

Overdracht van antistoffen in te vroeg en op tijd geboren zuigelingen na een kinkhoestvaccinatie vóór 24 weken zwangerschapsduur

Nicoline A.T. van der Maas^{1*}, Maarten M. Immink^{1,2*}, Mireille N. Bekker², Hester E. de Melker¹, Gerco den Hartog^{1,3}, Nynke Y. Rots¹, Pieter G.M. van Gageldonk¹, Floris Groenendaal⁴, Elisabeth A.M. Sanders^{1,5}, uit naam van een groep lokale onderzoekers⁶

¹ Centrum Infectieziektebestrijding, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Antonie van Leeuwenhoeklaan 9, 3720 MA Bilthoven, Nederland

² Geboortecentrum, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum Utrecht en Universiteit van Utrecht, Utrecht, Nederland

³ Laboratorium voor Medische Immunologie, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen, Nederland

⁴ Afdeling neonatologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum Utrecht en Universiteit van Utrecht, Utrecht, Nederland

⁵ Afdeling Immunologie en infectieziekten bij kinderen, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum Utrecht en Universiteit van Utrecht, Utrecht, Nederland

⁶ Groep van lokale onderzoekers, bestaande uit: Anjoke Huisjes, gynaecoloog, Gelre Ziekenhuis, Apeldoorn, Nederland; Kees Hollander, gynaecoloog, Rivierenland Ziekenhuis, Tiel, Nederland; Josien Terwisscha, gynaecoloog, Maastricht Ziekenhuis, Rotterdam, Nederland; Jek Persoons, gynaecoloog, Beatrix Ziekenhuis Gorinchem, Nederland; Ralph Scholten, gynaecoloog, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen, Nederland; Koen Deurloo, gynaecoloog, Diaconessenhuis, Utrecht, Nederland; Sander Galjaard, gynaecoloog, Erasmus Universitair Medisch Centrum, Rotterdam, Nederland; Irene Schiering, kinderarts, Spaarne Ziekenhuis, Haarlem, Nederland.

* beide auteurs hebben even veel bij gedragen

Geen van de auteurs heeft een verstrengeling van belangen te melden.

Alle auteurs zijn akkoord met publicatie van deze Nederlandstalige versie.

Dit artikel is een vertaling van een eerder verschenen Engelstalige versie: Immink, M. M., et al. (2024). "Maternal Pertussis Immunization and Immunoglobulin G Levels in Early- to Late-Term and Preterm Infants." *JAMA Netw Open* 7(7): e2424608. Het tijdschrift heeft toestemming gegeven voor deze vertaling.

Trefwoorden: maternale vaccinatie; immunogeniciteit; bescherming; baby

Auteursgegevens

Correspondentie adres:

Contactpersoon: Nicoline Van der Maas.

Correspondentie: nicoline.van.der.maas@rivm.nl

Nederlandse samenvatting

Inleiding

Maternale kinkhoestvaccinatie (MKV) beschermt zuigelingen de eerste maanden na de geboorte tegen kinkhoest. Er is weinig bekend over antistofoverdracht na 'vroege MKV' (20-24 weken zwangerschapsduur), wat belangrijk is voor de bescherming van prematuren. Deze studie onderzocht kinkhoest-specifieke antistoffen bij 2 maanden in premature en voldragen zuigelingen na vroege MKV.

Methode

Vanaf 2019 kregen zwangeren een vroege MKV in studieverband of via het Rijksvaccinatieprogramma. Vanaf 2020 werden tijdig gevaccineerde vrouwen geïnccludeerd, die werden opgenomen wegens een dreigende vroeggeboorte. Bloed van moeder en kind werd verzameld bij de bevalling en bij het kind op de leeftijd van 2 maanden. MKV-specifieke antistofconcentraties werden vergeleken met die van een referentie groep van voldragen zuigelingen met MKV tussen 30-33 weken zwangerschapsduur ('late MKV').

Resultaten

Na vroege MKV was de geometrische gemiddelde concentratie (GMC) van anti-Pertussis Toxine (PT) op de leeftijd van 2 maanden 14,7 IU/ml (95% BI 10,4) in voldragen zuigelingen en 11,2 IU/ml (95% BI 8,1-15,3) in prematuren. In voldragen zuigelingen na late MKV was dit 27,3 IU/ml (95% BI 20,1-37,1).

