

Očkování dětí se záchvatovými onemocněními

přehled | doporučení

MUDr. Tomáš Nečas
Dětské oddělení, KNTB Zlín

Dívka 7 let

- **Osobní anamnéza:**

- z 1. gravidity, porod v termínu, těžká asfyxie, kříšena, KPR, UPV, na UZ edém mozku, periventrikulární malatické cysty. Sepse, zaléčena 2-kombinací ATB. Vyšší dráždivost, 7. den tonicko-klonické křeče
 - Težká PMR, DMO, sekundární epilepsie na 3-kombinaci AED, **recidivující pneumonie**, pubertas praecox, od 2016 porucha krvetvorby (pancytopenie)
 - **očkování:** 3x hexa, TBC
- **EA:** v 6/2016 sourozenec varicella
 - **Průběh:** v 7/2016 přijata na dětskou infekční kliniku pro výsev varicelly, zhoršené dýchání. Zajištěna Herpesinem a ATB. Na RTG plic zn. pneumonie - vysloveno podezření na varicellovou pneumonii a vzhledem k resp. selhávání překlad na ARO. Zde zhoršení stavu (bradykardie, desaturace), nutná UPV, kontrolní RTG snímek s progresí - zn. těžké pneumonie bilat. Postupně, ARDS, zahájena KPR s farmakologickou terapií – exitus letalis.



Dívka 8 let

- **Osobní anamnéza:**

- z 1. gravidity, porod v termínu, bez komplikací
- Postupně těžká PMR, DMO, bez záchvatů, těžká srdeční vada s plicní hypertenzí (DKS, DSS, koarktace aorty) – Edwardsův syndrom
- **FA:** výživa do NGS
- **očkování:** sine („špatná prognóza“)

- **EA:** v 1/2016 sourozenec varicella

- **Průběh**

- v 1/2016 přijata na infekční oddělení KNTB Zlín pro výsev varicelly, febrilie kolem 38,5 st.C. Zaléčena Herpesinem i.v., zajištěna ATB. Druhý den hospitalizace náhle dekompenzace stavu – bezvědomí, srdeční zástava. Volán pediatr a ARO - zahájena KPR včetně farmakoterapie, ale bez efektu – exitus letalis. Rodina odmítá pitvu.

