Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Kinkhoestvaccinatie van zwangeren en het vaccinatieschema voor hun baby's. Aanpassing gewenst?

RIVM Briefrapport 2018-0176
N. Rots

Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Kinkhoestvaccinatie van zwangeren en het vaccinatieschema voor hun baby's. Aanpassing gewenst?

RIVM Briefrapport 2018-0176
N. Rots

Colofon

© RIVM 2018
Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2018-0176

Nynke Rots (auteur), RIVM

Contact:
Nynke Rots
Centrum voor immunologie van infectieziekten en vaccins
Nynke.rots@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van ministerie van volksgezondheid en sport in het kader van een onderzoek naar kinkhoestvaccinatie van zwangeren en immuuunresponse van de kinderen.

Dit is een uitgave van:
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Kinkhoestvaccinatie van zwangeren en het vaccinatieschema voor hun baby's. Aanpassing gewenst?

De kinkhoestbacterie kan een infectie van de luchtwegen veroorzaken waardoor hevige hoestbuien ontstaan. Bij hele jonge baby's kunnen de ademhalingsproblemen zo groot zijn dat ze in het ziekenhuis moeten worden opgenomen en soms zelfs overlijden. Door vrouwen tijdens de zwangerschap te vaccineren tegen kinkhoest zijn baby's direct vanaf de geboorte beschermd.

De kinkhoestvaccinatie wordt vanaf eind 2019 landelijk aan zwangere vrouwen aangeboden. Hierdoor zijn baby's vanaf de geboorte tegen kinkhoest beschermd. De Gezondheidsraad adviseert de minister van VWS of het huidige schema voor baby's moet worden aangepast nadat de kinkhoestvaccinatie van zwangere vrouwen is ingevoerd. Als ondersteuning voor dit advies heeft het RIVM informatie over de beschermende effecten van twee vaccinatieschema's op de baby op een rij gezet. Het gaat niet alleen om kinkhoest maar om alle ziekten waartegen in het eerste levensjaar wordt gevaccineerd, zoals difterie, tetanus en polio.

Wanneer een zwangere vrouw tegen kinkhoest wordt gevaccineerd, maakt zij antistoffen aan tegen deze ziekteverwekker. De antistoffen van de moeder komen via de navelstreng in het bloed van het kind. Antistoffen van de moeder beschermen het kind maar verhinderen ook dat het kind zelf antistoffen aanmaakt. Ze worden geleidelijk weer afgebroken waardoor de bescherming minder wordt en het kind beschermd moet gaan worden door het te vaccineren. Het is van belang om het juiste moment te vinden om het kind te vaccineren.

Op dit moment worden baby's drie keer gevaccineerd: als ze twee, drie en vier maanden oud zijn. In het andere schema gebeurt dit twee keer: als de baby drie en vijf maanden oud is. Bij het 3-5-schema wordt een maand later met vaccineren gestart dan bij het huidige 2-3-4-schema en is de periode tussen de inentingen wat langer. Het aantal vaccinaties voor de baby wordt dan van drie naar twee teruggebracht. Dit schema belast hen minder en brengt minder kosten met zich mee.

Uit de beschikbare informatie blijkt dat vaccinaties volgens een 3-5-schema - inclusief een kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap - voldoende bescherming biedt tegen de ziekten waartegen in het eerste levensjaar gevaccineerd wordt.

Kernwoorden: kinkhoest, vaccinatie zwangere vrouwen, vaccinatieschema, RVP (Rijksvaccinatieprogramma)

Synopsis

Whooping cough vaccination of pregnant women and the vaccination schedule for their babies. Adjustment needed?

The pertussis bacteria can cause an infection of the respiratory tract, resulting in severe coughing fits. In very young babies, the respiratory problems can be so serious that they need to be hospitalised and sometimes even die. By vaccinating women against whooping cough during pregnancy, babies are protected immediately after birth.

Starting at the end of 2019, the whooping cough vaccination will be offered nationwide to pregnant women. As a result, babies will be protected against whooping cough from birth. The Health Council of the Netherlands is advising the Minister of Health, Welfare and Sport on whether the current schedule for babies will need to be adjusted after the whooping cough vaccination for pregnant women has been introduced. To support this advice, RIVM has provided information on the protective effects of two vaccination schedules on the baby. It not only concerns whooping cough but all diseases against which babies are vaccinated in the first year of life, such as diphtheria, tetanus and polio.

When a pregnant woman is vaccinated against whooping cough, she makes antibodies against this pathogen. The mother's antibodies enter the child's blood through the umbilical cord. The mother's antibodies protect the child but also prevent the production of antibodies by the child. They are gradually broken down, which reduces protection, so the child must be protected through vaccination. It is important to find the right time to vaccinate the child.

Babies are currently vaccinated three times: when they are two, three and four months old. In the other schedule, they are vaccinated twice: when the baby is three and five months old. With the 3-5 schedule, vaccination starts a month later than with the current 2-3-4 schedule and the period between vaccinations is slightly longer. The number of vaccinations for the baby is then reduced from three to two. This schedule is less burdensome for the baby and less expensive.

The available information shows that vaccinations according to a 3-5 schedule - including whooping cough vaccination during pregnancy - provide sufficient protection against the diseases against which babies are vaccinated in the first year of life.

Keywords: whooping cough, vaccination of pregnant women, vaccination schedule, RVP (NIP national immunization programme)

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

1 Aanleiding en doel van deze notitie — 11

2 Achtergrond informatie — 13

3 Optie 1: doorgaan met het huidige schema — 15

4 Optie 2: overgang naar 3-5 schema — 17

5 Wat betekent overgang naar een 3-5 schema voor de bescherming door de vaccincomponenten? — 19
5.1 Kinkhoest — 19
5.2 Pneumokokken — 21
5.3 Hepatitis B — 22
5.4 Haemophilus influenzae type b (Hib) — 22
5.5 Difterie, tetanus en polio — 23
5.6 Voor welke groepen kan niet overgegaan worden naar een 3-5 schema? — 24
5.6.1 Prematuur geboren kinderen — 24
5.6.1.1 Vaccinatie van de moeder — 24
5.6.1.2 Vaccinatie van het kind — 24
5.6.2 Kinderen van moeders die niet tijdens zwangerschap of ≤ 2 weken voor de geboorte gevaccineerd zijn — 25
5.6.3 Kinderen van hepatitis B positieve moeders — 25