Beschouwing

Premature en voldragen zuigelingen hebben na vroege MKV op de leeftijd van 2 maanden significant lagere anti-PT antistoffen dan voldragen zuigelingen na late MKV. Internationale data laten geen tekenen van minder goede bescherming van vroege MKV zien. Verder onderzoek moet uitwijzen of dit ook specifiek voor prematuren geldt.

English abstract

Background

Maternal pertussis vaccination (MPV) protects infants during the first months of life against pertussis. Little is known about transplacental transfer of antibodies after 'early MPV' (20-24weeks gestational age; GA), which is very important to protect preterms. This study investigates the concentration of pertussis-specific antibodies in terms and preterms at 2months of age following early MPV.

Methods

In 2019 pregnant women received early MPV via the study or the National Immunization Program. From 2020 onwards early vaccinated women, hospitalized for an imminent premature birth were also included. Maternal and cord blood were sampled directly after birth. Infant blood was sampled at 2m of age. MPV-specific antibody concentrations were compared with a reference cohort of terms after late MPV (30-33w GA).

Results

The geometric mean concentration (GMC) of anti-pertussis toxin (anti-PT) was 14.7IU/ml (95%CI 10.6-20.4) in terms and 11.2IU/ml (95%CI 8.1-15.3) in preterms after early MPV. Anti-PT GMC was 27.3IU/ml (95%BI 20.1-37.1) in terms after late MPV.

Conclusion

Following early MPV, both terms and preterms have significant lower anti-PT antibody concentration at 2m of age compared with terms after late MPV. International data show no signs of loss of effectiveness of early MPV. Further research is needed to assess whether this applies also for preterms specifically.

Inleiding

Volgens de WHO werd in 2021 wereldwijd 81% van de kinderen (105 miljoen) minstens 3x gevaccineerd tegen kinkhoest, difterie en tetanus infecties, die ernstige, soms zelfs dodelijke ziekten kunnen veroorzaken (1). Ondanks deze hoge vaccinatiegraad komt kinkhoest in veel landen, waaronder Nederland, nog regelmatig voor (2). Niet of onvolledig gevaccineerde zuigelingen lopen het meeste risico op complicaties. In de eerste 3 levensmaanden kunnen ze beschermd worden door hun moeders tijdens de zwangerschap een difterie-acellulaire-kinkhoest-tetanus-vaccinatie (DKT) te geven. Deze maternale vaccinatie is sinds 2019 onderdeel van het Rijksvaccinatie programma (RVP). Voldragen kinderen van matернаal gevaccineerde moeders krijgen DKTP-Hib-HepB-vaccinaties bij 3, 5 en 12 maanden (3). Kinderen van ongevaccineerde moeders en kinderen waarbij verminderde overdracht van maternale antistoffen verwacht mag worden, zoals prematuren of bij immuun suppressieve medicatie in de zwangerschap, krijgen ook een DKTP-Hib-HepB-vaccinatie bij 6-9 weken.

Het transplacentair transport van antistoffen start rond 13-17 weken zwangerschapsduur en wordt efficiënter naarmate de zwangerschap vordert, met actief transport vanaf ongeveer 35 weken (4). Maternale DKT-vaccinatie verhoogt de antistoffen tegen de vaccin-antigenen in de zwangere, waardoor er meer overdracht is naar het kind (5-8). De maternale DKT-vaccinatie beschermt 70-90% van de pasgeborenen tot de leeftijd van 3 maanden tegen kinkhoest en ongeveer 90% tegen ziekenhuisopname vanwege kinkhoest (9, 10).

Er is discussie wanneer de maternale DKT-vaccinatie het best gegeven kan worden. De meeste onderzoeken laten zien dat vaccinatie vroeg in het derde trimester, vanaf 27 weken, resulteert in de hoogste anti-pertussis toxine (anti-PT) antistoffen bij de geboorte (5-8). In een Zwitserse studie daarentegen gaf vaccinatie in het tweede trimester hogere antistoffen, mogelijk door een langere tijd voor antistofoverdracht (11, 12). Een andere studie berekende dat een interval van $\geq 7,5$ weken tussen vaccinatie en bevalling leidt tot de hoogste antistofconcentraties in navelstrengbloed (6). Om dit interval te bereiken, kan maternale vaccinatie voor 24 weken dus relevant zijn voor prematuren, omdat zij extra risico lopen op een ernstig beloop van kinkhoest. Prematuren hebben ongeveer 1,5 keer meer kans op ziekenhuisopname vanwege kinkhoest dan voldragen zuigelingen (13, 14). Het biedt zwangeren ook meer tijd om gevaccineerd te worden. Er zijn echter weinig studies met gegevens over de overdracht van antistoffen in prematuren na vroege maternale vaccinatie (7, 12).

