

Doeltreffendheid van kinkhoestvaccinatie bij adolescenten en volwassenen

Achtergrond

Adolescenten en volwassenen vormen het reservoir van *Bordetella pertussis* en fungeren als vector voor infectie bij kwetsbare pasgeborenen¹. Sinds men wereldwijd overschakelde van een cellulair naar een acellulair kinkhoestvaccin met minder ongewenste effecten², traden er opnieuw periodisch kinkhoestepidemieën op ondanks de hoge vaccinatiegraad bij kinderen. Hierop bracht men een vaccin op de markt met een afgezwakt acellulair kinkhoestvaccin in combinatie met een tetanus- en een afgezwakt difterie-anatoxine (dTpa) om deze groep van (jong) volwassenen te hervaccineren. Zo worden in België adolescenten op 15-jarige leeftijd systematisch gevaccineerd en wordt cocoonvaccinatie aangeraden voor ouders en grootouders van pasgeborenen¹. Aanvankelijk toonde dit nieuwe boostervaccin een hoge effectiviteit². Er zijn echter vermoedens dat het vaccin minder doeltreffend is bij een nieuwe cohort van jong volwassenen die alleen het acellulair vaccin in de basisvaccinatie gekregen heeft³.

Klinische vraag

Wat is de doeltreffendheid van een afgezwakt acellulair kinkhoestvaccin (dTpa) bij adolescenten en volwassenen?

Samenvatting

Duiding

Barbara Michiels,
Vakgroep Eerstelijns-
en Interdisciplinaire
zorg, Centrum voor
Huisartsgeneeskunde,
Universiteit Antwerpen

Referentie

Baxter R, Bartlett J,
Rowhani-Rahbar A,
et al. Effectiveness of
pertussis vaccines for
adolescents and adults:
case-control study. *BMJ*
2013;347:f4249.

Tekst onder de verant-
woordelijkheid van de
Nederlandstalige redactie

Bestudeerde populatie

- 3,2 miljoen personen ingeschreven in de Kaiser Permanente van Noord-California (KPNC), een privaat gezondheidszorgsysteem dat onder andere bestaat uit 49 ambulante poliklinieken en 19 ziekenhuizen en beschikt over een centraal laboratorium en een databank die alle demografische gegevens, consultaties, diagnoses, gebruikte medicatie, vaccinaties en laboratoriumtests van alle individuele patiënten registreert.

Onderzoekopzet

- case-control studie
- cases: patiënten van 11 jaar of ouder die tussen januari 2006 en december 2011 een positieve PCR (Polymerase Chain Reaction) -test voor kinkhoest hadden (n=668)
- twee controlegroepen:
 - ~ patiënten met een negatieve PCR-test voor kinkhoest (n=10 098)
 - ~ met de cases gematchte patiënten (voor geslacht, leeftijd, etniciteit, polikliniek, die hetzelfde (cellulair of acellulair) kinkhoestvaccin als kind gekregen hebben) en waarbij geen PCR-test was uitgevoerd (n=21 599)
- exclusie: zowel cases als controles met een leeftijd jonger dan 11 jaar, waarbij dTpa toegediend werd minder dan een week vóór de PCR test of met een onduidelijke registratie van de vaccinatiestatus.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: doeltreffendheid van dTpa-vaccinatie uitgedrukt als 1 – gecorrigeerde Odds ratio (OR) (van kinkhoest bij gevaccineerde versus bij niet-gevaccineerde patiënten) *100%
- secundaire uitkomstmaat: doeltreffendheid van dTpa-vaccinatie in de subgroep die als kind nooit tegen kinkhoest gevaccineerd werd (geboren vóór 1950), in de subgroep die alleen met het cellulair vaccin gevaccineerd werd (geboren tussen 1950 en 1985) en in de subgroep die alleen met het acellulair vaccin gevaccineerd werd (geboren na 1996)
- **logistische regressie-analyse** met als confounders: de datum waarop de PCR-test werd uitgevoerd, het type kinkhoestvaccin gekregen in de kindertijd, geslacht, leeftijd, etniciteit en polikliniek.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: 24% van de PCR-positieve gevallen van kinkhoest (cases) had een dTpa-vaccin gekregen versus 31,9% van de PCR-negatieve controles (p<0,001); de gecorrigeerde doeltreffendheid van dTpa was 53% (95% BI van 41,9% tot 62%) vergeleken met de PCR-negatieve controles en 64% (95% BI van 55,5% tot 70,9%) vergeleken met de gematchte controles
- secundaire uitkomstmaat: in de subgroep die als kind nooit tegen kinkhoest gevaccineerd werd zag men geen significante doeltreffendheid van dTpa; in de subgroepen die alleen met het cellulair of alleen met het acellulair kinkhoestvaccin gevaccineerd werden zag men een gelijkaardige significante doeltreffendheid van dTpa.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het acellulair kinkhoestvaccin (dTpa) matig doeltreffend is voor de preventie van PCR-bevestigde kinkhoest bij adolescenten en volwassenen.

