

Folia Pharmacotherapeutica december 2022

## Vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap: werkzaamheid en veiligheid in 2022

Vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap heeft als doel de zuigeling in de eerste 2 à 3 levensmaanden te beschermen tegen kinkhoest op een ogenblik dat de zuigeling zelf nog niet (volledig) is gevaccineerd. Wat weten we over het beschermend effect en zijn er nieuwe veiligheidsgegevens anno 2022?

- Observationale studies die verschenen na ons artikel in Folia oktober 2017 wijzen op bescherming van de jonge zuigeling tegen laboratorium-bevestigde kinkhoest (bescherming van ongeveer 80% in de meta-analyse en de retrospectieve cohortstudie) en ernstige kinkhoest (combinatie van hospitalisatie en overlijden; bescherming van ongeveer 60% in de retrospectieve cohortstudie).
- Het *blunting*-effect (verminderde immuunrespons op de eigen primovaccinatie als de moeder tijdens de zwangerschap werd gevaccineerd) en het signaal van een risico van chorio-amnionitis door de vaccinatie vereisen verder onderzoek, maar op dit ogenblik zijn negatieve klinische effecten niet bewezen.

De beschikbare gegevens in 2022 ondersteunen, ondanks hun beperkingen, de aanbeveling om zwangere vrouwen te vaccineren tegen kinkhoest en zo de jonge zuigeling te beschermen.

Morbiditeit en mortaliteit door kinkhoest (pertussis) zijn het hoogst bij jonge kinderen, vooral in het eerste levensjaar. De meeste gevallen doen zich voor in de eerste levensmaanden, als het kind nog niet (voldoende) beschermd is door de eigen vaccinatie.<sup>1,2</sup>

Om de zuigeling in de eerste levensmaanden te beschermen beveelt de Hoge Gezondheidsraad (HGR) vaccinatie tegen kinkhoest aan tijdens de zwangerschap. De vaccinatie gebeurt **bij elke zwangerschap en bij voorkeur tussen week 24 en 32** (maar kan vanaf de 16<sup>de</sup> week tot aan het einde van de zwangerschap).<sup>1</sup> Als de moeder niet werd gevaccineerd tijdens de zwangerschap beveelt de HGR aan om haar kort na de bevalling te vaccineren, net als de andere personen in de naaste omgeving van de pasgeborene (cocoön-vaccinatie).<sup>1</sup>



- Boostrix® resp. Triaxis® wordt in de Vlaamse Gemeenschap resp. de Federatie Wallonië-Brussel gratis aangeboden voor de vaccinatie van de zwangere vrouw [zie Tabel 12b in het Repertorium]. Boostrix® wordt in de Vlaamse Gemeenschap ook gratis aangeboden voor cocoön-vaccinatie [zie Tabel 12b in het Repertorium].
- De HGR vermeldt in haar advies een vaccinatiegraad bij zwangere vrouwen van 69% in Vlaanderen (cijfers van 2016), 39% in Wallonië (cijfers van 2017) en 31% in Brussel (cijfers van 2017).

In de Folia van oktober 2017 bespraken we reeds enkele observationele studies die een lager risico van kinkhoest en/of van kinkhoest-geassocieerde morbiditeit en mortaliteit vonden bij zuigelingen wiens moeder tijdens de zwangerschap gevaccineerd was dan bij zuigelingen wiens moeder niet gevaccineerd was tijdens de zwangerschap of wiens moeder gevaccineerd was kort na de bevalling. Ook wezen we op de mogelijkheid van het zogenaamd *blunting*-effect: bij het kind kunnen resterende maternale antistoffen leiden tot een verlaagde immuunrespons op de eigen primovaccinatie tegen kinkhoest.

**In dit artikel bespreken we nieuwe gegevens rond werkzaamheid en veiligheid, met een aantal bedenkingen vanuit ons zusterblad La Revue Prescrire (Frankrijk), en geven we enkele reflecties.**

**Werkzaamheid: verdere aanwijzingen van bescherming tegen kinkhoest**

- Een meta-analyse van observationele studies (Nguyen et al., 2022<sup>3</sup>) en een Australische retrospectieve cohortstudie (Rowe et al., 2021<sup>4</sup>, niet opgenomen in de meta-analyse) leveren verdere aanwijzingen dat vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap de jonge zuigeling beschermt
  - **tegen laboratorium-bevestigde kinkhoest**, met een bescherming van ongeveer 80% bij zuigelingen jonger dan 2 à 3 maanden;
  - **tegen ernstige kinkhoest** (combinatie van hospitalisatie en overlijden), met een bescherming van ongeveer 60% bij zuigelingen jonger dan 2 maanden.



