

Public Health England

Evaluatie van het kinkhoestvaccinatieprogramma voor zwangere vrouwen in Engeland

Dr Gayatri Amirthalingam
Immunisation, Hepatitis & Blood Safety department
Health Protection Directorate
Public Health England
13 Februari 2015

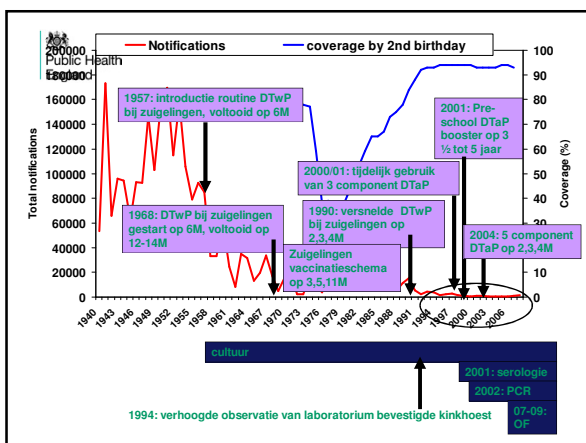


Public Health England

Overzicht presentatie

- Kinkhoestvaccinatieprogramma in Engeland
- Huidige uitbraak
- Evaluatie van het kinkhoestvaccinatieprogramma voor zwangere vrouwen
 - Vaccinatiegraad
 - Impact van het vaccinatieprogramma
 - Doeltreffendheid van het vaccin
 - Veiligheid van het vaccin
 - Impact van passieve maternale antilichamen op de immunrespons van de zuigeling
 - Attitude tegenover het vaccinatieprogramma

2 Kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap

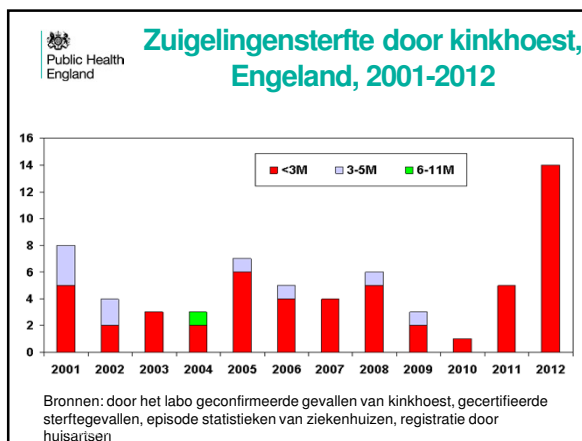
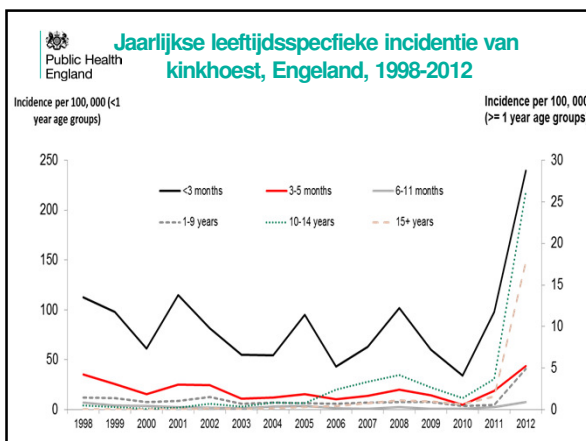


