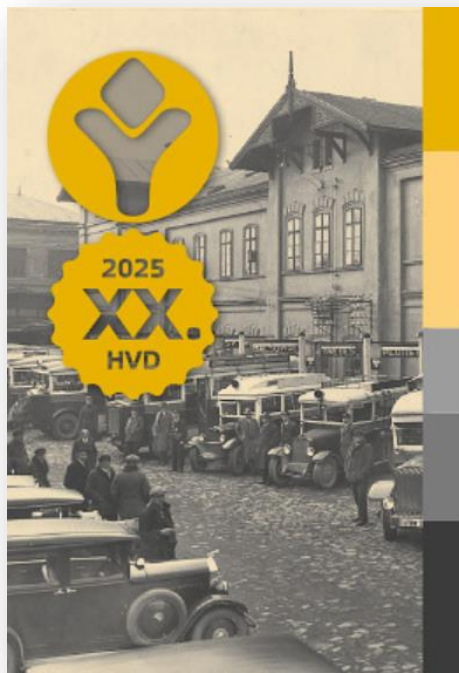




XX. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY

 Hradec
Králové
už 800 let

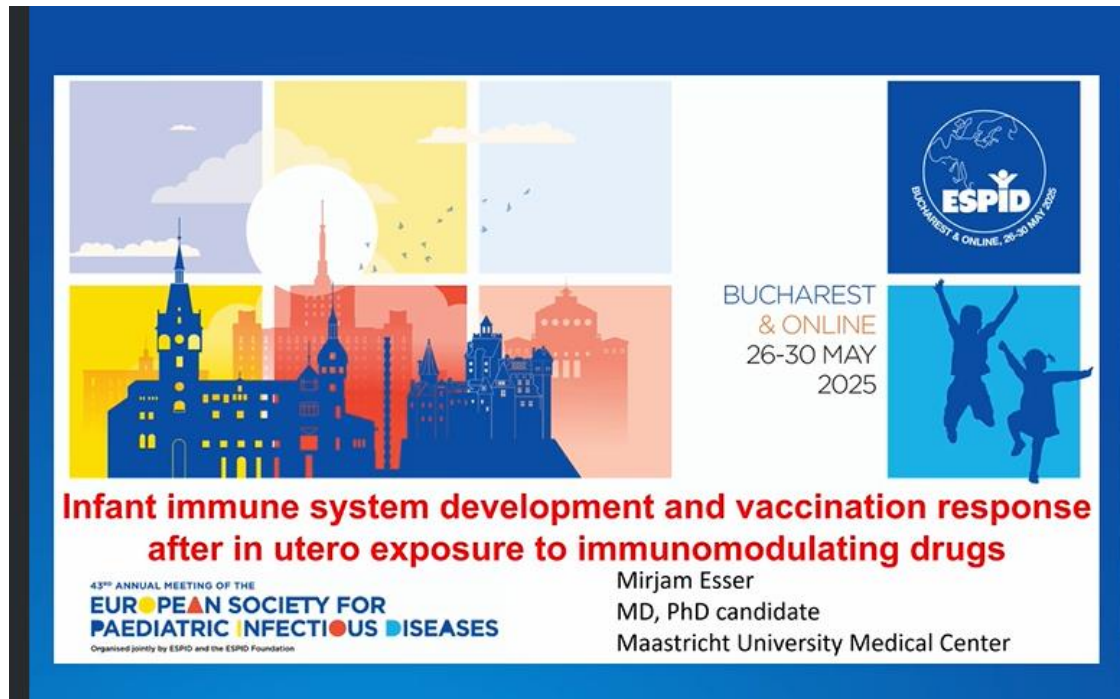
2.-4. 10. 2025
Kongresové centrum Aldis
Hradec Králové

 ČESKÁ VAKCINOLOGICKÁ
SPOLEČNOST ČLS JEP

Je třeba upravit očkovací kalendář u kojenců ?

MUDr. Hana Cabrnachová, MBA

Možný dopad na imunizaci u dětí matek na biologické/imunosupresivní léčbě pro základní onemocnění (IBD)



BUCHAREST & ONLINE
26-30 MAY
2025

Infant immune system development and vaccination response after in utero exposure to immunomodulating drugs

43rd ANNUAL MEETING OF THE
**EUROPEAN SOCIETY FOR
PAEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES**
Organised jointly by ESPID and the ESPID Foundation

Mirjam Esser
MD, PhD candidate
Maastricht University Medical Center

ESPID
BUCHAREST & ONLINE, 26-30 MAY 2025

IBD in pregnancy

- Disease prevalence 5-500 per 100,000
- Continuation of immunomodulating drugs
- Placental transfer

Biologicals (e.g. anti-TNF α)
Thiopurine
Corticosteroid
Tacrolimus
5-aminosalicylate

ESPID2025

Petit stud



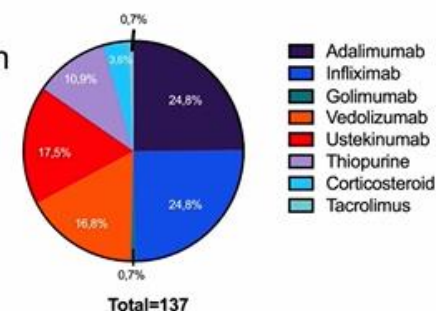
Mirjam Esser
Netherlands

Dopad terapie na imunitní systém novorozence a kojence

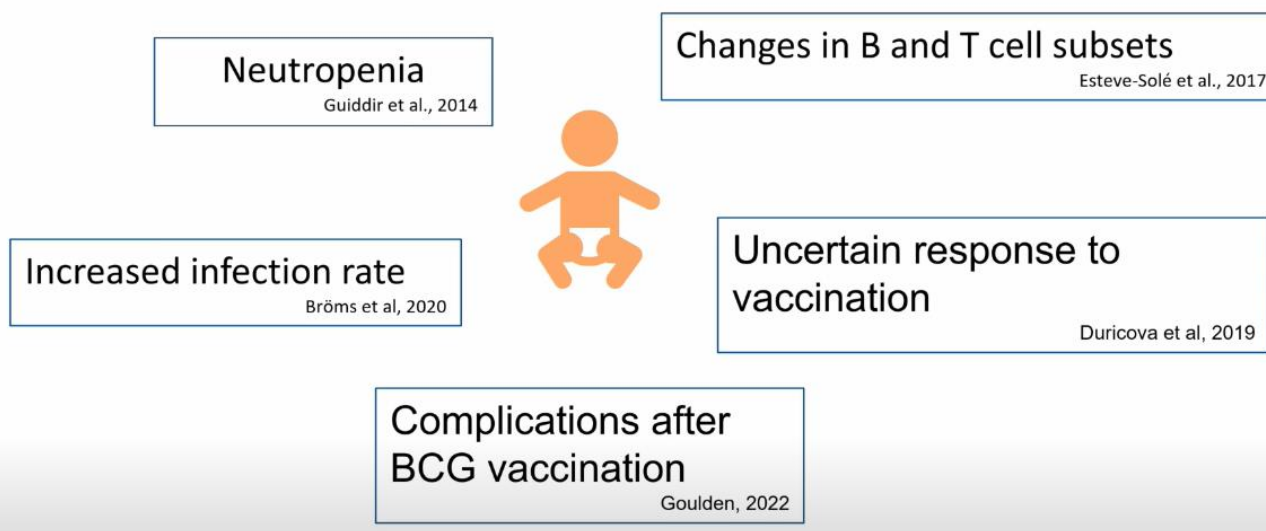
- Dřívější studie, byť s malými soubory pacientů, naznačovaly potenciální negativní účinky na imunitní systém, včetně neutropenie, snížených hladin B a T buněk a vážných komplikací s BCG vakcinací, což vedlo k kontraindikaci živých atenuovaných vakcín u těchto dětí a často i oddalování zahájení řádného očkování.