- De meta-analyse van Nguyen et al. (2022<sup>3</sup>) includeerde 7 observationele studies (2 retrospectieve cohortstudies en 5 case-control-studies). De incidentie van laboratorium-bevestigde kinkhoest bij kinderen jonger dan 3 maanden bedroeg 0,068% (73 gevallen op 111 513) als de moeder gevaccineerd was tijdens de zwangerschap versus 0,24% (264 gevallen op 111 397) als de moeder niet gevaccineerd was tijdens de zwangerschap. Dit komt overeen met een OR van 0,22 (95%-BI van 0,14 tot 0,33) en een bescherming van 78% (95%-BI van 67% tot 86%). Kinkhoest-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit was geen eindpunt in de meta-analyse.
- De retrospectieve Australische cohortstudie (Rowe et al., 2021<sup>4</sup>; periode 2015-2017; 127 026 kinderen van moeders gevaccineerd tijdens de zwangerschap; 41 518 kinderen van niet-gevaccineerde moeders) vond bij kinderen jonger dan 2 maanden wiens moeder gevaccineerd was een bescherming tegen laboratorium-bevestigde kinkhoest van 80,1% (95%-BI van 37,1 tot 93,7%, primair eindpunt) en tegen ernstige kinkhoest (met hospitalisatie of overlijden tot gevolg, secundair eindpunt) van 61,66% (maar met een zeer breed 95%-BI: van 6,00% tot 84,36%). Bij kinderen van 2 tot 6 maanden werd geen beschermend effect gevonden.

- Het rapport van de Franse *Haute Autorité de Santé* (HAS)<sup>5</sup> verwijst ook naar enkele case-control studies die verschenen tussen 2019 en 2022 en niet opgenomen zijn in de hierboven geciteerde meta-analyse van Nguyen et al. Die wijzen op bescherming tegen optreden van laboratorium-bevestigde kinkhoest (variërend van 81% tot 88%) of kinkhoest-gerelateerde hospitalisatie (84%) bij zuigelingen jonger dan 2 à 3 maanden.

### Veiligheid: blunting effect en signaal van chorio-amnionitis door vaccinatie, maar geen bewijs van negatieve klinische effecten

Bij zuigelingen wiens moeder werd gevaccineerd tijdens de zwangerschap is een lagere immuunrespons (antilichaamconcentratie) waargenomen op de eigen primovaccinatie tegen kinkhoest dan bij zuigelingen van niet-gevaccineerde moeders: het zogenaamde “**blunting effect**”. Anno 2022 is er geen evidentie dat het *blunting*-effect leidt tot meer of ernstiger kinkhoest bij gevaccineerde kinderen wiens moeder tijdens de zwangerschap werd gevaccineerd.<sup>5,6</sup> Blijvende monitoring is aangewezen.

Enkele observationele studies leveren een **signaal van risico van chorio-amnionitis** door de vaccinatie (relatief risico in een meta-analyse van 6 studies<sup>7</sup>: 1,27; 95%-BI van 1,14 tot 1,42). In de studies die dit onderzochten, werd evenwel geen verhoogd risico gevonden van vroeggeboorte of neonatale infecties (mogelijke complicaties van chorio-amnionitis). De bewijskracht van de studies is zwak door hun beperkingen (onduidelijkheden over de diagnosestelling, verschillen in achtergrondincidentie van chorio-amnionitis,...). Bijkomend onderzoek is noodzakelijk.<sup>5-9</sup>

### Standpunt van ons zusterblad *La Revue Prescrire* (Frankrijk)

In *La Revue Prescrire*<sup>5</sup> verscheen in september 2022 een artikel naar aanleiding van de aanbeveling van de Franse *Haute Autorité de Santé* (HAS) van april 2022 om zwangere vrouwen te vaccineren tegen kinkhoest. *La Revue Prescrire* stelt dat vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap de jonge zuigeling beter lijkt te beschermen dan cocoon-vaccinatie, en gemakkelijker te organiseren is.