6 Conclusies — 27

7 Referenties — 29

Samenvatting

Het RIVM heeft onderzocht of na invoering van kinkhoestvaccinatie van zwangere vrouwen het primaire kinkhoest vaccinatieschema aangepast zou moet worden en wat dit zou betekenen voor het schema voor de overige RVP vaccins;

- Uit een recente gerandomiseerde gecontroleerde studie van het RIVM blijkt dat kinkhoest antistofconcentraties na kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap op de leeftijd van 3 maanden 9 keer hoger zijn dan zonder vaccinatie tijdens de zwangerschap op de leeftijd van 2 maanden (start kinkhoestvaccinatie volgens huidige schema). Zonder vaccinatie tijdens de zwangerschap is de antistofrespons op kinkhoestantigen 1 maand na twee DKTP-Hib-HepB vaccinaties op 3 en 5 maanden vergelijkbaar met de respons op het huidige drie doses schema met vaccinaties op 2, 3, en 4 maanden. Vaccinatie tijdens de zwangerschap leidt tot hogere concentraties antistoffen in de eerste levensmaanden hetgeen interferentie geeft met de primaire vaccinatierespons (reductie van antistofrespons tegen kinkhoest). Naar verwachting zal deze interferentie hoger zijn wanneer wordt gestart op 2 maanden dan wanneer de eerste vaccinatie op 3 maanden gegeven wordt. Uit beschikbare gegevens blijkt tevens dat wijziging van het schema van het hexavalente DKTP-Hib-HepB combinatievaccin naar primaire vaccinaties op 3 en 5 maanden in plaats van op 2-3-4 maanden en voor het pneumokokkenvaccin van 2-4 naar een 3-5 maanden schema, voor alle andere componenten zou moeten resulteren in gelijkwaardige bescherming tegen de RVP ziekten. Op basis hiervan lijkt voor à terme kinderen van moeders die tijdens de zwangerschap tijdig tegen kinkhoest gevaccineerd zijn een primair vaccinatieschema met kinkhoest vaccindoses op de leeftijd van 3 en 5 maanden te prefereren boven het huidige 2-3-4 schema.
- In geval van aanpassing van het 2-3-4 schema naar een 3-5 schema zal een aanvullende vroege DKTP-Hib-HepB vaccindosis op de leeftijd van 6 weken nodig zijn voor de volgende groepen:
  1. kinderen van moeders die niet gevaccineerd zijn tijdens de zwangerschap of waarvan die vaccinatie ≤ 2 weken voor de geboorte plaatsvond
  2. prematuur geboren kinderen (zwangerschapsduur minder dan 37 weken)
  3. kinderen van hepatitis B-positieve moeders na de extra hepatitis B vaccinatie bij de geboorte

Een 3-5 schema voor zowel het DKTP-Hib-HepB als pneumokokkenvaccin is minder belastend voor het kind (1 dosis minder), en levert een kostenbesparing op ten opzichte van het huidige 2-3-4 primaire schema. Daarnaast kan het ook een gunstig effect hebben op de acceptatie van kinkhoestvaccinatie van zwangere vrouwen omdat de moeder door te kiezen voor vaccinatie tijdens de zwangerschap er voor kan zorgen dat haar kind een vaccindosis minder nodig heeft. Dit zou ook kunnen leiden tot een hogere acceptatie van het RVP in het algemeen.

1 Aanleiding en doel van deze notitie

De Gezondheidsraad heeft in december 2015 de minister geadviseerd om elke zwangere vrouw via een programma vaccinatie tegen kinkhoest aan te bieden, zodat haar kind direct vanaf de geboorte beschermd is tegen kinkhoest [1]. In paragraaf 8.4 werd al aangekondigd dat invoering van kinkhoestvaccinatie van zwangere vrouwen mogelijk tot aanpassing van het primaire vaccinatieschema zou kunnen leiden. Op dat moment ontbrak daarvoor voldoende onderbouwing maar inmiddels zijn aanvullende gegevens beschikbaar. De staatssecretaris heeft in juli 2018 besloten het advies van de Gezondheidsraad over te nemen en de vaccinaties tijdens de zwangerschap uit te laten voeren door de jeugdgezondheidszorg.

Doel van deze memo is de Gezondheidsraad de informatie te verschaffen die zij kan gebruiken om een keuze te kunnen maken tussen geen wijziging (optie 1) of aanpassen (optie 2) van het primaire serie vaccinatieschema van DKTP-Hib-HepB en pneumokokken vaccins naar een 3-5 schema na invoering van kinkhoest, difterie, tetanus (Tdap) vaccinatie tijdens de zwangerschap. Eventuele aanpassing van het primaire schema zou bij voorkeur gelijktijdig ingevoerd kunnen worden met de implementatie van kinkhoestvaccinatie van zwangere vrouwen. Deze memo heeft geen betrekking op het tijdstip van de latere boostervaccinaties, evaluatie hiervan zal over enkele jaren in de Gezondheidsraad besproken worden.

2 Achtergrond informatie

Uit wetenschappelijk onderzoek blijkt dat zowel het uitstellen van het tijdstip van eerste vaccinatie als het verlengen van het interval tussen twee vaccindoses leidt tot een betere immuunrespons bij het kind. Het immuunsysteem van het kind gaat tijdens de eerste maanden van het leven steeds beter reageren op een infectie of vaccinatie en de respons op vaccinatie is op de leeftijd van 3 maanden beter dan op 2 maanden. De respons is bovendien hoger na vaccinatieintervallen van 2 maanden dan van 1 maand [2,3,4]. Een algemeen primair vaccinatieschema met een latere start en een groter interval met vaccinaties op de leeftijd van 3 en 5 maanden lijkt immunologisch en voor de lange termijn dan ook gunstiger dan een 2-3-4 schema.
Maternale antistoffen interfereren met de primaire vaccinresponsen. De hoeveelheid maternale antistoffen neemt met het ouder worden in de eerste levensmaanden snel af, waardoor er steeds minder ongunstige interferentie is met de vaccinatierespons van de zuigeling. In Nederland is het huidige 2-3-4 schema met een zo vroeg mogelijke eerste dosis tussen de 6 en 9 weken en een 1-maands interval niet aangepast naar een immunologisch gunstiger schema met een latere eerste dosis en een 2-maands interval, vanwege de toename van de kinkhoestincidentie, met name bij hele jonge zuigelingen. Door kinderen met behulp van kinkhoestvaccinatie van zwangere vrouwen in hun eerste levensmaanden te beschermen tegen ernstige kinkhoest wordt een latere start van de eerste vaccinatie wel een optie. Voor kinderen die tijdens deze eerste levensmaanden niet of mogelijk onvoldoende worden beschermd vanwege lage maternale antistoffen door ontbreken van vaccinatie tijdens de zwangerschap, prematuriteit of vaccinatie laat in de zwangerschap, blijft zo vroeg mogelijke vaccinatie met het difterie-, kinkhoest-, tetanus-, polio-, Haemophilus influenza b- en Hepatitis B- (DKTP-Hib-HepB) combinatievaccin op de leeftijd van 6 weken en met een drie doses schema (6 weken, 3 en 5 maanden) de beste optie. Voor pneumokokken conjugaatvaccins is in een eerdere RIVM studie aangetoond dat het 3-5 schema superieur is aan het huidige 2-4 schema en het 2-3-4 schema [3].