Immunosuppressive treatment during pregnancy

- Anti-TNF α (50.4%) or other biologicals (34.3%)
- Concomitant medication: 33.6%
- High levels of biologicals in infants at birth



Effect on infant's immune system



Prospektivní multicentrická kohortová studie.

Petit study

Study cohort

	IBD cohort	Control cohort (vaccine response)	Control cohort (T- and B cells)
	Mothers with IBD	Healthy mothers	
	137 infants	103 infants	50 infants
Immunizations according to National Immunization Program			
sampling	0, 2, 6 and 12mo	0, 2, 6 and 12mo	0, 6, or 12 mo

Study outcomes

- Leukocyte counts
- T- and B-cell subsets
- Vaccination response
- Immunoglobulin levels
- Infection rate



Vaccination schedule study population 2023

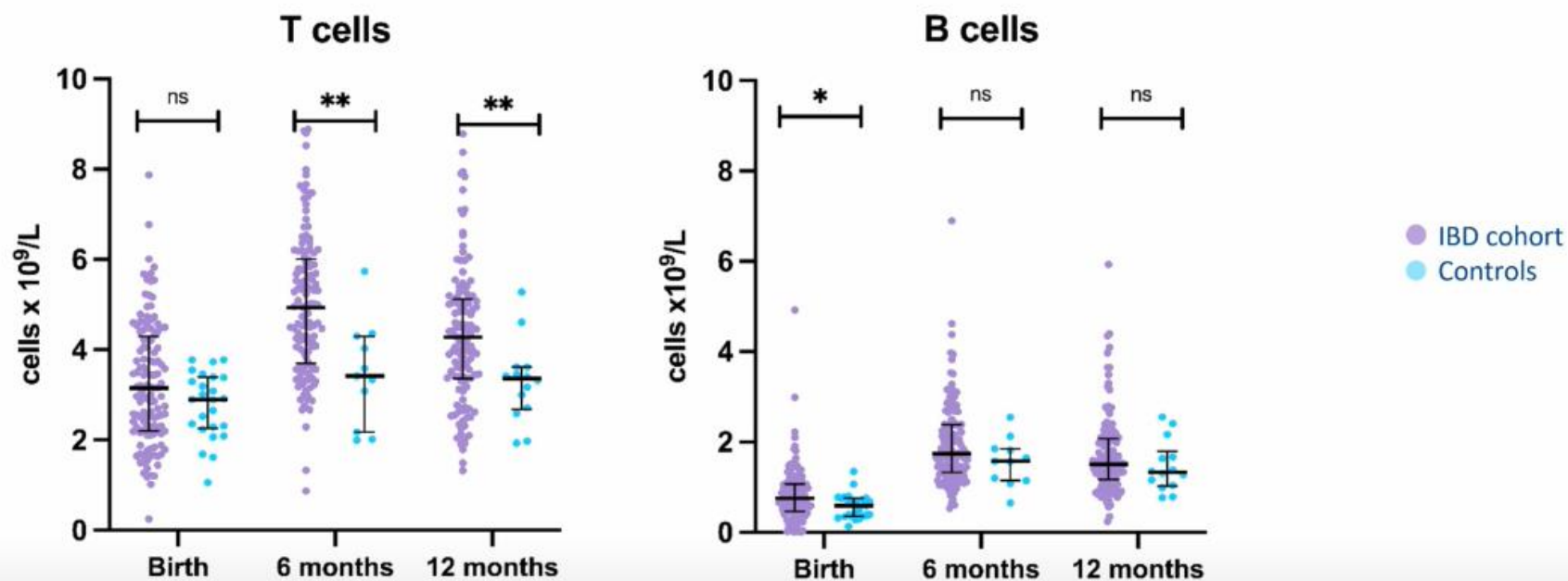
Vaccine	2 months*	3 months	5 months	11 months
DTaP-Hib-HepB-IPV [#]	X	X	X	X
PCV10		X	X	X

* In case of no maternal Tdap vaccination or reduced immunity

[#] Vaxelis (IBD cohort) or Infanrix Hexa (control cohort)

Hladiny B buněk byly vyšší při narození v IBD skupině, ale srovnatelné v 6 a 12 měsících.
(Poznámka: kontrolní skupina byla v 6 měsících poměrně malá).

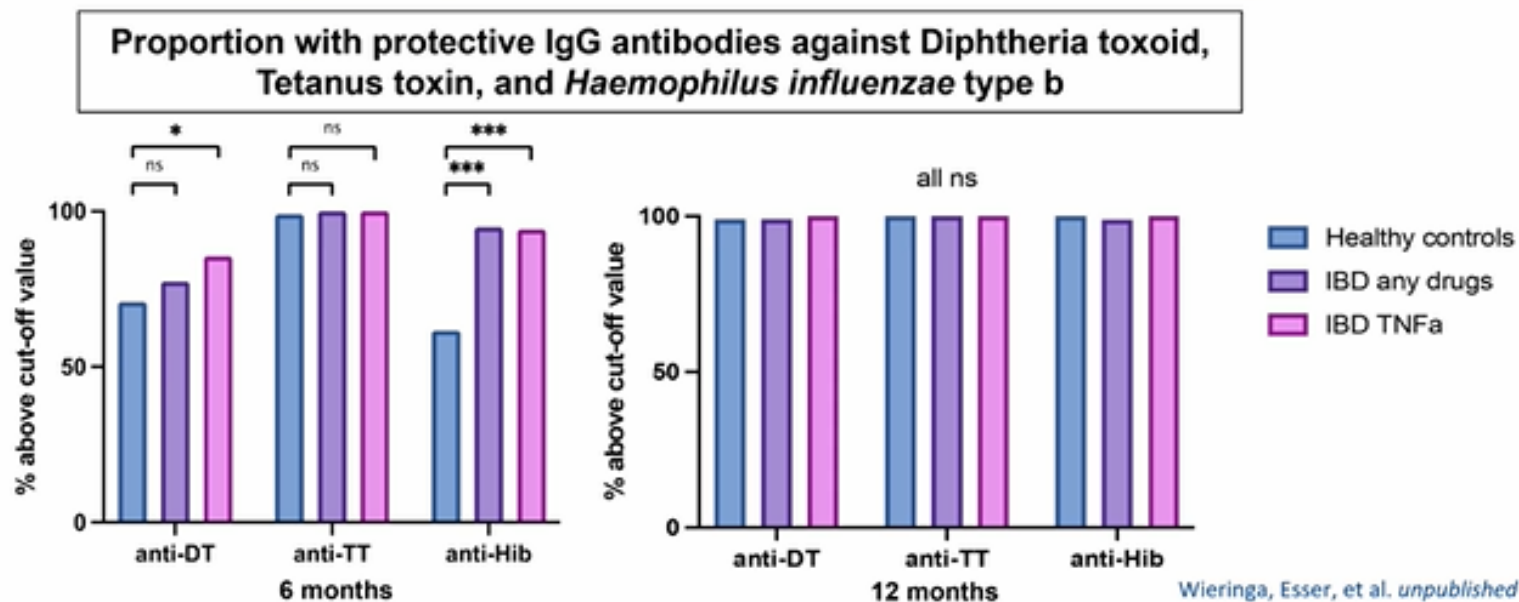
Comparable or higher T- and B-cell levels in IBD cohort



Wieringa, Esser, et al. *unpublished*

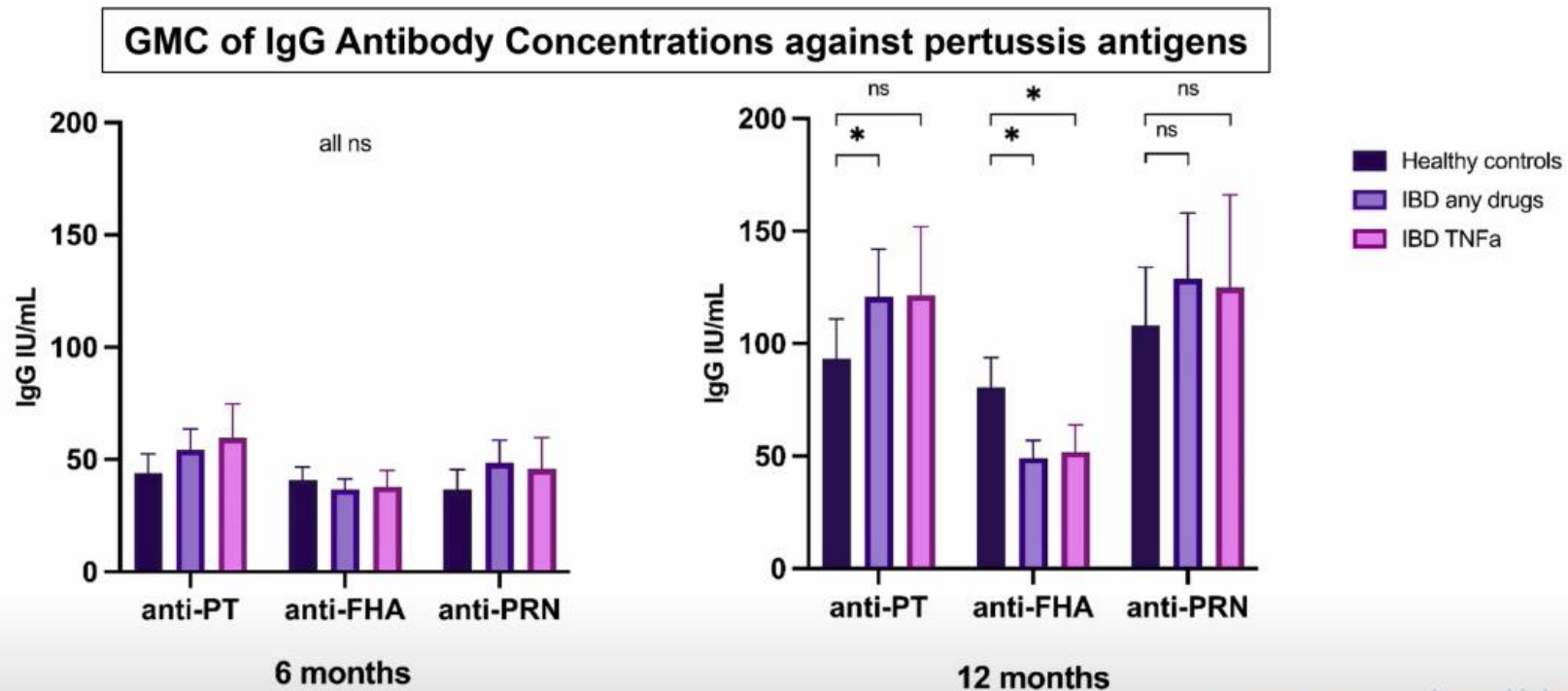
- Více kojenců v IBD skupině mělo ochranné titry proti *Hib* po primární sérii, ale po posilovací dávce byly srovnatelné
- V podskupině kojenců exponovaných anti-TNF alfa látkám byly hladiny pro záškrt také vyšší v IBD skupině.

Comparable or better vaccination response in IBD group for most vaccine antigens



Dávivý kašel (Pertussis):

- Po primární sérii byly hladiny srovnatelné.
- Po posilovací dávce byly hladiny vyšší v IBD skupině, zatímco pro FHA (Filamentózní hemagglutinin) byly hladiny vyšší ve skupině zdravých kontrol.



Wieringa, Esser, et al. *unpublished*

Number of infections in the first year of life

- Median number of infections: 2.0 (IQR 1.0-3.0)
- 34 infants (25.8%) with ≥ 1 bacterial infection (e.g. AOM, UTI, impetigo)
- 12 infants (9.1%) with ≥ 1 hospital admission

No vaccine-preventable invasive infections

Medián počtu infekcí v prvním roce života v IBD skupině byl dva.

- 25 % kojenců mělo jednu nebo více bakteriálních infekcí.
- 9 % bylo hospitalizováno alespoň jednou.
- Pro tuto analýzu nebyla k dispozici kontrolní skupina.

Závěr

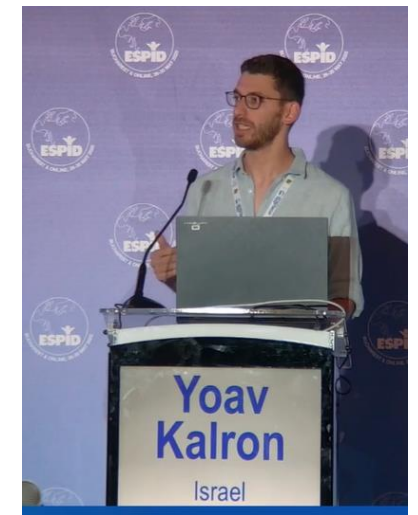
Conclusion/discussion

- No clinically relevant hypogammaglobulinemia
- 1 infant with severe neutropenia, self-limiting
- No T- or B-cell lymphopenia
- Comparable response to vaccination
- Infection and hospitalization rate in comparison with literature? (Iacobelli et al., 2017)

- Nebyly zjištěny žádné závažné imunologické abnormality u těchto kojenců.
- Jediný případ závažné neutropenie byl spojený s virovou infekcí.
- Nebyly zjištěny T nebo B buněčné lymfopenie.
- Odpověď na očkování byla většinou srovnatelná nebo lepší.
- Míra infekcí a hospitalizací se ve srovnání s literaturou nezdá být zvýšená.
- Tato studie naznačuje, že expozice imunomodulačním lékům v děloze nemá významný negativní dopad na vývoj imunitního systému kojenců.