In dit onderzoek hebben we de concentratie van kinkhoest-specifieke antistoffen in premature en voldragen zuigelingen bij de geboorte en op de leeftijd van 2 maanden onderzocht. De moeders van deze zuigelingen hebben een DKT-vaccinatie gehad tussen 20,0-24,0 weken zwangerschapsduur (vroege DKT-vaccinatie). De resultaten hebben we vergeleken met een historische controlegroep van voldragen kinderen, waarbij de moeder gevaccineerd was tussen 30,0-33,0 weken (late DKT-vaccinatie) (15).

Methoden

Deelnemers

In deze studie hebben verloskundig zorgverleners uit de eerste en tweede lijn zwangeren gevraagd mee te doen. Voordat de maternale DKT-vaccinatie onderdeel werd van het RVP (december 2019) kregen deelnemende zwangeren na informed consent in studieverband een vroege DKT-vaccinatie aangeboden (16). Vanaf 2020 werd deze vaccinatie vanuit het RVP gegeven. Daarnaast werden zwangeren, die werden

opgenomen met een dreigende vroeggeboorte, gevraagd mee te doen aan de studie, mits zij een vroege DKT-vaccinatie hadden gehad. Exclusiecriteria zijn eerder beschreven (16).

Moeder-kind-paren werden opgevolgd tot het kind 2 maanden oud was.

Resultaten uit deze studie werden vergeleken met een referentiegroep (MIKI-studie), die tussen 2014-2016 geïnccludeerd werden voor een vergelijkbare studie. Dat betrof 55 voldragen kinderen van moeders, die een late DKT-vaccinatie hadden gehad (15). In beide studies werd hetzelfde DKT-vaccin gebruikt en de bloedmonsters op dezelfde manier geanalyseerd.

De studie is uitgevoerd in overeenstemming met de declaratie van Helsinki en goed gekeurd door de Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek (CCMO; NL66966.000.18). Beide ouders of wettelijke vertegenwoordigers hebben toestemming gegeven voor deelname.

Maternaal vaccin

Zwangeren kregen een DKT-vaccin (Boostrix®) aangeboden. Dit vaccin bevat geadsorbeerde kinkhoest antigenen: pertussis toxine (PT), filamenteus hemagglutinine (FHA) en pertactine (Prn), difterie toxoid (DT) en tetanus toxoid (TT). De vaccinatie wordt intramusculair gegeven in de musculus deltoideus.

Bloed afnames

Via een vingerprik werd zo snel mogelijk na de bevalling bloed van de moeder verzameld. Navelstrengbloed van het kind werd opgevangen. Via een hielprik werd ook bloed afgenomen op de leeftijd van 2 maanden $\pm$ 5 dagen (voldragen kinderen) of tussen 6-9 weken (prematuren). De hielprik werd afgenomen voordat het kind de eerste DKTP-Hib-HepB-vaccinatie kreeg. Sera werden tot de analyses opgeslagen bij -20°C .

Laboratorium analyses

Antistof concentraties tegen PT, FHA, Prn, DT en TT werden gemeten met een bead-based fluorescerende multiplex immuno assay (MIA), gebruik makend van Luminex xMAP technologie (17).

Statistische analyse

We wilden onderzoeken of vroege DKT-vaccinatie in voldragen kinderen op de leeftijd van 2 maanden even hoge antistofconcentraties tegen de D, K en T antigenen oplevert als late DKT-vaccinatie, de referentiegroep.

Daarnaast wilden we de antistofconcentraties in prematuren vergelijken met die van voldragen kinderen na vroege DKT-vaccinatie. Ook wilden we de DKT-specifieke antistofconcentraties in alle moeders en kinderen direct na de geboorte weten.

Om dit betrouwbaar te kunnen vaststellen waren 58 voldragen en 54 prematuren nodig in de studie. We hebben een kleine marge aangehouden om tussentijds uitvallen van deelnemers te kunnen compenseren.

In deze studie is prematuriteit gedefinieerd als een geboorte tussen 24,0-35,0 weken, omdat we verwachten dat de overdracht van antistoffen vanaf 35 weken vergelijkbaar is tussen premature en voldragen kinderen (4). Op tijd geboren is gedefinieerd als $\geq 37,0$ weken zwangerschapsduur.

Karakteristieken van beide groepen zijn vergeleken met een passende statistische test.

