
VACCINATIE TEGEN KINKHOEST TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

Er is wereldwijd, ook in geïndustrialiseerde landen, een toenemende incidentie van kinkhoest. Het doormaken van een kinkhoestinfectie beschermt niet levenslang en de bescherming door het vaccin houdt slechts enkele jaren aan. Dit leidt ertoe dat de kiem blijft circuleren, en dat jonge zuigelingen, bij wie kinkhoest zeer ernstig kan verlopen, een groter risico lopen op besmetting. Om jonge zuigelingen die nog niet of slechts gedeeltelijk zijn gevaccineerd, beter te beschermen, zijn de laatste jaren een aantal maatregelen genomen, met name herhalingsinenting van adolescenten en zogenaamde “cocoonvaccinatie”. Om het risico bij jonge zuigelingen verder te beperken raadt de Hoge Gezondheidsraad sinds eind 2013 ook vaccinatie aan van zwangere vrouwen, dit bij elke zwangerschap en bij voorkeur tussen de 24ste en 32ste zwangerschapsweek.

Commentaar van het BCFI

Vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap is te verdedigen op basis van gegevens inzake placentaire transfer van kinkhoestantilichamen en op basis van recente gegevens verzameld in het Verenigd Koninkrijk over het effect van de vaccinatie op de incidentie van kinkhoest en kinkhoest-gerelateerde hospitalisaties bij de jonge zuigeling. De evidentie van een reële impact van vaccinatie tijdens de zwangerschap op kinkhoest-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit bij de jonge zuigeling blijft evenwel zwak. Alle beschikbare gegevens wijzen er wel op dat vaccinatie met niet-levende vaccins, zoals het kinkhoestvaccin, veilig kan gebeuren tijdens de zwangerschap.

Achtergrond

De incidentie van kinkhoest neemt in een groot aantal geïndustrialiseerde landen, ook in België, toe¹. Jonge zuigelingen, die het hoogste risico hebben van ernstige kinkhoestcomplicaties, hebben dan ook een steeds grotere kans om in contact te komen met de kiem². Om de jonge zuigeling die nog niet of niet volledig is gevaccineerd tegen kinkhoest, beter te beschermen, zijn in België reeds

meerdere jaren een aantal maatregelen genomen: hervaccinatie van adolescenten en vaccinatie van volwassenen die frequent in contact komen met zuigelingen (bv. toekomstige ouders, ouders direct na de geboorte, grootouders) (“cocoonvaccinatie”) [zie Folia april 2008 en februari 2013]. Sinds eind 2013 raadt de Hoge Gezondheidsraad ook vaccinatie aan van zwangere vrouwen, dit bij elke zwangerschap en bij voorkeur tussen de 24ste en

-
- 1 De reden hiervoor is multifactorieel: dalende bescherming door het vaccin vanaf 5 à 10 jaar na de vaccinatie; geen levenslange immuniteit na het doormaken van een kinkhoestinfectie; grotere alertheid voor het optreden van kinkhoest; betere diagnosemogelijkheden.
 - 2 Sinds 2010 zijn er in België per jaar 1 tot 5 fataal verlopende kinkhoestgevallen bij jonge zuigelingen. Sinds 2000 komt het aantal kinkhoestgevallen bij kinderen onder één jaar vooral voor bij zuigelingen jonger dan 6 maanden. (Bron: Vaccinatiefiche HGR 9110)

32ste zwangerschapsweek³. Vaccinatie van zwangere vrouwen werd ook aanbevolen in een aantal andere landen zoals het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten.

Recent ter beschikking gekomen gegevens

- In het Verenigd Koninkrijk (V.K.) werd in oktober 2012, toen het aantal kinkhoestgevallen er een piek bereikte, een campagne gestart voor de systematische vaccinatie van zwangere vrouwen in het 3de trimester met een gecombineerd vaccin tetanus-difterie-kinkhoest-polio. De gegevens over de gevaccineerde vrouwen en hun kinderen werden verzameld tussen oktober 2012 en september 2013 en werden verwerkt in twee observationele studies, de ene naar de werkzaamheid, de andere naar de veiligheid.

- *Studie naar de werkzaamheid*⁴. Na de start van de vaccinatiecampagne werd in het V.K. een daling gezien van het aantal “laboratorium-bevestigde kinkhoestgevallen” en van het aantal kinkhoest-gerelateerde hospitalisaties, niet alleen bij zeer jonge zuigelingen, maar ook bij oudere kinderen en bij adolescenten. De incidentie van kinkhoest kent een cyclisch verloop, met pieken om de 3 à 4 jaar in de maanden juli tot september; de daling die gezien werd in deze studie zou dus kunnen te wijten zijn aan dit cyclische verloop. Er was wel een grotere daling bij de zeer jonge kinderen dan bij de oudere kinderen en adolescenten, wat een effect van de vaccinatiecampagne suggereert.

