

KINKHOESTVACCINATIE VOOR ZWANGERE VROUWEN

Effectieve kinkhoestpreventie voor zuigelingen?

mw drs M.A.E. Nieuwhof

In 2019 krijgen alle zwangere vrouwen in Nederland gratis een DKTP-boostervaccinatie aangeboden in het derde trimester van de zwangerschap. Het doel van deze vaccinatie is de kans op kinkhoest bij de zuigeling in de eerste maanden na de geboorte te verlagen en complicaties en overlijden ten gevolge van kinkhoest te voorkomen. Opvallend hoe voortvarend deze nieuwe vaccinatie ingevoerd gaat worden, want deugdelijk bewijs dat een DKTP-boostervaccinatie op deze manier toegediend zuigelingen behoedt voor complicaties en overlijden, ontbreekt. Anderzijds zijn er wel aanwijzingen voor een verminderde antistofreactie bij het kind na de gebruikelijke DKTP-vaccinaties volgens het rijksvaccinatieprogramma. De klinische relevantie hiervan is onduidelijk.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Het aantal kinkhoestgevallen onder de Nederlandse bevolking vertoont om de 2 tot 4 jaar terugkerende epidemiologische verheffingen zonder dat het duidelijk is of het aantal kinkhoestgevallen in zijn totaliteit toeneemt.**
- **Van het aantal kinkhoestgevallen onder kinderen jonger dan 1 jaar betreft ongeveer 70% zuigelingen onder de 2 maanden.**
- **Onderzoek laat zien dat zuigelingen onder de 2 maanden hogere concentraties kinkhoestantilichamen hebben wanneer de moeder tijdens het derde trimester werd gevaccineerd met een DKTP-vaccin.**
- **De effectiviteit van DKTP-vaccinatie van de aanstaande moeder in het voorkomen van kinkhoest is slechts aangetoond in case-control-onderzoek met beperkte bewijskracht.**
- **Op grond van de in 2015 beschikbare gegevens veronderstelt de Gezondheidsraad slechts dat de door haar geadviseerde DKTP-vaccinatie van een aanstaande moeder mogelijk effectief is om kinkhoest bij een zuigeling te voorkomen.**
- **Er zijn aanwijzingen dat DKTP-vaccinatie van de moeder een negatief effect heeft op de hoeveelheid antilichamen tegen kinkhoest bij zuigelingen na de gebruikelijke primaire vaccinatie en revaccinatie (zgn. blunting-effect)**
- **Dit blunting-effect is mogelijk groter dan door de Gezondheidsraad werd aangenomen. De klinische**

relevantie van dit effect zal op termijn moeten blijken uit epidemiologisch onderzoek bij oudere kinderen.

- **Bij een vaccinatiegraad van 60% is de veronderstelde publieke gezondheidswinst met een NNV van 1.000 voor complicaties en 100.000 voor overlijden laag.**
- **Voor de uiteindelijk belangrijkste reden voor maternale vaccinatie, het verminderen van complicaties en sterfgevallen onder zuigelingen jonger dan 2 maanden, ontbreekt bewijs.**

Inleiding

In juli 2018 heeft de staatssecretaris van VWS op advies van de Gezondheidsraad besloten vanaf 2019 alle zwangere vrouwen een gratis kinkhoestvaccinatie aan te bieden.¹

² Reden voor het advies was het toenemend aantal kinkhoestgevallen in de afgelopen jaren, met name onder zuigelingen. Vaccinatie van de aanstaande moeder zou de zuigelingen de eerste maanden na de geboorte moeten beschermen door overdracht van de antilichamen via de placenta. Voorafgaand aan dit besluit is het RIVM begonnen om zwangere vrouwen middels een wachtkamerfolder en -poster te adviseren zich te laten vaccineren tegen kinkhoest.³ In dit artikel wordt het advies van de Gezondheidsraad besproken, aangevuld met de na het rapport verschenen nieuwe onderzoeken naar de werkzaamheid en veiligheid van kinkhoestvaccinatie bij zwangere vrouwen.

Kinkhoest

Kinkhoest wordt veroorzaakt door de gramnegatieve bacterie *Bordetella pertussis* en wordt verspreid door druppelinfectie via hoesten en niezen. De bacterie produceert lokaal werkende toxinen, waaronder pertussistoxine. Deze toxinen veroorzaken necrotiserende weefselschade in de slijmvliezen van de bovenste luchtwegen waardoor de voor kinkhoest typerende hoest ontstaat. De symptomen van kinkhoest zijn een neusverkoudheid van 1 tot 2 weken met algehele malaise (catarraal stadium). Vervolgens begint het hoesten, dat soms zo heftig kan zijn dat het samen gaat met braken. Dit paroxysmale stadium duurt 2 tot 6 weken. De hoest kan daarna nog weken aanhouden (reconvalescentie stadium). Kinkhoest is besmettelijk vanaf het begin van het catarrale stadium en tot 3 weken

daarna. De incubatietijd is 7 tot 10 dagen. Bij pasgeborenen kan het beloop atypisch zijn. Door de weefselschade kan bij hen benauwdheid en cyanose ontstaan, en kan het typische hoesten ontbreken.⁴

Complicaties van kinkhoest zijn onder meer hersenschade door hypoxie, en subconjunctivale, alveolaire of intracerebrale bloedingen vanwege een verhoogde druk door het hoesten. De meest voorkomende complicatie is een secundaire pneumonie. In zeldzame gevallen overlijdt de patiënt aan de gevolgen van kinkhoest.