3 Optie 1: doorgaan met het huidige schema

Het huidige primaire vaccinatieschema bestaat uit drie DKTP-Hib-HepB vaccinaties op de leeftijd van 6-9 weken en 3 en 4 maanden en 2 pneumokokkenvaccinaties op de leeftijd van 6-9 weken en 4 maanden (tabel 1), gevolgd door een herhalingsdosis van beide vaccins op de leeftijd van 11 maanden. Kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap leidt tot hogere kinkhoest, difterie en tetanus antistoftiters in de eerste levensmaanden voorafgaand aan de eerste vaccinaties van de zuigeling, dat is de periode met het hoogste risico op morbiditeit en mortaliteit vanwege ernstige kinkhoest. Na Tdap vaccinatie tijdens de zwangerschap is enerzijds de zuigeling in de meest kwetsbare periode beschermd, maar anderzijds kunnen deze antistoffen van de moeder remmend werken op de afweerreactie die het kind ontwikkelt op de eerste primaire serie vaccinaties (zie paragraaf 5.1.1).

Tabel 1: Bezoeken consultatie bureau eerste levensjaar, huidige schema en aangepast schema

	Optie1 (Huidige schema)		**Optie 2 (Aangepast schema)**	
Leeftijd	**Vaccinatie 1**	**Vaccinatie 2**	**Vaccinatie 1**	**Vaccinatie 2**
geboorte	HepB*		HepB*	
4 weken	-	-	-	-
6 weken	DKTP-Hib-HepB	Pneumokokken	DKTP-Hib-HepB#	
3 maanden	DKTP-Hib-HepB		DKTP-Hib-HepB	Pneumokokken
4 maanden	DKTP-Hib-HepB	Pneumokokken		
5 maanden	-	-	DKTP-Hib-HepB	Pneumokokken
6 maanden	-	-		
7,5 maanden	-	-		
9 maanden	-	-		
11 maanden	DKTP-Hib-HepB	Pneumokokken	DKTP-Hib-HepB	Pneumokokken

* kinderen van HBV positieve moeders
\# voor specifieke risicogroepen (premature kinderen, kinderen van HBV positieve moeders (hepB vaccin), kinderen van moeders die tijdens de zwangerschap niet gevaccineerd zijn)

4 Optie 2: overgang naar 3-5 schema

Een alternatief voor doorgaan met het huidige schema is een aanpassing, waarbij zowel het DKTP-Hib-HepB combinatievaccin als het pneumokokkenvaccin op de leeftijd van 3 en 5 maanden worden toegediend. Dit schema wordt in meerdere landen gebruikt. Onder de voor de Nederlandse situatie relevante landen (Europese landen, de Verenigde Staten, Australië en Canada) zijn er 9 met een 2-3-4, 15 met een 2-4-6, en 10 met een 3-5 primair vaccinatieschema voor DKTP-Hib-HepB combinatievaccins (data ECDC website). Hieronder wordt per ziekte/vaccincomponent besproken in hoeverre een 3-5 vaccinatieschema tenminste gelijkwaardige bescherming biedt vergeleken met een 2-3-4 maanden schema.