Objectives

1. To evaluate the association between antenatal biologic exposure and the risk of infections during the first year of life.
2. To assess vaccination rates according to the national immunization program among biologic-exposed infants compared to unexposed infants.



Cíle: Bezpečnost biologických terapií v těhotenství a jejich vliv na neonatální imunitu a očkování

Předkládaná studie se zaměřuje na objasnění dvou klíčových otázek týkajících se prenatální expozice biologickým terapiím:

1. **Riziko infekce:** Zda je riziko infekce během prvního roku života vyšší u dětí exponovaných biologickým terapiím.
2. **Míra proočkovanosti:** Jaká je míra proočkovanosti u těchto dětí ve srovnání s dětmi, které nebyly exponovány.

Studie vychází z obav o potenciální vliv na neonatální imunitu, zejména s ohledem na riziko infekce a podávání vakcín.

- **Typ studie:** Retrospektivní kohortová studie.

- **Zdroj dat:** Databáze Clit Healthcare (největší poskytovatel zdravotní péče v Izraeli).

- **Období:** Všechny živě narozené děti od roku 2012 do roku 2023.

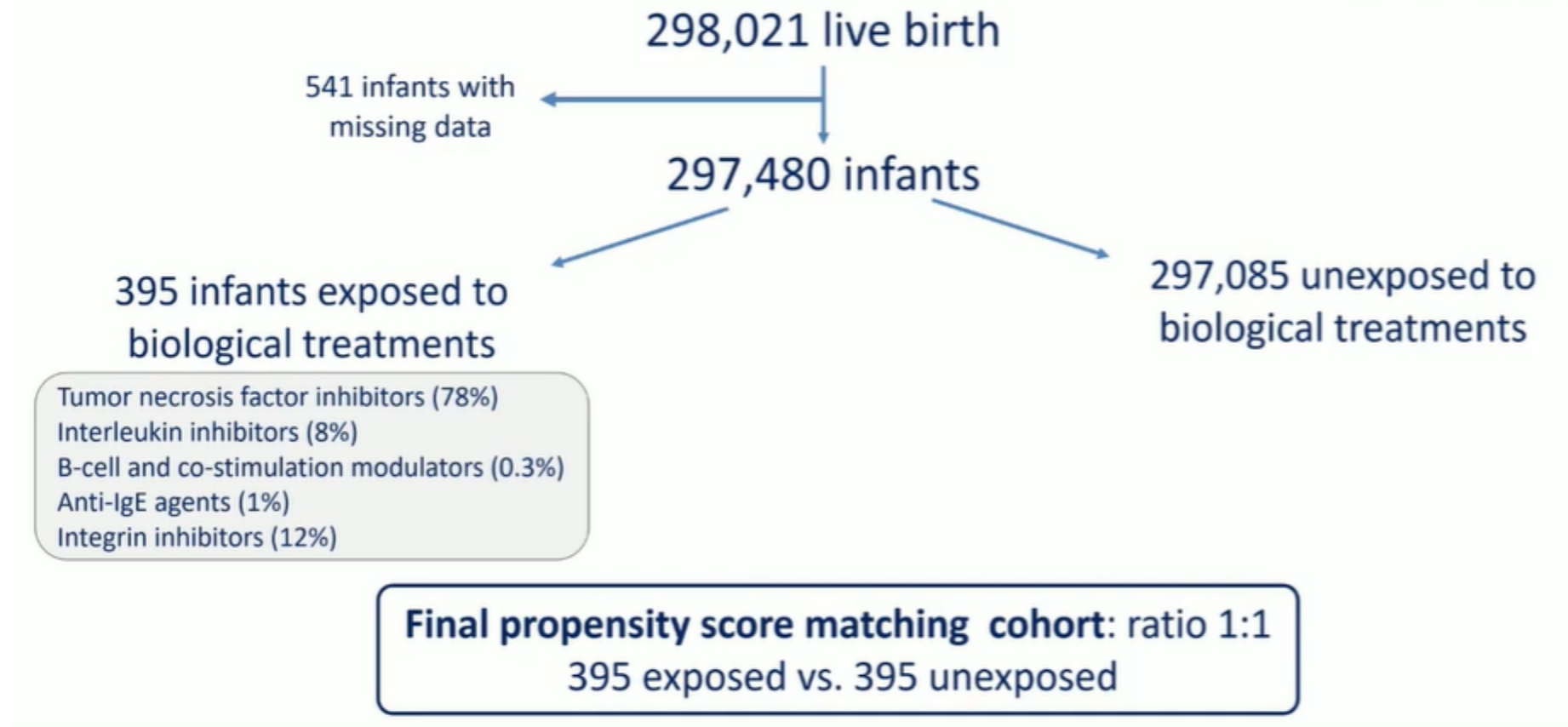
- **Exponovaná skupina:** Definována jako „mateřské užívání biologických terapií během druhého nebo třetího trimestru“.

Introduction

- Recommendations for infant vaccination following antenatal exposure to biologic therapies distinguish between live and inactivated vaccines
- Inactivated vaccines are considered safe and effective
- Live-attenuated vaccines such as BCG warrant a more cautious approach
- Emerging data have shown no increase in severe adverse events following vaccination with rotavirus vaccine in biologically-exposed infants



Study Population



Výsledky:

- Infections during the first year of life, identified by ICD-10 codes
- Dispensed antibiotic prescriptions
- Infant hospitalization rates
- Number of doses of PCV and rotavirus vaccine

Míra infekcí nebyla signifikantně vyšší u kojenců exponovaných biologické léčbě ve srovnání s neexponovanými kojenci.“

- **Spotřeba antibiotik a hospitalizace:** „Také spotřeba antibiotik a míra hospitalizace nebyly signifikantně vyšší mezi skupinami.“

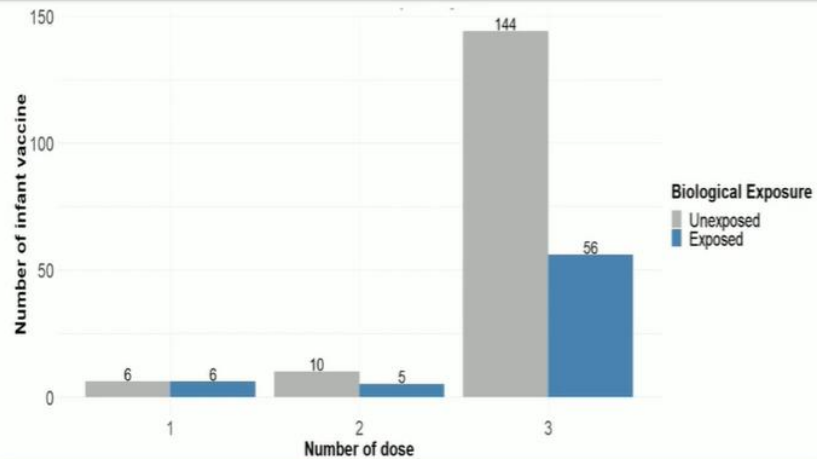
- **Analýza přežití bez infekce:** Graf ukazoval „žádné signifikantní zvýšení rizika rozvoje infekcí v průběhu času u exponovaných kojenců ve srovnání s neexponovanými kojenci.“