Antistofconcentraties tegen de K, D en T antigenen zijn logaritmisch getransformeerd en omgerekend naar geometrische gemiddelde concentraties (GMCs) met 95% betrouwbaarheidsintervallen (95%BI). De GMCs op de verschillende tijdstippen en van de referentiegroep zijn berekend met behulp van Generalized estimating equation (GEE) modellen. Hierbij is gecorrigeerd voor afhankelijkheid van de uitkomsten en de inclusie van meerlingen. R-versie 2023.03.01 is gebruikt voor de statistische analyses. In deze Nederlandstalige bewerking van het artikel bespreken we alleen de kinkhoest-specifieke antigenen Pt, FHA en Prn.

Resultaten

In totaal hebben 221 zwangeren, gevaccineerd tussen 20,0-24,0 weken zwangerschapsduur, meegedaan aan het onderzoek. Zij zijn bevallen van 239 kinderen (Tabel 1). Hiervan waren 148 kinderen voldragen (spreiding 37,0-42,0 weken; allemaal éénlingen) en 91 prematuren (spreiding 25,3-34,9; 14 tweelingen en 2 drielingen). Van 66 voldragen en 73 premature kinderen is er een bloedmonster bij 2 maanden (Figuur 1). De mediane zwangerschapsduur van de voldragen kinderen uit de studie en de referentiegroep was vergelijkbaar (respectievelijk 40,6 weken en 40,3 weken), de mediaan bij prematuren was 32,1 weken.

De gemiddelde zwangerschapsduur waarop de vrouwen werden gevaccineerd was 22,0 weken (spreiding 20,9-23,1) voor moeders van voldragen zuigelingen uit de studie en 22,9 weken (spreiding 22,0-23,4) voor moeders van prematuren. Beide waren significant verschillend van de gemiddelde zwangerschapsduur waarop vrouwen uit de referentiegroep waren gevaccineerd (31,1 weken; spreiding 30,5-31,7). Dit zorgt er voor dat het mediane interval tussen de vaccinatie en de geboorte in de premature en voldragen zuigelingen uit de studie significant langer was dan in de referentiegroep (Tabel 1) (15).

De anti-PT GMC van voldragen zuigelingen op de leeftijd van 2 maanden na vroege DKT-vaccinatie (14,7 IU/ml, 95% BI 10,6-20,4) was significant lager dan in de zuigelingen uit de referentiegroep, na late DKT-vaccinatie (27,3 IU/ml, 95% BI 20,1-37,1) (Tabel 2, Figuur 2).

De anti-PT GMC van prematuren op de leeftijd van 2 maanden na vroege DKT-vaccinatie was niet significant verschillend van die in voldragen zuigelingen na vroege DKT-vaccinatie (11,2 IU/ml, 95% BI 8,1-15,3 vs 14,7, 95% BI 10,6-20,4) (Tabel 2, Figuur 3), maar dus wel lager dan de referentiegroep.

Verder was de anti-Prn GMC in voldragen zuigelingen bij 2 maanden significant lager na vroege DKT-vaccinatie vergeleken met late DKT-vaccinatie (respectievelijk 59,8 IU/ml, 95% BI 38,4-93,0 vs 110,3 IU/ml, 95% BI 71,6-170,0). Er werd op de leeftijd van 2 maanden geen significant verschil gevonden voor de anti-FHA GMC tussen de voldragen zuigelingen uit de studie en uit de referentiegroep (Tabel 2, Figuur 2).

Vergeleken met de voldragen zuigelingen uit de studie werd in studie-prematuren een significant lagere anti-FHA GMC (respectievelijk 83,1 IU/ml, 95% BI 63,3-109,1 vs 48,8 IU/ml, 95% BI 37,3-63,8) gevonden. Voor anti-Prn GMC werd geen verschil gezien (Tabel 2, Figuur 3).

We vonden in het bloed van de studiemoeders van voldragen zuigelingen na de bevalling een lagere anti-PT GMC dan in de moeders van de referentiegroep (32,9 IU/ml, 95% BI 26,0-41,6 vs 61,8 IU/ml, 95% BI 46,8-81,7). Er werden geen verschillen gevonden voor de andere kinkhoest-antigenen (Tabel 2, Figuur 2). We vonden voor alle kinkhoest antigenen significant hogere GMCs in studiemoeders van prematuren vergeleken met die in studiemoeders van voldragen zuigelingen, bij voorbeeld PT 60,4 IU/ml, 95% CI 44,1-82,7 vs 32,9, 95% BI 26,0-41,6), behalve voor Prn (Tabel 2, Figuur 3).