La Revue Prescrire baseert zich op hetrapport van de HAS<sup>5</sup>. In verband met **cocoon-vaccinatie**:

- De HAS besluit dat vaccinatie tijdens de zwangerschap als meer kosten-effectief wordt beschouwd dan cocoon-vaccinatie (op basis van een meta-analyse).
- Cocoon-vaccinatie is waarschijnlijk niet doeltreffend in gebieden met lage kinkhoest-incidentie omdat heel veel personen moeten worden gevaccineerd om één hospitalisatie of overlijden bij de jonge zuigeling te vermijden.
- Een Amerikaanse observationele studie en een Australische observationele studie vonden geen voordeel van cocoon-vaccinatie op optreden van kinkhoest bij de jonge zuigeling.

Volgens La Revue Prescrire zijn zowel vaccinatie van de zwangere vrouw als cocoon-vaccinatie aanvaardbare opties, zolang de epidemiologische situatie in Frankrijk onveranderd is (met een gering aantal (fatale) gevallen bij zuigelingen) en er onduidelijkheid bestaat over het risico van chorio-amnionitis. Welke optie wordt gekozen zal dan vooral afhangen van de mogelijkheid om de cocoon-vaccinatie te organiseren.

### Enkele reflecties van het BCFI

- Alle studies naar het beschermend effect bij de zuigeling van vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap baseren zich op observationele, retrospectief verkregen gegevens. Door hun beperkingen (*bias*, *confounding factors*) kunnen ze geen causaal verband bewijzen. Ook verschillen de studies onderling in het tijdstip van vaccinatie en het gebruikte vaccin (al dan niet met polio-component). Gezien de ethische bezwaren en de geringe prevalentie van kinkhoest (zeker van ernstige kinkhoest-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit), is gerandomiseerd onderzoek in dit verband echter niet haalbaar.
- Ondanks hun beperkingen ondersteunen de beschikbare gegevens de aanbeveling om zwangere vrouwen te vaccineren tegen kinkhoest en zo de jonge zuigeling te beschermen. Vaccinatie tijdens de zwangerschap beschermt de jonge zuigeling waarschijnlijk beter dan cocoon-vaccinatie en blijkt daarenboven meer haalbaar en kosten-effectief.<sup>4,5</sup>
- Het *blunting*-effect en het signaal van chorio-amnionitis door de vaccinatie vereisen verder onderzoek, maar op dit ogenblik is er geen bewijs van een negatief klinisch effect.

### Specifieke bronnen

1 Hoge Gezondheidsraad (HGR). Immunisatie tijdens de zwangerschap. Advies 8754 (november 2020)

2 Sciensano. Epidemiologische surveillance van kinkhoest. Bordetella pertussis - 2020

3 Nguyen HS, Vo N-P, Chen S-Y et al. The Optimal Strategy for Pertussis Vaccination: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Control Trials and Real-World Data. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2022;226:P52-67.E10 (doi: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(21\)00777-8/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(21)00777-8/fulltext))

4 Rowe SL, Leder K, Perrett KP, et al. Maternal Vaccination and Infant Influenza and Pertussis. Pediatrics. 2021;148(3):e2021051076 (doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2021-051076>)

5 Vaccination des femmes enceintes contre la coqueluche. La Revue Prescrire 2022;42:684(1-3), met verwijzing naar : Haute Autorité de Santé (HAS), Recommandation vaccinale contre la coqueluche chez la femme enceinte, Recommandations de vaccins, avril 2022.

6 Kinkhoestvaccinatie voor zwangere vrouwen. Effectieve kinkhoestpreventie voor zuigelingen? Geneesmiddelenbulletin 2018;52:81--8

7 Andersen AR, Kolmos SK, Flanagan KL et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of pertussis vaccine in pregnancy on the risk of chorioamnionitis, non-pertussis infectious diseases and other adverse pregnancy outcomes. Vaccine 2022;40:1572-82 (doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.02.018>)

8 Vygen-Bonnet S, Hellenbrand W, Garbe E et al. Safety and effectiveness of acellular pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review. BMC Infectious diseases 2020;20:136 (doi: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-4824-3>)

9 RIVM (Nederland). Achtergrond over maternale kinkhoestvaccinatie, 27/11/2019

## **Colofon**

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### **Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)**

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### **Verantwoordelijke uitgever:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.