



# Bezpečnost očkování během těhotenství a kojení

**Tomáš Nečas**

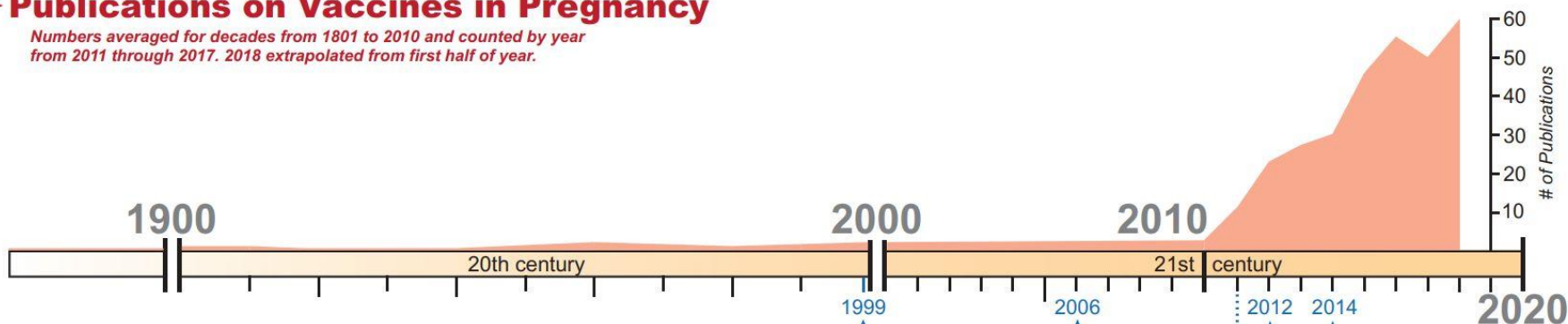
Dětské oddělení, KNTB Zlín

PLDD, Valašská Polanka

# Očkování těhotných – historie I

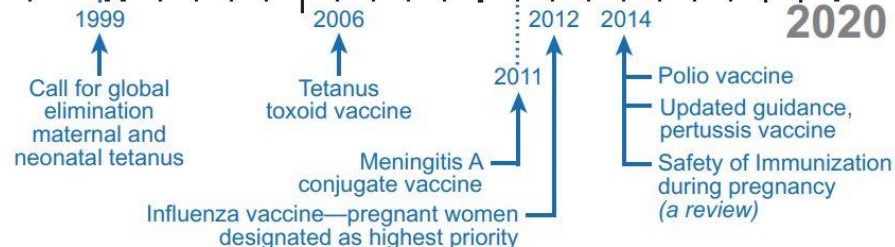
## ► Publications on Vaccines in Pregnancy

Numbers averaged for decades from 1801 to 2010 and counted by year from 2011 through 2017. 2018 extrapolated from first half of year.



## ► WHO Recommendations

Regarding vaccinations in pregnancy

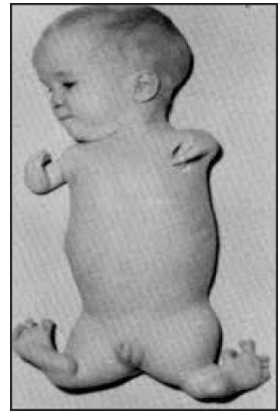


# Očkování těhotných – historie II

- **1879** – „variolizace“ i těhotných
- **1904** – průkaz přenosu protilátek tetanu a difterie transplacentárně
- **30. a 40. léta** – DTPw těhotným (přenos IgG na dítě)
- **40. a 50. léta** – výzkum difterických vakcín pro těhotné
- **50. a 60. léta** – chřipka a polio těhotným
- **70. léta** – epidemie poliomyelitidy ve Finsku a Izraeli (vakcinace celé populace včetně těhotných)
- **70. léta** – epidemie meningitidy (seroskupina A) v Brazílii (vakcinace celé populace včetně těhotných, bez průkazu vážných NÚ)