Public Health England

De uitbraak

Number of laboratory confirmed cases by month, E&W, 01/2011-10/2012

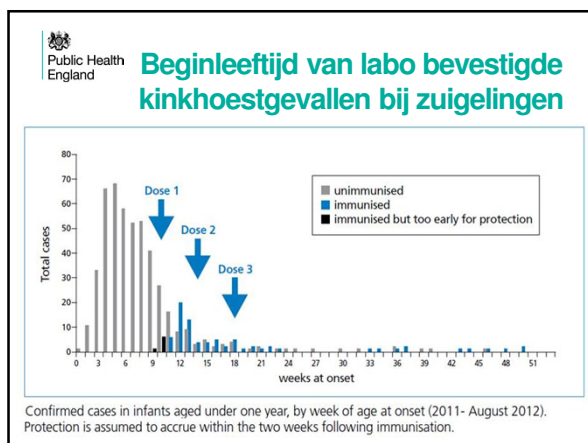
- Nationale uitbraak vanaf april 2012 – piek in oktober
- Vermoedelijk t.g.v. een dalende bescherming (door vaccinatie of ziekte)
- Opstapelen van de vatbare populatie – stijging bij oudere kinderen en volwassenen.
- Grootste zorg zuigelingen < 3 maanden (nog niet beschermd door het vaccin)





Public Health England **Mogelijke controlestrategieën**

- Kinkhoestbooster voor adolescenten
- Vaccinatie van gezondheidswerkers
- Cocoon strategie
- Tijdig afwerken van het primaire vaccinatieschema voor zuigelingen
- Neonatale vaccinatie
- Vroeger opstarten van de basisvaccinatie
- Vaccinatie van zwangere vrouwen



Public Health England **Kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap**

- De enige manier om zuigelingen te beschermen vanaf de geboorte
 - Boost de immuniteit van zwangere vrouwen
 - Optimaliseert transplacentaire transfer van maternale antilichamen
 - Passieve bescherming bij zuigelingen tot de eerste dosis van het vaccin op de leeftijd van 2 maanden
- Bovendien kunnen deze vrouwen geen bron van infectie zijn voor hun baby's

Aanbeveling: Vanaf 1 oktober 2012

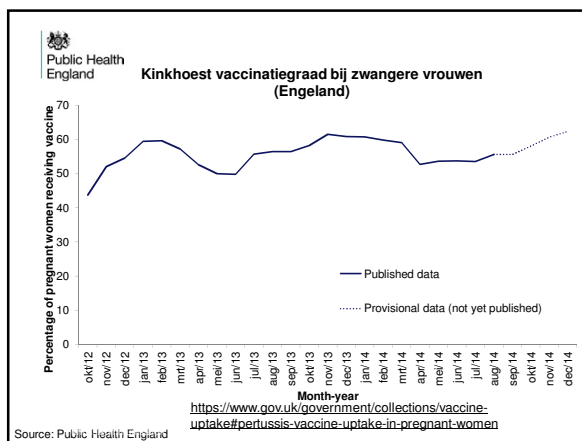
- Eén enkele dosis Repevax® (dTaP/IPV) bij voorkeur tussen 28-32 weken van de zwangerschap, tot 38 weken
- Tijdens elke zwangerschap
- Maatregel om de uitbraak te stoppen

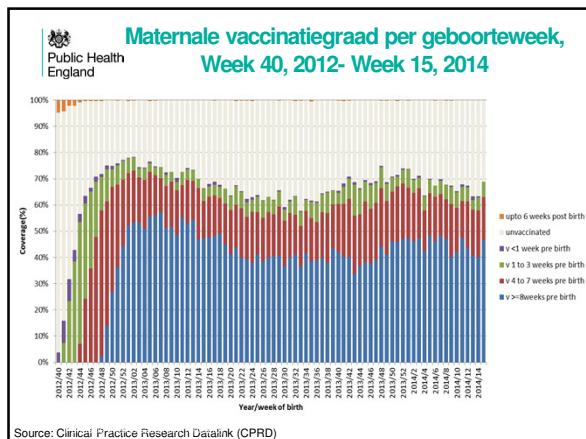
10 Kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap

Public Health England **Evaluatie van het kinkhoestvaccinatieprogramma bij zwangere vrouwen**

- **Vaccinatiegraad**
- Impact van het vaccinatieprogramma
- Doeltreffendheid van het vaccin
- Veiligheid van het vaccin
- Impact van passieve antilichamen op de immunrespons van de zuigeling
- Attitude tegenover het vaccinatieprogramma