- **Subanalýza typů infekcí:** Odhalila „žádný rozdíl v exponované skupině ve srovnání s neexponovanou skupinou.“

Rozdílný přístup k očkování u PCV a rotavirových vakcín

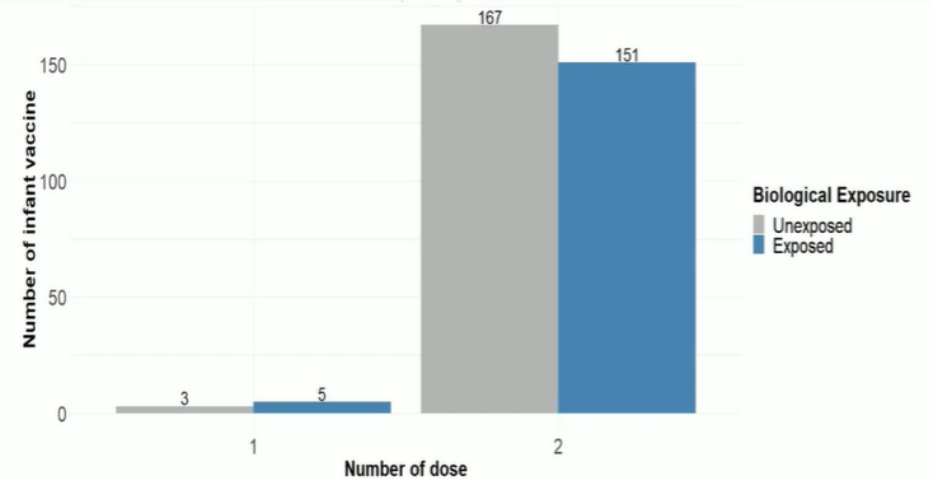
Adherence to the live-attenuated rotavirus vaccine

Rotavirus vaccination rate was lower in the exposed vs. unexposed group ($p < 0.001$)



Adherence to the PCV vaccine

PCV vaccination rate was similar between groups ($p = 0.5$)



Výsledky podporují rostoucí množství literatury naznačující, že pokračování v biologické terapii během těhotenství je bezpečné pro kojence u žen s chronickým zánětlivým onemocněním.

Discussion

- Our findings support the growing body of literature indicating that continuation of biologic therapy during pregnancy is safe for the infant in women with chronic inflammatory diseases
- However, the observed reduction in rotavirus vaccine uptake among exposed infants underscores the need for improved education and better alignment of clinical practice with existing evidence

- **Potřeba edukace ohledně rotavirové vakcíny:** snížení uptake rotavirové vakcíny u exponovaných kojenců podtrhuje potřebu zlepšené edukace pro lepší soulad klinické praxe se stávajícími důkazy.
- **Očkování – živé vs. inaktivované vakcíny:** Studie se dotýká doporučení, která rozlišují mezi živými a inaktivovanými vakcínami. „Inaktivované vakcíny jsou považovány za bezpečné a účinné, zatímco živé atenuované vakcíny, jako je BCG, vyžadují opatrnější přístup.“ Nicméně, „nová data ukázala, že nedošlo ke zvýšení závažných nežádoucích účinků po očkování rotavirovou vakcínou u biologicky exponovaných kojenců.“ Toto je důležité v kontextu nižšího uptake rotavirové vakcíny, jelikož se zdá, **že obavy z nežádoucích účinků nejsou podloženy daty.**

Přehodnocení britského očkovacího kalendáře pro meningokoky B a pneumokoky na základě výsledků studie LION-MenB (britská JCVI již doporučila a schválila změny, které mají být zavedeny v červenci tohoto roku).

Prezentována byla studie z Anglie srovnávající imunogenicitu a reaktogenitu MenB-4C ve schématech primovakcinace 8 a 16 týdnů (standard) s 8 a 12 týdnů s výsledkem:

Schéma 8 a 12 týdnů nemá významně nižší imunogenicitu, ale má nižší reaktogenitu, na základě této studie se má změnit očkovací schéma, ne kvůli nižší reaktogenitě, **ale kvůli včasnějšímu dosažení protekce.**

Methods



- Randomised, phase IV, open-label, controlled trial
- Multicentre – 6 sites across England
 - July 2021 - October 2024
- Population:
 - Unvaccinated, term infants, 8 weeks old
 - Excl: History of meningococcal disease, immunocompromise, life-limiting conditions
- Sample size: 220
- Only 4CMenB and PCV vaccines differ between groups
- Investigator initiated study, funded by GSK

#ESPID2025

espidmeeting.org



LIONMenB study: Aims and objectives



- Does vaccinating infants with a primary 4CMenB schedule of 8 + 12 weeks vs. 8 + 16 weeks impact immunogenicity, reactogenicity and safety?



Primary Objective:

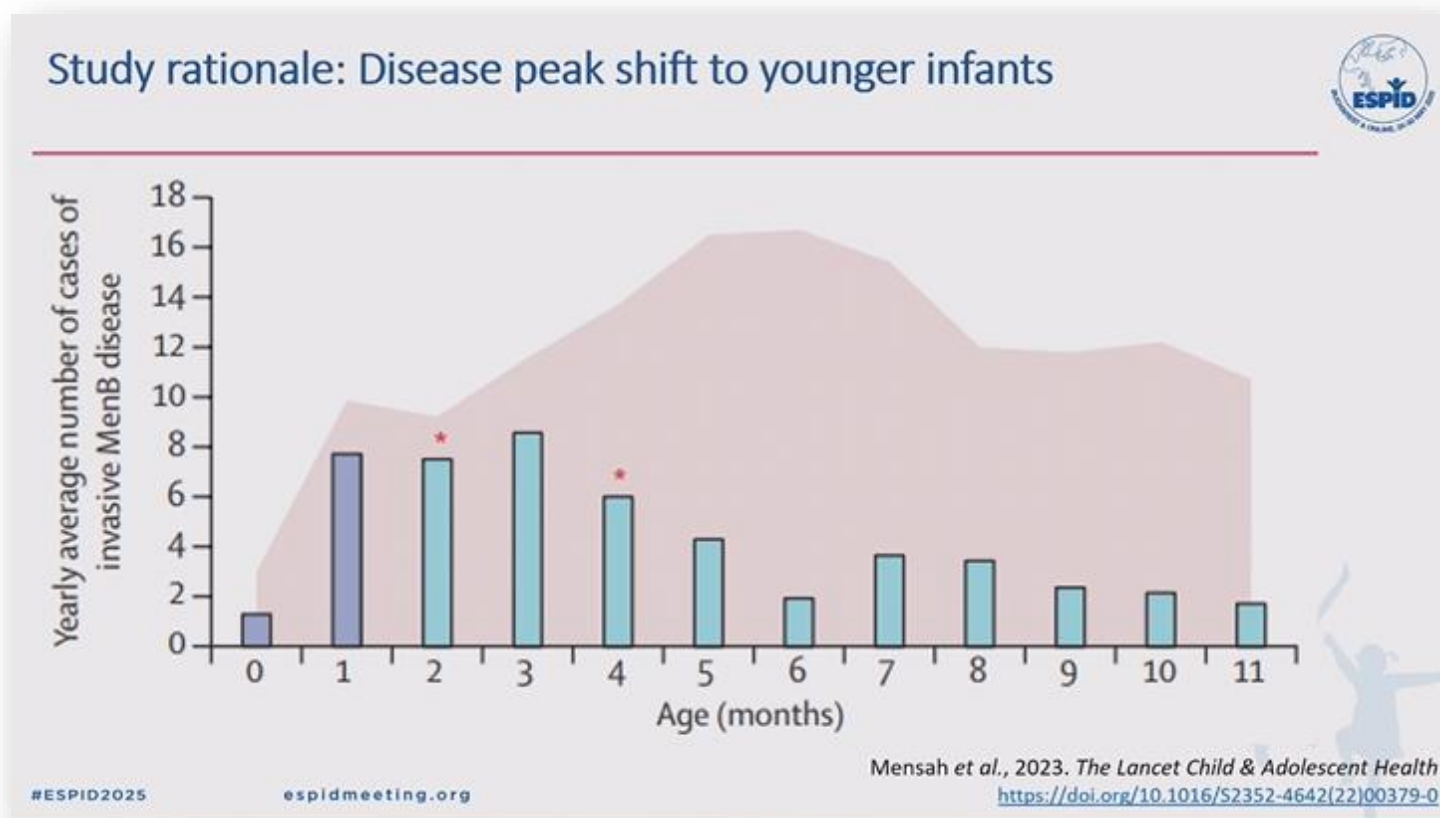
- Compare immunological responses to MenB primary vaccination schedules

Secondary Objectives:

- Compare persistence of immunological response to MenB
- Compare PCV immunological response between two primary schedules (3 vs. 4 months)
- Compare the reactogenicity and safety of the two schedules

Před zavedením vakcíny 4C MenB (Bexsero) v září 2015 v UK se vrchol incidence invazivního meningokokového onemocnění vyskytoval u dětí ve věku 5–6 měsíců.

Po zavedení vakcíny se „ten vrchol posunul na věk mezi 1–3 měsíci. To naznačuje, že i když vakcína zabránila mnoha případům po 4 měsících věku, stále se mnoho případů vyskytuje před získáním ochrany z druhé dávky MenB.



Britský kalendář: primární dávky v 8 a 16 týdnech s posilující dávkou v 1 roce.

Visit Number	1	2	3	4	5	6
Age at visit	8 weeks	12 weeks	16 weeks	20 weeks	12 months	13 months
GROUP 1 REDUCED-INTERVAL MENB	 4CMenB 6 in 1 Rotavirus	 4CMenB 6 in 1 Rotavirus	 PCV13 6 in 1  Post-primary	No visit for Group 1	 4CMenB  PCV13 MCCHIB MMR  Pre- booster	 Post-booster
GROUP 2 STANDARD SCHEDULE MENB	 4CMenB 6 in 1 Rotavirus	 PCV13 6 in 1 Rotavirus	 4CMenB 6 in 1	 Post-primary	 4CMenB  PCV13 MCCHIB MMR  Pre-booster	 Post-booster




Study procedures

Abbreviations:
4CMenB: 4-component meningococcal B vaccine,
6in1: DTaP/IPV/Hib/HepB,
PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, MCCHIB:
Meningococcal C and Hib combination vaccine MMR:
Measles, Mumps, Rubella vaccine, Blood test: 

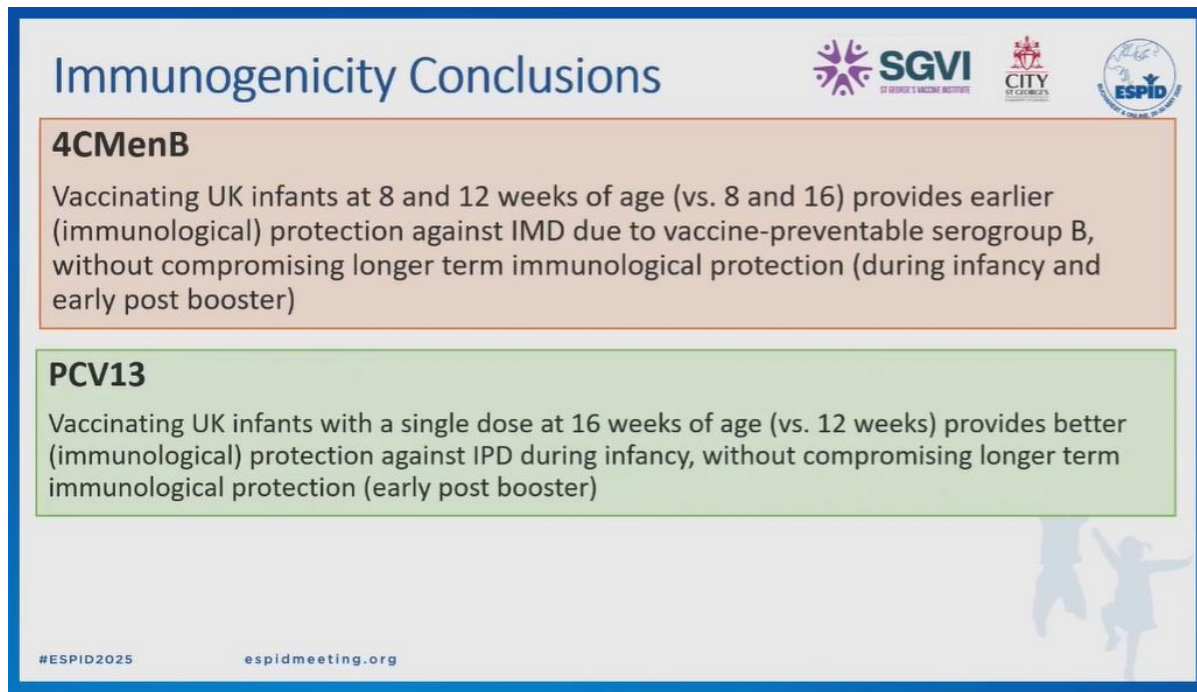
#ESPID2025 espidmeeting.org

Skupina 1 (zkrácený kalendář): 4C MenB v 8 a 12 týdnech (čtyřtýdenní interval) s posilující dávkou v 12 měsících. PCV13 byl posunut o 4 týdny dopředu na 16 týdnů věku, s posilující dávkou v 12 měsících.

Skupina 2 (standardní kalendář): 4C MenB v 8 a 16 týdnech (osmitýdenní interval) s posilující dávkou v 12 měsících. PCV13 v 12 týdnech a 12 měsících.

