

Účinnost chřipkových vakcín u dětí IX.

hradecké vakcinologické dny, 3.-5. října 2013, Hradec Králové



MUDr. Daniel Dražan, PLDD, Jindřichův Hradec

Potřebujeme pro děti vakcínu proti chřipce ?

- ▶ **Nejvyšší incidence**
- ▶ **Vysoké riziko komplikací (srovnatelné se seniory)**
- ▶ **Vysoká morbidita, vysoká incidence hospitalizací**
- ▶ **Velmi nízká mortalita (ale není nulová)**



Typy protichřipkových vakcín

- **IIV** (inaktivované vakcíny, starší zkratka TIV)
 - IIV3
 - IIV4
- **LAIV** (live attenuated influenza vaccine)
 - LAIV3
 - LAIV4
- **modifikace inaktivovaných vakcín**
 - intradermální
 - high-dose
 - adjuvantní
 - cclIV3 (cell-culture based)
 - RIV3 (rekombinantní)



Co je účinnost chřipkových vakcín ?

▶ **Efficacy**

- ▶ Randomizované kontrolované studie (RCT)
- ▶ Srovnání frekvence chřipky v očkované a kontrolní skupině
- ▶ Nezbytné k registraci vakcíny
- ▶ Neproveditelné v zemích s doporučením rutinního očkování (inferiorní postup u kontrolní skupiny - neetické)

▶ **Effectiveness**

- ▶ Observační studie (během rutinního používání vakcíny)
- ▶ Srovnání frekvence chřipky v očkované a kontrolní skupině
- ▶ Nejsou randomizované, nejsou zaslepené
- ▶ Méně přesné, levnější, snáze proveditelné



Faktory ovlivňující účinnost

- ▶ **Věk**
- ▶ **Imunitní stav**
- ▶ **Použitá vakcína**
- ▶ **Intenzita chřipkové sezóny**
- ▶ **Shoda vakcinačního a cirkulujícího kmene**
- ▶ **Sledovaný end-point**
- ▶ ...



Sledované „end-pointy“, „outcomes“, výsledky

- ▶ **Laboratorně potvrzená chřipka (způsob potvrzení)**
- ▶ **Hospitalizace sdružená s ...**
- ▶ **ILI (chřipkovité onemocnění)**
- ▶ **MAARI (akutní respirační nemoc vyžadující návštěvu lékaře)**
- ▶ **LRTI (infekce dolních cest dýchacích)**
- ▶ **AOM (otitis media – jakákoli nebo sdružená s chřipkou)**
- ▶ **Pneumonie (jakákoli, sdružená s chřipkou)**