11 Kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap

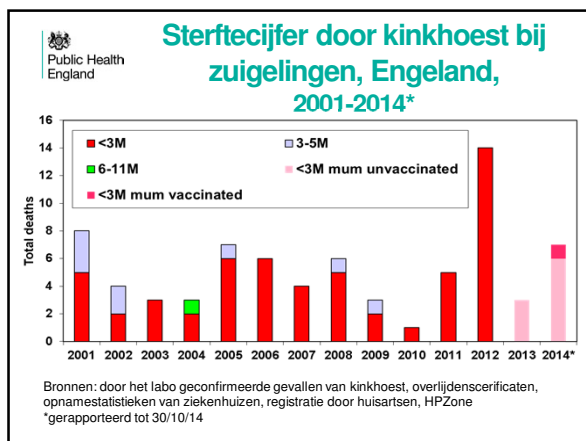
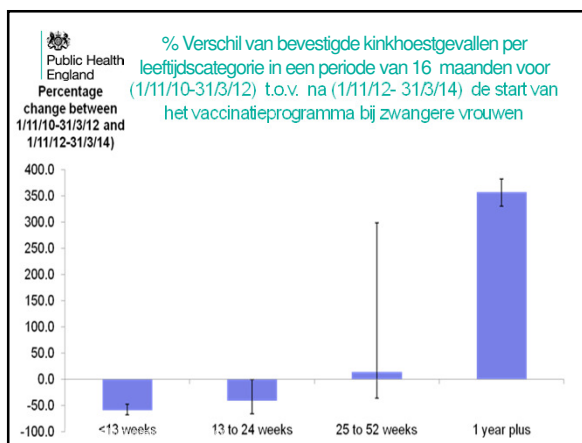
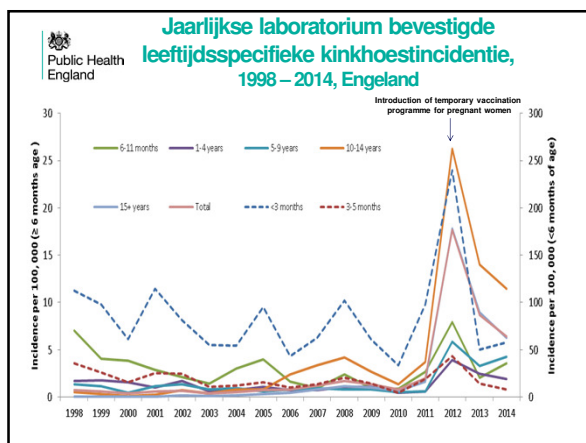




Evaluatie van het kinkhoestvaccinatieprogramma bij zwangere vrouwen

- Vaccinatiegraad
- Impact van het vaccinatieprogramma
- Doeltreffendheid van het vaccin
- Veiligheid van het vaccin
- Impact van passieve antilichamen op de immunrespons van de zuigeling
- Attitude tegenover het vaccinatieprogramma

14 Kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap



Evaluatie van het kinkhoestvaccinatieprogramma bij zwangere vrouwen

- Vaccinatiegraad
- Impact van het vaccinatieprogramma
- Doeltreffendheid van het vaccin
- Veiligheid van het vaccin
- Impact van passieve antilichamen op de immunrespons van de zuigeling
- Attitude tegenover het vaccinatieprogramma

18 Kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap

Public Health England

Doeltreffendheid van het vaccin

Amirthalingam G *et al.* Lancet (2014)

- Maternale vaccinatiestatus bij laboratorium geconfirmeerde kinkhoestgevallen bij zuigelingen <3M en geboren vanaf oktober 2012
- Berekend adv de screeningsmethode (ook case-coverage genoemd)
- Elke geval is gematcht aan de vaccinatiegraad van moeders bevallen in dezelfde week en van dezelfde leeftijdsgroep als moeders van gevallen (via de CPRD dataset met 26.684 geboortes tussen 1/10/12 en 30/9/13)
- Primaire analyse vereiste maternale vaccinatie ≥ 7 dagen voor de bevalling
- Zuigelingen met eerste symptomen/staal < leeftijd 3 maanden