Všechna ostatní rutinní očkování byla podávána dle britského kalendáře.

Klíčové poznatky a doporučení ze studie LION-MENB, která zkoumala potenciální změny britského očkovacího kalendáře pro invazivní meningokokové onemocnění (IMD) způsobené séroskupinou B (MenB) a invazivní pneumokokové onemocnění (IPD).



Immunogenicity Conclusions

4CMenB

Vaccinating UK infants at 8 and 12 weeks of age (vs. 8 and 16) provides earlier (immunological) protection against IMD due to vaccine-preventable serogroup B, without compromising longer term immunological protection (during infancy and early post booster)

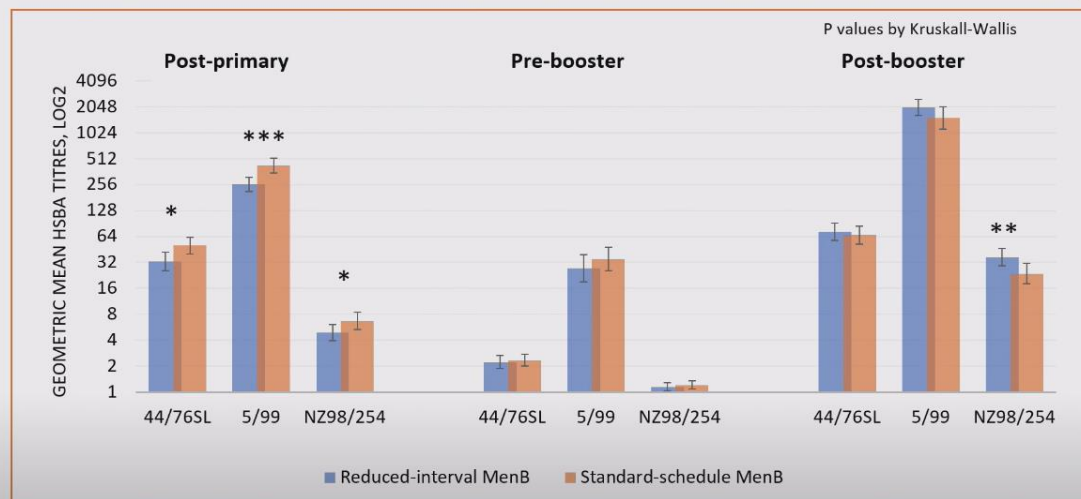
PCV13

Vaccinating UK infants with a single dose at 16 weeks of age (vs. 12 weeks) provides better (immunological) protection against IPD during infancy, without compromising longer term immunological protection (early post booster)

#ESPID2025 espidmeeting.org

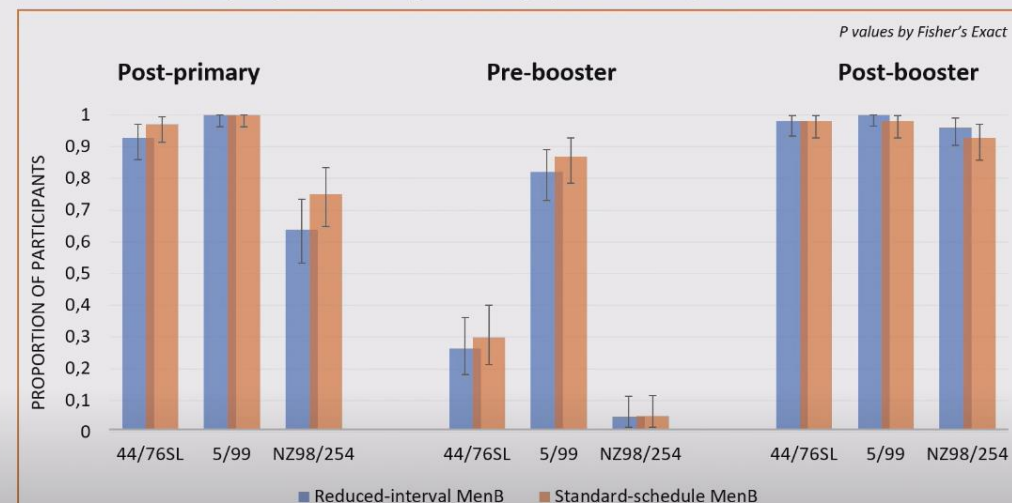
Očkování britských kojenců 4C MenB s čtyřtýdenním intervalem (8 a 12 týdnů) poskytlo dřívejší imunologickou ochranu proti vakcínou preventabilní IMD, aniž by byla ohrožena dlouhodobá imunitní ochrana až po časnou posilovací dávku.

Meningococcal Responses: GMTs at post-primary, pre- and post-booster



#ESPID2025 espidmeeting.org

Meningococcal Responses: Proportion of participants with protective titres (≥ 4) at post-primary, pre- and post-booster



#ESPID2025 espidmeeting.org

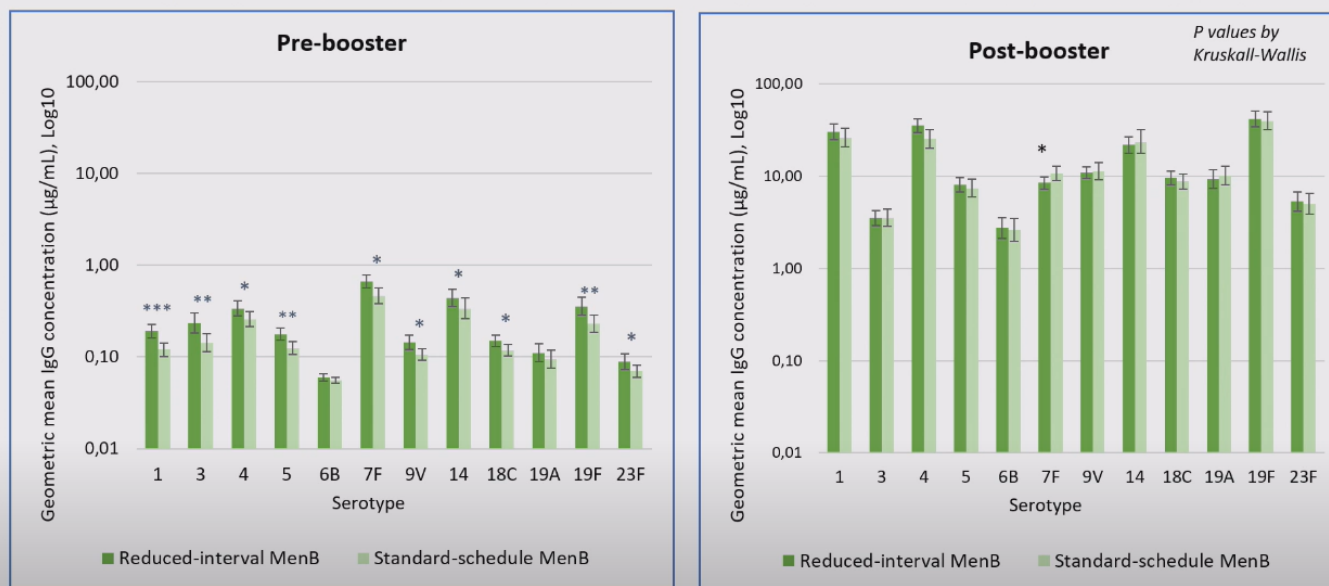
Po primárním očkování: Skupina se zkráceným intervalem (8 a 12 týdnů) měla „výrazně nižší GMT“ (geometrické průměry titrů) pro všechny tři testované kmeny ve srovnání se standardním kalendářem.