5 Wat betekent overgang naar een 3-5 schema voor de bescherming door de vaccincomponenten?

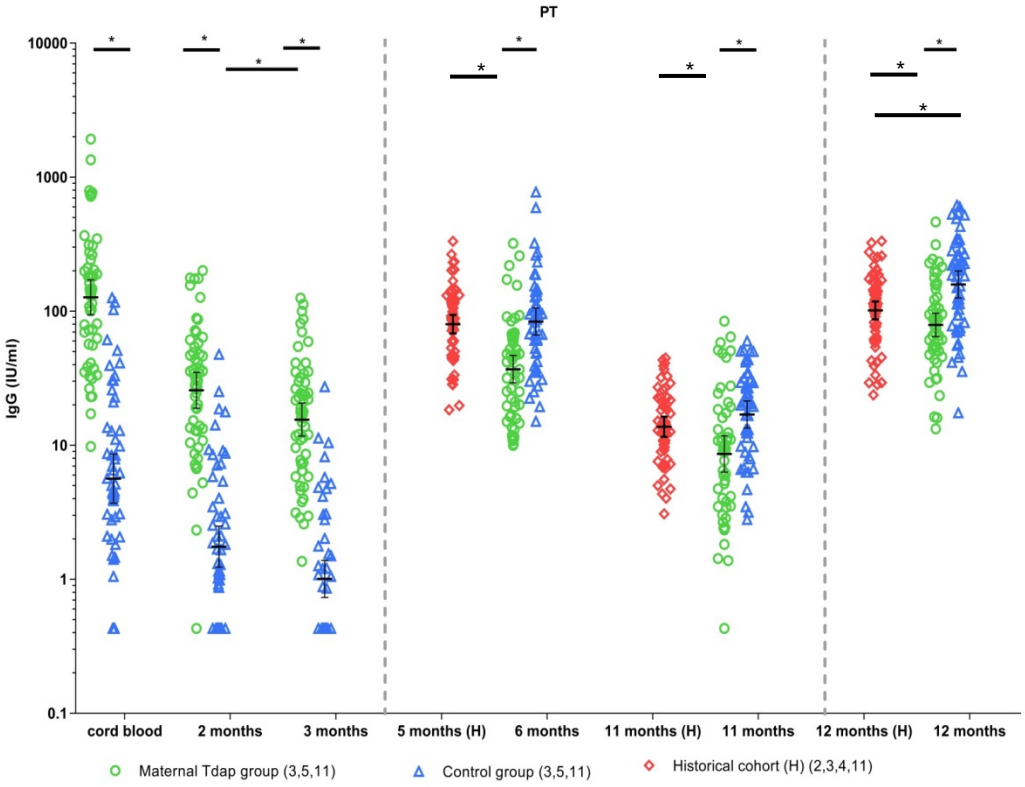
5.1 Kinkhoest

De gezondheidsraad adviseert in zijn rapport “Vaccinatie tegen kinkhoest: doel en advies” uit 2015 om vaccinatie beschikbaar te maken voor zwangere vrouwen in het derde trimester van de zwangerschap [1]. Het doel van die vaccinatie is om de zuigeling in zijn eerste levensmaanden, als het kind nog te jong is om zelf gevaccineerd te worden, beter te beschermen tegen ernstige kinkhoest door de overdracht van grotere hoeveelheden maternale kinkhoestantistoffen via de placenta van moeder naar het kind.

Het RIVM heeft in een gecontroleerde gerandomiseerde studie, gestart in 2014, onderzocht of na vaccinatie tijdens de zwangerschap de eerste zuigelingen kinkhoestvaccinatie op basis van aanwezige kinkhoestantistoffen met 1 maand uitgesteld kan worden, van de leeftijd van 2 naar 3 maanden [28]. Dit schema heeft tevens als voordeel dat het immuunsysteem van het kind op de leeftijd van 3 maanden beter kan reageren op de eerste vaccinatie en het aantal vaccinaties in de primaire serie verminderd kan worden van 3 naar 2 doses [2,3,4]. Voor deze studie zijn 58 zwangere vrouwen gevaccineerd met een Tdap (Boostrix) vaccin tussen week 30 en 32 van hun zwangerschap (maternale groep) en 60 moeders binnen 48 uur na de bevalling (controle groep). Alle kinderen van beide groepen zijn op de leeftijd van 3-5 en 11 maanden gevaccineerd met een DKTP-Hib-HepB (Infanrix hexa) en een pneumokokken vaccin (PCV10, Synflorix). Zowel van de moeders als van de kinderen zijn bloedmonsters afgenomen op verschillende tijdstippen voor en na vaccinatie.

De resultaten laten zien dat kinkhoestantigeen-specifieke IgG antistofconcentraties in navelstrengbloed na vaccinatie tijdens de zwangerschap 21 keer hoger zijn in vergelijking met de zuigelingen van de controle groep zonder vaccinatie tijdens de zwangerschap (Figuur 1). Na de geboorte nemen de maternale antistofconcentraties in beide groepen geleidelijk en met een vergelijkbare snelheid af. Kinkhoest antistofniveaus in kinderen van de maternale groep zijn op de leeftijd van 3 maanden nog 9 keer hoger dan in de kinderen van de controle groep op de leeftijd van 2 maanden (de leeftijd waarop nu de eerste RVP kinkhoest vaccinatie gegeven wordt).
Eén maand na de DKTP-Hib-HepB primaire serie zijn kinkhoest-specifieke IgG antistofconcentraties tegen pertussis toxin (PT, enige kinkhoest-specifieke antigen) in beide groepen toegenomen, alleen is de gemiddelde stijging lager in de maternale groep in vergelijking met de controlegroep (hoewel ook in de maternale vaccinatiegroep nog adequate titers bereikt worden). Zonder vaccinatie tijdens de zwangerschap zijn de IgG-PT antistofconcentraties een maand na een 3-5 schema vergelijkbaar met die van een historische controlegroep uit een studie uitgevoerd in 2012-2013, een maand na een 2-3-4 schema, ondanks het feit dat een vaccinatie minder gegeven is. In beide studies zijn kinderen gevaccineerd met hetzelfde DKTP-Hib-HepB vaccin

Ook studies uitgevoerd in de VS, VK en België laten na primaire serievaccinaties lagere antistofconcentraties zien in kinderen van tijdens de zwangerschap gevaccineerde moeders in vergelijking met kinderen uit de groep zonder kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap. Dit lijkt voor deze kinderen echter geen negatieve klinische consequenties te hebben, er zijn niet meer gevallen van kinkhoest na de primaire serie in het eerste levensjaar [5,6], de lagere antistof concentraties lijken dus nog steeds voldoende te beschermen. Over het geheel is de effectiviteit van vaccinatie van zwangere vrouwen tijdens het eerste levensjaar meer dan 90% [7,8]. Bij kinderen die toch kinkhoest kregen ondanks vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap was het ziekteverloop veel minder ernstig: ze hadden een significant lager risico op ziekenhuis- en intensive care opname en de opnameduur was korter. Samenvattend zijn met vaccinatie tijdens de zwangerschap bereikte antistofconcentraties beschermend in de eerste levensmaanden en zijn de antistoftiters na de primaire vaccinaties ondanks interferentie van maternale antistoffen blijkbaar voldoende voor bescherming tegen kinkhoest met een kinkhoestincidentie vanaf de leeftijd 3 maanden vergelijkbaar met die voor invoering van kinkhoestvaccinatie van zwangere vrouwen.
De antistofresponsen tegen de twee andere kinkhoestantigenen (FHA en Prn) laten een vergelijkbaar verschil, met interferentie van maternale antistoffen, tussen de twee studie groepen zien (figuur niet opgenomen, vergelijkbaar met PT).



Figuur 1: Kinkhoest antigeen PT-specifieke IgG antistof GMCs in serum (groen maternale vaccinatiegroep en blauw controlegroep, rood historische controlegroep, stippellijnen DaKTP-Hib-HepB vaccinaties primaire serie en booster) op verschillende tijdstippen voor en na vaccinatie, x-as leeftijd in maanden.

