

Ewa Augustynowicz¹, Anna Lutyńska², Anna Piotrowska³, Iwona Paradowska-Stankiewicz⁴

THE SAFETY AND EFFECTIVENESS OF VACCINATION AGAINST INFLUENZA AND PERTUSSIS IN PREGNANT WOMEN

BEZPIECZEŃSTWO I SKUTECZNOŚĆ SZCZEPIEŃ PRZECIWIW GRYPIE I KRZTUŚCOWI U KOBIET W CIĄŻY

¹National Institute of Public Health – National Institute of Hygiene in Warsaw, Department of Sera and Vaccine Evaluation

²Institute of Cardiology, Department of Medical Biology

³Institute of Physiology and Pathology of Hearing, Department of Epidemiology and Screening

⁴National Institute of Public Health – National Institute of Hygiene in Warsaw, Department of Epidemiology

¹Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego- Państwowy Zakład Higieny w Warszawie, Zakład Badania Surowic i Szczepionek

²Instytut Kardiologii, Zakład Biologii Medycznej

³Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu,

Zakład Epidemiologii i Badań Przesiewowych

⁴Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego- Państwowy Zakład Higieny w Warszawie, Zakład Epidemiologii

ABSTRACT

In recent years a large amount of data has become available with regard to vaccinating women during pregnancy against influenza and against pertussis. The data comes from observational studies conducted when vaccine was administered as a part of a vaccination campaign, retrospective evaluations of databases and surveillance of the adverse post-vaccination events. Popularization of knowledge about the importance of immunization in this group and educating pregnant women about vaccination should be an essential element of health promotion and prevention programs.

Key words: *vaccination in pregnant women, vaccination against influenza, vaccination against pertussis, vaccine safety and effectiveness*

STRESZCZENIE

W ostatnich latach zgromadzono wiele danych dotyczących szczepień kobiet w ciąży przeciw grypie oraz przeciw krztuścowi. Dane te pochodzą z badań obserwacyjnych prowadzonych po podaniu szczepionek w ramach kampanii szczepień, retrospektywnej oceny baz danych oraz z raportów z nadzoru nad monitorowaniem niepożądanych odczynów poszczepiennych. Upowszechnianie wiedzy nt. zasadności szczepień w tej grupie oraz przekazywanie kobietom w ciąży informacji dotyczących szczepień powinny stanowić istotny element promocji i profilaktyki zdrowia.

Słowa kluczowe: *szczepienia ciężarnych, szczepienia przeciw grypie, szczepienia przeciw krztuścowi, bezpieczeństwo szczepień, skuteczność szczepień*

BACKGROUND

The discussion on the issue of vaccinating women during pregnancy had until recently focused mainly on the potential risk involved in vaccination with lesser importance given to the benefits of vaccination (1). Because of the potential risk of fetal damage, pregnant

WSTĘP

Dyskusja dotycząca problematyki szczepień kobiet w ciąży do niedawna koncentrowała się przede wszystkim na potencjalnym ryzyku związanym ze szczepieniem, mniejsze znaczenie przypisywano ko-

women as a group are excluded from the pre-registration clinical studies (2). In the last years, however, there was collected much evidence confirming the benefits of vaccinating pregnant women against influenza and pertussis. The evidence stems from observational studies conducted after administration of vaccines available on the market, which had been administered within vaccination programs, retrospective evaluations of databases and surveillance of the adverse post-vaccination events that have become the grounds for programs of vaccination against influenza and against pertussis implemented in many countries (3, 4).

RATIONALE FOR IMMUNIZATION PREGNANT WOMEN AGAINST INFLUENZA

Pregnant women due to the state of immunosuppression associated with pregnancy and physiological changes occurring in this period are exposed to more frequent incidence of influenza than other patients, which also may have an severe course or cause serious complications that may lead to premature birth, low birth weight or even stillbirth (5). Delivery may be the more difficult the closer to childbirth a woman goes down with the influenza (6). Cases of miscarriage, stillbirth, premature labor and urgent Caesarean section have been reported in pregnant women with influenza (7).

Knowledge about the necessity of immunizing pregnant women against influenza has been enriched particularly by data collected during the pandemics of influenza A(H1N1)pdm09 in 2009 (6). Pandemic influenza in pregnant women was at that time more frequent than in other groups of patients. There was recorded 8-10 times higher risk of occurrence of influenza complications, hospitalization (including the intensive care units) and death due to influenza in pregnant women with no additional risk factors, as well as pregnant women from high-risk groups (e.g. with chronic disease, particularly bronchial asthma). Results of studies conducted during the A(H1N1)pdm09 pandemics in 2009/2010 have confirmed more than 5 times higher perinatal mortality rate in children born from mothers who were infected with the influenza virus and higher rate of premature births (6). During the influenza pandemics, among the pregnant women there had been observed seven times higher risk of complications and hospitalization and six times higher risk of death due to influenza (8). The assessment of the effects of the A(H1N1) pandemics in the United States has shown that pregnant women comprised 6.4% of all patients hospitalized due to pandemic influenza and 4.3% of deaths (6).

Meta-analysis of the observational studies

rzyściom z nim związanym (1). Ze względu na potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu, kobiety w ciąży są grupą wyłączonej z przedrejestracyjnych badań klinicznych (2). W ostatnich latach zgromadzono jednak wiele dowodów potwierdzających korzyści związane ze szczepieniem kobiet w ciąży przeciw grypie oraz przeciw krztuścowi. Dowody te pochodzą z badań obserwacyjnych prowadzonych po podaniu szczepionek dostępnych na rynku stosowanych w ramach kampanii szczepień, retrospektywnej oceny baz danych oraz raportów z nadzoru nad monitorowaniem niepożądanych odczynów poszczepiennych, które stały się podstawą programów szczepień przeciw grypie i przeciw krztuścowi realizowanych w wielu krajach (3, 4).

UZASADNIENIE SZCZEPIENIA PRZECIWIW GRYPIE KOBIECI W CIĄŻY

Kobiety w ciąży ze względu na stan immunosupresji towarzyszącej ciąży oraz zmian fizjologicznych zachodzących w tym okresie są narażone na częstsze niż u innych pacjentów zakażenie grypą oraz cięższy przebieg kliniczny grypy, m.in. z poważnymi powikłaniami, mogącymi być przyczyną przedwczesnego porodu, niskiej masy urodzeniowej dziecka, a nawet martwych urodzeń (5). Poród może być tym cięższy im bliżej rozwiązania kobieta zachoruje na grypę (6). U kobiet w ciąży chorych na grypę opisywano przypadki poronienia, urodzeń martwych płodów, przedwczesnego porodu i wykonywanych w trybie pilnym cesarskich cięć (7).

Wiedzę o potrzebie szczepienia przeciw grypie kobiet w ciąży wzbogaciły szczególnie dane uzyskane w czasie pandemii grypy A(H1N1)pdm09 w 2009 r. (6). Grypa pandemiczna u kobiet w ciąży występowała wtedy częściej niż w innych grupach pacjentów. Odnotowano 8–10-krotnie zwiększone ryzyko powikłań w przebiegu grypy, hospitalizacji (w tym na oddziałach intensywnej terapii), a także zgonów z powodu grypy u kobiet w ciąży nieobciążonych czynnikami ryzyka oraz kobiet w ciąży z grup ryzyka (np. z przewlekłą chorobą, w tym szczególnie astmą oskrzelową). Wyniki badań prowadzonych w czasie pandemii A(H1N1)pdm09 w sezonie 2009/2010 potwierdziły ponad 5-krotnie wyższą śmiertelność okołoporodową dzieci urodzonych przez matki zakażone wirusem grypy oraz wyższy odsetek przedwczesnych porodów (6). W czasie pandemii grypy odnotowano 7-krotnie zwiększone ryzyko powikłań i hospitalizacji oraz 6-krotnie zwiększone ryzyko zgonu z powodu grypy wśród kobiet w ciąży (8). Ocena skutków pandemii A(H1N1) w Stanach Zjednoczonych wykazała, że kobiety w ciąży stanowiły 6,4% wszystkich hospitalizowanych z powodu grypy pandemicznej oraz 4,3% przypadków śmiertelnych (6).

