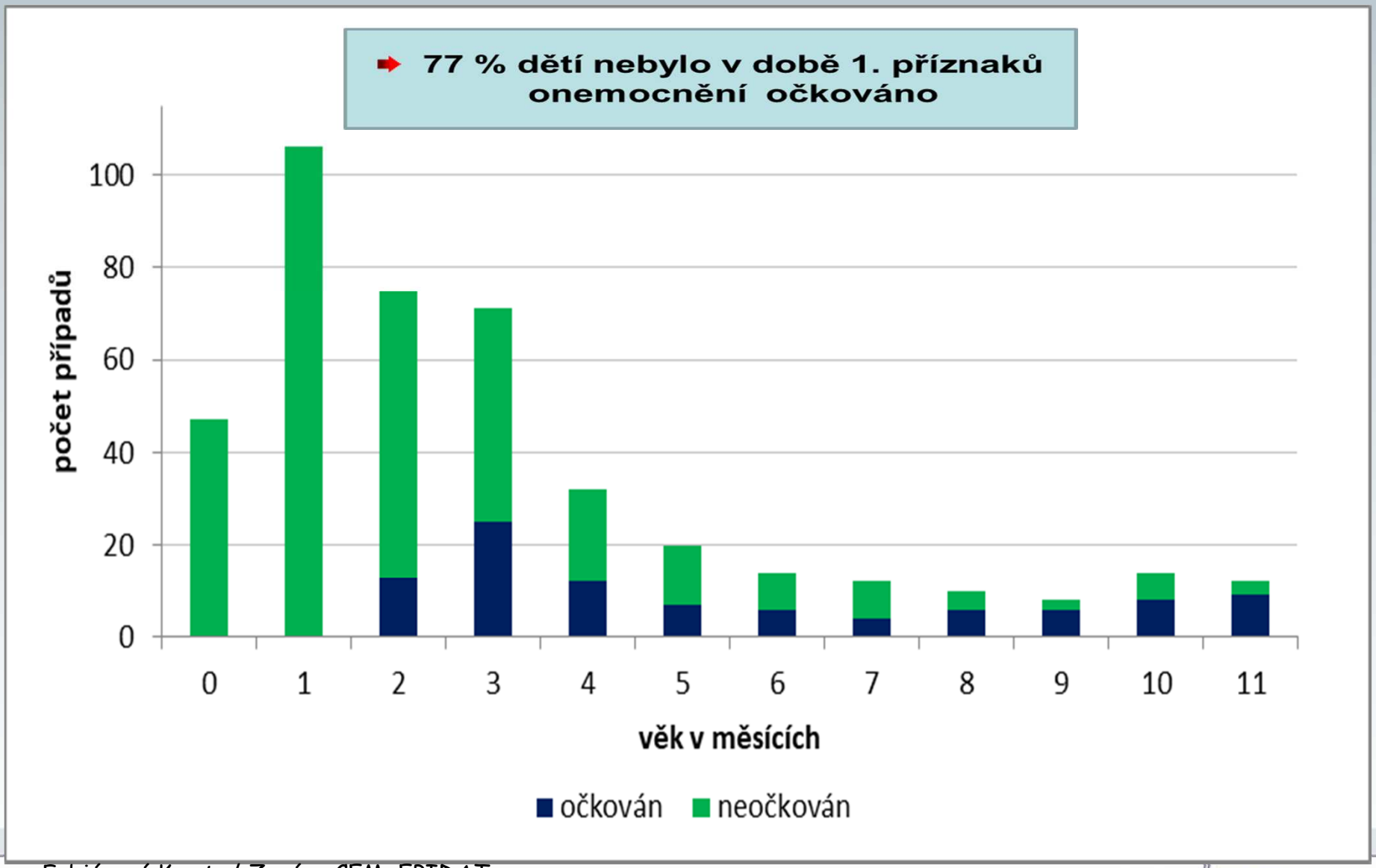
Zdroj: Fabiánová K. *et al.* Zprávy CEM, EPIDAT