Samenvattend:

- Kinderen van moeders die tijdens de zwangerschap een kinkhoestvaccinatie hebben gekregen, hebben op de leeftijd van 3 maanden significant hogere antistofconcentraties tegen PT in hun bloed dan kinderen uit de controle groep op 2 maanden, de leeftijd waarop ze volgens het huidige RVP de eerste kinkhoestvaccinatie krijgen. De kinderen van moeders die tijdens de zwangerschap een kinkhoestvaccinatie hebben gekregen zijn dus beter beschermd tegen kinkhoest in de eerste drie maanden van hun leven.
- Maternale antistoffen interfereren met de antistofrespons op de primaire kinkhoestantigeen vaccinaties. De antistofconcentraties gemeten 1 maand na de 3-5 primaire serie vaccinaties en voor en na de boostervaccinatie op 11 maanden, zijn significant lager dan in de groep zonder vaccinatie tijdens de zwangerschap gevaccineerd met een 3-5 of 2-3-4 schema. Echter de afname na de primaire serie en de toename na de booster vaccinatie zijn vergelijkbaar met die gemeten in kinderen die volgens het 3-5 of 2-3-4 schema (huidige RVP) zonder vaccinatie tijdens de zwangerschap, gevaccineerd zijn.
- Zonder kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap is de antistofrespons na een 3-5 schema vergelijkbaar met de respons na een 2-3-4 vaccinatieschema.
- Zonder kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap zijn de kinkhoest antistofconcentraties na de geboorte al snel laag (controlegroep in figuur 1, blauwe bolletjes cordblood en 2 en 3 maanden), Voor deze groep zou het huidige advies van een eerste vaccindosis op de leeftijd van 6 weken gehandhaafd moeten blijven, om vervolgens verder te gaan met het 3-5 schema. Deze kinderen blijven echter kwetsbaar gedurende de eerste maanden van hun leven.

5.2 Pneumokokken

In 2006 is pneumokokkenvaccinatie met een 7-valent conjugaatvaccin (PCV7) opgenomen in het RVP in een 2-3-4-11 schema [9,10]. In 2011 is PCV7 vervangen door een 10-valent vaccin (PCV10). De invasieve pneumokokkenziekte (IPD) incidentie van vaccinserotypes is zowel in gevaccineerde kinderen < 5 jaar als in niet-gevaccineerde andere leeftijdsgroepen, door groepsbescherming, sterk gedaald tot < 1 per 100.000. Uit dragerschapstudies bij kinderen blijkt dat vaccinserotypes vrijwel volledig uit de circulatie verdwenen zijn [11]. Naar aanleiding van een Finse PCV10 effectiviteitsstudie, waarin aangetoond werd dat een 2+1 schema net zo effectief was in het beschermen tegen vaccinserotype-gerelateerde invasieve pneumokokkenziekte als een 3+1 schema [12] en een RIVM-onderzoek waarin immunogeniciteit van verschillende PCV13 pneumokokken vaccinatieschema's (2-3-4-11 vs 2-4-6-12 vs 2-4-11 vs 3-5-11) met elkaar vergeleken zijn [3], heeft de Gezondheidsraad in 2013 geadviseerd dat 4 vaccinaties niet langer nodig zijn maar dat 3 voldoende is. Ook data uit Noorwegen en Denemarken laten een afname in vaccinserotype-gerelateerde IPD zien van 10/100,000 in 2010 naar 0/100,000 in 2012 na PCV13 in kinderen < 2 jaar [27].

Hoewel het 3-5-11 schema in vergelijking met het 2-4-11 schema resulteert in hogere vaccin serotype specifieke antistofconcentraties na de primaire serie vaccinaties en vergelijkbare pneumokokken antistofconcentraties na de booster dosis, is eind 2013 toch het 2-4-11 schema ingevoerd omdat dit beter past binnen het bestaande vaccinatieschema. De overstap van een 4 naar een 3 doses vaccinatieschema heeft geen verandering in incidentie of aantal gevallen van vaccinfalen tot gevolg gehad.

Samenvattend: bij overgang naar een 3-5 primaire serie voor DKTP-Hib-HepB vaccin ligt het voor de hand om dit ook te doen voor pneumokokkenvaccinatie en is een betere respons op het pneumokokkenvaccin te verwachten dan bij handhaving van het huidige 2-3-4 primaire schema, met daarin een 2-4 pneumokokkenschema.

5.3 Hepatitis B

Het huidige RVP bevat 4 hepatitis B vaccindoses gegeven op de leeftijd van 2-3-4 en 11 maanden als onderdeel van het DaKTP-Hib-HepB combinatievaccin. Kinderen van hepatitis B-positieve moeders krijgen een extra dosis direct na de geboorte. Het door de fabrikanten en de WHO aanbevolen schema voor alle kinderen bestaat uit 3 doses: een 1e dosis zo vroeg mogelijk, gevolgd door een tweede dosis minimaal 4 weken later en een derde dosis minimaal 6 maanden na de eerste dosis (0-1-6 schema) [24]. In Nederland is hepatitis B laag endemisch en worden alle zwangere vrouwen getest om kinderen te identificeren met een hoog risico op blootstelling en een indicatie voor een geboortedosis. Daarom is het niet noodzakelijk om alle kinderen zo vroeg mogelijk een hepatitis B vaccinatie te geven. Een 3-5-11 schema voldoet dan aan de aanbevelingen met betrekking tot het aantal doses en interval tussen de doses.

Samenvattend: Vanwege het hepatitis B screeningsprogramma in Nederland is er geen verschil in bescherming tegen hepatitis B te verwachten na hepatitis B vaccinatie volgens een 3-5 primaire serie of een 2-3-4 primaire serie. Een uitzondering moet worden gemaakt voor kinderen van hepatitis B-positieve moeders (zie onder risicogroepen).

5.4 Haemophilus influenzae type b (Hib)

De piek van Hib ziekteincidentie ligt gemiddeld na de leeftijd van 4 maanden, en lag in Nederland voor invoering van vaccinatie zelfs op de leeftijd van 8-9 maanden [25]. Jaarlijks zijn er nog steeds zo’n 10-15 kinderen < 5 jaar met Hib-ziekte, zowel onder gevaccineerde (zo’n 10 per jaar) als ongevaccineerde kinderen [13]. De recente toename in Hib patiënten in 2016 en 2017, respectievelijk 21 en 14 gevallen in kinderen <5 jaar, kon niet worden gerelateerd aan vaccinatie aangezien het percentage gevaccineerde kinderen en ook de geschatte vaccineffectiviteit (96%) niet afgenomen was [14]. Er is geen verklaring voor deze toename, maar hieruit blijkt wel dat er geen sprake is van volledige groepsimmuniteit door vaccinatie. In de periode 2010-2017 zijn er in totaal 4 Hib gevallen gerapporteerd in kinderen in de leeftijd tussen de 2 en 3 maanden. Het betrof 1 kind van 2 maanden in 2011, 2 kinderen in 2016 en 1 kind in 2017.Data van een systematische review laten zien dat een 2-dosis of 3-dosis Hib schema resulteert in een