Z metaanalizy badań obserwacyjnych prowadzo-

conducted during the influenza pandemics in 2009 shows that pregnant women made up from 3.5% (the Netherlands) to 13% (USA) of all patients hospitalized due to influenza, while from 1.1% to 16% of them have died (9). Severe and moderately severe course of the pandemic influenza had been observed in pregnant women in all trimesters of pregnancy, but most often (54.8%) in the third trimester (9). During the influenza pandemics, risk of hospitalization in the course of influenza in pregnant women, especially in the second and third trimester was four times higher compared to the general population (10). Observations made during the course of pandemics in Australia have confirmed thirteen times higher risk of hospitalization in the intensive care units for pregnant women compared to women who were not pregnant. As many as 69% of these women needed mechanical ventilation, 11% have died (11). High rate of mortality due to the pandemic influenza had been noted in 2009 in a study of 788 pregnant women in the United States, where from among 280 women hospitalized in the intensive therapy unit 56 have died (most of them in third trimester) (12).

EFFECTIVENES OF INFLUENZA VACCINE IN PREGNANT WOMEN

Numerous surveillance studies confirmed protection against influenza among newborn children, whose mothers had been vaccinated against influenza (13). Vaccination against the flu in pregnant women induces development of specific antibodies that are transferred across the placenta and protect the child against flu in the first months of its life, which is particularly important as it is not possible to immunize newborns in the first 6 months of life (1, 14). In the surveillance study conducted in the years 2005-2014 in the USA including 249 387 infants, born by women 10% of which were inoculated against flu during their pregnancy, a decrease of 70% of laboratory-confirmed cases of flu was observed, also 81% less hospitalizations resulting from flu among newborns (in the age 0- 6 months) was recorded comparing to the children of not protected pregnant mothers (15). Similarly the results of a large randomized clinical study on efficacy of vaccination of women during pregnancy called „Mother’s Gift Trial” conducted in 340 pregnant women in Bangladesh indicated that the vaccination in the second trimester of pregnancy protects the infants against flu; also in the group of vaccinated mothers the children were observed to have higher birth weight, lower incidence of preterm births was observed as well (7). The risk of falling down with the laboratory-confirmed flu in the first 6 months of life of the infants whose mothers had been vaccinated with

nych w czasie pandemii grypy w 2009 r. wynika, że kobiety w ciąży stanowiły od ok. 3,5% (Holandia) do 13% (Stany Zjednoczone) wszystkich pacjentów hospitalizowanych z powodu grypy, natomiast od 1,1% do 16% z nich zmarło (9). Ciężki i umiarkowanie ciężki przebieg grypy pandemicznej obserwowano u kobiet w ciąży we wszystkich trymestrach ciąży, jednak najczęściej (54,8%) w III trymestrze (9). Ryzyko hospitalizacji w przebiegu grypy u kobiet w ciąży zwłaszcza w II i III trymestrze było 4-krotnie wyższe w czasie pandemii grypy w porównaniu z ogólną populacją (10). Obserwacje z przebiegu pandemii w Australii potwierdziły 13-krotnie wyższe ryzyko hospitalizacji kobiet w ciąży na oddziałach intensywnej opieki medycznej w porównaniu do kobiet, nie będących w ciąży. Aż 69% kobiet wymagało wentylacji mechanicznej, 11% z nich zmarło (11). Wysoki poziom śmiertelności z powodu grypy pandemicznej odnotowano w 2009 r. w badaniach 788 kobiet w ciąży w Stanach Zjednoczonych, gdzie wśród 280 kobiet hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii 56 zmarło (najwięcej w III trymestrze) (12).

SKUTECZNOŚĆ SZCZEPIEŃ PRZECIWIW GRYPIE Kobiet W CIĄŻY

Liczne badania obserwacyjne potwierdziły ochronę przed zachorowaniami na grypę wśród noworodków i niemowląt, których matki zostały zaszczepione przeciw grypie (13). Szczepienie przeciw grypie kobiety w ciąży indukuje powstawanie swoistych przeciwciał, które są przekazywane dziecku przez łożysko. Chroni to przed zachorowaniem na grypę dzieci w pierwszych miesiącach życia, co jest szczególnie ważne, ponieważ nie szczepi się przeciw grypie niemowląt w pierwszych 6 miesiącach życia (1, 14). W badaniu obserwacyjnym, którym objęto 249 387 noworodków urodzonych przez kobiety, z których 10% zostało zaszczepione przeciw grypie w ciąży w latach 2005-2014 w Stanach Zjednoczonych, stwierdzono obniżenie o 70% liczby przypadków laboratoryjnie potwierdzonej grypy. Ponadto było o 81% mniej hospitalizacji z powodu grypy noworodków do 6 m.ż. w porównaniu do dzieci kobiet ciężarnych niezaszczepionych (15). Również randomizowane kliniczne badanie skuteczności „Mother’s Gift Trial” przeprowadzone wśród 340 kobiet w ciąży w Bangladeszu wykazało, że szczepienia w II trymestrze ciąży chronią noworodki przed grypą; w grupie kobiet szczepionych w ciąży obserwowano wyższą masę urodzeniową dzieci oraz mniejszą liczbę noworodków o wcześniejszym terminie urodzin (7). Wykazano obniżenie ryzyka zachorowania na grypę potwierdzoną laboratoryjnie o 63% w okresie pierwszych 6 miesięcy życia niemowląt, których matki zaszczepiono przeciw grypie w porównaniu do dzieci,

the influenza vaccine decreased of 63% comparing to the children whose mothers had been immunized only against pneumococci with the polysaccharide vaccine.

About 36% less of respiratory diseases with fever in cases of flu vaccinated pregnant women and 29% less of such diseases in children; about 25% less medical appointments of pregnant mothers and 42% less appointments for newborns was observed (14). It was indicated that the effectiveness of vaccinations against influenza among women and general adult population is similar (16). Effectiveness of A(H1N1)pdm09 vaccine against influenza as well as the advantages from the vaccination for the fetus were confirmed (17, 18, 19).

In the study conducted in the Great Britain 77 women in the second and third trimester of pregnancy vaccinated with the flu vaccine A(H1N1)pdm09 with AS03 adjuvant were observed. In three quarters of infants passive immunity acquired as a result of antibodies transfer across the placenta was detected (17). In a retrospective cohort study conducted in the USA it was indicated that children of mothers vaccinated against influenza were hospitalized as a result of flu 45-48% less often in comparison to the children of not vaccinated mothers (18). In the other research conducted in the USA it was indicated that the risk of flu in infants whose mothers were vaccinated against flu during pregnancy was about 40% lower than in case of children whose mothers were not vaccinated (19).

Based on the analysis of 55 700 childbirths in Ontario, Canada in the period of influenza pandemic it was proved that in the group of 42% of studied pregnant women who were vaccinated with the vaccine against the pandemic influenza A(H1N1)pdm09 about 34% less of dead births, 28% less preterm (before 32 week) labors and 19% less children born with low birth weight were observed. Furthermore there are no records of increased adverse effects of A(H1N1)pdm09 influenza vaccination in children or their mothers in the pre- and postnatal period (19). The efficacy of the vaccines against the A(H1N1)pdm09 flu with the adjuvant AS03 administered to the women in the second and third trimester of pregnancy was determined in a cohort study conducted in Norway during the influenza pandemic. At that time 54% of 46 491 pregnant women were vaccinated (20).

RECOMMENDATIONS FOR ANTI-INFLUENZA VACCINATION IN PREGNANT WOMEN

Vaccinations of pregnant women against influenza had been conducted since 1960's in the United States and Canada (3). Recommendations for vaccination against influenza published by the Advisory Committee

których matki zostały zaszczepione jedynie przeciw pneumokokom szczepionką polisacharydową. Obserwowano o 36% mniej zachorowań na choroby układu oddechowego przebiegające z gorączką u kobiet w ciąży zaszczepionych przeciw grypie oraz o 29% mniej takich samych zachorowań u ich dzieci, o 25% mniej wizyt lekarskich matek w ciąży i o 42% mniej wizyt z dziećmi (14).

Wykazano także, że skuteczność szczepień przeciw grypie wśród kobiet w ciąży i ogólnej populacji dorosłych jest zbliżona (16).

Potwierdzono również skuteczność szczepionek przeciw grypie A(H1N1)pdm09, w tym korzyści dla płodu (17, 18, 19). W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii obserwacji poddano 77 kobiet ciężarnych w II i III trymestrze ciąży, które otrzymały szczepionkę przeciw grypie A(H1N1)pdm09 zawierającą adiuwant AS03. U trzech czwartych noworodków wykazano bierną odporność nabytą w wyniku transferu przeciwciał przez łożysko (17). W retrospektywnym badaniu kohortowym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych wykazano, że dzieci matek zaszczepionych przeciw grypie były o 45-48% rzadziej hospitalizowane z powodu grypy w porównaniu do dzieci matek niezaszczepionych (18). W innych badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych wykazano, że ryzyko zachorowania na grypę niemowląt, których matki zaszczepiono przeciw grypie podczas ciąży było mniejsze o ok. 40% w porównaniu do dzieci matek niezaszczepionych (19). Analiza 55 700 porodów, które miały miejsce w Ontario w Kanadzie w okresie pandemii grypy A(H1N1)pdm09, wykazała, że w grupie 42% badanych kobiet w ciąży, którym podano szczepionkę przeciw grypie pandemicznej A(H1N1)pdm09 obserwowano zmniejszenie liczby martwych urodzeń o 34%, mniej o 28% porodów przedwczesnych przed 32 tygodniem ciąży oraz zmniejszenie liczby dzieci z niską masą urodzeniową o 19%. Ponadto nie odnotowano wystąpienia niekorzystnych dla dzieci oraz ich matek skutków szczepień przeciw grypie A(H1N1)pdm09 w okresie zarówno przed, jak i po porodzie (19). Skuteczność szczepionek przeciw grypie A(H1N1)pdm09 zawierających adiuwant AS03 podawanych kobietom w II oraz III trymestrze ciąży wykazano w badaniu kohortowym przeprowadzonym w Norwegii, podczas pandemii grypy (kohorta 46 491 kobiet w ciąży, 54% kobiet zaszczepionych) (20).

ZALECENIA SZCZEPIEŃ PRZECIW GRYPIE Kobiet W CIĄŻY

Szczepienia kobiet w ciąży przeciw grypie prowadzono od lat 60-tych w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie (3). Zalecenia szczepień przeciw grypie Amerykańskiego Komitetu Doradczego ds. Szczepień Ochronnych

on Immunization Practices (ACIP) in 1997 specified women in the second and third trimester of pregnancy as a group with an increased risk of influenza. Since 2010, ACIP has recommended routine vaccination against influenza of pregnant women in the period of influenza activity regardless of the age of pregnancy (3).

The World Health Organization (WHO) recommends vaccinations against influenza of all pregnant women since 2005 (21). In 2011, the WHO had introduced the recommendations for anti-influenza vaccinations as a strategy of prenatal care in the developing countries (22). In 2012, the experts of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) have provided recommendations based on the evaluation of risk of the influenza in pregnant women and small children in first months after birth and the results of safety and efficacy of inactivated vaccines against influenza. Following these recommendations, vaccinations against influenza in these groups should be treated as priority even compared to other groups of risk of increased influenza susceptibility. They recommend vaccination against influenza for all women planning or being pregnant regardless of the age of a pregnancy (23).

In 2009, recommendations for vaccinating pregnant women against influenza had been implemented in Canada, Australia and many other countries (3). In Poland, the recommendation of vaccinating against influenza all women who are pregnant or planning pregnancy had been included in the Protective Immunization Program in 2014 (24).

THE SAFETY OF INFLUENZA IN PREGNANT WOMEN

Observational studies performed in the United States proved that the seasonal influenza vaccination is safe for pregnant women. In 1990-2009 over 11.8 thousand women received inactivated influenza vaccine. Over 20 serious side effects such as spontaneous miscarriage or stillbirth and 128 not resinous side effects were reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), which is a system for reporting undesirable reactions related to influenza vaccination (25).

No correlations between the vaccination of a woman in the first trimester of pregnancy and development defects in a child but fewer stillbirths were observed in the studies of vaccination safety in a group of 9000 pregnant women. The studies excluded the relation between the influenza vaccination in pregnancy and miscarriage (26).

In 2012 experts from GACVS presented a position statement on the safety of influenza vaccination in pregnant women, additionally stressing the safety

(ACIP- *Advisory Committee on Immunization Practices*) z roku 1997 r. dotyczyły kobiet w II i III trymestrze ciąży. Od 2010 r. obowiązują ogólne zalecenia ACIP, w których szczepienia przeciw grypie rekomendowane są do rutynowego stosowania u kobiet w ciąży w okresie występowania zachorowań na grypę bez względu na wiek ciąży (3).

Światowa Organizacja Zdrowia od 2005 r. zaleca szczepienie przeciw grypie wszystkich kobiet w ciąży (21). W 2011 r. WHO wprowadziło zalecenia szczepień przeciw grypie jako strategię opieki prenatalnej w krajach rozwijających się (22). Eksperti Światowego Komitetu Doradczego ds. Bezpieczeństwa Szczepień WHO (GACVS- *Global Advisory Committee on Vaccine Safety*) w 2012 r. na podstawie oceny ryzyka wystąpienia grypy u kobiet w ciąży oraz małych dzieci w pierwszych miesiącach po urodzeniu oraz wyników bezpieczeństwa i skuteczności inaktywowanych szczepionek przeciw grypie udostępniło zalecenia, w których podano, że szczepienia przeciw grypie w ciąży powinny być traktowane jako priorytetowe nawet w porównaniu do innych grup ryzyka wystąpienia grypy. Szczepienia przeciw grypie są rekomendowane w tych zaleceniach wszystkim kobietom planującym, a także będącym w ciąży, bez względu na stopień zaawansowania ciąży (23).

W 2009 r. zalecenia szczepień przeciw grypie kobiet w ciąży wprowadzono w Kanadzie, Australii oraz wielu innych krajach (3). W Polsce zalecenie szczepień przeciw grypie wszystkich kobiet w ciąży lub planujących ciążę wprowadzono do Programu Szczepień Ochronnych w 2014 r. (24).

BEZPIECZEŃSTWO SZCZEPIEŃ PRZECIWIW GRYPIE KOBIECI W CIĄŻY

Bezpieczeństwo szczepień przeciw grypie sezonowej u kobiet w ciąży potwierdzono w badaniach obserwacyjnych w Stanach Zjednoczonych, gdzie w latach 1990-2009 inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie podano ponad 11,8 tys. kobiet w ciąży. Do systemu raportowania niepożądanych odczynów związanych z podaniem szczepionki przeciw grypie w systemie VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*) zgłoszono ponad 20 ciężkich działań niepożądanych, tj. spontaniczne poronienie czy urodzenie martwego płodu oraz 128 działań łagodnych (25).

W badaniach bezpieczeństwa szczepień w grupie 9 000 kobiet w ciąży nie wykazano związku między zaszczepieniem przyszłej matki w I trymestrze ciąży a występowaniem wad rozwojowych u dziecka, natomiast obserwowano mniej martwych urodzeń. Badania wykluczyły związek między szczepieniem przeciw grypie w okresie ciąży a poronieniem (26).

Eksperti GACVS w 2012 r. przedstawili stanowisko na temat bezpieczeństwa szczepień przeciw grypie u kobiet w ciąży, podkreślając bezpieczeństwo stosowania szczepionek pandemicznych A(H1N1)pdm09

of pandemic influenza vaccination A(H1N1)pdm09 administered in pregnant women in the first and second trimester in 2009-2010 (23).

In the United States and Canada extensive study results proved beneficial safety profile of pandemic vaccines which do not contain adjuvants (3). In Europe during a pandemic disease, vaccines containing an adjuvants ASO3 and MF59 were administered. In a cohort study performed in a group of 2295 pregnant women who received an influenza vaccine A(H1N1)pdm09 containing an adjuvant MF59 no differences in the course of pregnancy and fewer miscarriages were observed in comparison to unvaccinated women (27). Similarly in Argentina a multicentre study which involved a group of 7293 pregnant women who received an influenza vaccine A(H1N1)pdm09 containing an adjuvant MF59 no unfavourable influence on pregnancy was observed (28). Studies performed in Denmark in a group of 7000 pregnant women who received an influenza vaccine A(H1N1)pdm09 containing an adjuvant ASO3 also did not prove a relation between the vaccination and miscarriages, preterm delivery, congenital foetus disorders or foetus growth inhibition (29). Similarly, a study carried out among 9445 women from the Great Britain who received the influenza vaccine A(H1N1)pdm09 containing an adjuvant ASO3 did not prove higher risk of miscarriage comparing to a control group of 30 218 unvaccinated women (30). A study conducted in Sweden in a group of 18 612 pregnant women who received an influenza vaccine A(H1N1)pdm09 containing an adjuvant ASO3 showed that the risk of stillbirth, preterm delivery, and low birth weight was smaller in the group of vaccinated women than in the control group (31).

VACCINATIONS AGAINST INFLUENZA AMONG PREGNANT WOMEN

Vaccinations against influenza are recommended for pregnant women in most European countries. The number of pregnant women getting a vaccination is still relatively low. One of a few published studies evaluating the rate of vaccine administration in a group of pregnant women in the USA states that between 2002 and 2009 there had been administered 141,389 doses of vaccine in 669,695 pregnancies (21.1%). Most frequently administered was an inactivated influenza vaccine (174.1 doses of vaccine in 1000 pregnancies) (32). Some of the causes of low coverage of vaccinations against influenza include: no recommendations for vaccination made by the doctors, low availability of vaccinations in the gynecology and maternity clinics, insufficient knowledge about influenza and its complications among the pregnant

podawanych w okresie 2009-2010 kobietom w ciąży w II i III trymestrze (23).

Obszerne wyniki badań potwierdziły korzystny profil bezpieczeństwa szczepionek pandemicznych niezawierających adiuwantów podawanych na terenie Stanów Zjednoczonych i Kanady (3). W Europie w czasie pandemii podawano szczepionki pandemiczne zawierające adiuwant ASO3 lub MF59. W badaniu kohortowym przeprowadzonym w grupie 2295 kobiet w ciąży, którym podano szczepionkę przeciw grypie A(H1N1)pdm09 zawierającą adiuwant MF59, nie wykazano różnic w przebiegu ciąży, w porównaniu z kobietami niezaszczepionymi oraz mniej przedwczesnych urodzeń (27). Podobnie w wieloośrodkowym badaniu obejmującym grupę 7293 kobiet w ciąży z Argentyny zaszczepionych szczepionką przeciw grypie A(H1N1)pdm09 zawierającą adiuwant MF59 nie wykazano niekorzystnego wpływu na przebieg ciąży (28). Badania przeprowadzone w Danii w grupie 7000 kobiet w ciąży zaszczepionych szczepionką przeciw grypie A(H1N1)pdm09 zawierającej adiuwant ASO3 nie wykazały związku między szczepieniem a poronieniem, porodem przedwczesnym, wystąpieniem wad wrodzonych płodu lub zahamowaniem wzrostu płodu (29). Podobnie w badaniach przeprowadzonych wśród 9445 kobiet z Wielkiej Brytanii zaszczepionych szczepionką przeciw grypie A(H1N1)pdm09 zawierającej adiuwant ASO3 nie wykazano zwiększonego ryzyka poronienia w porównaniu z grupą kontrolną obejmującą 30 218 niezaszczepionych kobiet w ciąży (30). Badania przeprowadzone w Szwecji w grupie 18 612 kobiet w ciąży zaszczepionych szczepionką przeciw grypie A(H1N1)pdm09 zawierającą adiuwant ASO3 wykazały, że ryzyko urodzenia martwego dziecka, przedwczesnego porodu oraz niskiej masy urodzeniowej było mniejsze w grupie kobiet zaszczepionych w porównaniu do grupy kontrolnej (31).

WYKONAWSTWO SZCZEPIEŃ PRZECIW GRYPIE WŚRÓD KOBIEŃ W CIĄŻY

Szczepienia przeciw grypie dla kobiet w ciąży są zalecane w większości krajów w Europie. Liczba kobiet w ciąży, poddających się szczepieniu przeciw grypie jest wciąż stosunkowo niska. Jedno z nielicznych badań, w których oszacowano częstość podawania szczepionek u kobiet w ciąży w Stanach Zjednoczonych wskazuje, że w okresie 2002-2009 podano 141 389 dawek szczepionek na 669 695 ciąży (21,1%). Najczęściej podawano szczepionkę inaktywowaną przeciw grypie (174,1 dawek szczepionki na 1000 ciąży) (32). Wśród przyczyn niskiego wykonawstwa szczepień przeciw grypie wymienia się: brak zaleceń lekarzy do szczepienia, trudności z dostępem do szczepień na oddziałach położniczych i ginekologicznych, niewystarczającą wiedzę na temat grypy i jej powikłań u kobiet w ciąży oraz ograniczoną wiedzę na temat

women and limited knowledge about the safety and efficacy of anti – influenza vaccines. Pregnant women whom their attending physician had recommended vaccination against influenza have five times more often decided to take vaccination than women who had not received such recommendation (33).

The proportion of women being vaccinated against influenza during pregnancy had increased significantly during the last several years, mostly as a result of the A(H1N1)pdm09 influenza pandemic season in 2009/2010. In the United States during the 2001-2002 epidemic season only 11% of pregnant women had been vaccinated against influenza, up to 2009, in spite of the introduction of recommendations of vaccinating against seasonal influenza, only 13% of pregnant women had been vaccinated, while in seasons 2010/2011 and 2011/2012 the proportion has grown to 40% and 50% respectively (34). Similarly the results of other population studies confirm that penetration of vaccinations against influenza has grown after the A(H1N1)pdm09 influenza pandemic from 10% - 33% up to 50% respectively in 2010 and 2011 (35). In Australia the trend of vaccination coverage has changed from 30% in 2010, 40% in 2011 to 25% in 2012 (36). One of the sparse reports on the rate of vaccination coverage in Europe comes from Belgium, where 42.8% of pregnant women get vaccination against influenza (36).

RATIONALE FOR VACCINATING PREGNANT WOMEN AGAINST PERTUSSIS

Pertussis is particularly dangerous for newborns and infants who, because of age or contraindications, have not yet been vaccinated. Pertussis in infants (especially within the first 3 months of life) can lead to death or severe damages of cerebral cortex (e.g. encephalopathy) that can cause mental retardation, temporary or permanent blindness, deafness or nerve paralysis (4). In recent years we are observing an increase of incidence and number of newborn deaths from pertussis in countries with high vaccination rate that is in the USA, Canada, United Kingdom, and Australia. For example in England and Wales in 2011/2012 had been observed a significant increase of incidence of pertussis; in 2012, 429 cases of pertussis in infants below 3 months of age were reported, with fatal outcome in 14 cases and total rate of incidence in all age groups has risen four times compared to the previous years (37). The source of infection with *Bordetella pertussis* for the youngest is the people who have the closest contact with the baby, mostly parents (55%) and siblings (20%) (38).

bezpieczeństwa i skuteczności szczepionek przeciw grypie. Kobiety w ciąży, którym lekarz prowadzący zalecał szczepienie przeciw grypie 5- krotnie częściej podejmowały decyzje o szczepieniu w porównaniu do tych, które takiego zalecenia nie otrzymały (33).