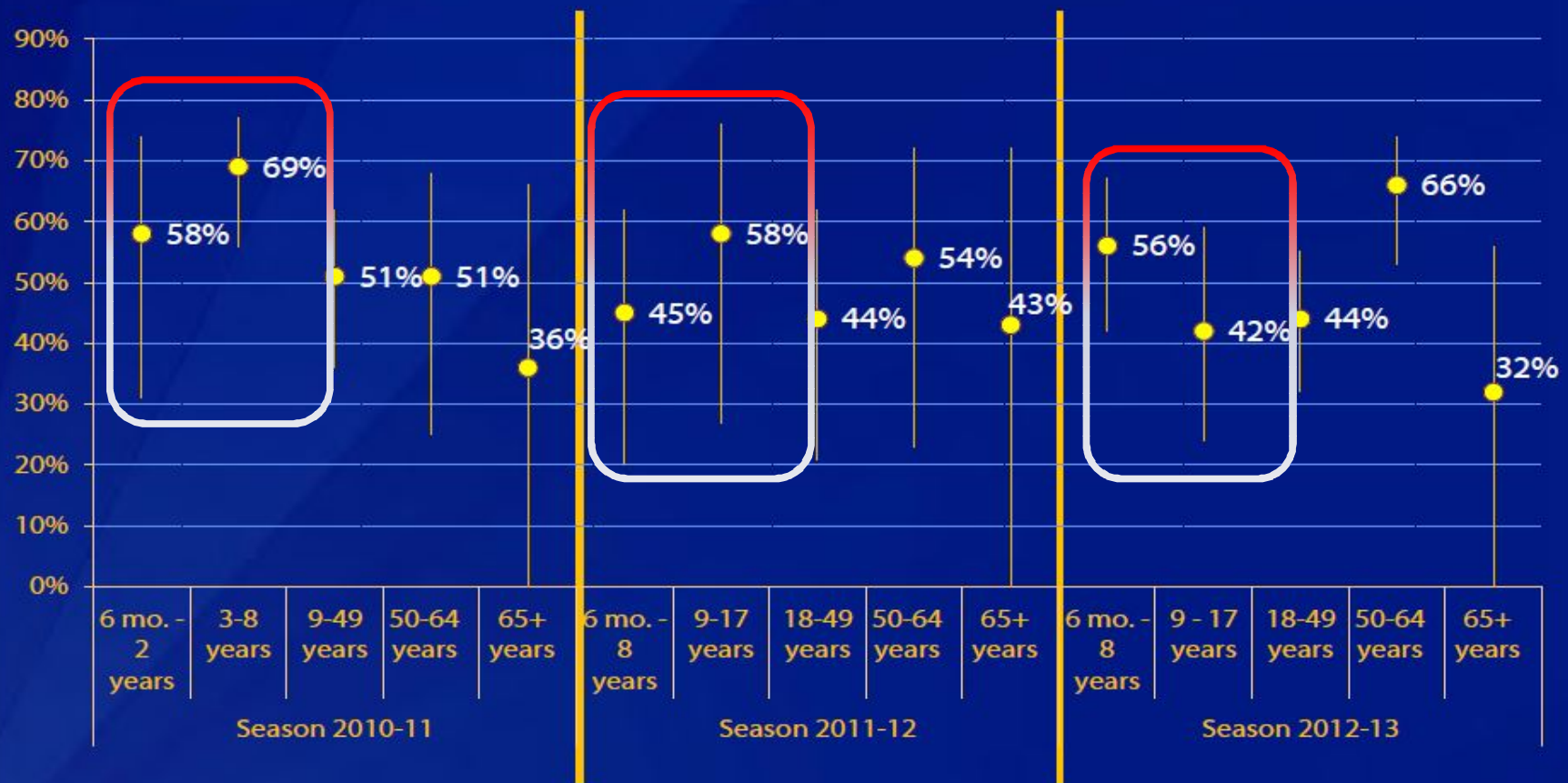


Imunogenita

- ▶ **Pro chřipku stanoven korelát protekce**
- ▶ **Není stanoven korelát protekce specifický pro dětské věkové kategorie**
- ▶ **Protichřipkové vakcíny u dětí imunogenní (při dodržení vakcinačního schématu)**
- ▶ **Korelát protekce může být jiný (vyšší) než u dospělých**



Adjusted VE (95% CI) against circulating strains by season in US Flu VE Network



Randomizovaná kontrolovaná studie – QIV (GSK)

Vaccine Efficacy - Cases Confirmed by RT-PCR

(Per-protocol cohort for efficacy - from 14 days after vaccination)

Endpoint	Group	N	n	Attack rate (95% CI)			T/N	Vaccine efficacy (95% CI)		
				%	LL	UL		%	LL	UL
Any influenza	Q-QIV	2,379	58	2.44	1.86	3.14	5.1	55.38	39.15	67.29
	HAV	2,398	128	5.34	4.47	6.31	5.0	–	–	–
Endpoint	Group	N	n	Attack rate (97.5% CI)			T/N	Vaccine efficacy (97.5% CI)		
				%	LL	UL		%	LL	UL
Moderate to severe influenza	Q-QIV	2,379	14	0.59	0.29	1.05	5.2	73.08	47.11	86.30
	HAV	2,398	52	2.17	1.56	2.93	5.1	–	–	–

N = number of subjects included in each group

n = number of subjects reporting at least 1 event in each group

T = sum of follow-up periods (months) in each group

T/N = mean follow-up period (months) in each group

Vaccine efficacy assessed using Cox Regression model adjusted for age category, region and priming status

Prepared for ACIP Meeting on 20 June 2013

16

Pozn.: influenza B linie Yamagata (neobsažena v IIV3) pouze 2 případy (1%) v kontrolní skupině



Starší studie

- ▶ Řada RCT i observačních studií
- ▶ Různé výsledky, v převážné většině účinnost v prevenci lab. potvrzené chřipky 50% nebo více
- ▶ Imunogenita i účinnost závislá na očkovacím schématu
 - ▶ Dítě mladší než 9 let očkované poprvé musí dostat 2 dávky
 - ▶ (chřipkovité onemocnění v anamnéze není průkazem imunity proti chřipce a nic nemění na vakcinačním schématu)



End-pointy s prokázanou účinností (IIV)

▶ Prokázáno

- ▶ Laboratorně potvrzená chřipka
- ▶ Klinicky diagnostikovaná chřipka
- ▶ Klinicky diagnostikované pneumonie
- ▶ Návštěvy lékaře v souvislosti s chřipkou
- ▶ Redukce antibiotické preskripce

▶ Sporné

- ▶ Exacerbace astmatu
- ▶ AOM (akutní otitidy)

▶ Nejsou data

- ▶ Hospitalizace
- ▶ Úmrtí

Jansen A, Sanders E, Hoes A, et al. Effects of Influenza Plus Pneumococcal Conjugate Vaccination Versus Influenza Vaccination Alone in Preventing Respiratory Tract Infections in Children: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr* 2008; 153: 764–770.