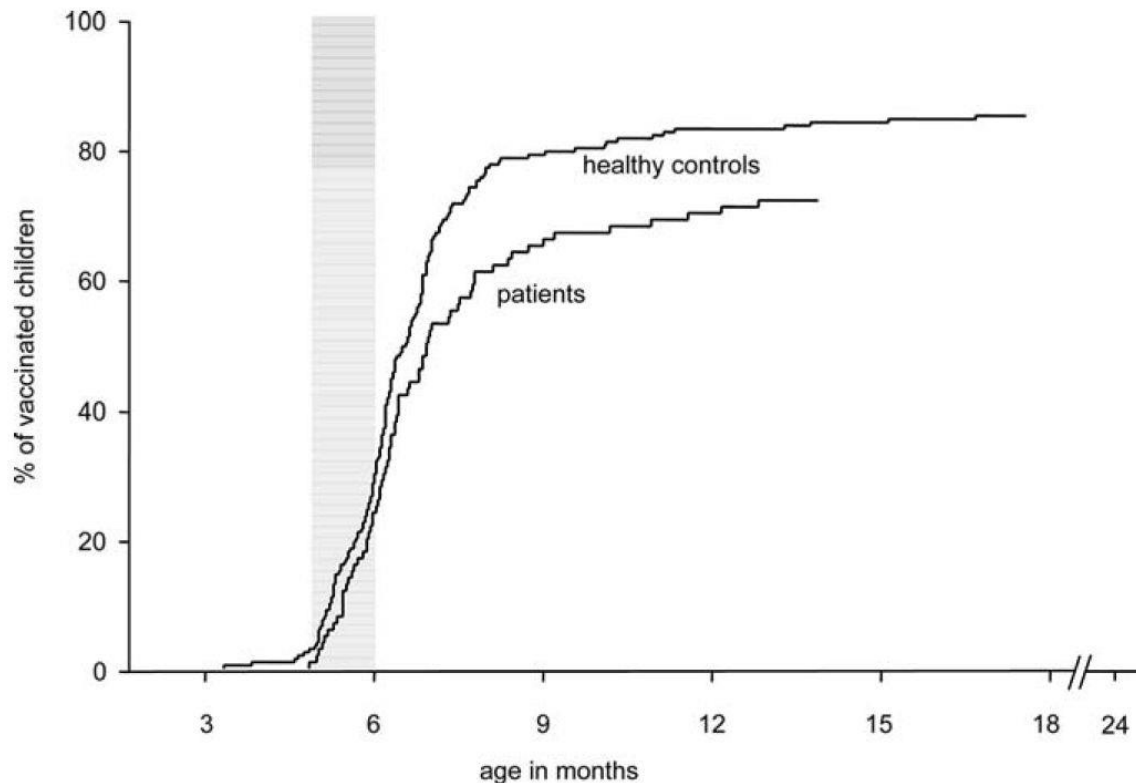
Očkování neurologických pacientů

- **situace v ČR:**

- neexistuje přesné doporučení
- česká literatura nečetná, zastaralá
- zmínka v SPC (např. Infanrix hexa)
- přednáška MUDr. Škovránkové na webu SDN ČLS JEP⁹
- data o proočkovanosti těchto pacientů nemáme
- **mnohým chronickým neurologických pacientům (DMO, nekomp. epilepsie, Westův sy., syndrom Dravetové, FK) je významně zasahováno do očkovacího kalendáře**

Švýcarsko, 2004²¹

- SZ Švýcarsko, Basel
- 100 pacientů s chronickým neurologickým onemocněním ve věku 1-16 let, 200 kontrol
- **výrazně nižší proočkovanost u těchto pacientů**



3. dávka DTP

Tillmann, Bettina Ute, et al. "Acceptance and timeliness of standard vaccination in children with chronic neurological deficits in north-western Switzerland." *European journal of pediatrics* 164.5 (2005): 320-325.

Austrálie, 2012²⁰

- Victorian Cerebral Palsy Register, Melbourne
- 449 dětí s DMO, pod 7 let
- 19,2% mělo zpoždění oproti kalendáři (vs. 6.4–8%)
- míra motorického postižení neg. úměrná proočkovanosti