Epidemiologie

Na een initiële forse afname (>90%) van het aantal kinkhoestgevallen en sterfte door kinkhoest in de geïndustrialiseerde landen na invoering van de kinkhoestvaccinatie in de vijftiger jaren,⁵ neemt het aantal gevallen in Nederland in de afgelopen twintig jaar weer toe. In Nederland geldt een meldingsplicht voor kinkhoest, in 1983 werden in totaal 200 gevallen gemeld, oplopend tot 2.830 in 1996, 9.254 in 2014, 6.555 in 2015 en 5.568 in 2016.⁶ De afgelopen jaren hebben zich in Nederland om de 2 tot 4 jaar epidemiologische verheffingen voorgedaan (figuur 1). Eén van de mogelijke redenen voor het toenemende aantal kinkhoestgevallen is de overstap van een cellulair naar een acellulair vaccin omdat deze een relatief gunstigere balans tussen effectiviteit en bijwerkingen zou hebben. Het acellulaire vaccin beschermt tegen het ziek worden, maar, in tegenstelling tot het cellulaire vaccin, mogelijk niet tegen infectie en overdracht van de ziekte. Bovendien is de beschermingsduur van het kinkhoestvaccin relatief kort, ongeveer 4 tot 6 jaar na de laatste dosis. Vermoed wordt dat de circulatie van de kinkhoestbacterie in de bevolking daardoor is toegenomen. Overigens is ook de

bescherming na een natuurlijk infectie niet levenslang, de cijfers uit onderzoek variëren van 7 tot 20 jaar.²

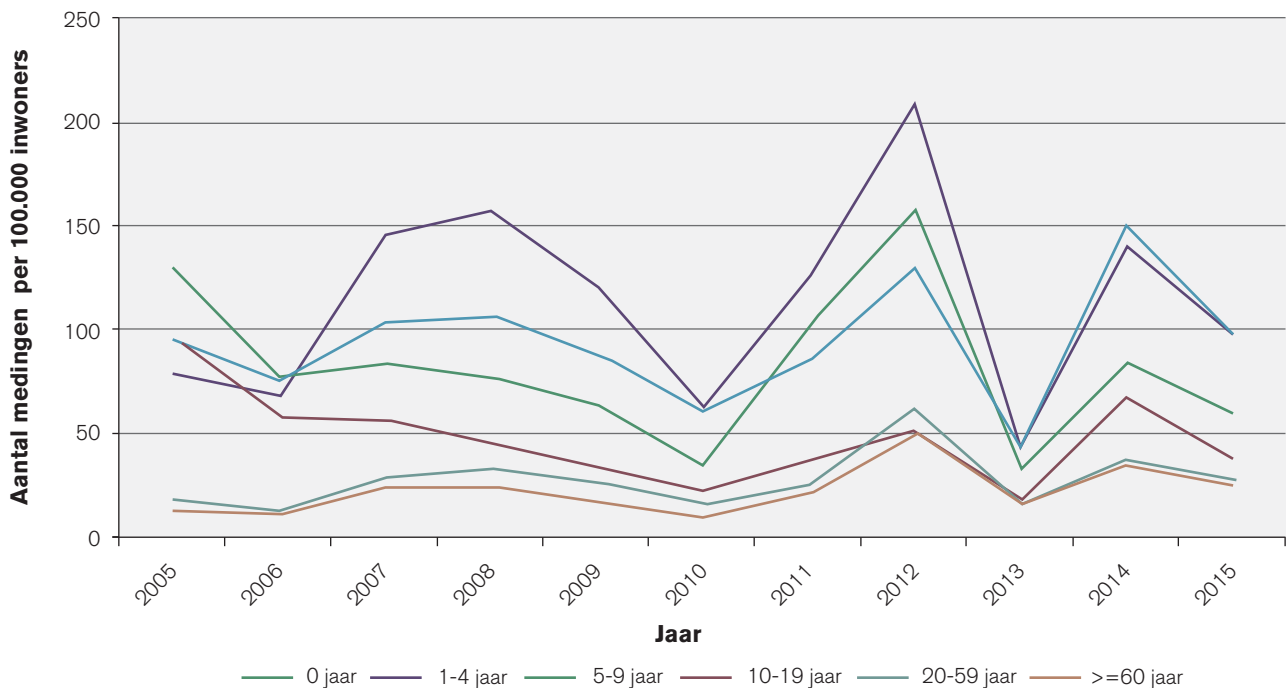
In de periode van 2005 tot 2014 zijn in totaal vijf sterfgevallen van zuigelingen gemeld, drie zuigelingen van 1 maand, één van 2 maanden en één van 10 maanden. Geen van deze zuigelingen was gevaccineerd.² In 2016 waren er drie sterfgevallen onder nog niet gevaccineerde zuigelingen.⁶ In de afgelopen 25 jaar is de gemiddelde sterfte door kinkhoest onder zuigelingen één per twee jaar, variërend van nul tot drie per jaar. In de periode van 2005 tot 2014 werden 1.279 ziektegevallen gemeld onder kinderen jonger dan 5 maanden, waarbij in 1.020 gevallen een ziekenhuisopname noodzakelijk was. In 2015 betrof ongeveer 70% van de ziektegevallen bij zuigelingen tot 1 jaar zuigelingen onder de 2 maanden.²

Rijksvaccinatieprogramma

Het kinkhoestvaccin wordt aangeboden aan zuigelingen en kinderen via het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Dit programma is in gang gezet binnen de publieke gezondheidszorg ter bescherming van de bevolking en het maatschappelijk leven tegen ernstige infectieziekten. Bij een voldoende hoge vaccinatiegraad in de bevolking ontstaat groepsimmunitet (zgn. 'herd-immunity') waarbij de kleine groep niet-gevaccineerden (zgn. 'free-riders') tegen een ziekte wordt beschermd omdat de ziekte minder voorkomt onder de bevolking.