- In de *studie naar de veiligheid*⁵ werden ongeveer 20.000 gevaccineerde zwangere vrouwen vergeleken met niet-gevaccineerde zwangere vrouwen. Er werd geen verschil gevonden in de incidentie van ernstige zwangerschapscomplicaties zoals (pre-)eclampsie, intra-uteriene sterfte, doodgeboorte, sterfte van de moeder of de pasgeborene, zowel onmiddellijk na de vaccinatie (binnen de 2 weken) als over het ganse verdere verloop van de zwangerschap (follow-up tot minstens 44 weken na de laatste menstruatie).
- In de Verenigde Staten (V.S.) werd een kleinschalige (n=48), gerandomiseerde, dubbelblinde studie uitgevoerd⁶. Een trivalent vaccin tetanus-difterie-pertussis werd gebruikt: bij de helft van de vrouwen werd het vaccin tijdens de zwangerschap toegediend, bij de andere helft onmiddellijk na de bevalling. De frequentie van ongewenste effecten t.g.v. de vaccinatie, zoals reacties ter hoogte van de injectieplaats en systemische reacties (o.a. hoofdpijn, myalgie, malaise), verschilde bij beide groepen niet. De gegevens tonen placentaire transfer van kinkhoestantilichamen naar de pasgeborene. De studie was te kleinschalig om het effect op de incidentie van kinkhoest te kunnen onderzoeken. In de studie werd ook nagegaan of de verhoogde antilichaamspiegels bij de pasgeborene als gevolg van de vaccinatie tijdens de zwangerschap, een invloed hebben op de immunrespons wanneer het kind zelf wordt gevaccineerd tegen kinkhoest: de respons op

3 Vaccinatiefiche HGR 9110 “Vaccinatie tegen kinkhoest” (laatste update 2014)

4 *The Lancet, early Online Publication*, 16 juli 2014 (doi:10.1016/S0140-6736(14)60686-3), met editoriaal (doi:10.1016/S0140-6736(14)60977-6)

5 *Brit Med J* 2014;349:g4219 (doi :10.1136/bmj.g4219), met editoriaal 349:g4518 (doi:10.1136/bmj.g4518)

6 *JAMA* 2014 ;311 :1760-9 (doi :10.1001/jama.2014.3633), met editoriaal 311 :1736-7 (doi :10.1001/jama.2014.3555)

de derde dosis van het kinkhoestvaccin (toegediend op de leeftijd van 7 maanden) was verlaagd voor één van de kinkhoestantigenen in het vaccin, maar na de dosis op de leeftijd van 13 maanden was er geen verschil meer tussen kinderen wiens moeder wel of niet gevaccineerd was tijdens de zwangerschap.

Wat brengen de resultaten van deze studies bij?

Wat doeltreffendheid betreft. Tot voor kort waren er enkel gegevens die aantoonde dat bij vaccinatie van de moeder in het 3de zwangerschapstrimester placentaire transfer van kinkhoestantilichamen plaatsvindt. De studie uit het V.K. is de eerste studie die aanwijzingen geeft dat de vaccinatie een gunstig effect heeft op de incidentie van kinkhoest en op het risico van kinkhoest-gerelateerde hospitalisatie bij de pasgeborene.

Wat veiligheid betreft. De hier besproken studies voegen zich bij de bestaande gegevens dat vaccinatie met een niet-levend vaccin, zoals het kinkhoestvaccin, veilig kan gebeuren tijdens de zwangerschap. Vaccinatie tijdens de zwangerschap lijkt op basis van de huidige beschikbare gegevens, de immunrespons bij het kind wanneer deze zelf gevaccineerd wordt tegen kinkhoest, weinig of niet te wijzigen.

Commentaar van het BCFI

Vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap (bij voorkeur tussen de 24ste en 32ste zwangerschapsweek) is op dit ogenblik de enige bijkomende maatregel die kan genomen worden om de jonge zuigeling – die nog niet of slechts onvolledig is gevaccineerd – nog beter te beschermen. Deze aanbeveling is te verde-

digen op basis van gegevens inzake placentaire transfer van kinkhoestantilichamen en op basis van de recent ter beschikking gekomen studiegegevens. De evidentie van een reële impact op kinkhoest-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit bij de jonge zuigeling blijft evenwel zwak. Alle beschikbare gegevens wijzen er wel op dat vaccinatie met niet-levende vaccins, zoals het kinkhoestvaccin, veilig kan gebeuren tijdens de zwangerschap. Verder verzamelen van gegevens is noodzakelijk om de risico-batenverhouding van vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap beter te definiëren. Daarenboven dienen een aantal kritische vragen te worden gesteld, waarvan een aantal ook worden verwoord in de editoriaal bij de hier besproken studies: (1) Is routinematige kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap noodzakelijk of dient vaccinatie enkel aanbevolen te worden tijdens periodes van verhoogde incidentie van kinkhoest? (2) Is vaccinatie bij elke opeenvolgende zwangerschap noodzakelijk en gewenst, en zijn monovalente vaccins, d.w.z. vaccins enkel gericht tegen kinkhoest, niet te verkiezen? (3) Moet er, om de globale incidentie van kinkhoest te verminderen, niet geïnvesteerd worden in meer doeltreffende vaccins met een langer durende immuniteit dan de huidige, geïnactiveerde vaccins (levende vaccins, andere toedieningsweg, andere antigeensamenstelling gebaseerd op analyses van de circulerende stammen)?

Het is nuttig om vermoede ongewenste effecten, zeker wanneer deze ernstig en/of onverwacht zijn, te melden aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking (via gele fiche of online via www.gelefiche.be).

Nota

- In de Vlaamse Gemeenschap wordt Boostrix®, het combinatievaccin tegen difterie, tetanus en kinkhoest, gratis ter beschikking gesteld voor vaccinatie van zwangere vrouwen, voor volwassenen ter gelegenheid van de herhalingsinenting tegen tetanus, en voor “cocoovaccinatie”. Het vaccin dient besteld te worden via Vaccinnet. Bij aflevering op voorschrift in de apotheek zijn de kosten van het Boostrix® vaccin volledig of

ten dele (categorie b, hoofdstuk IV, a priori-controle) ten laste van de patiënt. Tedivax Pro Adulto®, het combinatievaccin tegen difterie en tetanus wordt niet meer gratis ter beschikking gesteld en wordt bij aflevering op voorschrift terugbetaald in categorie b.

- In de Franse Gemeenschap zal Boostrix® vanaf 1 januari 2015 gratis ter beschikking worden gesteld voor de vaccinatie tijdens de zwangerschap.

ANTI-DIABETICA DIE HET INCRETINE-EFFECT VERSTERKEN EN RISICO VAN PANCREATITIS: GEEN BEWIJS VAN EEN CAUSAAL VERBAND

De mogelijkheid van een verhoogd risico van pancreatitis en pancreaskanker werd gesuggereerd met de anti-diabetica die het incretine-effect versterken; het gaat om de incretinemimetica (GLP-1-analogen) exenatide en liraglutide, en de DPP-4-inhibitoren (gliptines) alogliptine, linagliptine, saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine. Dit mogelijk risico heeft het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) en de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) ertoe aangezet de gegevens uit toxicologische, klinische en epidemiologische studies grondig te evalueren. Het EMA besluit in zijn advies van 26 juli 2013 dat er op dit ogenblik geen bewijs is van een causaal verband tussen inname van anti-diabetica die het incretine-effect versterken en het risico van pancreatitis of pancreaskanker [zie Folia september 2013].

In een meta-analyse¹ van 55 gerandomiseerde gecontroleerde studies en 5 observationele studies bij patiënten met type 2-diabetes werd het risico van pancreatitis bij gebruik van geneesmiddelen die het incretine-effect

versterken, geëvalueerd. Het risico van pancreaskanker werd in deze meta-analyse niet onderzocht. De resultaten suggereren dat de incidentie van acute pancreatitis laag is bij patiënten met type 2-diabetes behandeld met geneesmiddelen die het incretine-effect versterken, en dat deze geneesmiddelen het risico van pancreatitis niet verhogen. De auteurs van deze meta-analyse benadrukken echter dat de gegevens afkomstig uit gerandomiseerde gecontroleerde studies weinig geschikt zijn om het risico van pancreatitis te evalueren (omwille van de lage incidentie van dit ongewenst effect en van de beperkte duur van deze studies) en dat in de observationele studies methodologische problemen niet kunnen uitgesloten worden (omwille van de mogelijkheid van verstoringe variabelen).

Daarenboven blijkt uit een recente grote cohortstudie, uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk bij meer dan 20.000 patiënten, dat de geneesmiddelen die het incretine-effect versterken niet geassocieerd zijn aan een verhoogd risico van acute pancreatitis ten opzichte van de hypoglykemiërende

1 *BMJ* 2014;348:g2366 (doi:10.1136/bmj.g2366)