

## **Kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap beschermt jonge zuigelingen effectief tegen kinkhoest en de complicaties hiervan zonder nadelige gevolgen.**

Nicoline van der Maas, Hans van Vliet en Hester de Melker

Kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap laat in de praktijk een hoge werkzaamheid zien tegen ernstige kinkhoest bij zuigelingen en heeft geen nadelige gevolgen, zo blijkt uit diverse wetenschappelijke studies (1-8). Overdracht van antistoffen van gevaccineerde moeders op hun jonge zuigelingen beschermen hun kind tijdens de eerste kwetsbare maanden.

In een artikel dat recent verscheen in het Geneesmiddelen Bulletin werd geschreven dat er onvoldoende bewijs was voor de werkzaamheid van kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap (9). Bovendien schreef de auteur dat de gevolgen van de verminderde antistofrespons bij het kind onduidelijk waren. Zoals hierboven al genoemd, laat de literatuur over de werkzaamheid en veiligheid van maternale kinkhoestvaccinatie echter duidelijk zien dat deze beweringen onjuist zijn.

Drie jaar na het advies van de Gezondheidsraad (10) is er een toenemend aantal landen, dat maternale kinkhoestvaccinatie aanbiedt, waaronder Engeland, België, Zwitserland, Argentinië, Canada, Verenigde Staten en Australië (11). De vaccinatiegraad in deze landen verschilt, maar bedraagt rond 70% in Engeland en 60% in Vlaanderen (12, 13). In een aantal van deze landen is de werkzaamheid onderzocht.

De eerste gegevens over de werkzaamheid kwamen uit Engeland. Via twee verschillende onderzoeksmethoden (een patiënt-controle opzet en een cohort onderzoek) werd een werkzaamheid van meer dan 90% onder jonge zuigelingen geschat (Tabel 1) (1, 2). Twee jaar later verschenen aanvullende resultaten uit Engeland. De werkzaamheid tegen de ziekte kinkhoest onder jonge zuigelingen bleef hoger dan 90% (3). De werkzaamheid tegen sterfte aan kinkhoest werd geschat op 95% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 79%-100%). Nog recentere gegevens over sterfte aan kinkhoest in Engeland laten zien dat er na de invoering van de maternale kinkhoestvaccinatie eind 2012 18 jonge baby's zijn overleden (14). Zestien baby's waren van moeders die niet gevaccineerd waren tijdens de zwangerschap. Twee moeders van deze baby's waren tegen kinkhoest gevaccineerd. Deze vaccinaties waren gegeven binnen 1 week voor de bevalling, waardoor er waarschijnlijk onvoldoende tijd was voor de overdracht van antistoffen. In deze periode werd nog veel kinkhoest gemeld bij oudere kinderen en volwassenen (14).

Naast de studies naar de werkzaamheid van maternale kinkhoestvaccinatie uit Engeland, zijn er nog vijf studies uit andere landen naar werkzaamheid (Tabel 1) (4-8). Deze onderzoeken zijn soms met een patiënt-controle opzet en soms als een cohort studie uitgevoerd. De schattingen van de werkzaamheid tegen kinkhoest in baby's jonger dan 2-3 maanden varieerden van 69% (95%BI 13%-89%) tot 91% (95%BI 20%-99%). In één studie onder baby's jonger dan 18 maanden werd een wat lagere werkzaamheid tegen kinkhoest gevonden namelijk, 58% (95%BI 22%-77%) en tegen ziekenhuisopnames vanwege kinkhoest 70% (95%BI 3%-99%). Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat in deze studie – zoals de auteurs ook aangeven – bij kinderen vanaf 6 maanden geen beschermend effect van maternale vaccinatie meer werd waargenomen.

Verder toonde één studie ook aan dat kinderen van matернаal gevaccineerde moeders, die toch moesten worden opgenomen vanwege kinkhoest, minder lang in het ziekenhuis hoefden te blijven (15). Hierbij hoefden deze kinderen niet geïntubeerd te worden en geen enkel kind overleed aan kinkhoest. Bij hen verliep de kinkhoest dus minder heftig en gecompliceerd dan bij kinderen van ongevaccineerde moeders.

Zoals de auteur van het artikel in het Geneesmiddelen Bulletin ook beschreef, kunnen de moederlijke antistoffen een dempend effect hebben op de antistof respons van het kind op de eigen vaccinaties, het zogenaamde ‘blunting’ (16, 17). Dit gebeurt niet alleen door moederlijke antistoffen, opgewekt door vaccinatie. Ook als de moeder een infectie heeft doorgemaakt kan dit remmend effect optreden (18, 19). Er zijn twee onderzoeken, die hebben aangetoond dat deze ‘blunting’ geen negatief effect heeft op de werkzaamheid van de kinkhoestvaccinaties van het kind zelf. Data uit Engeland laten zien dat de maternale vaccinatie ook na de eerste vaccinatie van het kind zelf nog een beschermend effect (82%, 95%BI 65%-91%) heeft. Nadat het kind meer eigen vaccinaties heeft gehad verdwijnt dit effect geleidelijk. Gegevens uit de Verenigde Staten bevestigen dit: ook deze onderzoekers vonden een aanvullende bescherming van de maternale kinkhoestvaccinatie in het eerste levensjaar, terwijl het kind ook zelf gevaccineerd werd (5).