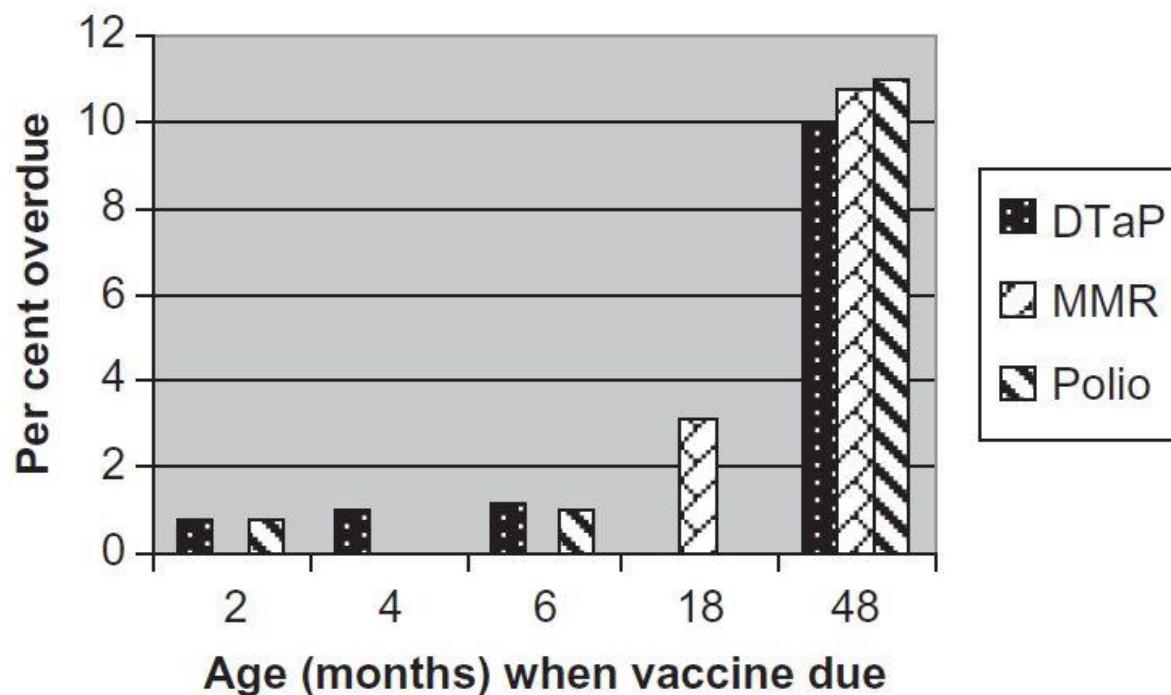
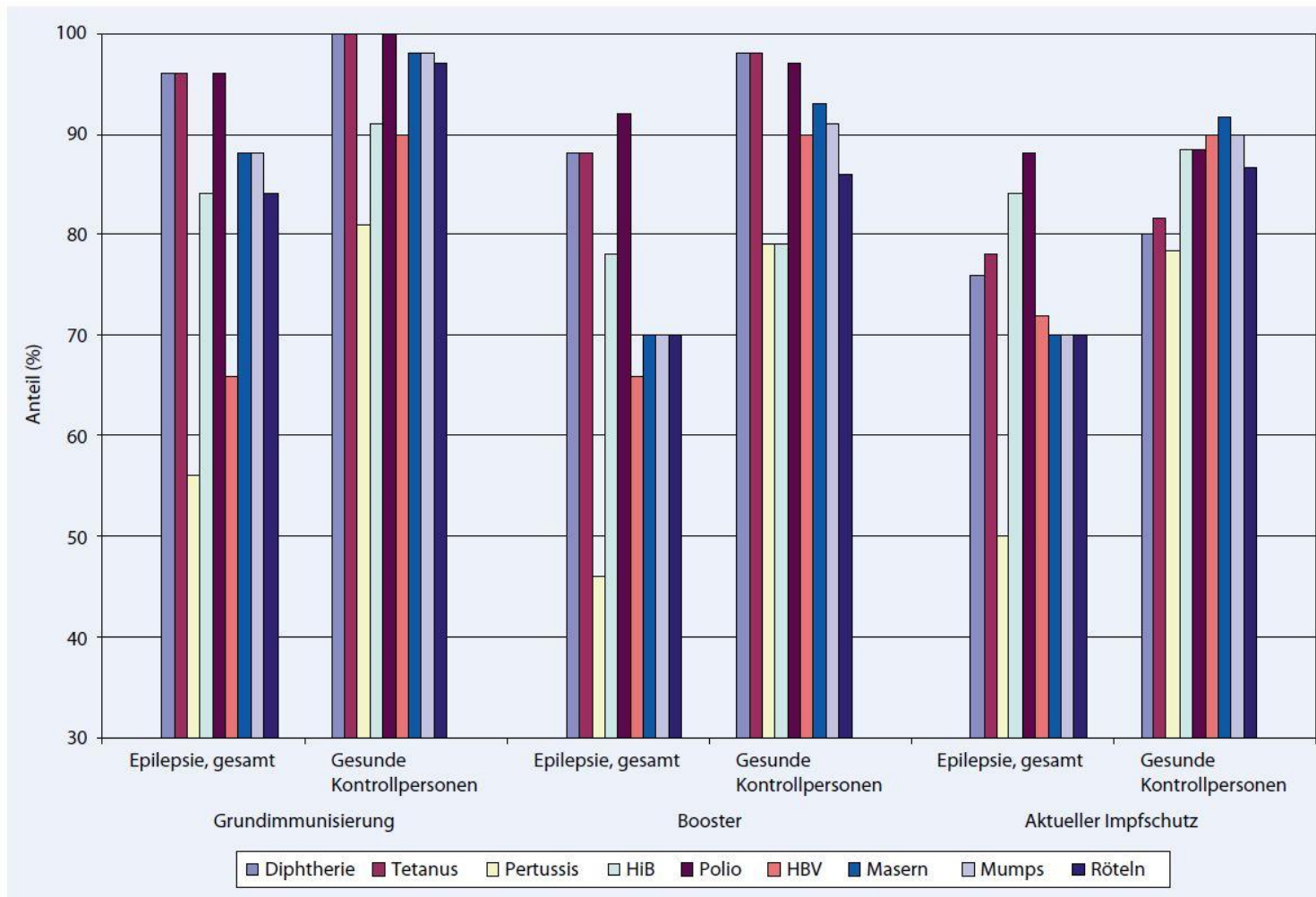


Fig. 1 Percentage of children overdue vaccine (DTaP/MMR/polio) at different ages.