Bij kinkhoestvaccinatie is het primaire doel de bescherming van zuigelingen en jonge kinderen.² Het vaccin wordt gegeven op een leeftijd van 6 tot 9 weken, bij 3 en 4 maanden (primaire serie) en bij 11 maanden (revaccinatie). Na deze reeks volgt een booster op vierjarige leeftijd. Het kinkhoestvaccin maakt deel uit van combinatievaccins met onder meer difterie, polio en tetanus (tabel 3),⁸ Om het

Figuur 1. Aantal meldingen van kinkhoest per 100.000 inwoners per leeftijdsgroep van 2005-2015.⁷



weer stijgende aantal ziektegevallen te verminderen werd in 2001 een nieuw (acellulair) boostervaccin geïntroduceerd. In 1999 werd om diezelfde reden de leeftijd voor de eerste vaccinatie verlaagd van 3 naar 2 maanden. Vanaf 2005 wordt in het RVP bij de inenting van zuigelingen ook het acellulaire vaccin gebruikt.²

Totstandkoming advies vaccinatie zwangere vrouwen

Het neonatale immuunsysteem is nog niet uitgerijpt. Zuigelingen worden in de eerste weken na de geboorte beschermd door maternale antilichamen die in het derde trimester via de placenta worden overgedragen aan het ongeboren kind en na de geboorte door antilichamen uit de moedermelk. Beide zijn vormen van passieve immunisatie. Na actieve immunisatie door vaccinatie van de zuigeling duurt de totstandkoming van de directe bescherming door aanmaak van antilichamen enkele weken, terwijl de concentratie van de maternale antilichamen geleidelijk afneemt in enkele weken tot maanden.⁹ De eerste vaccinatie in Nederland wordt tussen 6 en 9 weken gegeven, maar er zijn meerdere vaccinaties nodig om een voldoende hoog niveau van antilichamen te bereiken. In de eerste levensmaanden is de bescherming tegen kinkhoest daarom nog onvoldoende. Bovendien vormt het stijgende aantal ziektegevallen onder oudere kinderen en volwassenen mogelijk een toenemende bron van infectie voor zuigelingen.

Het niet afnemende aantal ziektegevallen onder zuigelingen, de epidemiologische verheffingen en de ernstige complicaties waren reden om onderzoek te doen naar mogelijkheden om de bescherming tegen kinkhoest onder zuigelingen te verhogen. De volgens de Gezondheidsraad best onderbouwde methode met betrekking tot effectiviteit en veiligheid is vaccinatie van zwangere vrouwen in het derde trimester.

De bescherming na volledige kinkhoestvaccinatie is relatief kort (ongeveer 4 tot 6 jaar na de laatste dosis). Over het algemeen zullen zwangere vrouwen om die reden ook te weinig antilichamen hebben om na de geboorte een effectieve bescherming tegen kinkhoest bij de zuigeling te bewerkstelligen. Door zwangere vrouwen te vaccineren zou de bescherming van zuigelingen tegen kinkhoest kunnen worden verhoogd wanneer de door de moeders extra geproduceerde antilichamen bij de zuigeling terecht komen. Ook wanneer de ziekte niet kan worden voorkomen, zouden de klachten daardoor minder kunnen zijn. Een mogelijk nadeel van deze

methode is een negatieve beïnvloeding van de eigen afweer door deze passieve immunisatie, het zogenoemde 'blunting'-effect. Bij dit effect is de concentratie van antilichamen bij zuigelingen van gevaccineerde moeders na vaccinatie lager dan bij zuigelingen van ongevaccineerde moeders. Volgens de Gezondheidsraad liet het onderzoek naar het kinkhoestvaccin bij zwangere vrouwen echter geen sterk effect van blunting zien. Deze conclusie werd getrokken op basis van één observationeel onderzoek¹⁰ en een schriftelijke mededeling aangaande nog niet gepubliceerd onderzoek.

De kosteneffectiviteit van vaccinatie van zwangere vrouwen werd onder meer berekend aan de hand van het 'Number Needed to Vaccinate' (NNV). Bij een vaccinatiegraad van 60% (100.000 van de gemiddeld 170.000 zwangere vrouwen per jaar), wordt onder zuigelingen volgens de berekeningen van de Gezondheidsraad, per 1.000 vaccinaties één ziekenhuisopname door kinkhoest voorkomen en één sterfgeval per 100.000 vaccinaties. Bij de berekening werd in beperkte mate rekening gehouden met een toenemend aantal gevallen onder zuigelingen in de komende jaren. Op grond van deze cijfers achtte de Gezondheidsraad vaccinatie van zwangere vrouwen mogelijk doelmatig.²

Hoewel het Gezondheidsraadadvies geldt voor een boostervaccinatie tegen kinkhoest, zullen zwangere vrouwen op dit moment alleen een combinatievaccin kunnen krijgen. In Nederland zijn slechts twee boostervaccins op de markt, die beide bestaan uit een combinatie van een difterie-, kinkhoest-, tetanus- en poliovaccin (DKTP) (tabel 3). Beide vaccins bevatten het geïnactiveerde kinkhoesttoxine pertussis toxoid en de kinkhoestcomponenten filamenteus hemagglutinine en pertactin. Het tweede vaccin bevat daarnaast ook de kinkhoestcomponent fimbriale agglutinogenen. Het vaccin zonder fimbriale agglutinogenen wordt gebruikt in het Rijksvaccinatieprogramma.¹¹

De kinkhoestvaccinatie van zwangere vrouwen zal worden uitgevoerd door de jeugdgezondheidszorg die ook het rijksvaccinatieprogramma uitvoert. De verwachting is dat hier begin 2019 mee begonnen kan worden.¹ Tot die tijd kunnen zwangere vrouwen, op eigen kosten, een vaccinatie aanvragen bij de huisarts.