# Očkování těhotných – historie IV

- **70. a 80. léta** – začíná **trend neočkovat** těhotné ženy a nezahrnovat je do výzkumu



- **Kontext:**

- **1961/62** – aféra s thalidomidem (těžké deformity končetin u dětí)
- **1974** – aféra s Dalkon Shield (intrauterinní kontracepce způsobující septické potraty)
- **1975** – DHHS: „výzkum u těhotných jen za speciálních podmínek“
- **1977** – FDA: “zákaz účasti těhotných v časných fázích klinického výzkumu” – často vyloučeny ze všech fází studií



# Očkování těhotných – historie V

- **konec 80. let** – NIH: výzva zařazovat do klinických studií těhotné a fertilní ženy
- **1993** – požadavek na zařazování těhotných do klinických studií (FDA, EMA)
- **2017 - 2021** – vznik Task Force on Research Specific to Pregnant Women and Lactating Women (PRGLAC) – 15 doporučení pro HHS stran **podpory zařazování těhotných a kojících žen do výzkumu**
- **současnost**
  - stále minimum studií (asi 6%) zařazuje těhotné ženy

„změna paradigmatu v posledních letech od ochrany těhotných žen **před výzkumem** k jejich ochraně **prostřednictvím výzkumu**.“

# Jak se dá zkoumat bezpečnost vakcín v „reálné praxi“?

- klinické studie nutné ke schálení vakcíny mají většinou tisíce až desetitisíce pacientů
  - některé **vzácné** či **pozdní NÚ** nelze zachytit
  - nutné sledování na „větších datech“
- **systemy postlicenční bezpečnostní surveillance**
  - v USA
    - **VAERS** (od 1990)
    - **VSD** (od 1990)
    - **V-safe** (od 2020)
  - v EU
    - **EudraVigilance** (od 2001)

# VSD – Vaccine Safety Datalink



- projekt **aktivní surveillance** v USA
- data z 11 velkých zdravotnických zařízení na úroveň elektronické zdr. dokumentace (**anonymizované**)
  - medikace
  - očkování
  - komorbidity
  - demografická data
- **15.5 milionů pacientů**
  - z toho 500 tis. dětí
  - 115 tis. porodů/rok



# VSD – Vaccine Safety Datalink

- často ověřuje možné NÚ ze systému VAERS
- porovnává NÚ v očkované a neočkované populaci a hledá bezpečnostní signály k dalšímu prověření
- automatické **týdenní analýzy sledovaných NÚ**

## Výhody

- hlášení téměř v **reálném čase**
- **vynikající kvalita dat**
- zkoumá i těhotné pacientky
- **dostupnost kontrolní skupiny**
- dostupnost zdravotní dokumentace k ověření NÚ

## Nevýhody

- data pouze od pojištěných pacientů v USA
- nedostatečné množství dat k detekci velmi vzácných NÚ



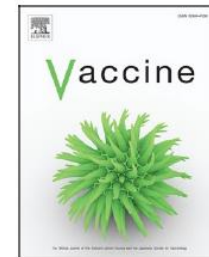
# Pertuse – bezpečnost

- metaanalýza (14 studií), 2020
  - 4 studie na podkladě dat z VSD (Vaccine Safety Datalink)
  - **1,4 milionu** těhotných
  - srovnatelný výskyt většiny NÚ mezi očkovanými a neočkovanými
- **bez elevace rizika u očkovaných:**
  - spontánní potrat, předčasný porod, úmrtí novorozence, nízká porodní hmotnost, novorozenecká sepse, preeklampsie, malformace
- **vyšší riziko u očkovaných:**
  - **horečky** (0,03 – 3% žen)
  - **chorioamnionitidy** (RR 1,04 – 1,53) – dle kódování MKN; bez klinických následků pro ženu či plod (např. potrat, prematurita)

Tdap vaccination during pregnancy and risk of chorioamnionitis and related infant outcomes