vergelijkbaar beschermingsniveau op de korte termijn. Tevens blijkt uit een vaccineffectiviteitsstudie uitgevoerd in Nederland tussen 2003 en 2016, dat de effectiviteit al na 2 doses hoog is [14]. Hoewel de WHO een primaire serie van 2 of 3 doses met een eerste dosis op de leeftijd van 6 weken adviseert, blijkt toediening van de eerste Hib vaccindosis op de leeftijd van 2 of 3 maanden een vergelijkbaar effect te hebben op het aantal Hib patiënten onder de 1 jaar. In 1995-1998, ten tijde van een 3-4-5-11 schema, werden gemiddeld 5 patiënten (4-6 patiënten) onder de 1 jaar met Hib gerapporteerd bij het Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (surveillance data NRBM, AMC/RIVM). Na de overstap naar een 2-3-4 en 11 maanden schema in 1999 werden eveneens gemiddeld 5 Hib patiënten onder de 1 jaar per jaar gerapporteerd (3-9 per jaar). Daarnaast laat een Finse studie zien dat de beschermende effectiviteit van Hib vaccins na een 3-4-6 primaire serie vergelijkbaar is met die in landen waar gebruik gemaakt wordt van een 2-4-6 (VS) of 2-3-4 (VK) schema, respectievelijk 94%, 93-100% en 95% [15]. Een recente systematische review laat zien dat bescherming tegen Hib vergelijkbaar is na een primaire schema met twee en met drie doses [26].

Samenvattend: Er zijn geen aanwijzingen dat een 3-5 primair schema in vergelijking tot een 2-3-4 schema een verandering in het aantal Hib patiënten tot gevolg zal hebben, mede omdat Hib ziekteincidentie data van voor invoering van vaccinatie pas een toename liet zien vanaf de leeftijd van 4 maanden. Daarnaast is het 3-5 schema in overeenstemming met het 2 of 3 doses advies van de WHO.

5.5 Difterie, tetanus en polio

Data uit de Tdap vaccinatie van zwangere vrouwen studie laten na primaire serie en booster vaccinaties met DaKTP-Hib-HepB combinatievaccin lagere difterie toxoid antistofconcentraties zien in kinderen van maternaal gevaccineerde moeders in vergelijking met kinderen uit de groep zonder kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap (figuur niet opgenomen, vergelijkbaar met PT figuur 1). Echter antistofconcentraties waren voor kinderen van beide groepen hoger dan de minimale hoeveelheid antistoffen noodzakelijk voor bescherming. Tetanus toxoid (TT)-specifieke IgG antistofconcentraties zijn op de leeftijd van 6 maanden, maar ook voor en 1 maand na de 11-maands-boostervaccinatie niet verschillend in beide groepen.
De WHO adviseert voor zowel difterie als tetanus drie vaccindoses in het eerste levensjaar met een interval van 4-8 weken. Het huidige schema voldoet hieraan, maar data uit omringende landen laten zien dat een 3-5 schema een vergelijkbaar alternatief is.

Het aantal gevallen van polio is wereldwijd in de afgelopen 20 jaar afgenomen van ongeveer 350.000 tot 22 in 2017. Hoewel poliovirus nog maar in enkele landen voorkomt en de verwachting is dat volledige eradicatie binnen afzienbare tijd bereikt zal zijn, zullen we ook de komende decades moeten blijven vaccineren. Echter het aantal vaccindoses in het eerste levensjaar kan omlaag van 4 naar 3 mits het interval tussen de eerste en tweede dosis minimaal 8 weken is [16].

Samenvattend: Voor de difterie, tetanus en polio vaccincomponenten is er geen verschil tussen een 3-5 schema en andere schema's.

5.6 Voor welke groepen kan niet overgegaan worden naar een 3-5 schema?

Er zijn drie specifieke groepen kinderen geïdentificeerd waarvoor het weglaten van de vaccinatie op de leeftijd van 6-9 weken een grotere kans op ziekte tot gevolg zou kunnen hebben.

5.6.1 Prematuur geboren kinderen

In Nederland wordt jaarlijks ongeveer 8% van de kinderen geboren na een zwangerschapsduur van minder dan 37 weken [17], waarvan 6,5% tussen 32 en 37 weken en 1,5% onder de 32 weken zwangerschapsduur.

5.6.1.1 Vaccinatie van de moeder

Gegevens uit het Verenigd Koninkrijk (VK), Noorwegen (N) en Nederland (NL) laten zien dat te vroeg geboren kinderen vaker met kinkhoest-gerelateerde problemen in het ziekenhuis opgenomen worden dan à terme geboren kinderen (preterm vs à terme: 10.6% vs 7.4% (VK [18]), 10% vs 5% (N [19]) en 12% vs 8% (NL [20]). Data uit VK laten zien dat na invoering van kinkhoestvaccinatie van zwangere vrouwen in het 3de trimester het aandeel van premature kinderen onder de kinkhoest gerelateerde ziekenhuis opnames steeg van 9,8% (83/847) naar 12,1% (56/462) [21]. Een verklaring voor deze stijging is dat prematuur geboren kinderen mogelijk minder profijt hebben van vaccinatie in het 3de trimester van de zwangerschap dan à terme kinderen omdat er korter tijd is voor overdracht van antistoffen van moeder naar kind. Het RIVM gaat de komende 4 jaar m.b.v. een ZonMW subsidie een onderzoek uitvoeren om meer inzicht te krijgen in het tijdstip van kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap in relatie tot antistofconcentraties in de zuigeling op de leeftijd van 2 maanden in zowel te vroeg geboren als op tijd geboren kinderen.