- 71 % resp. 79 % dětí onemocnělo v průběhu prvních tří, resp. čtyř měsíců života
- 75 % bylo hospitalizováno (55 – 100 %)

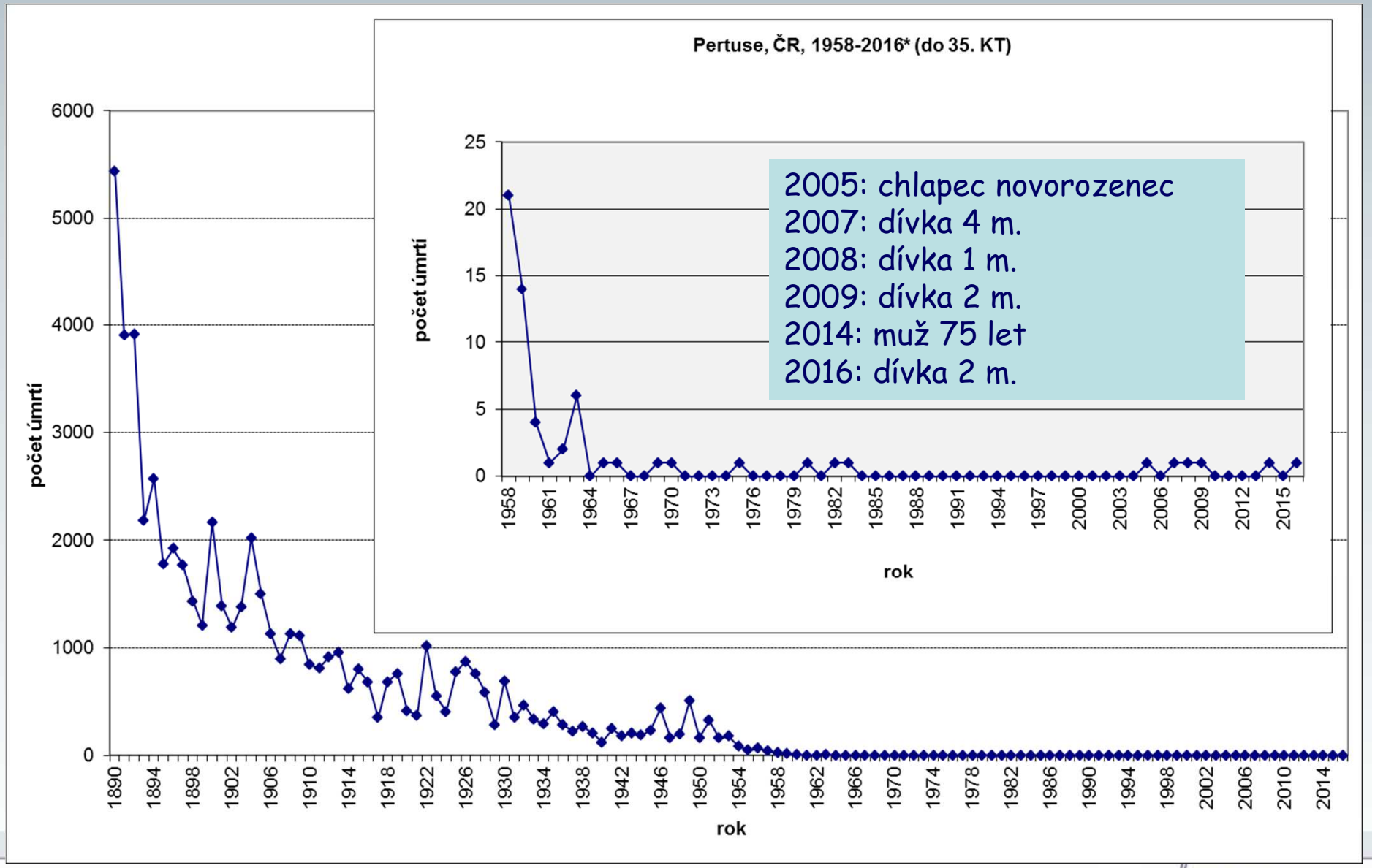
Fabiánová K. *et al.* Zprávy CEM, EPIDAT