Victoria Greenberg<sup>a,\*</sup>, Gabriela Vazquez-Benitez<sup>b</sup>, Elyse O. Kharbanda<sup>b</sup>, Matthew F. Daley<sup>c</sup>, Hung Fu Tseng<sup>d</sup>, Nicola P. Klein<sup>e</sup>, Allison L. Naleway<sup>f</sup>, Joshua T.B. Williams<sup>g</sup>, James Donahue<sup>h</sup>, Lisa Jackson<sup>i</sup>, Eric Weintraub<sup>j</sup>, Heather Lipkind<sup>k</sup>, Malini B. DeSilva<sup>l</sup>



- retrospektivní observační kohortová studie, 2023
  - těhotné ženy 15 – 49 let, USA, **data z VSD**
  - 10/2016 – 9/2018
  - **118 tis. těhotných**, 103 tis. očkováno Tdap, 15 tis. neočkováno
  - **srovnatelné parametry obou kohort**: věk, rasa, rok porodu, kvalita prenatální péče, poočkovanost proti chřipce v těhotenství, kouření, diabetes, hypertenze, podíl BMI nad 30, lokalita v rámci USA, míra chudoby
- **bez elevace rizika chorioamnionitidy**
  - u minulých analýz vliv heterogenity kódování dle ICD, „immortal time bias“

## Safety of influenza vaccination during pregnancy: a systematic review

BMJ Open

- metaanalýza, 2024
  - 63 studií (29 sezonní vakcína, 34 pandemická vakcína)
  - metodika GRADE, většinou nízká kvalita důkazů
  - **sledované následky:** předčasný porod, spontánní potrat, úmrtí plodu, nízká porodní hmotnost, malformace
- **závěr:** očkování proti chřipce v těhotenství nezvyšuje riziko sledovaných možných NÚ

## Safety of the Seasonal Influenza Vaccine in 2 Successive Pregnancies

Darios Getahun, MD, PhD, MPH; In-Lu Amy Liu, MS; Lina S. Sy, MPH; Jason M. Glanz, PhD; Ousseny Zerbo, PhD; Gabriela Vazquez-Benitez, PhD; Jennifer C. Nelson, PhD; Joshua T. Williams, MD; Simon J. Hambidge, MD, PhD; Huong Q. McLean, PhD; Stephanie A. Irving, MHS; Eric S. Weintraub, MPH; Lei Qian, PhD

- jaká je bezpečnost očkování těhotných proti chřipce při opakovaných těhotenstvích?
- kohortová retrospektivní longitudinální studie, 2024
  - data z **VSD** z let 2004 - 2018
  - **82 tis. těhotných žen** s dvěma těhotenstvími
  - 55% žen bylo **očkováno v obou těhotenstvích** proti chřipce
  - **sledované možné NÚ**: předčasný porod, spontánní potrat, PROM, nízká porodní hmotnost, abrupce placenty, preeklampsie
- **závěr**: očkování proti chřipce ve dvou těhotenstvích nezvyšuje riziko sledovaných NÚ bez ohledu na typ vakcíny a interval mezi dávkami