19 Kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap

Public Health England

Bepalen van de doeltreffendheid van het vaccin (VE) via de screeningsmethode

Analyse	Gevaccineerde gevallen/ totaal	Average matched coverage	VE* (95% CI)
Vaccinatie minstens 7 dagen voor de geboorte	12/82 (15%) <3 maanden	61.6%	91% (84% to 95%)
Vaccinatie minstens 7 dagen voor de geboorte, bij 20% lagere vaccinatiegraad	12/82 (15%) <3 maanden	49.3%	84% (71% to 93%)

Public Health England

2. Case control methode

Dabrera G. *et al.* Clin Infect Dis. 2014

- Cases: zuigelingen met laboratorium geconfirmeerde kinkhoest (cultuur of RT-PCR) tussen okt 2012-jul 2013 die jonger dan 8 weken waren bij het begin van de ziekte.
- Controles: gezonde zuigelingen geboren net na het kinkhoestgeval in dezelfde huisartsenpraktijk.
- Moeders van 10/58 cases (17%) en 39/55 controles (71%) kregen een kinkhoestvaccin tijdens de zwangerschap.
- Unadjusted VE van 91% (95% CI: 77-97%).
- Adjusted VE van 93% (95% CI: 81-97%).
- **Onafhankelijke variabelen waren: geslacht, geboorteperiode (per 2 maanden), geografische regio**

21 Kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap

Public Health England

VE van een maternale dosis minstens 7 dagen voor de geboorte in zuigelingen die gestart zijn met de primaire vaccinatie

Primaire dosis	Gevaccineerde moeder/ totaal aantal gevallen	Average matched coverage	VE (95% CI)
Exact 1 dosis	6/30 (20%)	62.6%	86% (68 to 94)
Minstens 2 dosissen	5/9 (55.6%)	63.6%	28% (-158 to 80)

• Gevallen werden geïncludeerd als staal/begindatum ≤ 365 dagen.
 • VE werd bepaald voor volgende zuigelingengroepen:
 • Begindatum/staal leeftijd > 62 dagen en gevaccineerd met 1 DTaP
 • Begindatum/staal leeftijd > 62 dagen en gevaccineerd met 2 DTaP

VE berekening gebaseerd op matched coverage voor elk individu

22 Kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap

Public Health England

Evaluatie van het kinkhoestvaccinatieprogramma bij zwangere vrouwen

- Vaccinatiegraad
- Impact van het vaccinatieprogramma
- Doeltreffendheid van het vaccin
- **Veiligheid van het vaccin**
- Impact van passieve antilichamen op de immunrespons van de zuigeling
- Attitude tegenover het vaccinatieprogramma

23 Kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap

Public Health England

Veiligheidsgegevens Verenigd Koninkrijk

Donegan K *et al.* BMJ 2014

- Gemonitord door "the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency" (MHRA).
- Routine surveillance (Gele Kaart), met bijkomend opvolging van alle gerapporteerde blootstellingen tijdens de zwangerschap.
- The Clinical Practice Research Datalink – data uit de databases van de huisartsenpraktijken voor meer dan 12,5 miljoen patiënten in het Verenigd Koninkrijk
- Ongeveer 18,000 gevaccineerde zwangere vrouwen opgevolgd tot minstens 28 dagen na vaccinatie. Vergelijking met achtergrondcijfers.
- Meer dan 6000 vrouwen hadden een adequate follow up met registratie van zwangerschapsuitkomst – vergeleken met achtergrondcijfers en gematcht met een historische cohorte van niet-gevacineerde vrouwen.

24 Kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap

Public Health England **Resultaten van de veiligheidsstudie**

- Primair bestudeerde gebeurtenis: intrauteriene dood/doodgeboorte

	Gevaccineerde vrouwen	Gematchte niet-gevacceerde vrouwen	Incidence rate ratio (95%CI)
Aantal vrouwen	6185	18 523	
Doodgeboorte	12 (0.19%)	42 (0.23%)	0.85 (0.45 to 1.61)

- Zwangerschapsduur, maternale en neonatale dood, pre-eclampsie en eclampsie, haemorrhagie, foetal distress, baarmoederruptuur, placenta praevia, vasa praevia, sectio, laag geboortegewicht en neonataal nierfalen ook bestudeerd.
- Geen evidentie voor toegenomen risico op korte termijn (binnen 14 dagen na vaccinatie) of voor risico's op lange termijn (volledige zwangerschap).