Před posilovací dávkou: Nebyly „žádné významné rozdíly“ mezi skupinami, ačkoli byl trend k nižším GMT ve skupině se zkráceným intervalem.

Po posilovací dávce: Trend se „opravdu obrátil“, přičemž skupina se zkráceným intervalem měla vyšší GMT než skupina se standardním intervalem (signifikantně pouze pro novozélandský kmen).

Klinický význam: Procento účastníků, kteří dosáhli ochranných titrů, bylo bez významného rozdílu mezi oběma skupinami ve všech časových bodech. To znamená, že podání 4C MenB se čtyřtýdenním intervalem vedlo k vysokému podílu subjektů dosahujících imunologické ochrany po primárním očkování a až po posilovací dávku.

Pneumococcal GMCs – Pre- and post-booster

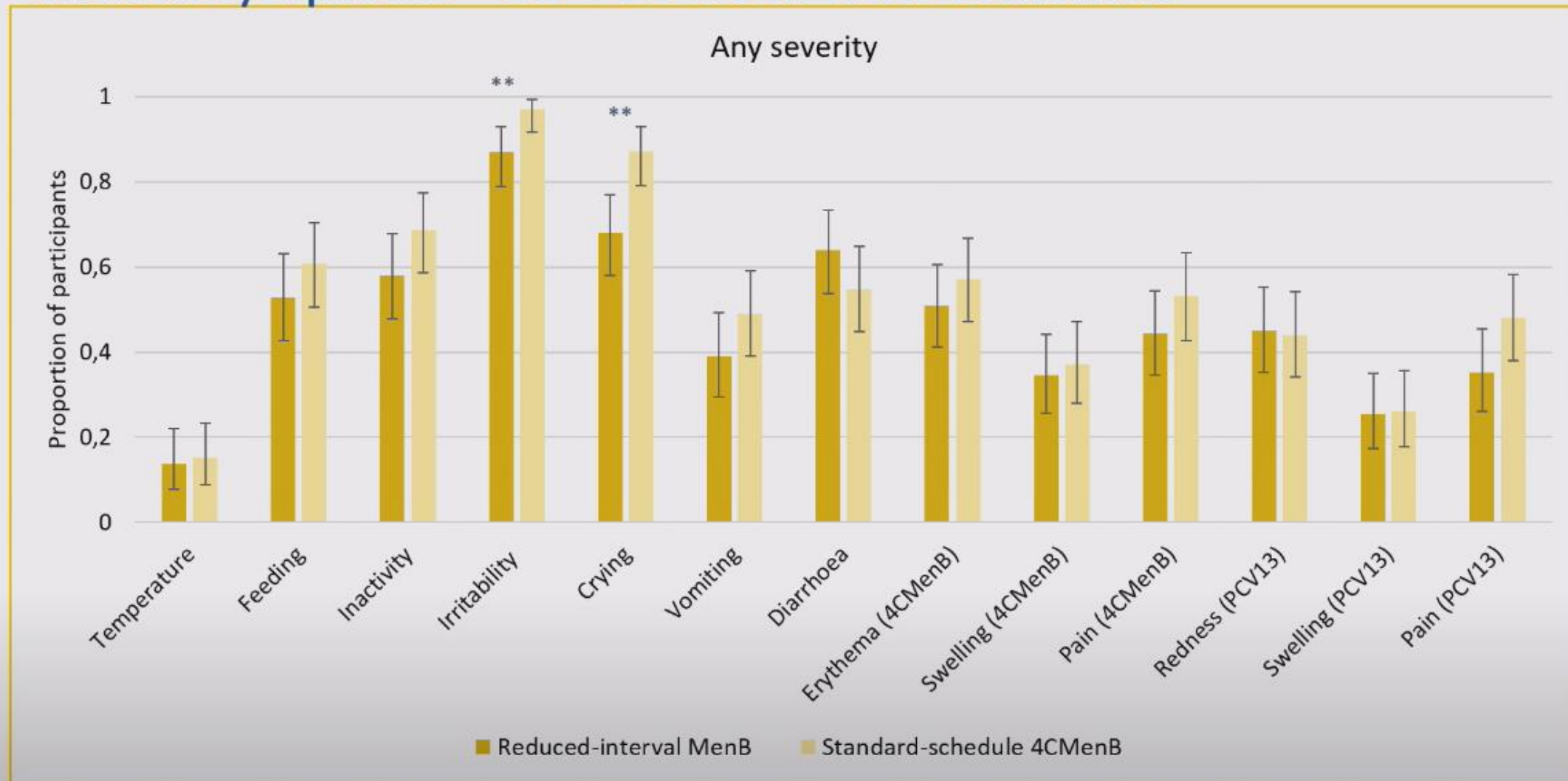


#ESPID2025

espidmeeting.org

- Skupina, která obdržela PCV13 o 4 týdny později (v 16 týdnech věku), měla vyšší geometrické průměrné koncentrace protilátek pro 10 z 12 sérotypů
- Jeden měsíc po posilovací dávce většina těchto rozdílů zmizela, s výjimkou sérotypu 7F, který byl vyšší ve skupině se standardním kalendářem.
- Pozdější primární dávka PCV13 poskytla výrazně vyšší ochranné podíly pro čtyři sérotypy před posilovací dávkou.
- Po posilovací dávce se tyto rozdíly opět vytratily a obě skupiny vykazovaly velmi vysoké podíly ochranných protilátek.
- Očkování PCV13 jedinou dávkou v 16 týdnech věku poskytlo lepší imunologickou ochranu proti IPD během dětství, aniž by byla ohrožena dlouhodobá imunitní ochrana až po časnou posilovací dávku.

Reactogenicity – Proportion of participants reporting solicited symptoms – 12 + 16 week visits combined



Reactogenicity Conclusions



SGVI
ST GEORGE'S VACCINE INSTITUTE



4CMenB

Vaccinating UK infants at 8 and 12 weeks of age (vs. 8 and 16) provides earlier (immunological) protection against IMD due to vaccine-preventable serogroup B, without compromising longer term immunological protection (during infancy and early post booster)

PCV13

Vaccinating UK infants with a single dose at 16 weeks of age (vs. 12 weeks) provides better (immunological) protection against IPD during infancy, without compromising longer term immunological protection (early post booster)

Reactogenicity

Overall, an 8+12 weeks 4CMenB + 16 weeks PCV13 schedule is associated with reduced reactogenicity compared with the current 8+16 weeks 4CMenB + 12 weeks PCV13 schedule

Děkuji Vám za pozornost.