Greenwood, Victoria J., et al. "Immunisation coverage in children with cerebral palsy compared with the general population." *Journal of paediatrics and child health* 49.2 (2013): E137-E141.

Německo, 2013²¹

- 50 dětí s epilepsií
- 60 kontrol
- signifikantně nižší proočkovanost u epileptiků



Shazi-König, N. S., et al.
"Verbesserung des
Impfstatus bei
Epilepsiepatienten." *Zeitsc
hrift für Epileptologie* 26.1
(2013): 35-43.

Pertuse a encefalopatie¹⁹

- v mezi 1922 – 1931 v USA 17 mil. případů, 73 000 úmrtí
- encefalopatie v **1 z 1200 až 12 000** případů
 - riziko nejvyšší u novorozenců a kojenců
- **Vakcíny:**
 - 1914 – na trhu 6 vakcín (celobuněčných)
 - nízká kvalita a účinnost, nejistá bezpečnost
 - kazuistiky NÚ – 1933 (dvě úmrtí), 1948 (15 dětí se záchvaty)
 - minimální zájem veřejnosti
 - 1948 – kombinovaná **DTwP**
 - vysoká účinnost, vzestup proočkovánosti, legislativa
 - NÚ – horečka, febrilní křeče, **encefalopatie** (těžká epilepsie, mentální regres, doživotní závislost na okolí)

Neurological complications of pertussis inoculation

M. KULENKAMPPF,* J. S. SCHWARTZMAN,† and J. WILSON

From The Hospital for Sick Children, Great Ormond Street, London

- **v 1/1974 – Archives of Disease in Childhood¹⁸**
 - **série 36 případů dětí s neurologickými komplikacemi v Londýně po DTwP za 11 let**
 - **24 hodin po vakcinaci – „kauzalita pravděpodobná“**
 - **doporučena KI:**
 - **„anamnéza křečí, či křeče u příbuzného prvního stupně, reakce po předchozím očkování, probíhající infekce, předpokládaná neurovývojová porucha“**

DTwP¹⁷

- **UK - NCES 1976 - 1979**

- prospektivní, case-control
- 1 encefalopatie na 310 000 dávek DTwP
- závažné metodologické problémy
- desinterpretace médií
- **následky:**
 - pokles proočkování v UK z 81 na 31%, 100 000 nemocných, 600 úmrtí
 - 10-100x vyšší incidence v zemích se silným anti-vax hnutím (UK, Švédsko, Japonsko, Austrálie) ve srovnání s ostatními (východní Německo, Polsko)

- **UK, Dánsko a Tennessee**

- bez elevace rizika

- **Washington, Oregon**

- 218 000 dětí, case control studie
- nenalezena souvislost

Encephalopathy After Whole-Cell Pertussis or Measles Vaccination

Lack of Evidence for a Causal Association in a Retrospective Case–Control Study

Paula Ray, MPH, Jean Hayward, MD,* David Michelson, MD,* Edwin Lewis, MPH,* Joan Schwalbe, MS,* Steve Black, MD,* Henry Shinefield, MD,|| Michael Marcy, MD,† Ken Huff, MD,† Joel Ward, MD,† John Mullooly, MD,‡ Robert Chen, MD,§ Robert Davis, MD,§ and The Vaccine Safety Datalink Group*

- **USA, 2006¹⁶**

- case-control study
- 452 dětí s encefalopatií z let 1981-1995 (DTwP), populace 2.5 m
- tři zdravé kontroly
- „all-cause“ incidence 1:370 000
- riziko stejné u očkovaných i neočkovaných
- bez průkazu příčinné souvislosti

DTaP¹⁵

- v Japonsku již v roce 1981
- v USA licencována v 1996
- výrazně méně NÚ

Lack of Evidence of Encephalopathy Related to Pertussis Vaccine: *Active Surveillance by IMPACT, Canada, 1993–2002*

Dorothy L. Moore, MD, PhD, Nicole Le Saux, MD,†
David Scheifele, MD,‡ Scott A. Halperin, MD,§ Members of the
Canadian Paediatric Society/Health Canada Immunization
Monitoring Program, Active (IMPACT)*

Abstract: To assess whether pertussis-containing vaccines cause encephalitis or encephalopathy, the IMPACT network of Canadian pediatric centers screened more than 12,000 admissions for neurologic disorders between 1993 and 2002. Seven cases of encephalopathy began within 7 days after pertussis vaccination, but a more likely cause was found in each instance. No attributable case followed administration of >6.5 million doses of vaccine.