Principi N, Baggi E, Esposito S. Prevention of Acute Otitis Media Using Currently Available Vaccines. *Future Microbiology*. 2012; 7(4): 457–465.

Účinnost na neočkovanou populaci – nepřímý efekt

- ▶ Plošná vakcinace dětí školního věku (vysoká incidence) – potenciál nepřímého efektu
- ▶ Očkování všech dětí:
 - ▶ možné snížení počtu všech případů o více než 80 %
 - ▶ potenciál snížení morbidity a mortality seniorů (až o 70 %)
 - ▶ snížení počtu návštěv lékaře pro akutní respirační onemocnění u dospělých nad 35 let (Texas)

Nicholson K. Flu Matters. Selected Highlights from IVW 2006.
Weycker D, Edelsberg J, Halloran ME, et al. Population-wide benefits of routine vaccination of children against influenza. *Vaccine* 2005; 23: 1284–1293.

Excess Deaths Attributed to Pneumonia and Influenza over a 50-Year Period in Japan and the United States



The five-year moving average is also shown. The history of the rates of use of vaccine in each country is superimposed (shaded bars). Tick marks represent the beginning of the years indicated.

Ochrana kojenců do 6 měsíců věku

- ▶ Vysoké riziko komplikací
- ▶ Vakcíny nejsou účinné (a nejsou registrované)
- ▶ Prevence:
 - ▶ Očkování těhotných žen (pasivní imunizace + nepřímá ochrana)
 - ▶ Lab. potvrzená chřipka 63%
 - ▶ Respirační onemocnění 29%
 - ▶ Očkování všech blízkých kontaktů (nepřímá ochrana)

Doporučení očkování dětí proti chřipce

- ▶ Děti s rizikovými faktory
 - ▶ Doporučeno prakticky všude, všechny autority
- ▶ Doporučení plošného očkování dětí
 - ▶ Amerika: USA (proočkovanosť asi 57%), Kanada, Čile, Mexiko
 - ▶ Evropa: Finsko, Estonsko, Lotyšsko, Rakousko, Slovensko, Slovinsko, nově Velká Británie
 - ▶ Asie: Izrael, Korejská republika, Taiwan



Počet zabráněných případů

- ▶ Zjednodušený odhad
- ▶ Předpoklady:
 - ▶ 2 miliony dětí (0-19 let)
 - ▶ Incidence 10%
 - ▶ 100% proočkovanost (nerealizovatelné)
 - ▶ Účinnost 50%
- ▶ Plošné očkování dětí by mohlo předejít jen přímým účinkem 100 000 případům/rok
- ▶ Při dosažení vysoké proočkovanosti by mohla předejít vysokému počtu případů i nepřímým účinkem
- ▶ Která jiná vakcína má takový potenciál ?

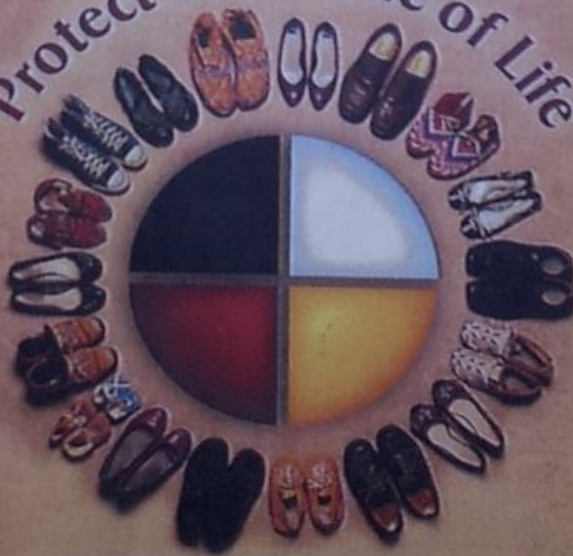


Závěr

- ▶ Očkování dětí proti chřipce může předejít mnoha onemocněním v dětských věkových kategoriích i u dospělých nepřímým efektem
- ▶ Prevence chřipky je v České republice výrazně zanedbaná a vyžaduje zvýšení úsilí na všech úrovních zdravotní péče



Protect the Circle of Life



**Your Flu Vaccine Protects Me
My Flu Vaccine Protects You**

- The flu vaccine is safe. You can't get the flu from a flu vaccine.
- The flu is the fourth leading cause of death among American Indian and Alaska Native elders.
- Please get a flu vaccine each year to protect you and your family.



Learn more at www.cdc.gov/flu
or call 1-800-CDC-INFO