Financiering van de studie Kaiser Permanente

Belangenconflicten van de auteurs twee auteurs hebben van verschillende farmaceutische bedrijven onderzoeksgeld ontvangen voor andere niet-verbante studies.; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Vermits de opzet van deze studie observationeel (case-control studie) is, kan bias niet uitgesloten worden. Ongekende factoren die zowel invloed hebben op het doormaken van kinkhoest als op het krijgen van een kinkhoestvaccin, kunnen de berekening van de doeltreffendheid van het boostervaccin sterk beïnvloed hebben. Zo zijn de laagste inkomens ondervertegenwoordigd in de studiestudiepopulatie. Een ander voorbeeld is het tijdstip van testen ten opzichte van het optreden van klachten: het zou kunnen dat er in de gevaccineerde groep of bij de milde gevallen minder snel getest werd, of dat bepaalde groepen minder snel medische hulp inriepen en hierdoor later gevaccineerd en/of later getest werden, of dat door het voorkomen van kinkhoestgevallen in de nabijheid (zoals in de eigen familie) er sneller en meer gevaccineerd werd en sneller en meer getest werd. De auteurs hebben de beïnvloedende factoren waarvan de gegevens beschikbaar waren zoals leeftijd, datum van de PCR-test, de polikliniek waar de PCR-test werd uitgevoerd, het soort vaccin dat in de kindertijd gegeven werd, het geslacht en de etniciteit, wel in rekening gebracht. Maar ongekende factoren zoals BMI en/of roken kunnen eveneens invloed hebben op de ernst van de infectie en op de immuniteit. De auteurs hebben gewerkt met 2 verschillende controlegroepen om zoveel mogelijk bias weg te werken, maar voor beide groepen ontbreekt dezelfde informatie.

Bij de analyse wordt een Odds ratio (OR) bepaald (noodzakelijk bij case-control studies), die men nadien gebruikt om de doeltreffendheid van het vaccin te berekenen. Door de lage incidentie van kinkhoest (<0,1%) is de doeltreffendheid, berekend op basis van de OR betrouwbaar (zie *methodologisch artikel*).

Interpretatie van de resultaten

Deze observationele studie doet een verdienstelijke poging om zicht te krijgen op de klinische doeltreffendheid van het kinkhoestvaccin bij (jong) volwassenen. Tijdens deze studie maakte de regio (California 2010-2011) een grote kinkhoestepidemie door en bij het begin van deze epidemie was ongeveer 30% van de populatie recent gevaccineerd met een dTpa-booster. De toename van het aantal kinkhoestgevallen is echter gedeeltelijk toe te schrijven aan een grotere alertheid en snellere bevestiging via PCR zodat vergelijken met vroegere epidemieën moeilijk blijft.

Een belangrijk probleem hierbij is dat de diagnose van kinkhoest klinisch niet zo gemakkelijk is en meestal retrospectief gesteld wordt. PCR-testen zijn heel sensitief en specifiek voor de ernstige gevallen, maar de gevoeligheid vermindert voor de milde gevallen. Vermits een vaccin ook de ambitie heeft om overdracht van infectie te voorkomen moet er ook een effectiviteit voor minder ernstige infecties kunnen aangetoond worden. In deze studie kan men dit onderscheid niet maken (er zijn geen gegevens over de ernst van de klachten), maar de auteurs gaan ervan uit dat ze ook milde gevallen includeerden vermits er maar een kleine fractie van de patiënten gehospitaliseerd werd. De vraag blijft echter onbeantwoord of het vaccin transmissie kan voorkomen en er zijn vermoedens uit dierproeven dat dit waarschijnlijk niet het geval is⁴.

Ook moet de periode van 10 jaar die nu vooropgesteld wordt als interval tussen 2 herhalingsineningen misschien verkort worden. De immuniteit tegen kinkhoest neemt immers af na het doormaken van een natuurlijke infectie en mogelijks sneller na het gebruik van acellulaire dan na het gebruik van cellulaire vaccins³. Hierbij speelt het aantal componenten in het acellulair vaccin waarschijnlijk ook een rol^{1,2}.

Besluit van Minerva

Deze observationele case-control studie toont een matige doeltreffendheid aan van minstens 50% voor een boostervaccinatie met het acellulair kinkhoestvaccin tegen het doormaken van kinkhoest bij adolescenten en volwassenen. Er zijn geen argumenten om de huidige aanbevelingen te wijzigen, maar verder onderzoek blijft nodig.

Voor de praktijk

De Hoge Gezondheidsraad beveelt op de leeftijd van 14-16 jaar een systematische toediening aan van één herhalingsvaccinatiedosis met dTpa¹. Voor diegenen die deze herhaling gemist hebben bestaat er gedeeltelijke terugbetaling van een dTpa-vaccin via het RIZIV⁶. Voor alle volwassenen wordt de toediening van één dosis dTpa aanbevolen, ongeacht de voorgeschiedenis van een (volledige of onvolledige) kinkhoestvaccinatie. Deze aanbeveling geldt zeker voor diegenen die in contact komen met zuigelingen (zoals jonge of toekomstige ouders, grootouders en hun naasten familiecontacten alsook het verzorgend personeel van pediatrische diensten, maternelen en kinderdagverblijven of onthaalmoeders van jonge kinderen). Buiten deze ene herhalingsdosis is er geen bijkomende herhalingsvaccinatie aanbevolen en dit zolang er niet meer gegevens beschikbaar zijn over het nut van tienjaarlijkse pertussisboosters. Zwangerschap vormt hierop een uitzondering: voor iedere zwangere vrouw wordt kinkhoestvaccinatie tussen week 24 en week 32 van de zwangerschap aanbevolen, ongeacht of de vrouw voordien reeds een herhalingsinenting kreeg. Indien de vaccinatie niet tijdens de zwangerschap wordt gegeven, wordt ze zo snel mogelijk postpartum toegediend¹.

Referenties

1. Advies Hoge Gezondheidsraad 2013. Vaccinatie tegen kinkhoest.
2. Zhang L, Prietsch SOM, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 3.
3. Klein NP, Bartlett J, Fireman B, et al. Comparative effectiveness of acellular versus whole-cell pertussis vaccines in teenagers. *Pediatrics* 2013;131(6):e1716-22.
4. Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:787-92.
5. RIZIV Formulieren attestgeneesmiddelen.

Productnamen

Bordetella pertussis (antigenen) + difterie-anatoxine + tetanus-anatoxine (dTpa): Boostrix®