Key Words: Encephalopathy, pertussis vaccine, active surveillance, adverse events

From the *Montreal Children's Hospital, McGill University Health Centre, Quebec, Canada; the †Department of Pediatrics, University of Ottawa, Ottawa, Canada; ‡British Columbia's Children's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada; and §IWK Health Centre, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

Studie IMPACT, Kanada, 2006⁷

- 1993 – 2002
- DTwP, DTaP
- 6,5 mil. dávek
- 3 případy po DTwP
- 4 případy po DTaP
- u všech jiná etiologie
- ve 3 případech Infuenza A

Moore, Dorothy L., et al. "Lack of evidence of encephalopathy related to pertussis vaccine: active surveillance by IMPACT, Canada, 1993–2002." *The Pediatric infectious disease journal* 23.6 (2004): 568-571.



De-novo mutations of the sodium channel gene *SCN1A* in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study

Samuel F Berkovic, Louise Harkin, Jacinta M McMahon, James T Pelekanos, Sameer M Zuberi, Elaine C Wirrell, Deepak S Gill, Xenia Iona, John C Mulley, Ingrid E Scheffer

Summary

Lancet Neurol 2006; 5: 488-92

Published Online

April 20, 2006

DOI:10.1016/S1474-4422(06)

70446-X

Background Vaccination, particularly for pertussis, has been implicated as a direct cause of an encephalopathy with refractory seizures and intellectual impairment. We postulated that cases of so-called vaccine encephalopathy could have mutations in the neuronal sodium channel $\alpha 1$ subunit gene (*SCN1A*) because of a clinical resemblance to severe myoclonic epilepsy of infancy (SMEI) for which such mutations have been identified.

• Berkovic 2006, Melbourne⁶

- přezkoumáno 96 případů „postvakcinační encefalopatie“
- 14 případů do 72 hodin od očkování (všichni pertuse)
- u 11 nalezena mutace *SCN1A* a fenotyp sy. Dravetové
- 9 mutací bylo de novo

- Další práce na větších kohortách
 - přehodnocení původních diagnóz
 - Nizozemsko, USA

Berkovic, Samuel F., et al. "De-novo mutations of the sodium channel gene *SCN1A* in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study." *The Lancet Neurology* 5.6 (2006): 488-492.

ITALIAN LEAGUE (LICE) 2013

Epilepsy and vaccinations: Italian guidelines

***Dario Pruna, †Paolo Balestri, ‡Nelia Zamponi, †Salvatore Grosso, §Giuseppe Gobbi,
¶Antonino Romeo, **Emilio Franzoni, ††Maria Osti, ‡‡Giuseppe Capovilla,
§§Riccardo Longhi, and ¶¶Alberto Verrotti**

Febrilní křeče^{1,5}

- zejména u geneticky predisponovaných dětí
- riziko rozvoje epilepsie stejné jako u běžných FK
- frekvence výskytu FK po očkování je stejná jako u FK vyvolaných horečkou jiného zdroje

- **MMR**
 - Macartneya a kol. (Australie, 2015)²: 24/100 000 = **1/4167** očkovacích dávek (první dávka)
 - 2. dávka již bez elevace rizika
- **MMRV³**
 - 2x vyšší výskyt FK než u MMR+V (7-10 dní)
- **DTaP-IPV-HepB/Hib**
 - téměř bez rizika elevace

Timely Versus Delayed Early Childhood Vaccination and Seizures



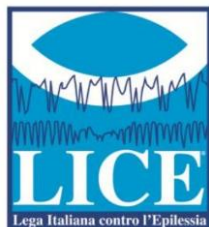
WHAT'S KNOWN ON THIS SUBJECT: Reasons for childhood immunization delay include parental intent and barriers such as transportation. To date there has been 1 study of the association of delayed vaccination and seizures, which found measles-mumps-rubella and measles-mumps-rubella-varicella vaccines are both associated with a higher rate of seizures if received after 15 months of age.

AUTHORS: Simon J. Hambidge, MD, PhD,^{a,b,c,d} Sophia R. Newcomer, MPH,^a Komal J. Narwaney, MD, PhD,^a Jason M. Glanz, PhD,^{a,d} Matthew F. Daley, MD,^{a,c} Stan Xu, PhD,^a Jo Ann Shoup,^a Ali Rowhani-Rahbar, MD, PhD,^e Nicola P. Klein, MD, PhD,^f Grace M. Lee, MD, MPH,^{g,h} Jennifer C. Nelson, MPH,ⁱ Marlene Lugg, DrPH,^j Allison L. Naleway, PhD,^k James D. Nordin, MD, MPH,^l Eric Weintraub, MPH,^m and Frank DeStefano, MD, MPH^m

MMR a MMR+V⁴

- odklad očkování > 15. měsíc zvyšuje riziko postvakcinačních FK 3x!

Přehled doporučení stran vakcinace dětí s FK^{5,8-10}



Australian Government
Department of Health



The Japanese Society of Child Neurology



FN MOTOL

KL	Ne	Ne	Ne	Ne
Odklad vakcinace	Ne	Ne	0-3 měs.	3-12 měs.
Změna vakcín	Ne	Ne	Ne	Ano
Profylaxe	Ne	Ano	Ano	Ano

Pozn. Americká (CDC, ACIP), kanadská (NACI) i britská (Dept. of Health) doporučení stran FK jsou velmi podobná australským

- FK v anamnéze nejsou kontraindikací ani důvodem k odkladu očkování
- nutnost edukace rodičů stran rizika FK po očkování
- možnost profylakticky užít antipyretika u dětí s FK v anamnéze¹
- **benefit očkování převyšuje rizika spojená s FK**

Epilepsie⁵

- očkování nezpůsobuje afebrilní křeče či epilepsii
- neexistuje korelace mezi očkováním a některým epileptickým syndromem
- u dětí s idiopatickou či symptomatickou epilepsií není vyšší riziko NÚ očkování

- **U dětí se symptomatickou či idiopatickou epilepsií není vakcinace kontraindikována**
- **Riziko epilepsie by nemělo odradit rodiče od očkování svých dětí**

Epileptické encefalopatie⁵

- Infantilní spasmy, sy. Dravetové, Doose Syndrome a Lennox–Gastautův syndrom
- Neexistuje patologická korelace mezi očkováním a epileptickými encefalopatiemi začínajícími v prvním roce života. Existují důkazy, že vakcíny mohou tyto syndromy iniciovat dříve
- Vakcíny nebyly asociovány se zvýšeným rizikem rozvoje encefalopatie

- **U dětí s epileptickými encefalopatiemi není vakcinace kontraindikována**
- **Riziko epileptické encefalopatie by nemělo odradit rodiče od očkování svých dětí**
- **Možno profylakticky užít AED**
- **Edukace rodičů o riziku!**

Effect of vaccinations on seizure risk and disease course in Dravet syndrome

Nienke E. Verbeek, MSc,
MD
Nicoline A.T. van der

ABSTRACT

Objective: To study the effect of vaccination-associated seizure onset on disease course and estimate the risk of subsequent seizures after infant pertussis combination and measles, mumps, and

Nizozemsko, 2015²³

- 77 pacientů s DS
- postvakcinační nástup DS nezhoršuje průběh onemocnění
- následné křeče: **9% DTaP**, 8% nepertuse, **37% DTwP**
- vakcíny s nižším rizikem křečí
- benefit převyšuje rizika

Pertusová vakcína a neurologická onemocnění^{8,13,14}



Australian Government
Department of Health



Public Health
England



- není kontraindikováno
- možno očkovat i progresivní onemocnění
- u stabilizovaných dětí s chron. onemocněním není vyšší výskyt NÚ
- v SPC ponecháno
- není kontraindikováno (kromě GBS)
- u progresivních onemocnění odklad do stabilizace a zhodnocení stavu
- individuálně
- „ASAP“

DMO

- děti s DMO jsou ve vyšším riziku infekce než běžná populace (zejm. chřipka, pneumokok)¹¹
- není kontraindikací ani důvodem k zásahu do očkovacího kalendáře
- vyšší důraz na očkování¹²:
 - pneumokok
 - chřipka

- **Děti s chronickým neurologickým onemocněním měly být až na výjimky očkovány dle standardního očkovacího kalendáře**
- **„neočkování by nemělo nahrazovat kvalitní paliativní péči“**

Bibliografie

1. PRINCIPI, Nicola; ESPOSITO, Susanna. Vaccines and febrile seizures. 2013
2. MACARTNEY, Kristine K., et al. Febrile seizures following measles and varicella vaccines in young children in Australia. *Vaccine*, 2015, 33.11: 1412-1417.
3. MA, Shu-Juan, et al. Risk of febrile seizure after measles–mumps–rubella–varicella vaccine: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 2015, 33.31: 3636-3649.
4. Hambidge, S. J., et al. "Timely versus delayed early childhood vaccination and seizures." *Pediatrics* 133.6 (2014): e1492.
5. PRUNA, Dario, et al. Epilepsy and vaccinations: Italian guidelines. *Epilepsia*, 2013, 54.s7: 13-22.
6. Berkovic, Samuel F., et al. "De-novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study." *The Lancet Neurology* 5.6 (2006): 488-492.
7. Moore, Dorothy L., et al. "Lack of evidence of encephalopathy related to pertussis vaccine: active surveillance by IMPACT, Canada, 1993–2002." *The Pediatric infectious disease journal* 23.6 (2004): 568-571.
8. AUSTRALIA. DEPARTMENT OF HEALTH AND AGEING. The Australian immunisation handbook. 10th edition 2016. Canberra: Commonwealth of Australia, 2016. ISBN 978-174-2418-629.
9. ŠKOVŘÁNKOVÁ, Jitka. PROBLEMATIKA OČKOVÁNÍ NEUROLOGICKÝCH PACIENTŮ [online]. In: . Praha, 2013 [cit. 2016-10-05]. Dostupné z: <http://www.detskaneurologie.cz/ockovani-u-neurologicky-nemocnych-deti>
10. NATSUME, Jun, Shin-ichiro HAMANO, Kuniaki IYODA, et al. New guidelines for management of febrile seizures in Japan. *Brain and Development*. 2016. ISSN 03877604
11. Greenwood, Victoria J., et al. "Immunisation coverage in children with cerebral palsy compared with the general population." *Journal of paediatrics and child health* 49.2 (2013): E137-E141.
12. Immunization of Persons with Chronic Diseases: Neurologic Disorders. In: Health Canada [online]. 2016 [cit. 2016-10-08]. Dostupné z: <http://healthycanadians.gc.ca/publications/healthy-living-vie-saine/3-canadian-immunization-guide-canadien-immunisation/index-eng.php?page=7#p3c6a4>
13. Chart of Contraindications and Precautions to Commonly Used Vaccines Recommend For Childhood Vaccines [online]. [cit. 2016-10-08]. Dostupné z: <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/admin/contraindications-vacc.html>
14. Immunisation against infectious disease - Green Book [online]. 2016 [cit. 2016-10-08]. Dostupné z: <https://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book>
15. PLOTKIN, Stanley A., Walter A. ORENSTEIN a Paul A. OFFIT. Vaccines. Sixth edition. Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders, 2013. ISBN 14-557-0090-8.

16. Ray, Paula, et al. "Encephalopathy after whole-cell pertussis or measles vaccination: lack of evidence for a causal association in a retrospective case-control study." *The Pediatric infectious disease journal* 25.9 (2006): 768-773.
17. CHATTERJEE, Archana. *Vaccinophobia and vaccine controversies of the 21st century*. New York: Springer, 2013. ISBN 14-614-7437-X.
18. Kulenkampff, M., J. S. Schwartzman, and J. Wilson. "Neurological complications of pertussis inoculation." *Archives of disease in childhood* 49.1 (1974): 46-49.
19. Shorvon, Simon, and Anne Berg. "Pertussis vaccination and epilepsy—an erratic history, new research and the mismatch between science and social policy." *Epilepsia* 49.2 (2008): 219-225.
20. Greenwood, Victoria J., et al. "Immunisation coverage in children with cerebral palsy compared with the general population." *Journal of paediatrics and child health* 49.2 (2013): E137-E141.
21. Tillmann, Bettina Ute, et al. "Acceptance and timeliness of standard vaccination in children with chronic neurological deficits in north-western Switzerland." *European journal of pediatrics* 164.5 (2005): 320-325.
22. Shazi-König, N. S., et al. "Verbesserung des Impfstatus bei Epilepsiepatienten." *Zeitschrift für Epileptologie* 26.1 (2013): 35-43.
23. Verbeek, Nienke E., et al. "Effect of vaccinations on seizure risk and disease course in Dravet syndrome." *Neurology* 85.7 (2015): 596-603.



Děkuji za pozornost!

MUDr. Tomáš Nečas

tomas.necas@mail.muni.cz

foto: Státní okresní archiv Zlín