Pertuse, ČR, 1997 - 2017, děti do jednoho roku, očkovací statut v době onemocnění (N = 421)



Fabiánová K. *et al.* Zprávy CEM, EPIDAT

Pertuse, úmrtí, historické země a ČR, 1890-2016,
zdroj: EPIDAT, ÚZIS, MUDr. Hynek Pelc



Fabiánová K. *et al.* Zprávy CEM, EPIDAT

Doporučení Národní imunizační komise (NIKO) pro očkování těhotných žen proti pertusi v ČR, 8.12.2015

Těhotné ženy je doporučeno očkovat jednou dávkou kombinované vakcíny proti pertusi, difterii a tetanu (Tdap, vakcína s tetanickým toxoidem, se sníženým množstvím difterického toxoidu a acelulární pertusovou složkou) během těhotenství, ideálně v třetím trimestru, mezi 28. a 36. týdnem těhotenství.

Ženám, které nebyly očkovány v těhotenství proti pertusi, je doporučeno podání jedné dávky Tdap vakcíny ihned po porodu, aby se minimalizovalo riziko přenosu onemocnění na novorozence.

Registrované očkovací látky, které lze použít pro očkování těhotných žen:

- Adacel, Boostrix

Aplikace vakcíny:

Vakcína je aplikována intramuskulárně do horní části paže (deltový sval).

Záznam o očkování je nutné provést do těhotenského průkazu a do zdravotní dokumentace ženy vedené u praktického lékaře.

http://www.mzcr.cz/Verejne/dokumenty/doporuceni-narodni-imunizacni-komisenikopro-ockovani-tehotnych-zen-proti-per_11107_1985_5.html

ČR - Doporučení NIKO 7/2011

http://www.mzcr.cz/Verejne/dokumenty/narodni-strategie-ockovani-proti-pertusi_5195_1985_5.html

- **Minimálně jednou v dospělosti** aplikace posilující dávky proti pertusi jako součást kombinované vakcíny proti diftérii, tetanu a pertusi obsahující nízkou dávku antigenu (dTap) všem obyvatelům ve věku do 65 let.

- **Možnost nahradit přeočkování proti tetanu** aplikací jedné posilující dávky vakcíny proti diftérii, tetanu a pertusi (dTap vakcíny).

- **Očkování je dostatečně účinné také u osob starších 65** let a je jim doporučeno, pokud jsou v úzkém kontaktu s dětmi mladšími 12 měsíců věku.

Data z ČR

- Funguje surveillance – *zatím…*
- Očkování
  - Neexistuje plošný elektronický vakcinační registr pro děti, natož pro dospělé
  - Data o očkování dospělých/těhotných žen zatím nejsou k dispozici
  - Vše jsou jen odhady
- Postmarketingová data?
- Studie?

Nejlepší strategie do budoucna?

Redukce život ohrožující pertuse u kojenců:

očkování v těhotentství

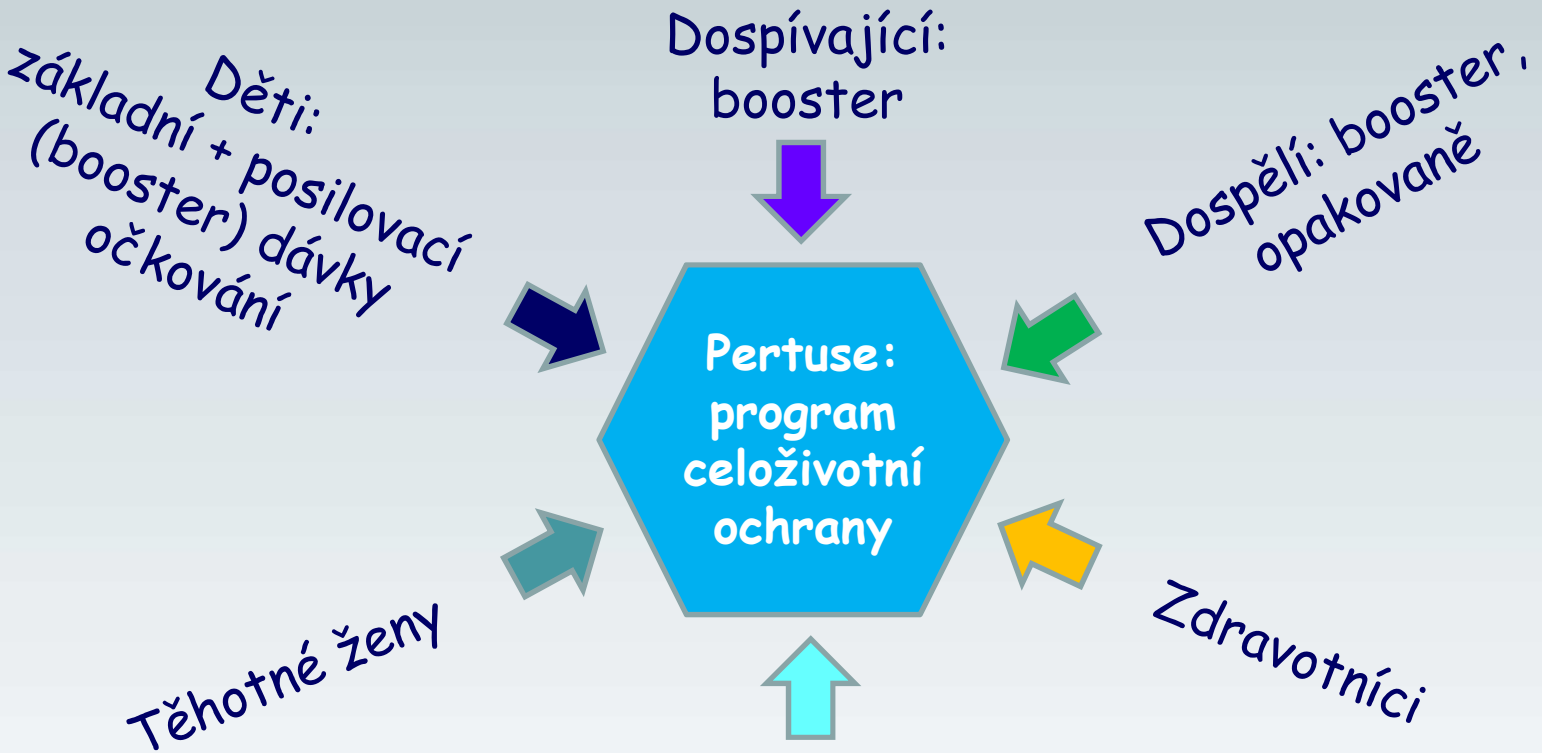
+

kombinované

s cocoon strategií

Healy 2014, Swamy 2014

Pertuse – program celoživotní ochrany před onemocněním



WHO SAGE 2014, Zepp et al. 2011,

Shrnutí

- Návrat pertuse má velký vliv na dětskou populaci – ↑ nemocnost, úmrtí
- Nejvíce onemocnění a úmrtí je u dětí do 3-4 měsíců věku
- Příčiny návratu pertuse – lepší dg., vyvanutí imunity, změny v antigenech *Bordetella pertussis*, nižší účinost aP vakcín…
- Pertuse u nejmenších – obtížná dg.
- Cocoon strategie snižuje pertusi u dětí, ale… náklady, logistika…
- Dosud není pertusová vakcína pro děti < 2m.
- Současné vakcíny podávané podle očkovacích schémat chrání před závažným průběhem pertuse cca 14 dní po aplikaci 2. dávky
- Vakcinace v graviditě je účinnější něž postpartum očkování
- Novorozenci mohou být během kritického období chráněny mateřskými protilátkami
- Mateřské protilátky indukované očkováním v těhotenství „uzavírají kapsu" → chrání nejmenší během kritického období

Děkuji za pozornost!

katerina.fabianova@szu.cz

Další podrobnosti naleznete zde:
http://www.szu.cz/tema/prevence/pertuse