Tabel 1. Basis karakteristieken van moeders en premature en op tijd geboren kinderen.

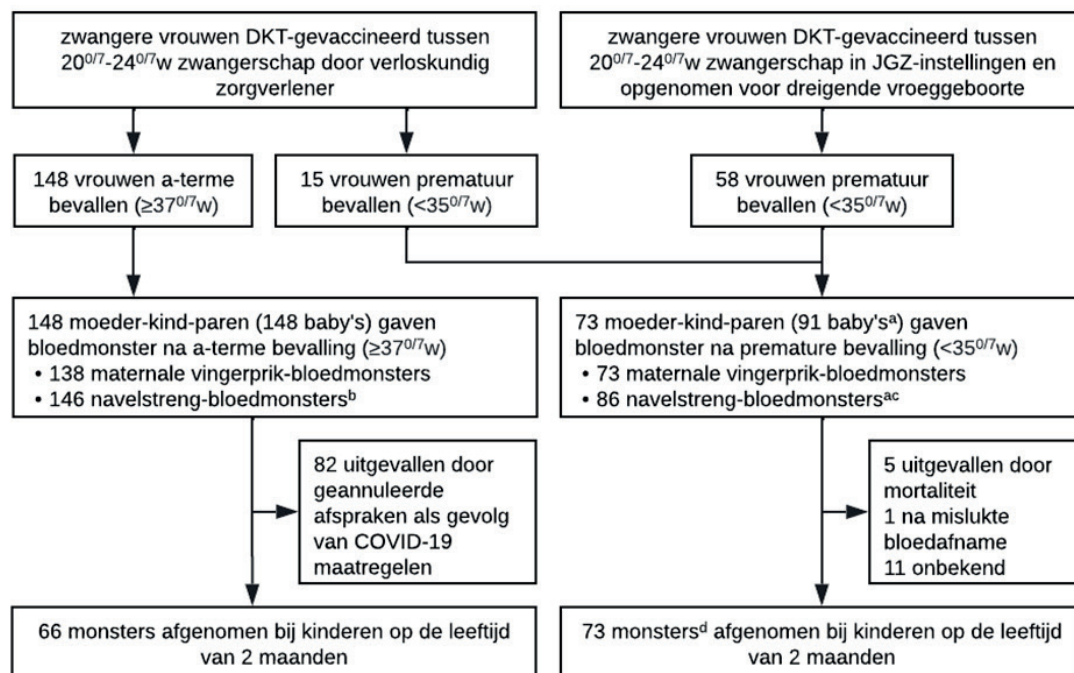
	Maternale DKT-vaccinatie tussen 20,0-24,0w zwangerschapsduur		Maternale DKT- vaccinatie tussen 30,0-33,0w zwangerschapsduur
	Prematuur geboren n=73 ^a	Voldragen geboren n=66 ^a	Voldragen geboren (referentie groep) n=55 ^a
Leeftijd moeder bij bevalling (jaar); gemiddeld (sd)	31,4 (3,8)	31,7 (4,0)	32,6 (3,3)
Zwangerschapsduur ttv maternale vaccinatie (weken); mediaan [IQR]	22,9 [22,0-23,4]	22,0 [20,9-23,1]	31,1 [30,5-31,7]
Zwangerschapsduur (weken); mediaan [IQR]	32,1 [29,5-33,0]	40,6 [39,8-41,0]	40,3 [39,1-41,0]
Zwangerschapsduur; n (%)			
25 ^{2/7} -27 ^{6/7} weken	13 (17,8)	nvt	nvt
28 ^{0/7} -31 ^{6/7} weken	25 (34,2)	nvt	nvt
32 ^{0/7} -34 ^{6/7} weken	35 (47,9)	nvt	nvt
37 ^{0/7} -39 ^{6/7} weken	nvt	21 (31,8)	23 (41,8)
40 ^{0/7} -42 ^{0/7} weken	nvt	45 (68,2)	32 (58,2)
Interval maternale vaccinatie en bevalling (weken); mediaan [IQR]	9,4 [6,9-10,7]	18,3 [17,1-19,7]	9,0 [8,1-9,9]
Meerlingzwangerschappen; n (%)^b			
Nee	45 (78,1)	66 (100,0)	55 (100,0)
Ja; tweeling	13 (19,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ja; drieling	2 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geslacht; n (%)			
Jongen	35 (45,5)	38 (57,6)	22 (40,0)
Meisje	42 (54,5)	28 (42,4)	33 (60,0)
Geboortegewicht (gram); gemiddeld (sd)^c	1631 (499)	3622 (430)	3446 (481)
Geboortegewicht percentiel gecorrigeerd voor zwangerschapsduur; gemiddeld (sd)^c	38,8 (31,5)	53,1 (27,8)	42,4 (28,0)
Leeftijd bij bloedafname (dagen); gemiddeld (sd)^d	55,2 (6,2)	61,0 (3,0)	61,4 (2,1)

^a: Van 73 prematuren geboren uit 60 moeders (deels meerlingzwangerschappen) was bloed beschikbaar op de leeftijd van 2 maanden, evenals van 66 voldragen kinderen en 55 voldragen kinderen uit de referentiegroep.

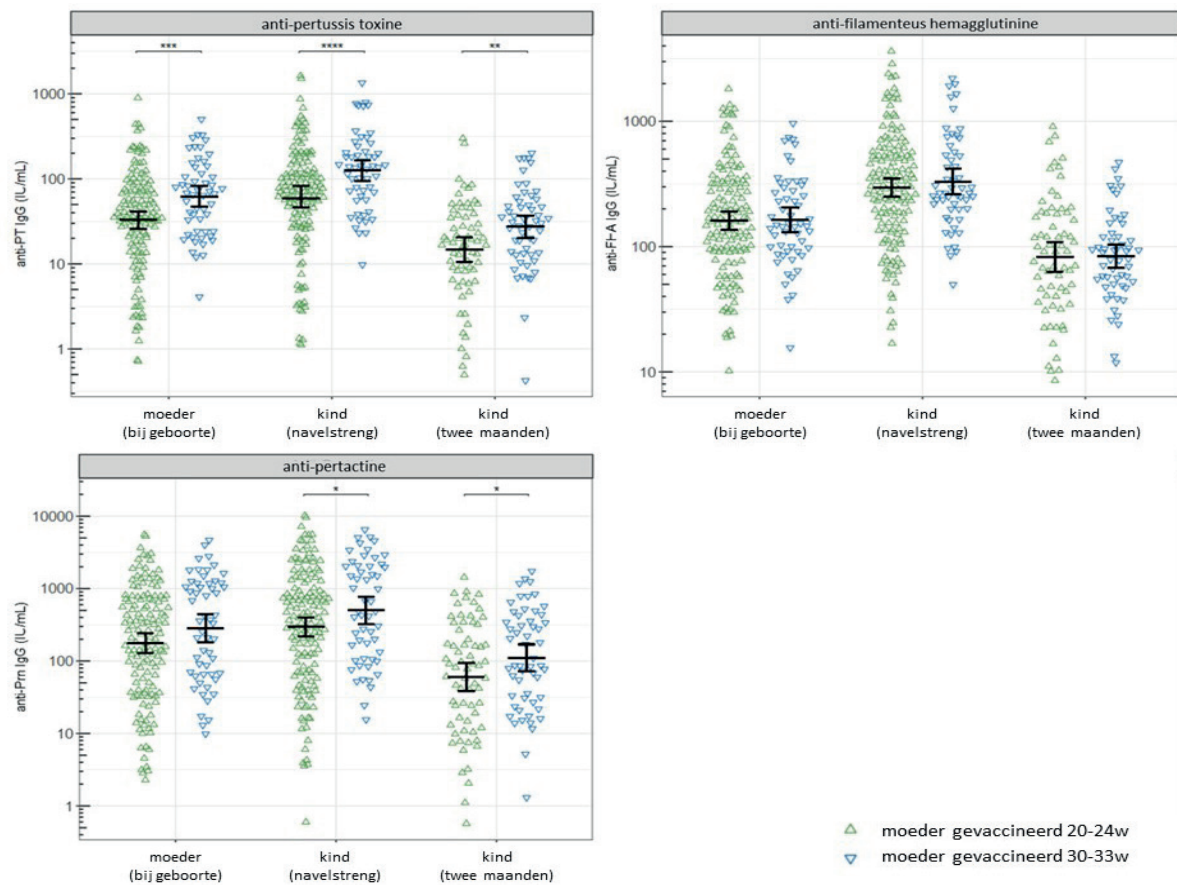
^b: 7 dichoriale-diamniotische tweelingen, 4 monochoriale-diamniotische tweelingen, 2 monochoriale-monoamniotische tweelingen, 2 trichoriale-triamniotische drielingen.