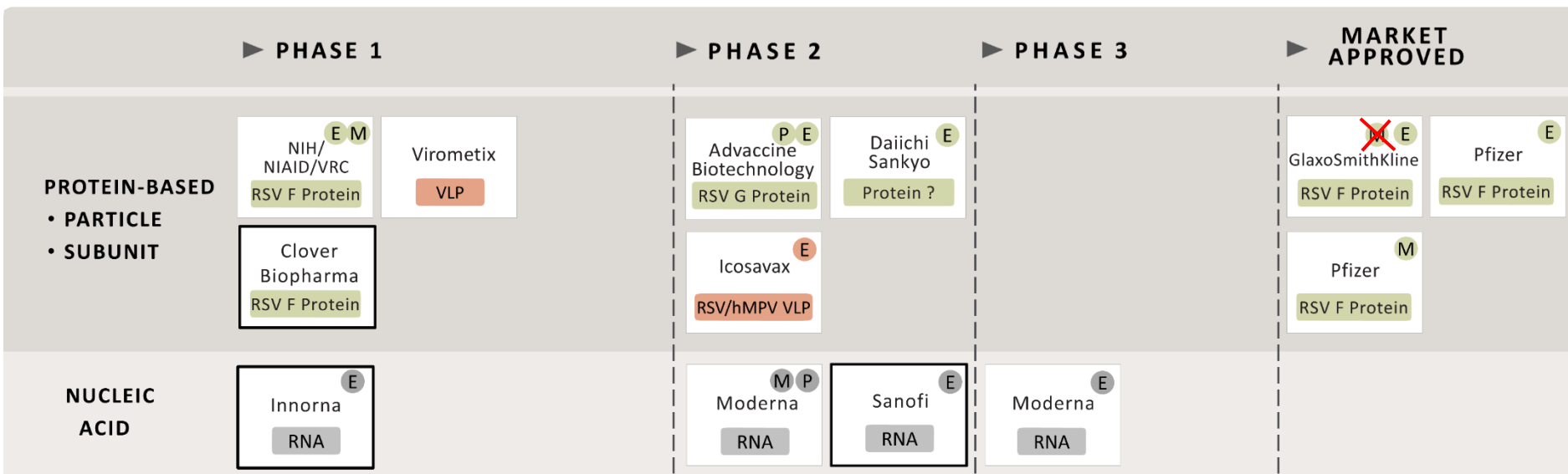
# COVID-19 - bezpečnost

SYSTEMATIC REVIEW

Safety and Effectiveness of COVID-19 Vaccines During Pregnancy:  
A Living Systematic Review and Meta-analysis

- „**living**“ metaanalýza, 2024
  - do 29.9.2024 zařazeno **251 studií, celkem 1,2 mil.** očkovaných žen
  - metodika GRADE, nízká kvalita důkazů
  - **sledované NÚ (těhotné):** předčasný porod, spontánní potrat, úmrtí plodu, gestační diabetes, hypertenzní choroby
  - **sledované NÚ (děti):** hospitalizace na JIP, AS v 5. min pod 7, prematurita, nízká porodní hmotnost, malformace, úmrtí
- **závěr:** očkování proti COVID-19 v těhotenství nezvyšuje riziko sledovaných NÚ bez ohledu na trimestr či typ vakcíny

# RSV – bezpečnost



## RSV Prefusion F Protein–Based Maternal Vaccine — Preterm Birth and Other Outcomes

Ilse Dieussaert, I.R., Joon Hyung Kim, M.D., Sabine Luik, M.D.,  
Claudia Seidl, M.Sc., Wenji Pu, Ph.D., Jens-Ulrich Stegmann, M.D.,  
Geeta K. Swamy, M.D., Peggy Webster, M.D., and  
Philip R. Dormitzer, M.D., Ph.D.



- kandidátní vakcína RSVPreF3-Mat, GSK, 24 států
  - výsledky klinické studie **fáze III**, těhotné ženy 18-49 let, od 11/2020
  - aplikace těhotným mezi **24. a 34. t.g.**,
  - v 2/2022 předčasné ukončení studie pro vyšší výskyt prematurity v očkované kohortě (plán 10 tis. pacientek a dětí, **realita 5,3 tis.**)
  - vysoká účinnost proti RSV infekci
  - **elevace rizika prematurity u očkovaných 6,8% vs. 4,9%**
    - zejména ve státech s nízkým a středním příjmem (celkem **50% účastníků**)
    - zejm. v době šíření varianty delta SARS-CoV-2, byť vliv neprokázán
    - 2 menší studie fáze II a III stejné vakcíny bez elevace rizika prematurity
- **„není jasné, zda-li jde o reálný bezpečnostní signál či náhodu“**

## Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants



THE NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

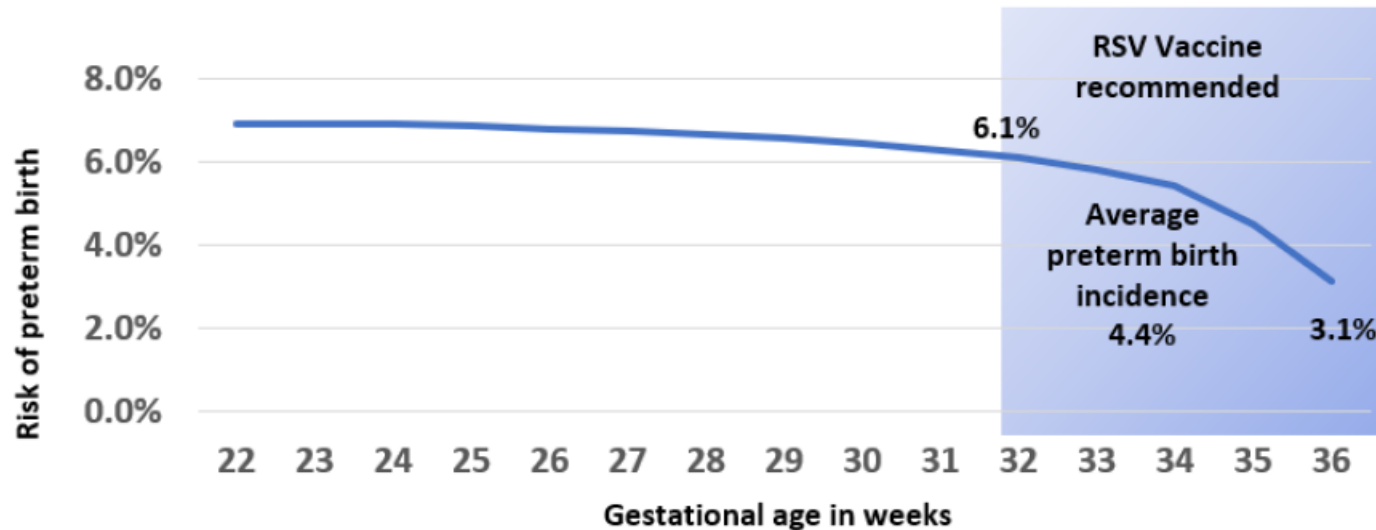
- vakcína RSVPreF, Pfizer, 18 států
  - výsledky klinické studie fáze III (MATISSE), těhotné ženy do 49 let, od 6/2020
  - aplikace těhotným mezi **24. a 36. t.g.**
  - 18 zemí (**31% v LMIC**), více než **7 tis. těhotných** (randomizace 1:1)
  - **vysoká účinnost** proti RSV infekci
  - **horečka** (3% vs. 3%), **bolest v místě aplikace** (41% vs. 10%)
  - **elevace rizika prematurity u očkovaných 5,7% vs. 4,7%**
    - riziko **není statisticky signifikantní**
    - většina prematurit pozdních: 34. - 37.t.g.
    - většinou více než měsíc po očkování



# RSV – bezpečnost

- RSVpreF (Abrysvo) scháleno
  - **prematuration** možný bezpečnostní signál k dalšímu prověření
    - statisticky nesignifikantní
  - **FDA** v 8/2023 – aplikace 32. – 36. t.g.
  - **EMA** v 7/2023 – aplikace **24. – 36. t.g.**
    - Rakousko 24. – 26. t.g.
    - Francie 32. – 36. t.g.
    - Belgie 28. – 36. t.g.
  - **Velká Británie** – 28. – 36. t.g.
  - **Austrálie** – dle SPC 24. – 36. t.g. (doporučení 28. – 36. t.g.)

# RSV - bezpečnost



- předběžná analýza **VSD (6/24)**
- průměrná incidence prematurity v populaci VSD **4,4%** (6,1 – 3,1) mezi 32. a 36. t.g.
- u očkovaných pacientek incidence **4,1%** - tedy v očekávaném intervalu
- celkem analyzováno **10 295** očkovaných pacientek
- podrobnější „kohortová“ analýza probíhá

JAMA  
Network | **Open**<sup>™</sup>

Original Investigation | Infectious Diseases

## Nonadjuvanted Bivalent Respiratory Syncytial Virus Vaccination and Perinatal Outcomes

- 7/24, retrospektivní observační kohortová studie
- dvě velké nemocnice v New Yorku
- sběr dat 7/2023 – 1/2024
- 3 tis. těhotných žen, 35% očkováno (1026 pacientek)
- **bez elevace rizika prematurity: 5,9% (RSV) vs. 6,7% (bez RSV)**

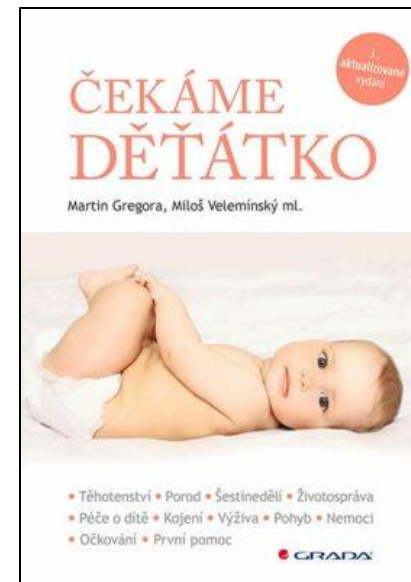
**Očkování těhotných vakcínou proti RSV je bezpečné**

# Situace v ČR

- **můj pocit:**
  - **2020:** „stále minimální povědomí mezi zdravotníky a rodiči o očkování těhotných“
  - **2024:** „i díky epidemii pertuse zvýšený zájem u těhotných i zdravotníků o očkování těhotných“
- **data:** celonárodní data **nejsou zpracována**

## Očkování

Očkování během těhotenství by se mělo provádět jen v nejnútnejších případech, a to raději až v druhé polovině těhotenství. Navíc některá očkování nelze v těhotenství podat za žádných okolností (spalničky, zarděnky a příušnice). Nejvhodnější je pochopitelně mít ukončené kompletní očkování ještě před otěhotněním. O případném očkování během těhotenství musí vždy rozhodnout ošetřující lékař, který musí posoudit stupeň rizika pro plod.



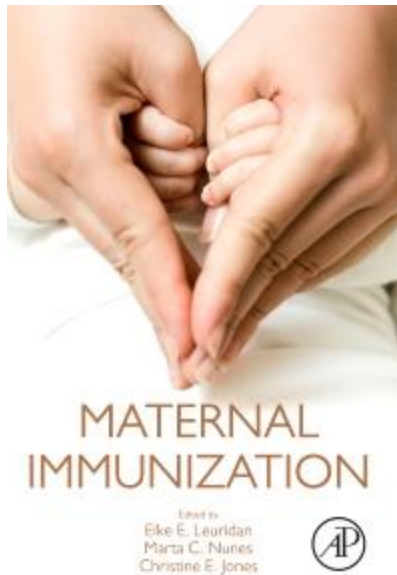
# Očkování těhotných - výzvy

- zlepšit **povědomí** o možnostech očkování těhotných
  - mezi pacienty
  - mezi zdravotníky (zejm. **gynekologové, VPL a pediatri**)
  - u zdravotních pojišťoven
- zvýšit důvěru v očkování těhotných mezi **zdravotníky**
- sledovat **bezpečnost** a **účinnost** vakcín
- vyhodnocovat úspěšnost implementace
- zavádět nové vakcíny
  - **RSV**
  - **GBS**
  - malárie
  - CMV

# Co si odnést domů?

- očkování těhotných je důležitý a moderní preventivní prvek ochrany veřejného zdraví
- očkování těhotných **je bezpečné** pro plod/dítě i matku
- těhotné ženy v ČR by měly být očkovány proti chřipce, pertusi, RSV ev. COVID-19

# Tip na zdroje:



**Maternal Immunization (Elsevier, 2020)**

1st Edition

**Elke Leuridan, Marta Nunes, Chrissie Jones**