Liczba kobiet zaszczepionych przeciw grypie w okresie ciąży wzrosła znacząco w ciągu ostatnich kilku lat, głównie w związku z pandemią grypy A(H1N1)pdm09 w 2009/2010 r. W Stanach Zjednoczonych w sezonie epidemicznym 2001-2002 zaledwie 11% kobiet ciężarnych zostało zaszczepionych przeciw grypie, do 2009 r. pomimo wprowadzanych zaleceń szczepień przeciw grypie sezonowej zaszczepiono jedynie 13% kobiet w ciąży, w sezonie 2010/2011 oraz 2011/2012 odsetek wzrósł odpowiednio do 40% i 50% (34). Podobnie wyniki innych badań populacyjnych, potwierdzają, że stan zaszczepienia przeciw grypie wzrósł po pandemii grypy A(H1N1)pdm09 z 10% - 33% do 50%, odpowiednio w 2010 r. i 2011 r. (35). W Australii trendy stanu zaszczepienia zmieniły się od 30% w 2010 r., 40% w 2011 do 25% w 2012 roku (36). Jedno z nielicznych doniesień dotyczących wskaźnika zaszczepienia w Europie pochodzą z Belgii, gdzie zaszczepiono przeciw grypie 42,8% kobiet ciężarnych (36).

UZASADNIENIE SZCZEPIEŃ PRZECIW KRZTUŚCOWI U KOBIET W CIĄŻY

Krztusiec jest niebezpieczny szczególnie dla noworodków oraz niemowląt, które ze względu na wiek lub przeciwwskazania nie zostały jeszcze zaszczepione. Krztusiec u niemowląt (szczególnie do 3 mies. życia) może prowadzić do zgonów lub poważnych uszkodzeń kory mózgowej (np. encefalopatii), które mogą powodować niedorozwój umysłowy, przejściową lub trwałą ślepotę, głuchotę lub porażenia nerwów (4). Na przestrzeni ostatnich lat obserwowany jest wzrost częstości zachorowań i liczby zgonów noworodków z powodu krztuśca w krajach o wysokim poziomie zaszczepienia, tj. USA, Kanadzie, Wielkiej Brytanii, Australii. Np. w Anglii i Walii na przełomie 2011/2012 odnotowano znaczny wzrost zachorowań na krztusiec, w 2012 r. zarejestrowano 429 zachorowań na krztusiec niemowląt do 3 m.ż., które w 14 przypadkach zakończyły się fatalnie, a łączna liczba zachorowań we wszystkich grupach wieku wzrosła 4-krotnie w porównaniu z latami poprzednimi (37). Źródłem zakażenia pałeczką krztuśca dla najmłodszych są osoby z najbliższego kontaktu (75%), w tym głównie rodzice (55%) i rodzeństwo (20%) (38).

EFFECTIVENES OF VACCINATION AGAINST
PERTUSSIS IN PREGNANT WOMEN

Vaccination with tetanus, reduced diphtheria and acellular pertussis antigens vaccine (Tdap) in pregnant women stimulates the development of their antibody levels and enables the mother to transport a high level pertussis antibodies across the placenta to the child what may protect the baby in the first months of life, as well as reduce the risk of pertussis infection in mother (39). The greatest intensity of maternal antibodies transport appears to be in the second and third trimester of pregnancy; newborns of woman vaccinated in the antenatal period are at lower risk of pertussis disease in the first 5-6 months of life until their active vaccinations with establishes active immunity (40). Although optimum concentration of maternal antibodies against whooping cough in infants is not known yet studies assessing the effectiveness of vaccination of pregnant women showed that high levels of antibodies in the first weeks after birth may provide protection against infection in the child first weeks of life or alleviate the disease (41, 42).

Recent studies showed however that maternal antibodies both in women immunized before pregnancy waned quickly and their concentration in newborn infants might be not high enough to passively protect them (43). After Tdap vaccination, maximum response against vaccine antigens (PRN, PT, FHA, FIM) occurs after a minimum of 2 weeks, and maternal antibodies at a level providing protection persist in infants for 36-55 days (39, 44). Placental transport of maternal pertussis antigen-specific IgG starts from approx. 30 week of pregnancy (40). Studies conducted in pregnant women revealed that infants of mothers immunized during the first and second trimester had insufficient pertussis-specific antibodies to protect against infection (40, 43). Tdap vaccine can be administered at any time during pregnancy, however maternal immunization during the third trimester may provide the child with higher (protective) level of maternal antibodies in perinatal period (43).

Data from the UK's pertussis vaccination program for pregnant women which was introduced in October 2012 suggests that vaccination is an effective strategy in preventing pertussis in young infants. Tdap vaccine effectiveness was 90% (95% CI 82 to 95) when the analysis was restricted to cases in children younger than 2 months (37, 45). Evaluation of the efficacy of Tdap in all age groups in 2013 indicates the plausibility of reducing the number of laboratory-confirmed pertussis as compared to 2012. 78% fall in confirmed cases of pertussis and 68% reduction in number of hospitalization admissions were observed in infants younger than 3 months (37, 46).

SKUTECZNOŚĆ SZCZEPIEŃ PRZECIWIW
KRZTUŚCOWI U KOBIET W CIAŻY

Szczepienie przeciw krztuścowi kobiety w ciąży szczepionką skojarzoną Tdap przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi ze zmniejszoną zawartością antygenów błonicy i krztuśca, stymuluje rozwój matczyńskich przeciwciał przeciwkrztuścowych, których transfer przez łożysko zapewnia noworodkowi ochronę przed zachorowaniem w pierwszych miesiącach życia, a dodatkowo zmniejsza ryzyko zachorowania na krztusiec matki, która nie przenosi zakażenia na dziecko (39). Przeciwciała matczyne przekazywane są przez łożysko z największym nasileniem w II i III trymestrze ciąży i zapewniają pośrednią ochronę przed zachorowaniem na krztusiec niemowląt w pierwszych miesiącach życia, przed rozpoczęciem szczepień (40). Optymalne stężenie ochronne matczyńskich przeciwciał przeciw krztuścowi u noworodków nie są jeszcze znane, jednak z badań oceny efektywności szczepień kobiet w ciąży wynika, że wysokie poziomy przeciwciał w pierwszych tygodniach po urodzeniu prawdopodobnie zapewniają ochronę przed zakażeniem w najwcześniejszym okresie lub łagodzą przebieg choroby (41, 42).

Wyniki badań wykazały, że przeciwciała matczyne kobiet zaszczepionych Tdap przed zajściem w ciążę zanikają stosunkowo szybko, a ich stężenia prawdopodobnie są zbyt niskie aby zapewnić bierną ochronę niemowląt (43). Po podaniu szczepionki Tdap, maksymalna odpowiedź przeciwciał przeciw antygenom szczepionkowym (PRN, PT, FHA, FIM) występuje po minimum 2 tygodniach, przeciwciała matczyne na poziomie zapewniającym ochronę utrzymują się u niemowląt przez 36-55 dni (39, 44). Przełożyskowy transfer matczyńskich przeciwciał IgG rozpoczyna się od ok. 30 tygodnia ciąży (40). Badanie kobiet w ciąży, które otrzymały Tdap wykazało, że matczyne przeciwciała zanikały szybko u kobiet, które zostały zaszczepione podczas I i II trymestru ciąży i wykazano niski poziom przeciwciał w chwili rozwiązania (40, 43). Szczepionka Tdap może być podawana w dowolnym okresie ciąży, ale szczepienie w III trymestrze zapewni najwyższe stężenie przeciwciał matczyńskich, które zostaną dostarczone dziecku bliżej czasu narodzin (43).

W badaniach obserwacyjnych w Wielkiej Brytanii, gdzie oceniano wpływ programu szczepień przeciw krztuścowi kobiet w ciąży, który rozpoczęto w październiku 2012 r., potwierdzono, że szczepienie jest skuteczną strategią w zapobieganiu zachorowaniom na krztusiec wśród najmłodszych niemowląt (37, 45). Skuteczność szczepienia Tdap w profilaktyce zachorowania na krztusiec dziecka w pierwszych 2 miesiącach życia oszacowano na 90% (37, 45). Ocena skuteczności Tdap we wszystkich grupach wieku w 2013 r.

US retrospective cohort study evaluating 752 infants born in 2011-2015 showed that newborns whose mothers received Tdap vaccine in second trimester had less severe pertussis, resulting in a lower risk of hospitalization compared to infants born to unvaccinated mothers. Adjusted vaccine effectiveness (VE) for preventing hospitalization among infants with pertussis was 58%, they had also significantly shorter hospital stays. No infants born to vaccinated mothers died from pertussis (47).

RECOMMENDATIONS FOR ANTI-PERTUSSIS VACCINATION IN PREGNANT WOMEN

Vaccinations of pregnant women against pertussis are recommended by many organizations internationally, including the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), ACIP or British Joint Committee on Vaccination. In 2011, aiming to reduce the rate of incidence of pertussis in infants, ACIP was recommending administering Tdap vaccine to all non-vaccinated women after 20th week of pregnancy (48). In 2012, recommendation of administering Tdap vaccine during each pregnancy regardless of the earlier vaccination history and number of pregnancies was introduced, indicating 27th to 36th week of pregnancy as the optimal time of vaccination (49). Alternatively, ACIP recommends administering vaccine immediately after the delivery. The ACIP requirements had been updated in 2013, introducing recommendation of administering Tdap vaccine after 20th week of pregnancy or in a postpartum period for all women who had not been vaccinated earlier with Tdap or with a booster dose of Td (4).

Similar recommendations had been introduced in Canada and Australia (since 2011). In 2014 SAGE Committee has published the recommendation of anti-pertussis vaccination as the most cost-effective form of protecting the newborns against the most severe form of pertussis (23).

In relation to the epidemiological situation of pertussis in 2015, the recommendation of vaccination against pertussis for women planning pregnancy or after 28th week of pregnancy has been introduced also to the Polish Preventive Immunization Program (24).

THE SAFETY OF PERTUSSIS VACCINE IN PREGNANT WOMEN

Vaccination against pertussis in pregnant women in the third trimester is safe and does not increase the risk of adverse events both in mothers and in neonates. Safety of Tdap vaccine in pregnant women was confirmed with the results described in 132 of 106 573 reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System

wskazuje na realną możliwość obniżenia liczby zachorowań na krztusiec potwierdzonych laboratoryjnie w porównaniu do 2012r. U noworodków poniżej 3 m.ż. urodzonych przez kobiety zaszczepione obserwowano obniżenie liczby przypadków krztuśca o 78% oraz mniejszą liczbę zachorowań wymagających hospitalizacji o 68% (37, 46).

Z amerykańskiego badania kohortowego z retrospektywnym zbieraniem danych, które przeprowadzono w grupie 752 niemowląt urodzonych w latach 2011-2015, z których 12% otrzymało szczepionkę Tdap w II trymestrze wynika, że szczepienie w ciąży zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu krztuśca dzieci w pierwszych 2 mies. życia. Niemowlęta matek szczepionych w ciąży chorowały na krztusiec w późniejszym wieku a krztusiec przebiegał łagodniej. Efektywność w zapobieganiu hospitalizacjom oceniono na poziomie 58%, w przypadku zachorowania, pomimo szczepienia obserwowano krótszą hospitalizację w porównaniu z dziećmi matek niezaszczepionych. Odnotowane zgony z powodu krztuśca dotyczyły jedynie dzieci matek niezaszczepionych (47).

ZALECENIA SZCZEPIEŃ PRZECIWKRZTUŚCOWI U KOBIET W CIĄŻY

Szczepienia przeciw krztuścowi kobiet w ciąży zaleca wiele organizacji międzynarodowych, m.in. *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), ACIP, *British Joint Committee on Vaccination*. W 2011 r. w celu ograniczenia zachorowań na krztusiec u niemowląt, ACIP zalecił podawanie szczepionki Tdap niezaszczepionym kobietom po 20 tygodniu ciąży (48). W 2012 r. wprowadzono zalecenia podawania szczepionki Tdap podczas każdej ciąży, bez względu na historię wcześniejszych szczepień w wywiadzie oraz liczbę ciąży, wskazując 27 do 36 tydzień ciąży jako optymalny czas zaszczepienia (49). Alternatywnie ACIP zaleca podanie szczepionki bezpośrednio po porodzie. Wymagania ACIP uaktualniono w 2013 r. wprowadzając zalecenie stosowania szczepionki Tdap po 20 tygodniu ciąży lub w okresie poporodowym dla wszystkich kobiet, które nie były wcześniej zaszczepione Tdap lub nie zostały zaszczepione dawką przypominającą szczepionki Td (4).

Podobne zalecenia od 2011 r. wprowadzono w Kanadzie oraz Australii. W 2014 r. Komitet SAGE ogłosił zalecenie szczepienia przeciw krztuścowi jako najskuteczniejszej kosztowo ochrony noworodków przed najcięższą postacią krztuśca (23).

W nawiązaniu do sytuacji epidemiologicznej krztuśca w 2015 r. zalecenia szczepień przeciw krztuścowi kobietom planującym ciążę lub po 28 tyg. ciąży, wprowadzono również do polskiego Programu Szczepień Ochronnych (24).

(VAERS) (41, 44). *Sukumaran et al.* (49) reported no significant differences in rates of medically attended acute adverse events, such as fever, allergy, low birth weight, preterm delivery related to timing since 5 years earlier vaccination, among almost 30 000 women monitored in years 2007-2013. Further evidence of the impact of vaccination on pregnancy and newborn health comes from American retrospective cohort study (2005 – 2009) on the group of 138 women with documented Tdap during a pregnancy. No increase in stillbirths, dead deliveries-born and preterm deliveries was identified in infants born to women receiving Tdap compared with infants of controls (44). Other retrospective study conducted in Texas in 1759 group of women in years 2012 - 2014 revealed no significant differences between group of 1109 mothers who received Tdap vaccine during pregnancy and those 650 who were unvaccinated, except lower rate of cesarean delivery in vaccinated women (47).

Vaccine safety was also confirmed in observational studies conducted in the group of 26 682 pregnant women during the UK pertussis vaccination temporary program (37). One of the first observational studies conducted at that time on a group of 20,074 pregnant women vaccinated in the third trimester did not reveal an increased risk of miscarriage or other adverse events that may occur during a natural pregnancy compared to the control group (50). The results of observational studies conducted during the universal program of vaccinations of pregnant women, who were administered a dose of Tdap vaccine in 30th to 32nd week of pregnancy, had also confirmed the safety of the vaccine. In a cohort study encompassing 6,185 pregnant women vaccinated in 33rd week of pregnancy compared to the control group (18,496 unvaccinated women), no increased risk was observed with regard to intrauterine fetal death in a period from 14 days after vaccination to 24th week of pregnancy or to other obstetrical and neonatal adverse events (such as intrauterine growth restriction or low birth weight <2500 g, pre-eclampsia or eclampsia, placenta previa, C-section, preterm birth or postpartum hemorrhage) (50).

COVERAGE OF VACCINATION AGAINST PERTUSSIS IN PREGNANT WOMEN

Great Britain was the first European country which introduced in 2012 universal vaccination program against pertussis (whooping cough) for pregnant women; single dose of Tdap is recommended during every pregnancy, preferably at 28 through 38 weeks gestation (37). As a result of education campaign 64% vaccination rate was achieved (37, 50). Such like programs have been implemented in Canada,

BEZPIECZEŃSTWO SZCZEPIEŃ PRZECIWKRZTUŚCOWI U KOBIET W CIAŻY

Szczepienie przeciw krztuścowi kobiet w III trymestrze ciąży jest bezpieczne i nie zwiększa ryzyka niekorzystnych następstw tak u matki, jak i u jej dziecka. Bezpieczeństwo szczepionki Tdap podawanej kobietom w ciąży potwierdziła analiza wyników z bazy danych VAERS w okresie 2005-2010, gdzie wśród 106 573 raportów 132 dotyczyły kobiet ciężarnych (41, 44). Bezpieczeństwo szczepień w czasie ciąży opisuje również zespół *Sukumaran* i wsp. (49). Według ich danych wśród monitorowanych prawie 30 000 kobiet ciężarnych w Stanach Zjednoczonych w okresie 2007-2013 nie zaobserwowano częstszego występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych tj. gorączki, alergii, niskiej masy urodzeniowej ciała, wcześniactwa w odniesieniu do grupy porównawczej, w której kobiety zaszczepiono ponad 5 lat wcześniej. W innym amerykańskim badaniu kohortowym z retrospektywnym zbieraniem danych w okresie 2005-2009 oceniono wpływ szczepień na przebieg ciąży i zdrowie noworodków w grupie 162 448 kobiet w ciąży, z których 138 zaszczepiono szczepionką Tdap. Wśród szczepionych w porównaniu z grupą kontrolną niezaszczepionych kobiet ciężarnych nie stwierdzono zwiększonego odsetka poronień, martwych urodzeń ani przedwczesnych porodów (44). Bezpieczeństwo szczepionki Tdap u kobiet w ciąży oceniono również w badaniu obserwacyjnym z retrospektywnym zbieraniem danych w stanie Teksas, w grupie 1759 kobiet, które w latach 2012–2014 urodziły dziecko, w tym 1109 kobiet zaszczepionych Tdap i 650 niezaszczepionych. Przeprowadzone analizy nie wykazały istotnych różnic między kobietami zaszczepionymi Tdap a kobietami niezaszczepionymi w czasie ciąży, poza rzadszym wykonywaniem cesarskiego cięcia w grupie kobiet zaszczepionych (47).

Bezpieczeństwo szczepień przeciw krztuścowi potwierdzono w badaniach obserwacyjnych w czasie kampanii szczepień w Wielkiej Brytanii w 2012 r., kiedy zaszczepiono 64% z kohorty 26 682 kobiet w ciąży (37). Jedno z pierwszych badań obserwacyjnych przeprowadzonych w tym czasie w grupie 20 074 kobiet w ciąży zaszczepionych w III trymestrze, w porównaniu z grupą kontrolną nie obserwowano zwiększonej liczby poronień i innych niekorzystnych zdarzeń, które mogą wystąpić w czasie naturalnej ciąży (50). Wyniki badań obserwacyjnych prowadzonych w trakcie realizacji programu powszechnego szczepień kobiet w ciąży w Wielkiej Brytanii, gdzie podawano dawkę szczepionki Tdap w 30-32 tyg. ciąży również potwierdziły bezpieczeństwo szczepionki. W badaniu kohortowym, które obejmowało 6 185 kobiet w ciąży zaszczepionych w 33 tyg. w porównaniu z grupą kon-

Australia, New Zealand and Ireland, Belgium, Israel since 2012 and 2013 respectively. The program carried out in Australia met with very high social acceptance confirmed by 80% of surveyed women who declared their willingness to be vaccinated against pertussis, and only 14% was more vulnerable for non-vaccination (51).

However there is only few data to assess the coverage of vaccination against pertussis. Belgium reports 39,2% of pregnant women vaccinated against pertussis during one influenza season. According to Vaccine Safety Datalink (VSD) rates (per 1000 pregnancies) of Tdap vaccines increased each year, and they ranged from 0,08 in 2005 to 12,38 in 2009.

SUMMARY

In recent years we have witnessed significant changes in the approach towards immunization of women during pregnancy. Reported so far safety and effectiveness of immunization with inactivated vaccines justify implementing programs of vaccinations against influenza and pertussis in this population.

Popularization of knowledge about the importance, the benefits and risk of immunization in this group as well as educating women who are pregnant or planning a pregnancy about vaccination should be an essential element of health promotion and prevention programs. Data and recommendations presented in this paper can be an effective instrument for promoting vaccination for pregnant women as it helps to keep both mothers and their babies healthy.

REFERENCES

1. Hisano M, Yamaguchi K. Usefulness of influenza vaccination during pregnancy to mothers and young infants. *Expert Review of Vaccines* 2012;11:903-5
2. Verweij M, Lambach P, Ortiz JR, et al. Maternal immunization: ethical issues. *Lancet Infectious Diseases* 2016; DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30349-8.
3. Fiore AE, Bridges CB, Katz JM, et al. Inactivated influenza vaccines, In: Plotkin S, Orenstein WA, Offit PA ed. *Vaccines* ed. 6. Elsevier Saunders 2013:257-93.
4. Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccines, In: Plotkin S, Orenstein WA, Offit PA ed. *Vaccines* ed. 6. Elsevier Saunders 2013:447-92.
5. Dodds L, McNeil SA, Fell DB, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women *CMAJ* 2007;176:463-8.
6. Pierce M, Kurinczuk JJ, Spark P, et al. Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study *BMJ* 2011;342:d3214.

trolną (18 496 niezaszczepionych kobiet), nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wewnątrzmacicznego zgonu płodu w okresie od 14 dnia od wykonania szczepienia do ukończenia 24 tyg. ciąży, ani innych niekorzystnych zdarzeń położniczych i neonatologicznych (tj. upośledzenia wzrastania wewnątrzmacicznego lub urodzenia dziecka o masie <2500 g, stanu przedrzucawkowego lub rzucawki, łożyska przodującego, cesarskiego cięcia, porodu przedwczesnego, krwawienia po porodzie) (50).

WYKONAWSTWO SZCZEPIEŃ PRZECIWKRZTUŚCOWI U KOBIET W CIĄŻY

Wielka Brytania była pierwszym krajem europejskim, w którym wprowadzono powszechny program szczepień przypominających przeciw krztuścowi szczepionką Tdap kobiet między 28 a 38 tygodniem ciąży, realizowanym od października 2012 r. i zaplanowanym na kolejnych 5 lat (37). W wyniku kampanii edukacyjnej prowadzonej w trakcie realizacji tego programu uzyskano stan zaszczepienia na poziomie 64% na terenie całego kraju (37, 50). Od 2012 r. podobne programy szczepień są realizowane w Kanadzie, Australii, Nowej Zelandii, a od 2013 r. w Irlandii, Belgii oraz w Izraelu (50). Program szczepień kobiet w ciąży realizowany w Australii spotkał się z wysoką akceptacją społeczną, ponieważ 80% badanych kobiet deklarowało chęć zaszczepienia przeciw krztuścowi, i zaledwie 14% opowiedziało się przeciw (51).

Jedno z nielicznych doniesień dotyczących wskaźnika zaszczepienia w Europie pochodzą z Belgii, gdzie zaszczepiono przeciw krztuścowi 39,2% kobiet w ciąży (36). Według danych zgromadzonych w bazie Vaccine Safety Datalink (VSD) w latach 2005 – 2009 obserwowano stały wzrost odsetka kobiet ciężarnych szczepionych przeciw krztuścowi szczepionką dTap, od poziomu 0,08 w roku 2005 do 12,38 w roku 2009 (32).

PODSUMOWANIE

W ostatnich latach obserwujemy wiele pozytywnych zmian w podejściu do szczepienia kobiet w ciąży. Dotychczasowe wyniki badań bezpieczeństwa i skuteczności podania inaktywowanych szczepionek kobietom w ciąży pozwalają na prowadzenie programów szczepień ciężarnych przeciw grypie oraz krztuścowi.

Upowszechnianie wiedzy nt. zasadności szczepień w tej grupie oraz przekazywanie kobietom w ciąży lub planującym ciążę informacji dotyczących korzyści, jak też ryzyka związanego ze szczepieniami powinny stanowić istotny element promocji i profilaktyki zdrowia. Przedstawione w pracy dane i zalecenia mogą być wykorzystane jako narzędzie do promowania szczepienia ciężarnych.

7. Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, et al. Neonatal outcomes after influenza immunization during pregnancy: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2012;184:645-53.
8. Mosby LG, Rasmussen SA, Jamieson DJ. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:10-8
9. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and metaanalysis. *Br Med J* 2013;347:f5061.
10. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009;374:451-8.
11. ANZIC Influenza Investigators, Webb SA, Pettilä V, Seppelt I, et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009;361:1925-34.
12. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010;303:1517-25.
13. Eick AA, Uyeki TM, Klimov A, et al. Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:104- 11.
14. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008; 359:1555-64.
15. Shakib JH, Korgenski K, Presson AP, et al. Influenza in Infants Born to Women Vaccinated During Pregnancy. *Pediatrics* 2016;137:6.
16. Thompson MG, Sokolow LZ, Almendares O, et al. Effectiveness of nonadjuvanted monovalent influenza A(H1N1)pdm09 vaccines for preventing reverse transcription polymerase chain reaction-confirmed pandemic influenza hospitalizations: case-control study of children and adults at 10 US influenza surveillance network sites. *Clin Infect Dis* 2013;57:1587-92.
17. Puleston R, Bugg G, Hoschler K, et al. Multi-centre observational study of transplacental transmission of influenza antibodies following vaccination with AS03(A)-adjuvanted H1N1 2009 vaccine. *PLoS One* 2013;8:e47448.
18. Poehling KA, Vannoy L, Light LS, et al. Assessment of parental report for 2009-2010 seasonal and monovalent H1N1 influenza vaccines among children in the emergency department or hospital. *Acad Pediatr* 2012;12:36-42.
19. Fell DB, Sprague AE, Liu N, et al. H1N1 influenza vaccination during pregnancy and fetal and neonatal outcomes. *Am J Public Health*. 2012;102:e33-40.
20. Häberg SE, Trogstad L, Gunnes N, et al. Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination. *N Engl J Med* 2013;24:368:333-40.
21. World Health Organization: Influenza vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2005;80:277-88.
22. World Health Organization. Vaccines against influenza WHO position paper- November 2012.
23. Safety of immunization during pregnancy. A review of the evidence. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. WHO, 2014.
24. Statement of the Chief Sanitary Inspector from 4 January 2017 on Immunization Programme in 2017 (Official Journal of the Minister of Health, Warsaw, 5 January 2017., pos. 1).
25. Moro PL, Broder K, Zheteyeva Y. et al. Adverse events in pregnant women following administration of trivalent inactivated influenza vaccine and live attenuated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2009. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:146.
26. Sheffield JS, Greer LG, Rogers VL, et al. Effect of influenza vaccination in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012;120:532-7.
27. Heikkinen T, Young J, van Beek E, et al. Safety of MF59-adjuvanted A/H1N1 influenza vaccine in pregnancy: a comparative cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:177.e1-8.
28. Launay O, Krivine A, Charlier C, et al. Low rate of pandemic A/H1N1 2009 influenza infection and lack of severe complication of vaccination in pregnant women: a prospective cohort study. *PLoS One* 2012;7(12):e52303.
29. Pasternak B, Svanström H, Mølgaard-Nielsen D, et al. Vaccination against pandemic A/H1N1 2009 influenza in pregnancy and risk of fetal death: cohort study in Denmark. *BMJ* 2012;344:e2794.
30. Sammon CJ, Snowball J, McGrogan A, et al. Evaluating the hazard of foetal death following H1N1 influenza vaccination; a population based cohort study in the UK GPRD. *PLoS One*. 2012 Dec 20;7(12):e51734.
31. Källén B, Olausson PO. Vaccination against H1N1 influenza with Pandemrix during pregnancy and delivery outcome: a Swedish register study. *BJOG*. 2012; 119:1583-90.
32. Naleway AL, Kurosky S, Henninger ML, et al. Vaccinations Given During Pregnancy, 2002-2009: A Descriptive Study. *Am J Prev Med* 2014;46:150-7.
33. Eppesa C, Wua A, Youb W, et al. Barriers to influenza vaccination among pregnant women. *Vaccine* 2013; 31:2874-8.
34. Kennedy ED, Ahluwalia IB, Ding H, et al. Monitoring seasonal influenza vaccination coverage among pregnant women in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207:S9-16.

35. Ding H, Santibanez TA, Jamieson DJ, et al. Influenza vaccination coverage among pregnant women-National 2009 H1N1 Flu Survey (NHFS) *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(6S1):96-106.
36. Laenen J, Roelants M, Devlieger R, et al. Influenza and pertussis vaccination coverage in pregnant women. *Vaccine* 2015; 27;33:2125-31.
37. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet* 2014;384,1521-28.
38. Elliott E, McIntyre P, Ridley G. et al. National study of infants hospitalized with pertussis in the acellular vaccine era. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:246-52.
39. Halperin BA, Morris A, Mackinnon-Cameron D, et al. Kinetics of the antibody response to tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in women of childbearing age and postpartum women. *Clin Infect Dis* 2011;53:885-92.
40. Gall SA, Myers J, Pichichero M. Maternal immunization with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:334.e1-5.
41. Zheteyeva YA, Moro PL, Tepper NK, et al. Adverse event reports after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(59)e1-7.
42. van Rie A, Wendelboe AM, Englund JA. Role of maternal pertussis antibodies in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:S62-5.
43. Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Importance of timing of maternal Tdap immunization and protection of young infants. *Clin Infect Dis* 2013;56:539-44.
44. Shakib JH, Korgenski K, Sheng X, i in. Tetanus, Diphtheria, acellular pertussis vaccine during pregnancy: pregnancy and infant health outcomes. *J Pediatr* 2013;163:1422-6.
45. Amirthalingam G, Gupta S, Campbell H. Pertussis immunization and control in England and Wales, 1957 to 2012: a historical review. *Euro Surveill.* 2013;18:1-9.
46. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, et al. Maternal Tdap vaccination: coverage and acute safety outcomes in the vaccine safety datalink, 2007-2013. *Vaccine* 2016;34:968-73.
47. Winter K., Cherry JD, Harrman K. Effectiveness of prenatal Tdap vaccination on pertussis severity in infants. *Clin Infect Dis* 2016 Sep 13. pii: ciw633.
48. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1424-6.
49. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, et al. Association of Tdap vaccination with acute events and adverse birth outcomes among pregnant women with prior tetanus-containing immunizations *JAMA* 2015;314:1581-7.
50. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ.* 2014;349:g4219:1-6.
51. Donaldson B, Jain P, Holder BS, et al. What determines uptake of pertussis vaccine in pregnancy? A cross sectional survey in an ethnically diverse population of pregnant women in London. *Vaccine* 2015;33:5822-8.

Received: 10.01.2017

Accepted for publication: 16.01.2017

Otrzymano: 10.01.2017

Zaakceptowano do publikacji: 16.01.2017

Address for correspondence:

Adres do korespondencji:

Dr hab. Ewa Augustynowicz, National Institute of Public Health – NIH, Department of Sera and Vaccine Evaluation, 24 Chocimska Street, 00-791 Warsaw, tel. +48 22 54 21 214, e-mail: eaugustynowicz@pzh.gov.pl