Samenvattend kan gezegd worden dat vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap een zeer effectieve manier is om jonge baby’s te beschermen tegen kinkhoest en de complicaties hiervan. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat de maternale vaccinatie geen negatieve gevolgen heeft voor de werkzaamheid van de kinderlijke vaccinaties.

Tabel 1. Overzicht van onderzoeken naar de werkzaamheid van maternale kinkhoestvaccinatie.

Eerste auteur	Land & jaar	Onderzoeks opzet	Uitkomstmaat	Werkzaamheid (95%BI <sup>1</sup> )
Amirthalingam (1)	Engeland; 2014	cohort	Kinkhoest <3m	91% (84%-95%)
Dabrera (2)	Engeland; 2014	patiënt-controle	Kinkhoest <8w	93% (81%-97%)
Amirthalingam (3)	Engeland; 2016	cohort	Kinkhoest <3m	91% (88%-94%)
			Sterfte aan kinkhoest <3m	95% (79%-100%)
Winter (4)	Verenigde Staten; 2016	cohort	Kinkhoest <8w	85% (33%-98%)
Baxter (5)	Verenigde Staten; 2017	cohort	Kinkhoest <2m	91% (20%-99%)
Bellido-Blasco (6)	Spanje; 2017	patiënt-controle	Kinkhoest <3m	91% (57%-98%)
Saul (7)	Australië; 2018	patiënt-controle	Kinkhoest <3m	69% (13%-89%)
			Opname vanwege kinkhoest <3m	94% (59%-99%)
Becker-Dreps (8)	Verenigde Staten; 2018	cohort	Kinkhoest <18m	58% (22%-77%)
			Opname vanwege kinkhoest <18m	70% (3%-99%)

<sup>1</sup>: 95% betrouwbaarheidsinterval

#### Referenties:

1. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. Lancet. 2014.

2. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, et al. A Case-Control Study to Estimate the Effectiveness of Maternal Pertussis Vaccination in Protecting Newborn Infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin Infect Dis*. 2014.
3. Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, Fry AM, Ramsay M, Miller CA, et al. sustained effectiveness of the maternal pertussis immunization program in England 3 years following introduction. *CID*. 2016.
4. Winter K, Nickell S, Powell M, Harriman K. Effectiveness of prenatal versus postpartum Tdap vaccination in preventing infant pertussis. *Clin Infect Dis*. 2016.
5. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein NP. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis. *Pediatrics*. 2017;139(5).
6. Bellido-Blasco J, Guiral-Rodrigo S, Miguez-Santiyan A, Salazar-Cifre A, Gonzalez-Moran F. A case-control study to assess the effectiveness of pertussis vaccination during pregnancy on newborns, Valencian community, Spain, 1 March 2015 to 29 February 2016. *Euro Surveill*. 2017;22(22).
7. Saul N, Wang K, Bag S, Baldwin H, Alexander K, Chandra M, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in preventing infection and disease in infants: The NSW Public Health Network case-control study. *Vaccine*. 2018;36(14):1887-92.
8. Becker-Dreps S, Butler AM, McGrath LJ, Boggess KA, Weber DJ, Li D, et al. Effectiveness of Prenatal Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis Vaccination in the Prevention of Infant Pertussis in the U.S. *Am J Prev Med*. 2018;55(2):159-66.
9. Nieuwhof MAE. Kinkhoestvaccinatie voor zwangere vrouwen. Effective preventie van kinkhoest voor zuigelingen? *Geneesmiddelen Bulletin*. 2018;52(10).
10. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen kinkhoest: doel en strategie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2015.
11. Vojtek I, Bekkat-Berkani R, Dieussaert I, Doherty MT, Franck V, Hanssens L, et al. Maternal immunisation, are we closing the information gap? 4th Internation Neonatal and Maternal Immunisation Symposium; Brussels2017.
12. England PH. Pertussis vaccination programme for pregnant women update: vaccine coverage in England, January to March 2018. London: Public Health England; 2018.
13. Maertens K, Braeckman T, Blaizot S, Theeten H, Roelants M, Hoppenbrouwers K, et al. Coverage of recommended vaccines during pregnancy in Flanders, Belgium. Fairly good but can we do better? *Vaccine*. 2018;36(19):2687-93.
14. England PH. Laboratory confirmed cases of pertussis (England): April to June 2018. London: Public Health England; 2018.
15. Winter K, Cherry JD, Harriman K. Effectiveness of prenatal Tdap vaccination on pertussis severity in infants. *Clin Infect Dis*. 2016.
16. Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD, Johnson DR, Greenberg DP, Kirkland KB, et al. Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(11):1257-60.
17. Voysey M, Kelly DF, Fanshawe TR, Sadarangani M, O'Brien KL, Perera R, et al. The Influence of Maternally Derived Antibody and Infant Age at Vaccination on Infant Vaccine Responses : An Individual Participant Meta-analysis. *JAMA pediatrics*. 2017.
18. Szenborn L, Tischer A, Pejcz J, Rudkowski Z, Wojcik M. Passive acquired immunity against measles in infants born to naturally infected and vaccinated mothers. *Med Sci Monit*. 2003;9(12):CR541-6.
19. Moon SS, Groome MJ, Velasquez DE, Parashar UD, Jones S, Koen A, et al. Pre vaccination Rotavirus Serum IgG and IgA Are Associated With Lower Immunogenicity of Live, Oral Human Rotavirus Vaccine in South African Infants. *Clin Infect Dis*. 2016;62(2):157-65.