5.6.1.2 Vaccinatie van het kind

Er is internationale consensus dat prematuur geboren kinderen gevaccineerd worden volgens het standaard vaccinatieschema, waarbij de geboortedag als uitgangspunt genomen wordt en niet de uitgerekende datum, dus zonder correctie voor een kortere zwangerschapsduur [22]. Eerste voorlopige analyses van de PRIEMA studie die het RIVM in 2015 is gestart en waarbij antistofresponsen van drie groepen prematuren kinderen (zwangerschapsduur <28 weken, 28-32 weken en 32-36 weken) vergeleken zijn met die van à terme kinderen laten geen verschil zien tussen de groepen voor difterie, tetanus en pertussis. Voor Hib en sommige pneumokokkenserotypes lijkt de antistofrespons na de primaire serie bij de drie onderzochte prematuren groepen lager te zijn dan voor à terme kinderen. Na de boostervaccinatie op 11 maanden is dit verschil duidelijk afgenomen. Een indeling op geboortegewicht (<1000g,1000-1500g, 1500-2500g) leverde nagenoeg hetzelfde beeld op. Uit de preliminaire analyses blijkt tevens dat het later geven van de eerste vaccinatie (maximaal 1-2 weken na de tijdigheidstermijn van 6-9 weken) nauwelijks of geen invloed heeft op de antistofresponsen een maand na de complete

primaire serie en na de boostervaccinatie (op de leeftijd van 12 maanden).

Premature kinderen is een van de risicogroepen waarvoor de staatssecretaris in juli besloten heeft dat ze in aanmerking komen voor rotavirusvaccinatie. De rotavirusvaccinatie is met beide schema's te combineren.

Samenvattend: Prematuur geboren kinderen (zwangerschapsduur < 37 weken) hebben een verhoogde gevoeligheid voor kinkhoest tijdens de eerste maanden van hun leven. Daarnaast is er een kans dat ze lagere hoeveelheden maternale antistoffen meekrijgen van de moeder als deze wordt gevaccineerd tijdens de zwangerschap. Om deze kinderen toch zo vroeg mogelijk zo goed mogelijk te beschermen zou voor hen de eerste vaccindosis op de leeftijd van 6 weken gehandhaafd moeten blijven, maar daarna is er geen verschil tussen vervolgen met een 3-5 of 3-4 vaccinatieschema.

5.6.2 *Kinderen van moeders die niet tijdens zwangerschap of ≤ 2 weken voor de geboorte gevaccineerd zijn*

In landen waar kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap al een aantal jaren onderdeel is van het nationale vaccinatieprogramma is de vaccinatiegraad 50-75% (België 64% (2012-2015), VS 48,8% (2016), VK 74% (2017). Gevolg hiervan is dat een deel van de kinderen niet profiteert van vaccinatie van de moeder en daardoor blijft vallen in de risicogroep. Voor deze kinderen zou het verschuiven van de eerste vaccindosis van 2(-3-4) naar 3(-5) maanden een maand langer risico op kinkhoestinfectie betekenen. Om ze toch zo vroeg mogelijk zo goed mogelijk te beschermen tegen kinkhoest zou voor deze kinderen de vaccinatie op de leeftijd van 6 weken gehandhaafd moeten blijven. Ook voor deze kinderen is er daarna geen verschil tussen vervolgen met een 3-5 of 3-4 vaccinatieschema.
Bij kinderen die ≤ 2 weken voor de geboorte gevaccineerd zijn heeft er waarschijnlijk onvoldoende overdracht van maternale kinkhoestantistoffen plaatsgevonden, zodat zij beschouwd moeten worden als niet gevaccineerd tijdens de zwangerschap en dus in dezelfde risicogroep vallen als kinderen van ongevaccineerde moeders [7].

Samenvattend: om de risico's op kinkhoest te verminderen voor kinderen van niet of laat (≤ 2 weken voor de geboorte) gevaccineerde moeders zou de vaccinatie op de leeftijd van 6 weken gehandhaafd kunnen worden, gevolgd door 3-5 of 3-4 schema, afhankelijk van de keuze voor wel of niet aanpassen van het primaire schema.

5.6.3 *Kinderen van hepatitis B positieve moeders*

Om perinatale transmissie van hepatitis B-virus (HBV) te voorkomen krijgen baby's van moeders die geïnfecteerd zijn met HBV, ongeveer 500/jaar, binnen 2 uur na de geboorte hepatitis B-immunoglobuline toegediend en binnen 48 uur een extra vaccinatie tegen hepatitis B (geboortedosis). Daarnaast krijgen ze nog 4 vaccindoses, als onderdeel van het reguliere vaccinatieprogramma, waarbij extra gelet wordt op de tijdigheid van de vaccinaties.

De WHO adviseert voor zuigelingen een vaccinatieschema van 3 doses: een geboortedosis, een tweede dosis minimaal 4 weken later en een derde dosis minimaal 6 maanden na de eerste dosis (0-1-6 schema). Een internationale meta-analyse van 29 trials vond geen significant verschil in het optreden van HBV infectie in baby's tussen verschillende schema's (mn 0-1-6 en 0-1-2-12 maanden), verschillen in dosering en type vaccin [23], maar in geen van deze trials ontbrak de 2e vaccinatie op 1 maand. Landen in Europa met een RVP schema met de 2e vaccinatie op 3 maanden hanteren voor kinderen van moeders met HBV-infectie over het algemeen een aangepast schema met een additionele vroegere vaccinatie. In Italië, Denemarken en Zweden krijgen deze kinderen een geboortedosis en een tweede dosis op de leeftijd van 1 maand en vanaf de 3e vaccinatie wordt het routineschema gevolgd. Op basis van onderzoeks- en praktijkdata is er dus geen onderbouwing voor een verschuiving van 2e dosis na de geboortedosis naar 3 maanden voor kinderen van hepatitis B-positieve moeders. Immunogeniciteitsdata laten zien dat zowel een los hepatitis B vaccin als een combinatievaccin (DaKTP-Hib-HepB) gebruikt kan worden voor de 2e vaccinatie.

Samenvattend: Vanwege het grote risico op besmetting door de moeder moet voor kinderen van hepatitis B-positieve moeders, ongeacht of deze moeders gevaccineerd worden tegen kinkhoest, na de geboortedosis de 2e dosis hepatitis B vaccin (los hepB of combinatievaccin DaKP-Hib-HepB) op de leeftijd van 6 weken worden gegeven. Voor het vervolgschema gelden dan dezelfde overwegingen als voor à terme kinderen.

6 Conclusies

Invoering van kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap in 2019 biedt de mogelijkheid om het primaire vaccinatieschema voor de zuigelingen tegelijkertijd aan te passen. In deze notitie is aangegeven dat met een 3-5-11 schema een gelijkwaardige bescherming tegen de RVP ziekten mogelijk is als met het huidige 2-3-4-11 schema. Ook zijn beide schema's uitvoerbaar in de praktijk (zie tabel 1).