^c: in geval van meerlingzwangerschap is geboortegewicht en geboortegewicht percentiel van de eerstgeborene gebruikt.

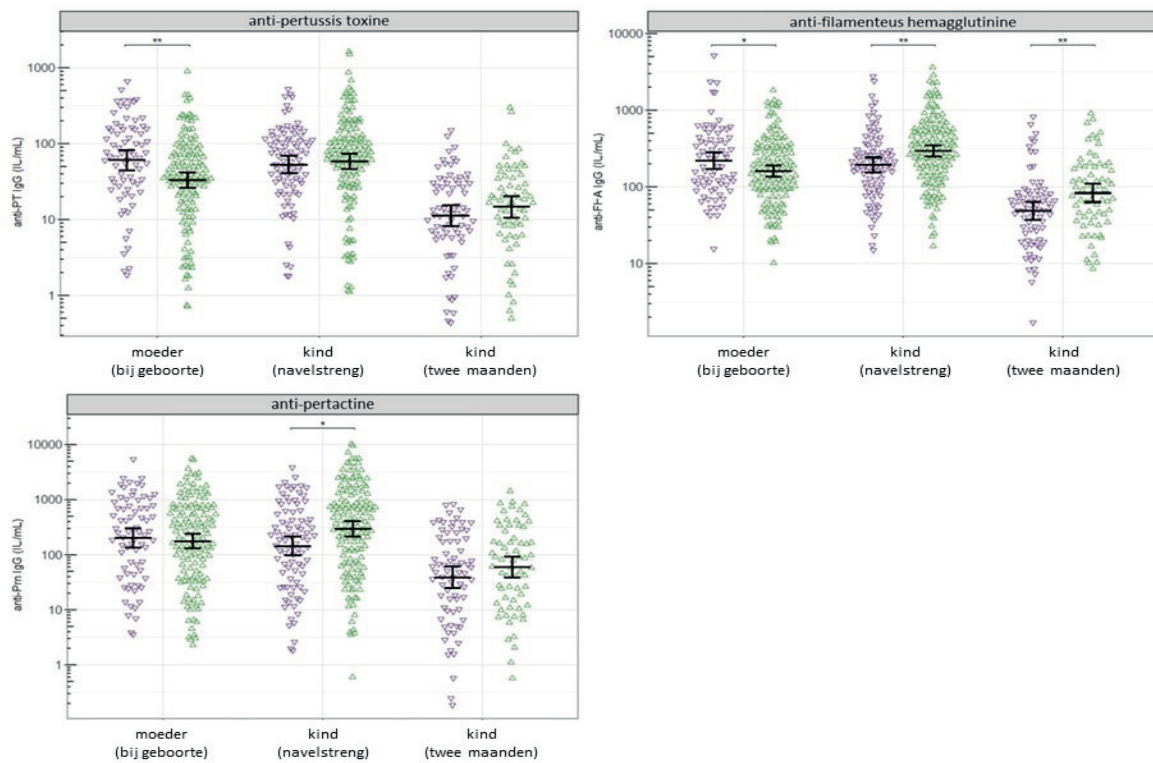
^d: bloedafnames bij 2 maanden zijn zo dicht mogelijk rond die leeftijd uitgevoerd. Bij prematuren kan dit eerder zijn gebeurd omdat zij de eerste DKTP-Hib-HepB vaccinatie tussen 6-9 w krijgen.



Figuur 1. Stroomdiagram van de studie. ^a: inclusief 14 tweelingen en 2 drielingen, van wie één bloedafname niet is uitgevoerd vanwege perinatale overlijden. ^b: 2 kinderen hebben wel een bloedafname bij 2 maanden maar geen navelstrengbloed. ^c: 4 kinderen hebben wel een bloedafname bij 2 maanden maar geen navelstrengbloed. ^d: bij 73 kinderen geboren uit 60 moeders was er een bloedafname bij 2 maanden.



Figuur 2. Individuele IgG-antistof concentraties en GMCs na tweede vs derde trimester DKT-vaccinatie in voldragen moeder-kind-paren op verschillende tijdstippen. FHA; filamenteus hemagglutinine, GMC; geometrisch gemiddelde concentratie, IU/mL; internationale eenheden per milliliter, Prn; pertactine, PT; pertussis toxine. Box plot toont GMCs met bijbehorend 95% betrouwbaarheidsinterval. Labels worden alleen getoond bij een significant effect. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$.