25 Kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap

Public Health England **Evaluatie van het kinkhoestvaccinatieprogramma bij zwangere vrouwen**

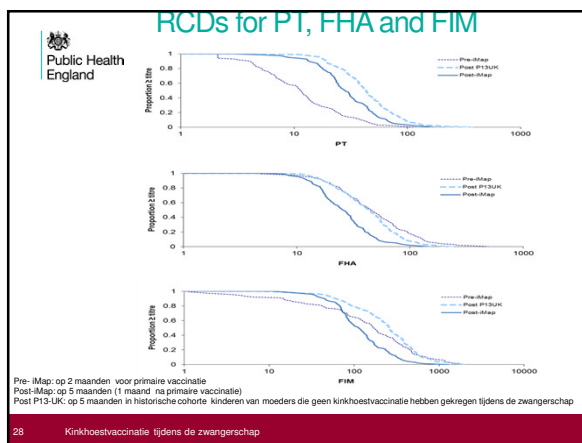
- Vaccinatiegraad
- Impact van het vaccinatieprogramma
- Doeltreffendheid van het vaccin
- Veiligheid van het vaccin
- Impact van passieve antilichamen op de immunrespons van de zuigeling
- Attitude tegenover het vaccinatieprogramma

26 Kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap

Public Health England **Vaccineren van moeders tegen kinkhoest (iMap) Ladhani et al. ingediend voor publicatie**

- Monitoren van de immunrespons bij zuigelingen op hun primo-vaccinaties na invoering van het zwangerschapsvaccinatieprogramma (veld-evaluatie)
- Recruteren van vrouwen tijdens de prenatale periode in 3 Engelse regio's
- Bloedstalen van zuigelingen van gevaccineerde moeders op 2 maanden (voor vaccinatie) & 5 maanden (na primo-vaccinatie)
- Meting van antilichamen tegen alle routine antigenen en vergelijking met historische controles

27 Kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap



Public Health England **immunrespons van zuigelingen op kinkhoest antigenen**

Vaccin Antigen	Geometric mean fold ratio pre-/post-iMap (95%CI)
PT	2.64 (2.12-3.30)
FHA	0.56 (0.48-0.65)
FIM	0.82 (0.59-1.13)

Vaccin Antigen	Geometric mean fold ratio post-iMap / P13UK (95%CI)
PT	0.67 (0.58-0.77)
FHA	0.62 (0.54-0.71)
FIM	0.51 (0.42-0.62)

29 Kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap

Public Health England **Immunrespons op andere routine vaccin-antigenen**

Vaccin Antigen	Geometric mean fold ratio post-iMap / P13-UK (95%ci)
DT	0.55 (0.46-0.66)
TT	1.24 (1.05-1.46)
Hib	2.30 (1.59-3.34)
Pneumococcal serotype	
1	0.74 (0.61-0.89)
3	0.34 (0.29-0.40)
4	0.70 (0.60-0.82)
5	0.59 (0.50-0.70)
6A	0.58 (0.46-0.73)
6B	1.11 (0.92-1.33)
7F	0.78 (0.65-0.93)
9V	0.78 (0.64-0.95)
14	0.90 (0.71-1.15)
18C	0.91 (0.74-1.11)
19A	0.81 (0.66-1.01)
19F	0.88 (0.73-1.07)
23F	0.94 (0.74-1.19)

Public Health England

Belangrijkste bevindingen

- Zuigelingen hebben hoge kinkhoest antilichaamtiters vóór primo-vaccinatie. Echter, na primo-vaccinatie is er enkel een stijging van PT antilichamen te zien.
- Vergeleken met zuigelingen van niet-gevaccineerde moeders zijn de antilichamen tegen PT, FHA en FIMs bij zuigelingen van gevaccineerde moeders lager na primo-vaccinatie
- Antilichamen tegen difterie en CRM-geconjugeerde antigenen zijn lager, alhoewel de meeste zuigelingen protectieve waarden bereiken.
- Antilichamen tegen tetanus en Hib zijn hoger
- Klinische significantie van de lagere kinkhoestantilichamen is onduidelijk en verdere follow up van de zuigelingen is noodzakelijk, voornamelijk tijdens het 2de levensjaar.