De verschillen tussen beide schema's liggen op andere vlakken:

1. Aantal vaccinaties: een 3-5 schema betekent minder vaccins en vaccinaties t.o.v. handhaven van het huidige schema, waardoor het kostenbesparend is en minder belastend voor de zuigelingen
2. Voorlichting: bij gelijktijdige invoering kan de voorlichting over vaccinatie tijdens de zwangerschap en wijziging in zuigelingenvaccinatie aan elkaar gekoppeld worden (moeder een prik meer, kind een prik minder), maar de voorlichting kan ook ingewikkelder worden vanwege de uitzonderingen.
3. Complexiteit: uitvoering van het 3-5 schema is door de drie uitzonderingen complexer dan het huidige schema.

7 Referenties

1. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen kinkhoest: doel en strategie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2015.

2. Plotkin S, Orenstein W, Offit P, Edwards KM, Plotkin's Vaccines 7th edition, 2018

3. Spijkerman J, Veenhoven RH, Wijmenga-Monsuur AJ, Elberse KE, van Gageldonk PG, Knol MJ, et al. Immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered according to 4 different primary immunization schedules in infants: a randomized clinical trial. JAMA. 2013;310(9):930-7.

4. Voysey M, Kelly DF, Fanshawe TR, Sadarangani M, O'Brien KL, Perera R, Pollard AJ. The Influence of Maternally Derived Antibody and Infant Age at Vaccination on Infant Vaccine Responses; An Individual Participant Meta-analysis JAMA Pediatr. 2017 Jul 1;171(7):637-646

5. Kirsten Maertens, Raïssa Nadège Caboré, Kris Huygen, Niel Hens, Pierre Van Damme, Elke Leuridan. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Results of aprospective controlled cohort study. Vaccine 34 (2016) 142–150

6. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, Walter EB, Jackson LA, Englund JA, Edwards MS, Healy CM, Petrie CR, Ferreira J, Goll JB, Baker CJ. Safety and immunogenicity of Tetanus, Diphtheria and acellular Pertussis immunization during pregnancy in mothers and infants a randomized clinical trial. JAMA. 2014;311(17):1760-1769.

7. 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.

8. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, et al. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis. Pediatrics. 2017;139(5):e20164091

9. Gezondheidsraad. Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005. Report No.: 2005/13

10. Gezondheidsraad. Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties. Den Haag: Gezondheidsraad; 2013. Report No.: 2013/28.

11. Vissers M, Wijmenga-Monssur AJ, Knol MJ, Badoux P, van Houten MA, van der Ende A, Sanders EAM, Rots NY. Increased carriage of non-vaccine serotypes with low invasive disease potential four years after switching to the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in The Netherlands. PLoS One. 2018 Mar 30;13(3)

12. Palmu AA, Jokinen J, Borys D, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. Lancet. 2013;381(9862):214-222.

13. Monge S, Mollema L, de Melker H, Sanders E, van der Ende A, Knol M. Clinical Characterization of Invasive Disease Caused by Haemophilus influenzae Serotype b in a High Vaccination Coverage Setting. J. Pediatric Infect. Dis. Soc. 2018 Mar 22.

14. Monge S, Hahne SJ, de Melker HE, Sanders EA, van der Ende A, Knol MJ. Effectiveness of the DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine against invasive Haemophilus influenzae type b disease in the Netherlands (2003-16): a case-control study. Lancet Infect Dis. 2018

15. Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae Type b Disease at the Beginning of the 21st Century: Global Analysis of the Disease Burden 25 Years after the Use of the Polysaccharide Vaccine and a Decade after the Advent of Conjugates. Clinical Microbiology Reviews. 2000;13(2):302-317.

16. Estívariz CF, Pallansch MA, Anand A, Wassilak SGF, Sutter RW, Wenger JD, Orenstein WA. Poliovirus vaccination options for achieving eradication and securing the endgame. Current opinion in Virology. 2013; 3(3):309-315.

17. van der leeuw-Harmsen L, Rijninks-van Driel GC, Morshuis RHL,van Lith JMM, Tamminga P. Perinatale registratie Nederland, Grote lijnen 1999-2012 Utrecht: Stichting Perinatale registratie Nederland. 2013.

18. Byrne L, Campbell H, Andrews N, Ribeiro S, Amirthalingam G. Hospitalisation of preterm infants with pertussis in the context of a maternal vaccination programme in England. Arch Dis Child. 2017.

19. Riise OR, Laake I, Vestrheim D, Flem E, Moster D, Riise Bergsaker MA, et al. Risk of Pertussis in Relation to Degree of Prematurity in Children Less Than 2 Years of Age. Pediatr Infect Dis J. 2017;36(5):e151-e6.

20. van der Maas NAT. Thesis; Vaccine-preventable diseases: evaluation of vaccinatione programmes and optimisation of surveillance 2018.

21. Byrne L, Campbell H, Andrews N, Ribeiro S, Amirthalingam G. Hospitalisation of preterm infants with pertussis in the context of a maternal vaccination programme in England. Arch Dis Child. 2017.

22. Bonhoeffer J, Siegrist CA, Heath PT. Immunisation of premature infants. Arch Dis. Child. 2006;91(11):929-935
23. Lee C, Gong Y, Brok J, et al. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. BMJ 2006;332:328-36.

24. WHO recommendations for routine immunization - summary tables

25. P. Bol. Epidemiologie van Haemophilus Influenzae type b-infecties in Nederland en elders. Ned Tijdschr Geneeskd 1991, 135 nr1

26. Griffiths UK, Clark A, Gessner B, Miners A, Sanderson C, Sedyaningsih ER, Mulholland KE. Dose-specific efficacy of Haemophilus influenza type b conjugate vaccines: a systemic review and meta-analysis of controlled clinical trials. Epidemiol Infect. 2012: 1-13.

27. Steens A, Bergsaker MA, Aaberge IS, et al. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. Vaccine 2013;31(52);6232-8.

28. Daan Barug, Inge Pronk, Marlies A van Houten, Florens GA Versteegh, Mirjam J Knol, Jan van de Kassteele, Guy AM Berbers, Elisabeth AM Sanders, Nynke Y Rots. Maternal pertussis vaccination results in high pertussis antibody levels until at least 3 months of age: a randomised controlled trial. Lancet Infectious Diseases accepted for publication.

RIVM
De zorg voor morgen begint vandaag