Werkzaamheid van kinkhoestvaccins

Onderzoek naar de effectiviteit van vaccins kan worden onderverdeeld in onderzoeken naar de surrogaatuitkomstmaat antilichaamconcentratie en onderzoeken naar harde uitkomstmaten als vermindering van het aantal ziektegevallen

Tabel 1. Aantal kinkhoestgevallen in Engeland per leeftijdsgroep.

Leeftijdsgroep	2011 aantal (%*)	2012 aantal (%*)	2013 aantal (%*)	% verschil 2013 vs. 2012 (95% BI)	% verschil 2013 vs. 2011 (95% BI)
< 1 maand	16 (2,5)	43 (0,7)	10 (0,3)	-77 (-90- -53)	-38 (-75-46)
1 maand	57 (9,1)	161 (2,7)	37 (1,0)	-77 (-84- -67)	-35 (-58-0)
2 maand	45 (7,2)	124 (2,1)	25 (0,7)	-80 (-87- -69)	-44 (-67-7)
3-5 maanden	21 (3,3)	62 (1,0)	22 (0,6)	-65 (-79- -41)	5 (-45-100)
6-11 maanden	7 (1,1)	22 (0,4)	7 (0,2)	-68 (-89- -23)	0 (-70-234)
alle leeftijden	629	5909	3795	-36 (-38- -33)	503 (454-557)

* % van het totaal aantal gevallen

en voorkomen van complicaties en overlijden door kinkhoest. Van pertussistoxine is niet vastgesteld welke antilichaamconcentratie samenhangt met een voldoende immuunrespons (intermediaire uitkomstmaat). De klinische relevantie van (verschillen in) antilichaamconcentraties is daarom onduidelijk.

De werkzaamheid van een vaccin op harde uitkomstmaten kan worden vastgesteld met behulp van een relatief risico (RR) voor de kans op infectie of een odds ratio (OR) van de vaccinatiegraad in de groep gevaccineerden ten opzichte van een groep ongevaccineerden (zie kader).

Maat werkzaamheid kinkhoestvaccin

Het is gebruikelijk om de effectiviteit van een vaccin te berekenen op grond van de verminderde kans die gevaccineerden hebben op het krijgen van een infectie:

$$\text{absoluut risico ongevaccineerden} - \text{absoluut risico gevaccineerden} / \text{absoluut risico ongevaccineerden} \times 100\% = (1-RR) \times 100\%$$

In het geval van de maternale kinkhoestvaccinatie zijn de cijfers om een RR te bepalen niet beschikbaar, en kan de effectiviteit alleen worden berekend op basis van case-control-onderzoek waarbij de vaccinatiegraad in de groep kinkhoestgevallen wordt vergeleken met de vaccinatiegraad in een steekproef uit de populatie. Op basis daarvan kan een Odds ratio berekend worden en de samenhangende effectiviteit $(1-OR) \times 100\%$.

Het advies van de Gezondheidsraad is gebaseerd op epidemiologische gegevens¹² en een case-control-onderzoek dat is gedaan rondom de invoering van maternale kinkhoestvaccinatie in Engeland.¹³

In Engeland werden epidemiologische gegevens gepubliceerd waarin het aantal kinkhoestgevallen voor en na vaccinatie van zwangere moeders met elkaar werden vergeleken.¹² In Engeland werd met maternale vaccinatie begonnen als reactie op een uitbraak van kinkhoest midden 2012. In het onderzoek werden alle bij het publieke gezondheidsinstituut gemelde en met laboratoriumonderzoek bevestigde kinkhoestgevallen en alle ziekenhuisopnamen door kinkhoest ingesloten. Het aantal kinkhoestgevallen onder kinderen jonger dan 2 jaar was

fors lager na invoering van de maternale vaccinatie (vaccinatiegraad ca. 60%) ten opzichte van het jaar daarvoor en eveneens lager dan het jaar voor de uitbraak. Hoewel een daling van het aantal gevallen na een uitbraak viel te verwachten, was de daling ten opzichte van de totale bevolking groter (tabel 1). Minder duidelijk is dit voor het aantal ziekenhuisopnamen (tabel 2).

Met dezelfde gegevens werd de effectiviteit van het vaccin in het voorkomen van de ziekte berekend. 12 van 82 kinkhoestgevallen betroffen zuigelingen van gevaccineerde moeders en op grond van een vaccinatiegraad van 62% was de berekende effectiviteit 91% (84-95).¹² Een vergelijkbaar case-control-onderzoek in Engeland en Wales vond op basis van 58 cases bij zuigelingen jonger dan 8 weken eveneens een effectiviteit van 91% (77-97).¹³

Case-control-onderzoeken verschenen na publicatie van het rapport van de Gezondheidsraad vermeldde een vaccineffectiviteit van 77,7% (48,3-90,4) op basis van 240 cases van zuigelingen onder de 2 maanden,¹⁴ 91% (88-94) op basis van 243 cases van zuigelingen onder de 2 maanden¹⁵ en 85% (33-98) op basis van 25 cases van zuigelingen onder de 2 maanden.¹⁶ In één case-control-studie werd de effectiviteit met betrekking tot het aantal ziekenhuisopnamen onderzocht.¹⁷ Op basis van 420 cases van zuigelingen jonger dan 2 maanden werd een effectiviteit voor de preventie van ziekenhuisopname berekend van 72% (49-85).¹⁷