31 Kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap

Public Health England

Evaluatie van het kinkhoestvaccinatieprogramma bij zwangere vrouwen

- Vaccinatiegraad
- Impact van het vaccinatieprogramma
- Doeltreffendheid van het vaccin
- Veiligheid van het vaccin
- Impact van passieve antilichamen op de immunrespons van de zuigeling
- Attitude tegenover het vaccinatieprogramma

32 Kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap

Public Health England

Het grootste deel van de moeders zijn voor kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap

V Hoe waarschijnlijk zou het zijn dat u zou kiezen voor kinkhoestvaccinatie tijdens een volgende zwangerschap?

Response	Percentage
Yes (Total)	93%
Definitely would	64%
Probably would	29%
Probably would not	3%
Definitely would not	-
Dont know	-

Base: All respondents (1,892)

Public Health England

Samenvatting

- Kinkhoest blijft de meest frequente ziekte die voorkomen kan worden door vaccinatie bij kinderen <1 jaar in Engeland
- Huidige uitbraak wordt gekenmerkt door groot aantal gevallen in zuigelingen voor de start van routine vaccinatie
- Evaluatie van het kinkhoestvaccinatieprogramma tijdens de zwangerschap in Engeland is veelbelovend:
 - Vaccinatieprogramma is goed onthaald
 - Hoge vaccinatiegraad
 - Impact van het programma – gevallen in zuigelingen <3 maanden zijn gedaald sinds de introductie van het programma, aantal gevallen in oudere leeftijdscategorieën blijft hoog
 - Effectiviteit van het vaccin – hoog volgens berekeningen & geeft bescherming tegen ziekte volgens de eerste resultaten
 - Veiligheid van het vaccin – geen problemen geïdentificeerd
 - Evaluatie van blunting nog bezig – geen toename in het aantal gevallen bij volledig gevaccineerde kinderen

34 Kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap

Public Health England

Vragen

- Hoe kunnen we de maternale vaccinatiegraad verhogen en er zeker van zijn dat het vaccin wordt toegediend op het beste tijdstip tijdens de zwangerschap?
- Moet het programma voor zwangere vrouwen in Engeland opgenomen worden in de routinevaccinatie?

Ingevoerd als een tijdelijke controlemaatregel voor deze outbreak.

 - Als het opgenomen moet worden in de routine, dan moet het kosteneffectief zijn
 - Indien niet, onder welke omstandigheden kan het programma gestopt worden?
- Moet het vaccin verder toegediend worden tijdens elke zwangerschap?
- Is er een verschil in effectiviteit en potentiële blunting van de zuigelingenimmunrespons tussen de 2 beschikbare vaccins?
- Is er nood aan de ontwikkeling van nieuwe kinkhoestvaccins bv. Monovalent kinkhoestvaccin?

35 Kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap

Public Health England

Dankwoord

Helen Campbell, Nick Andrews, Sonia Ribeiro, Edna Kara, Katherine Donegan, Norman Fry, Elizabeth Miller, Mary Ramsay, Tim Fry, David Litt, Joanne White, Sukamal Das, Shamez Ladhani, Paul Heath, Chrissie Jones, Pauline Kaye, Jo Southern, Debbie Cohen, Teresa Gibbs, Bassam Hallis, Mary Matheson, Anna England, Ray Borrow, Helen Findlow, Xilian Bai, David Goldblatt, Emma Pierce, Phil Bryan

With grateful thanks to Kim Taylor, Julia Stowe, Adolphe Bukasa, Rashmi Malkani, Julie Brough, Yojna Handoo-Das and the GP practices and PHE Teams that provided information on confirmed cases through the PHE pertussis enhanced surveillance programme, Vaccine nurses, participating families

36 Kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap