

Vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap: een update

Samenvatting

De huidige (geïnactiverde) vaccins tegen kinkhoest hebben slechts een korte beschermingsduur. Er blijft dan ook een belangrijk risico van blootstelling aan kinkhoest binnen onze bevolking, zelfs bij een hoge vaccinatiegraad. Extra maatregelen om de meest kwetsbare groep, namelijk de jonge, nog niet (volledig) gevaccineerde zuigeling, te beschermen zijn daarom nodig. De aanbeveling om aan zwangere vrouwen een herhalingsinenting tegen kinkhoest toe te dienen (tussen de 24^{ste} en 32^{ste} zwangerschapsweek, en dit bij elke zwangerschap), wordt versterkt door de resultaten van recent gepubliceerde observationele studies. Deze studies tonen bij de jonge zuigeling een daling van de incidentie van kinkhoest en een gunstige impact op de morbiditeit en mortaliteit door kinkhoest, indien de moeder werd gevaccineerd tijdens de zwangerschap. Vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap is doeltreffender dan vaccinatie van de moeder kort na de bevalling, en wordt ook doeltreffender geacht dan vaccinatie van de dichte familie (cocoönvaccinatie).

Morbiditeit en mortaliteit door kinkhoest (pertussis) zijn het hoogst bij zuigelingen jonger dan 6 maanden. De primovaccinatie wordt daarom zo vroeg mogelijk in het basisvaccinatieschema van de zuigeling ingepland, met de eerste dosis op de leeftijd van 8 weken; de immunrespons bij nog vroeger starten van de primovaccinatie is onvoldoende gekend en dit wordt daarom niet aanbevolen. De huidige (geïnactiverde) vaccins tegen kinkhoest hebben slechts een korte beschermingsduur. Zelfs bij een hoge vaccinatiegraad volgens de huidige aanbevelingen blijft er een belangrijk risico van blootstelling aan kinkhoest binnen onze bevolking. Om te trachten de nog niet of onvolledig gevaccineerde zuigeling beter te beschermen, werden de laatste jaren een aantal maatregelen genomen: een herhalingsinenting bij adolescenten, vaccinatie van personen in de naaste omgeving van de jonge zuigeling (cocoönvaccinatie), en een herhalingsinenting bij de zwangere vrouw (tussen de 24^{ste} en 32^{ste} week, en dit bij elke zwangerschap); indien de herhalingsinenting niet tijdens de zwangerschap werd toegediend, wordt deze zo snel mogelijk na de bevalling gegeven, wat kadert in de cocoönvaccinatie [zie [Folia november 2014](#), [Repertorium hoofdstuk 12.1.2.3](#). en [Advies van de Hoge Gezondheidsraad over vaccinatie tegen kinkhoest \(2014\)](#)].

Het vaccin Boostrix® (difterie-tetanus-kinkhoest) wordt door de gemeenschappen gratis aangeboden voor de vaccinatie van zwangere vrouwen (tussen week 24 en 32). Daarnaast wordt in de Vlaamse Gemeenschap Boostrix®, in het kader van kinkhoestvaccinatie van volwassenen, ook gratis aangeboden voor de cocoönvaccinatie en voor vaccinatie van personen die

beroepshalve nauw contact hebben met jonge kinderen.

In het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium vermelden we in verband met de vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap: "..., en er zijn *aanwijzingen van een gunstig effect op de incidentie van kinkhoest-gerelateerde hospitalisaties en mortaliteit bij de zeer jonge kinderen*".

Recent gepubliceerde observationele studies uit het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten bieden verder inzicht in de doeltreffendheid van vaccinatie van de zwangere vrouw tegen kinkhoest.

- In het Verenigd Koninkrijk wordt voor de vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap een gecombineerd vaccin polio-difterie-tetanus-kinkhoest gebruikt. In het Verenigd Koninkrijk werd tot eind maart 2016 aanbevolen om te vaccineren tussen week 28 en 32 van de zwangerschap; sinds 1 april 2016 wordt aanbevolen te vaccineren vanaf week 20 (maar kan reeds vanaf week 16).

- In de Verenigde Staten wordt, zoals in België, een gecombineerd vaccin difterie-tetanus-kinkhoest gebruikt. In de VS wordt aanbevolen om bij voorkeur te vaccineren tussen week 27 en 36 van de zwangerschap.

Deze studies versterken de evidentie dat vaccinatie tegen kinkhoest van de moeder tijdens de zwangerschap bescherming biedt aan de zeer jonge zuigeling die nog niet of nog niet volledig is gevaccineerd. Bij de kinderen wiens moeder was gevaccineerd tijdens de zwangerschap was de incidentie van kinkhoest en van de kinkhoest-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit lager dan bij de kinderen wiens moeder niet was gevaccineerd tijdens de zwangerschap of gevaccineerd was kort na de bevalling.

- Een **eerste studie**¹ (Verenigd Koninkrijk) betreft een update van de evaluatie van de vaccinatiecampagne in het Verenigd Koninkrijk, drie jaar na de start in 2012. Een evaluatie één jaar na de start van de campagne was reeds vroeger gepubliceerd [zie [Folia november 2014](#)]. Over de periode 2012 tot 2015, was er bij kinderen jonger dan 2 maand oud (dus vóór de start van hun primovaccinatie) een lagere incidentie van kinkhoest en van kinkhoest-gerelateerd overlijden wanneer de moeder was gevaccineerd tijdens de zwangerschap (minstens 8 dagen vóór de geboorte) dan wanneer de moeder niet was gevaccineerd tijdens de zwangerschap, met een beschermend effect van 90% voor wat het doormaken van kinkhoest betreft en een beschermend effect van 95% voor wat kinkhoest-gerelateerde mortaliteit betreft. Er was nog steeds een bijkomend beschermend effect bij de kinderen na de eerste dosis van de primovaccinatie (82%) en in mindere mate na de tweede dosis (69%), maar niet meer na de derde dosis.

- Een **tweede studie**² (V.S.) vergeleek de incidentie van kinkhoest bij kinderen wiens moeder gevaccineerd was tijdens de zwangerschap (minstens 8 dagen vóór de geboorte, n=68.168) met deze bij kinderen wiens moeder niet was gevaccineerd tijdens de zwangerschap of gevaccineerd was binnen de 7 dagen vóór de geboorte (n=80.813). Kinderen wiens moeder gevaccineerd was tijdens de zwangerschap hadden een lager risico van kinkhoest tegen de leeftijd van 8 weken (dus vóór de start van hun primovaccinatie): 1 geval versus 15 gevallen [beschermend effect van 91,4% (95%-BI 19,5 tot 99,1)]. Tegen de leeftijd van 1 jaar (dus wanneer de kinderen reeds drie doses in het kader van hun

primovaccinatie hadden gekregen) bedroeg de incidentie 80 gevallen versus 22 gevallen [beschermend effect van 69,0% (95%-BI 43,6 tot 82,9)]. Bij kinderen wiens moeder kort na de bevalling was gevaccineerd werd geen daling van de incidentie van kinkhoest vastgesteld.

- Een **derde studie**³ (VS) vergeleek de incidentie van kinkhoest bij kinderen wiens moeder gevaccineerd was tijdens de zwangerschap (n=42.908) met deze bij kinderen wiens moeder kort na de bevalling was gevaccineerd (n=31.534; de meesten binnen de 2 dagen). Kinderen wiens moeder gevaccineerd was tijdens de zwangerschap hadden een lager risico van kinkhoest tegen de leeftijd van 8 weken (dus vóór de start van hun primovaccinatie; 8 versus 17 gevallen) en tegen de leeftijd van 12 weken (dus na de eerste dosis van de primovaccinatie; 15 versus 25 gevallen). Tegen de leeftijd van 1 jaar (dus wanneer de kinderen reeds drie doses in het kader van hun primovaccinatie hadden gekregen) verschilde de incidentie van kinkhoest niet tussen de twee groepen (60 gevallen versus 59 gevallen).

- Een **vierde studie**⁴ (VS) bij kinderen jonger dan 3 maanden die kinkhoest hadden doorgemaakt, toont een minder ernstig ziektebeloop bij de kinderen wiens moeder was gevaccineerd tijdens de zwangerschap (n=49) ten opzichte van de kinderen wiens moeder niet was gevaccineerd tijdens de zwangerschap (n=371). Er was een daling van de noodzaak voor hospitalisatie [43% vs. 73%; RR 0,47 (95%-BI 0,35 tot 0,63)], een daling van de nood voor opname in een intensivere afdeling [13% vs. 30%; RR 0,80 (95%-BI 0,70 tot 0,91)] en een daling van de hospitalisatieduur [3 vs. 6 dagen (p < 0,02)]. Geen van de kinderen wiens moeder was gevaccineerd tijdens de zwangerschap diende te worden geïntubeerd of overleed; in de groep wiens moeder niet was gevaccineerd, diende 8% van de kinderen te worden geïntubeerd, en overleed 2% van de kinderen.

Commentaar van het BCFI

- Deze studies ondersteunen de aanbeveling om, ter bescherming van de zeer jonge, dus kwetsbare zuigeling, zwangere vrouwen te vaccineren tegen kinkhoest. Vaccinatie tijdens de zwangerschap is te verkiezen boven vaccinatie van de moeder na de bevalling. Vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap blijkt trouwens ook doeltreffender dan vaccinatie van andere personen in de naaste omgeving van de zuigeling (cocoönvaccinatie).⁵
- Het gaat hier om observationele studies, die omwille van hun beperkingen (bias, *confounding factors*) geen causaal verband kunnen bewijzen. Gezien de ethische bezwaren, is gerandomiseerd onderzoek in dit verband waarschijnlijk niet aanvaardbaar.
- Er zijn aanwijzingen dat de immuunrespons op de eigen primovaccinatie negatief kan worden beïnvloed (*blunting*) wanneer de moeder werd gevaccineerd tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap. De klinische relevantie van dit effect (bv. verschuiving van de ziektebeloop naar oudere kinderen of adolescenten) dient verder te worden onderzocht. De hierboven vermelde studies zijn daaromtrent geruststellend, maar monitoring blijft belangrijk.

- Ook zijn meer gegevens noodzakelijk over het optimale tijdstip van de vaccinatie tijdens de zwangerschap (op dit ogenblik wordt in België aanbevolen om te vaccineren tussen de 24^{ste} en 32^{ste} zwangerschapsweek) en, gezien de huidige aanbeveling om te vaccineren bij elke zwangerschap, over de eventuele noodzaak van een minimaal interval tussen herhaalde toedieningen van het vaccin. Herhaalde toediening van tetanus-bevattende vaccins in intervallen korter dan 5 jaar is in verband gebracht met een toename in de incidentie van lokale reacties. Een recente observationele studie bij zwangere vrouwen gevaccineerd met een vaccin tegen tetanus-difterie-kinkhoest is geruststellend in dat verband: de studie toonde geen verschil in de incidentie van ongewenste effecten bij de zwangere vrouw (koorts, allergische reacties, lokale reacties) en van ongewenste zwangerschapsuitkomsten (*small-for-gestational age babies*, preterm geboorte, laag geboortegewicht) bij vrouwen die minder dan 2 jaar tevoren, 2 tot 5 jaar tevoren of meer dan 5 jaar tevoren eveneens een tetanus-bevattend vaccin hadden gekregen.⁶
- **Conclusie.** Meer en meer evidentie wijst erop dat vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap een doeltreffende maatregel is om de jonge zuigeling die nog niet of niet volledig is gevaccineerd, te beschermen tegen kinkhoest en de ernstige complicaties ervan.

Algemene bronnen

- Omer SB. Maternal Immunization. N Engl J Med 2017;376:1256-67 (doi: [10.1056/NEJMra1509044](https://doi.org/10.1056/NEJMra1509044))
- van der Maas NAT, van Aerde K, Bont LJ, Bekker MN et al. Stand van zaken. Infectiepreventie bij zuigelingen door maternale vaccinatie. Huidige inzichten en ontwikkelingen. Ned Tijdschr Geneeskd 2016;160:D411
- Leuridan E. Pertussis vaccination in pregnancy: State of the art. Vaccine 2017 Mar 27. pii: S0264-410X(17)30388-2. (doi: [10.1016/j.vaccine.2017.03.061](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.061))

Specifieke bronnen

- 1 Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, Fry NK et al. Sustained Effectiveness of the Maternal Pertussis Immunization Program in England 3 Years Following Introduction. Clinical Infectious Diseases 2016;63(S4):S236-43 (doi: [10.1093/cid/ciw559](https://doi.org/10.1093/cid/ciw559))
- 2 Baxter R, Bartlett J, Fireman B et al. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis. Pediatrics 2017;139(5):e20164091 (doi: [10.1542/peds.2016-4091](https://doi.org/10.1542/peds.2016-4091))
- 3 Winter K, Nickell S, Powell M en Harriman K. Effectiveness of Prenatal Versus Postpartum Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination in Preventing Infant Pertussis. Clinical Infectious Diseases 2017;64(1):3-8 (doi: [10.1093/cid/ciw634](https://doi.org/10.1093/cid/ciw634))
- 4 Winter K, Cherry JD en Harriman K. Effectiveness of Prenatal Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination on Pertussis Severity in Infants. Clinical Infectious Diseases 2017;64(1):9-14 (doi: [10.1093/cid/ciw633](https://doi.org/10.1093/cid/ciw633))
- 5 Forsyth K, Plotkin S, Tan T en Wirsing von König CH. Strategies to Decrease Pertussis Transmission to Infants. Pediatrics 2015;135(6):e1475-82 (doi: [10.1542/peds.2014-3925](https://doi.org/10.1542/peds.2014-3925))
- 6 Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, McNeil MM et al. Association of Tdap vaccination with acute events and adverse birth outcomes among pregnant women with prior tetanus-containing immunizations. JAMA 2015;314(15):1581-87 (doi: [10.1001/jama.2015.12790](https://doi.org/10.1001/jama.2015.12790))