Buiten deze case-control-studies zijn na 2015 nog twee systematische literatuuroverzichten gepubliceerd¹⁸⁻¹⁹ en één niet in deze overzichten opgenomen gerandomiseerd onderzoek.²⁰ Het eerste systematische literatuuroverzicht bespreekt alle door de Gezondheidsraad aangehaalde onderzoeken, naast een aantal recentere onderzoeken.¹⁸ Het tweede in 2017 verschenen systematisch literatuuroverzicht wordt hier buiten beschouwing gelaten, omdat deze beschrijvend van aard is, de resultaten niet in cijfers weergeeft en ook niet-gecontroleerd onderzoek meeneemt.¹⁹

Het systematische literatuuroverzicht includeerde gerandomiseerde en observationele onderzoeken die maternale vaccinatie vergeleken met geen vaccinatie of met een placebovaccinatie.¹⁸ De primaire uitkomstmaat van het systematische literatuuroverzicht was het effect op het aantal kinkhoestgevallen bij zuigelingen tot en met 12 maanden. Secundaire uitkomstmaten waren onder meer de afname van het aantal ernstige complicaties

Tabel 2. Aantal ziekenhuisopnamen door kinkhoest in Engeland per leeftijdsgroep.

Leeftijdsgroep	2011 aantal (%*)	2012 aantal (%*)	2013 aantal (%*)	% verschil 2013 vs. 2012 (95% BI)	% verschil 2013 vs. 2011 (95% BI)
< 1 maand	25 (10,1)	73 (11,3)	18 (6,5)	-75 (-86 -58)	-28 (-73-37)
1 maand	99 (40,1)	209 (32,3)	68 (24,7)	-67 (-76 -57)	-31 (-50 -6)
2 maand	59 (23,9)	158 (24,4)	54 (19,6)	-66 (-75 -53)	-8 (-38-35)
3-5 maanden	26 (10,5)	108 (16,7)	54 (19,6)	-50 (-65 -30)	108 (28-246)
6-11 maanden	11 (4,5)	30 (4,6)	11 (4,0)	-63 (-83 -25)	0 (-61-154)
alle leeftijden	247	648	275	-58 (-63 -37)	11 (-7-33)

* % van het totaal aantal gevallen

van kinkhoest bij zuigelingen en de immuunrespons aan de hand van de concentratie pertussisantilichamen in het bloed van zowel moeder als kind.

De immuunrespons werd gemeten aan de hand van de bloedconcentratie van antilichamen tegen pertussis toxoïd, pertactin, filamenteus hemagglutinine en fimbriale agglutinogenen. Deze meting vond bij de moeder plaats bij de bevalling, en bij de zuigeling vlak na de geboorte (navelstrengbloed), vóór de eerste vaccinatie rond 2 maanden en na primaire vaccinatie (5 maanden).

Soort onderzoek: systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse

Financiering: het onderzoek werd gesponsord door de 'Japan Society for the Promotion of Science'

Belangenverstrengeling: geen van de vier auteurs

Literatuurselectie: search in CENTRAL, Medline, Embase, OpenGrey, rapportage met PRISMA -diagram

Zoektermen: pertussis, whooping cough, pertussis vaccine, tetanus, diphteria and pertussis vaccines, Tdap, pregnancy, perinatal

Insluitingscriteria: onderzoek naar pertussis of pertussisbevattend vaccin vergeleken met placebo of geen vaccinatie bij zwangere vrouwen, met als uitkomstmaat één van de voor het systematische literatuuroverzicht vastgestelde primaire of secundaire uitkomstmaten, gerandomiseerd en observationeel onderzoek

Belangrijke uitsluitingscriteria: publicatie in een andere taal dan Engels

Aantal publicaties: 15.584 gevonden, 91 nader onderzocht, 15 ingesloten. Deze 15 publicaties betreffen 12 onderzoeken waarvan 2 gerandomiseerde onderzoeken, 9 cohortonderzoeken en 1 case-control-onderzoek

Bepaling kwaliteit resultaten: volgens de GRADE-methodiek

Aantal patiënten: in totaal 203.835 moeder-en-kindparen

De onderzoekers vonden een gerandomiseerd onderzoek en een cohortonderzoek die de primaire uitkomstmaat van het systematische literatuuroverzicht onderzochten (aantal kinkhoestgevallen bij zuigelingen). In deze onderzoeken werden geen kinkhoestgevallen gevonden. Omdat het aantal kinkhoestgevallen bij beide onderzoeken zelf echter geen primaire uitkomstmaat was, was de power onvoldoende om een verschil in incidentie aan te kunnen tonen. Geen enkele van de in het literatuuroverzicht geïnccludeerde studies onderzocht het aantal complicaties van kinkhoest.

Door de grote verschillen in onderzoeksopzet kon met de resultaten van de surrogaatuitkomstmaat immuunrespons (secundaire uitkomstmaat van de review) geen meta-analyse worden uitgevoerd. Vijf onderzoeken vergeleken de gemiddelde concentraties van de verschillende pertussisantilichamen bij de bevalling bij moeders die een vaccinatie kregen tijdens de zwangerschap ten opzichte van niet-gevaccineerde moeders. In alle gevallen was de concentratie statistisch significant hoger bij gevaccineerde moeders.

Zes onderzoeken vergeleken de gemiddelde concentratie van de verschillende pertussisantilichamen in het navelstrengbloed van de zuigeling (secundaire uitkomstmaat). Ook hier was de concentratie in alle gevallen statistisch significant hoger in het navelstrengbloed van zuigelingen van moeders die tijdens de zwangerschap een kinkhoestvaccinatie hadden gehad. Drie studies onderzochten het bloed van de zuigeling vlak vóór en na primaire vaccinatie (resp. 2 en 5 maanden na de geboorte), één onderzoek alleen na de primaire vaccinatie. Na 2 maanden werden in alle drie de onderzoeken nog steeds hogere antilichaamconcentraties gevonden bij de zuigelingen van gevaccineerde moeders ten opzichte van de zuigelingen van niet-gevaccineerde moeders. Bij twee onderzoeken werd aangetoond dat dit verschil statistisch significant was, de klinische relevantie is echter onduidelijk omdat niet bekend is wat de relatie is tussen antilichaamconcentratie en effectiviteit.¹⁸

Blunting

Na afronding van de primaire vaccinatie (in totaal drie vaccinaties) bleek in drie van de vier onderzoeken in het systematische literatuuroverzicht een deel van de antilichaamconcentraties lager bij de zuigelingen van gevaccineerde moeders ten opzichte van de zuigelingen van niet-gevaccineerde moeders.¹⁸ In enkele gevallen was dit verschil statistisch significant (tabel 3).

In een Belgische prospectieve cohortstudie werden gevaccineerde zuigelingen gevolgd tot na de revaccinatie met 15 maanden.²⁰ De primaire uitkomstmaat was het verschil in de pertussis-antilichaamconcentraties 1 maand na de revaccinatie tussen kinderen van moeders die een kinkhoestvaccinatie kregen en kinderen van niet-gevaccineerde moeders. Dit onderzoek was een vervolg van één van de in bovenstaand literatuuroverzicht opgenomen studies.²³ De zuigelingen werden ingeënt met een combinatie van een difterie, tetanus, kinkhoest, polio, hepatitis B en Haemophilus influenzae B vaccin. De bloedconcentratie van antilichamen tegen pertussis toxoïd gemeten 1 maand na de revaccinatie bleven eveneens statistisch significant lager bij zuigelingen van gevaccineerde moeders ten opzichte van zuigelingen van niet-gevaccineerde moeders (tabel 4). Hetzelfde gold voor filamenteus hemagglutinine, maar dit verschil was niet significant. De concentratie antilichamen tegen pertactin was hoger, maar dit verschil was niet significant ten opzichte van de kinderen van niet-gevaccineerde moeders.²⁰

De klinische relevantie van het blunting-effect is nog onduidelijk doordat er geen relatie is aangetoond tussen antilichaamconcentratie en immuunrespons.

Bijwerkingen

In bovengenoemd systematisch literatuuroverzicht werden ook de bijwerkingen van de vaccinatie bij moeder en kind, en de complicaties bij zwangerschap en geboorte onderzocht.¹⁸ Ernstige complicaties van kinkhoest werden gedefinieerd als ziekenhuisopname, aantal gevallen van pneumonie, epileptische aanvallen, hersenbeschadiging of overlijden door pertussis.

Tabel 3. Gemiddelde pertussis-antilichaamconcentratie in het bloed van zuigelingen na primaire vaccinatie (leeftijd 5 maanden).¹⁸

	Soort onderzoek	Vaccin (zwangerschapsweek) vs controle (n/n)	Concentratie antilichamen vaccin (IU/ml)	Concentratie antilichamen controle (IU/ml)	conc. antilichamen gevacc./niet-gevacc. (95% BI)
Pertussis toxine					
Hoang 2016 ²¹	RCT	Tdap (26) vs TT (35/35)	70	67	1,0 (0,8 -1,4) NS
Hardy-Fairbanks 2013 ²²	PCS	Tdap (0-42) vs placebo (15/32)	56,8	75,2	0,8 (niet vermeld)
Maertens 2016 ²³	PCS	Tdap (29) vs placebo (49/21)	29	54	0,5 (0,4-0,7)*
Ladhani 2015 ¹⁰	PCS	Tdap (-) vs placebo (129/203)	28,8	43,2	0,7 (0,6-0,8)*
Filamenteus hemagglutinine					
Hoang 2016 ²¹	RCT	Tdap (26) vs TT (35/35)	77	66,6	1,2 (0,9 -1,4) NS
Hardy-Fairbanks 2013 ²²	PCS	Tdap (0-42) vs placebo (15/32)	61,4	83,6	0,7 (niet vermeld)
Maertens 2016 ²³	PCS	Tdap (29) vs placebo (49/21)	65	54	1,2 (0,9-1,6) NS
Ladhani 2015 ¹⁰	PCS	Tdap (-) vs placebo (131/199)	25,5	41,1	0,4 (0,2-0,6)*
Pertactin					
Hoang 2016 ²¹	RCT	Tdap (26) vs TT (35/35)	83	132,6	0,6 (0,5 -0,9)*
Hardy-Fairbanks 2013 ²²	PCS	Tdap (0-42) vs placebo (15/32)	34,1	50,7	0,7 (niet vermeld)
Maertens 2016 ²³	PCS	Tdap (29) vs placebo (49/21)	68	87	1,2 (0,9-23,8) NS
Fimbriale agglutinogenen					
Hardy-Fairbanks 2013 ²²	PCS	Tdap (0-42) vs placebo (15/32)	15,0	10,0	1,5 (niet vermeld)
Ladhani 2015 ¹⁰	PCS	Tdap (-) vs placebo (130/197)	113,9	224,9	0,5 (0,2-1,3) NS

95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval, RCT: randomised controlled trial, PCS: prospective cohort study, Tdap: tetanus, difterie, acellulair pertussis vaccin, TT: tetanus toxoid, *: significant, NS: niet significant.

Tabel 4. Gemiddelde pertussis-antilichaamconcentratie in het bloed van zuigelingen na boostervaccinatie.²⁰

	voor booster-vaccinatie – vaccin (n=46)	voor booster-vaccinatie – controle (n=24)	na boostervaccinatie – vaccin (n=45)	na boostervaccinatie – controle (n=23)
Pertussis toxoid (IU/ml)	5,44 (4,49-6,58) NS	7,27 (5,80-9,12)	36,29* (30,93-42,57)	56,60 (42,36-75,65)
Filamenteus hemagglutinine (IU/ml)	14,83 (12,37-17,77) NS	15,98 (12,43-20,56)	100,86 (84,93-119,77) NS	139,42 (112,68-172,51)
Pertactin(IU/ml)	4,44* (3,66-5,39)	7,62 (5,67-10,25)	92,73 (67,04-128,25) NS	81,20 (58,40-112,90)

* statistisch significant verschil met de controlegroep, NS: niet significant verschil met de controlegroep

Tabel 5. Vergoedingsprijzen beschikbare vaccins tegen kinkhoest.

Vaccin*	Soort vaccinatie	merknaam®	vergoedingsprijs**/toediening (€)
DKTP	primaire-/revaccinatie zuigelingen	Infanrix® IPV	24,50
DKTP-HepB-HiB	primaire-/revaccinatie zuigelingen	Infanrix® hexa***	45,00
DKTP	booster	Boostrix Polio®***	21,44
DKTP	booster	Triaxis Polio®	23,58

* DKTP = difterie, kinkhoest, tetanus, polio, HepB = Hepatitis B, HiB = Haemophilus influenzae B.

** Vergoedingsprijs G-Standaard augustus 2018. Er is geen rekening gehouden met couvertafspraken tussen zorgverzekeraars en fabrikanten.

*** In het RVP opgenomen vaccin

De meest gevonden bijwerkingen na vaccinatie van de moeder waren: pijn op de injectieplaats (75,8% van de moeders), hoofdpijn (33,3%), spierpijn (15,2%) en malaise (12,1%). Zwangerschapscomplicaties kwamen niet vaker voor in de vaccinatiegroep ten opzichte van niet-gevaccineerde zwangere vrouwen, met uitzondering van één ingesloten observationeel onderzoek dat een hoger risico op chorioamnionitis liet zien in de groep gevaccineerde vrouwen met een relatief risico van 1,19 (95%BI=1,13-1,26). Chorioamnionitis is mogelijk geassocieerd met een hoger risico op vroeggeboorte en neonatale encefalopathie. In het onderzoek werd echter geen verschil gevonden in het aantal vroeggeboorten en encefalopathie werd niet onderzocht.¹⁸

Beschouwing

Kinkhoestvaccinatie van zuigelingen heeft overduidelijk zijn nut bewezen, het aantal kinkhoestgevallen is sinds de invoering ervan fors gedaald. De afgelopen jaren blijven zich echter epidemiologische verheffingen voordoen, waarbij het aantal gevallen van kinkhoest onder zuigelingen relatief hoog is. Om dit aantal te verlagen heeft de staatssecretaris van VWS besloten zwangere vrouwen een boostervaccinatie tegen kinkhoest te gaan aanbieden. Dit besluit is gebaseerd op het uitvoerige rapport van de Gezondheidsraad, uit 2015. Er is echter geen gerandomiseerd onderzoek gedaan met als harde uitkomstmaat verlaging van het aantal kinkhoestgevallen of complicaties daarvan. Een systematisch literatuuroverzicht waarin ook observationeel onderzoek is opgenomen levert geen bewijs voor vermindering van de sterfte of complicaties door kinkhoest. Case-control-onderzoek laat een effectiviteit zien die varieert van 77,7 tot 91% voor het aantal kinkhoestgevallen en 72% voor het aantal ziekenhuisopnamen.

De vaccinatie geeft een aantal kortdurende bijwerkingen bij de moeder maar er zijn geen aanwijzingen gevonden dat vaccinatie een grotere kans geeft op zwangerschapscomplicaties en complicaties bij de neonat.

Het blunting-effect door vaccinatie van de moeder lijkt op grond van immunologische gegevens echter groter dan in het rapport van de Gezondheidsraad wordt aangenomen. Dit effect lijkt voor enkele van de antilichamen tegen kinkhoest in stand te blijven tot na de revaccinatie. De klinische relevantie van dit blunting-effect is echter niet bekend. Op termijn zal door onderzoek naar mogelijke verschillen in kinkhoestgevallen van oudere kinderen van gevaccineerde moeders ten opzichte van kinderen van niet-gevaccineerde moeders moeten blijken of blunting de effectiviteit van het vaccin ook daadwerkelijk doet afnemen.

De folder van het RIVM raadt aanstaande moeders voorafgaand aan het vaccinatieprogramma al aan te kiezen voor vaccinatie. In deze folder worden echter geen cijfers gegeven over de verwachte afname van het aantal kinkhoestgevallen. In een tijdsperiode van 11 jaar (tussen 2005 en 2016) zijn zeven kinderen onder de 2 maanden overleden door kinkhoest. In het rapport van de Gezondheidsraad wordt geen achtergrondinformatie over deze sterfgevallen vermeld. Zo is het niet duidelijk of dit gezonde of zieke kinderen betrof en of zij uit een omgeving

kwamen waar de vaccinatiegraad tegen kinkhoest hoog of laag was. Ditzelfde geldt voor de 1.020 ziekenhuisopnamen van kinderen onder de 5 maanden.

Het rapport van de Gezondheidsraad geeft aan dat maternale kinkhoestvaccinatie *mogelijk* doelmatig is. Zij gaat daarbij uit van een NNV van 1.000 voor het voorkomen van één kinkhoestgeval en 100.000 voor het voorkomen van één overlijden door kinkhoest. Een verlaging van het aantal complicaties of sterfgevallen onder zuigelingen door maternale vaccinatie wordt op dit moment echter niet ondersteund door bewijs uit onderzoek.

Literatuurreferenties

1. Brief Maternale kinkhoestvaccinatie 16 juli 2018. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Via: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2018/07/16/kamer-brief-over-maternale-kinkhoestvaccinatie>. 2018
2. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen kinkhoest: doel en strategie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015. publicatienr. 2015;29.
3. RIVM. Zwanger? Bescherm je pasgeboren baby tegen kinkhoest! Folder RIVM. 2018.
4. RIVM. LCI-RIVM-Richtlijn Kinkhoest 2018. Via: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/kinkhoest>.
5. WHO Pertussis. 2015. Via: <http://www.who.int/biologicals/vaccines/pertussis/en/>.
6. Schurink-van 't Klooster TM, de Melker HE. The National Immunisation Programme in the Netherlands. Surveillance and developments in 2016-2017. RIVM rapport. 2017.
7. RIVM. 2018. Via: https://www.rivm.nl/Onderwerpen/K/Kinkhoest/Afbeeldingen/Contentfoto_s_436_x_hoogte_vrij/Figuur_2_Aantal_meldingen_van_kinkhoest_per_100_000_inwoners_per_leeftijdsgroep_van_2005_2015:c3SYYc85QGSdTM7t-2PD3qg.
8. RIVM. Rijksvaccinatieschema oktober 2016. Via: <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/document/vaccinatieschema>.
9. 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 Pediatr* 2017;171(7):637-646.
10. Ladhani SN, Andrews NJ, Southern J, Jones CE, Amirthalingam G, Waight PA, et al. Antibody responses after primary immunization in infants born to women receiving a pertussis-containing vaccine during pregnancy: single arm observational study with a historical comparator. *Clin Infect Dis*. 2015; 61(11): 1637-44.
11. Productinformatie kinkhoestvaccinatie (Infanrix®, Boostrix Polio®, Triaxis Polio®). Geneesmiddeleninformatiebank College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Via: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/>.
12. 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;384(9953):1521-8.
13. 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*. 2015;60(3):333-7.

14. Skoff TH, Blain AE, Watt J, Scherzinger K, McMahon M, Zansky SM, et al. Impact of the US Maternal Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination Program on Preventing Pertussis in Infants <2 Months of Age: A Case-Control Evaluation. *Clin Infect Dis.* 2017;65(12):1977-1983.
15. Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, Fry NK, Ramsay M, Miller E, et al. Sustained Effectiveness of the Maternal Pertussis Immunization Program in England 3 Years Following Introduction. *Clin Infect Dis.* 2016;63(suppl 4):S236-S43.
16. Winter K, Nickell S, Powell M, Harriman K. Effectiveness of Prenatal Versus Postpartum Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination in Preventing Infant Pertussis. *Clin Infect Dis.* 2017;64(1):3-8.1.
17. Winter K, Cherry JD, Harriman K. Effectiveness of Prenatal Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination on Pertussis Severity in Infants. *Clin Infect Dis.* 2017;64(1):9-14.
18. Furuta M, Sin J, Ng ESW, Wang K. Efficacy and safety of pertussis vaccination for pregnant women - a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):390.
19. Gkenti D, Katsakiori P, Marangos M, Hsia Y, Amirthalingam G, Heath PT, et al. Maternal vaccination against pertussis: a systematic review of the recent literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(5):F456-F63.
20. Maertens K, Caboré RN, Huygen K, Vermeiren S, Hens N, Van Damme P, et al. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Follow-up of infants until 1 month after the fourth infant pertussis vaccination at 15 months of age. *Vaccine.* 2016;34(31):3613-9.
21. Hoang HT, Leuridan E, Maertens K, Nguyen TD, Hens N, Vu NH, et al. Pertussis vaccination during pregnancy in Vietnam: Results of a randomized controlled trial Pertussis vaccination during pregnancy. *Vaccine.* 2016;34(1):151-9.
22. 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.
23. Maertens K, Caboré RN, Huygen K, Hens N, Van Damme P, Leuridan E. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Results of a prospective controlled cohort study. *Vaccine.* 2016;34(1):142-50.

Correctie

In artikel 'Te mijden geneesmiddelen II: Maagdarmmiddelen' in het negende nummer van het Geneesmiddelenbulletin (Gebu 2018;52(9):76-80) staat in de inleidende paragraaf over domperidon dat dit geneesmiddel een dopamineagonist is. Dit moet *dopamineantagonist* zijn. Op de website is het artikel inmiddels aangepast.



De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

Redactieteam

dr HJEM Janssens, huisarts, hoofdredacteur | mw S van Kooten, chef de bureau | mw MAE Nieuwhof, apotheker/redacteur | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager | mw drs S van der Heijden, apotheker/redacteur

Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker | dr M Lafeber, internist io | T Luchtman, huisarts | D Mitrovic, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog io | mw dr F van Stiphout, internist io | dr HIJ Wildschut, gynaecoloog np

Aan de totstandkoming van het Geneesmiddelenbulletin werken verder mee:

Prof. dr F.M. Helmerhorst, gynaecoloog np | dr AJFA Kerst, internist np | dr PHTHJ Slee, internist np | KR van Deventer, apotheker | mw MM Verduijn, apotheker | mw dr P Zetstra, onderzoeker | mw C Hooymans, ziekenhuisapotheker | A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht
Postbus 2190, 3500 GD Utrecht
Tel. 030 – 282 33 60
E-mail: info@ge-bu.nl
Website: www.ge-bu.nl

Realisatie

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0303-4629