Figuur 3. Individuele IgG-antistof concentraties en GMCs na tweede trimester DKT-vaccinatie in premature en voldragen moeder-kind-paren op verschillende tijdstippen. FHA; filamenteus hemagglutinine, GMC; geometrisch gemiddelde concentratie, IU/mL; internationale eenheden per milliliter, Prn; pertactine, PT; pertussis toxine. Box plot toont GMCs met bijbehorend 95% betrouwbaarheidsinterval. Labels worden alleen getoond bij een significant effect. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$.

Tabel 2. Geometrisch gemiddelde concentraties met 95% betrouwbaarheidsintervallen in premature/voldragen kinderen waarvan de moeder gevaccineerd is tussen 20,0-24,0w zwangerschapsduur en voldragen kinderen waarvan de moeder is gevaccineerd tussen 30,0-33,0w. Geometrisch gemiddelde concentraties worden gepresenteerd in internationale eenheden per milliliter.

	Maternale DKT-vaccinatie tussen 20,0-24,0w zwangerschapsduur (onderzoeksgroep)		Maternale DKT-vaccinatie tussen 30,0-33,0w zwangerschapsduur (referentiegroep)			
	Bevalling tussen 25,3-35,0w (prematuur)	Bevalling tussen 37,0-42,0w (voldragen)	Bevalling tussen 37,0-42,0w (voldragen)	p-waarde voldragen (studiegroep) vs voldragen (referentiegroep)	GMR preterm vs at term	p-value preterm vs at term
Moeder ttv bevalling	n=73	n=138	n=55			
Anti-Pertussis toxine	60,4 (44,1-82,7)	32,9 (26,0-41,6)	61,8 (46,8-81,7)	<0.001	1.84 (1.24-2.72)	0.002
Anti-Filamenteus hemagglutinine	220,5 (171,5-283,5)	161,1 (135,5-191,5)	163,4 (132,5-204,6)	0.920	1.37 (1.02-1.84)	0.040
Anti-Pertactine	203,1 (134,6-306,4)	176,5 (129,9-239,8)	286,0 (182,4-448,3)	0.075	1.15 (0.69-1.92)	0.585
Navelstrengbloed kind	n=86	n=146	n=54			
Anti-Pertussis toxine	52,8 (40,7-68,6)	58,6 (46,4-74,2)	125,1 (94,0-166,3)	<0.001	0.90 (0.63-1.30)	0.628
Anti-Filamenteus hemagglutinine	193,5 (155,2-241,3)	295,2 (249,1-349,9)	330,9 (261,2-419,3)	0.430	0.66 (0.50-0.87)	0.006
Anti-Pertactine	143,7 (97,3-212,4)	295,5 (216,7-402,8)	500,5 (322,5-776,7)	0.049	0.49 (0.30-0.80)	0.022
Kind op leeftijd 2m	n=73	n=66	n=55			
Anti-Pertussis toxine	11,2 (8,1-15,3)	14,7 (10,6-20,4)	27,3 (20,1-37,1)	0.005	0.76 (0.48-1.20)	0.231
Anti-Filamenteus hemagglutinine	48,8 (37,3-63,8)	83,1 (63,6-109,1)	83,7 (67,4-103,9)	0.967	0.59 (0.40-0.86)	0.009
Anti-Pertactine	38,9 (24,7-61,5)	59,8 (38,4-93,0)	110,3 (71,6-170,0)	0.045	0.65 (0.35-1.23)	0.249

Discussie

In deze studie vonden we dat de kinkhoest specifieke antistofconcentraties in vldragen zuigelingen na vroege DKT-vaccinatie op de leeftijd van 2 maanden ongeveer 2 keer lager waren dan in vldragen zuigelingen na late DKT-vaccinatie. Omdat we niet precies weten welke onderdelen van het afweersysteem essentieel zijn voor de bescherming tegen kinkhoest (Correlate of Protection; CoP) en hoe de maternale DKT-vaccinatie de zuigeling beschermt tegen kinkhoest, gebruiken we in kinkhoest vaccinatie studies vaak de anti-PT antistofconcentratie als een afgeleide van de afweerreactie (18). Deze anti-PT antistofconcentraties hangen wel samen met de bescherming tegen kinkhoest (19), en lagere anti-PT concentraties kunnen misschien wijzen op minder goede bescherming tegen kinkhoest in pasgeborenen.

De timing van de maternale DKT-vaccinatie die zorgt voor de grootste overdracht van antistoffen kan verschillen per vaccin antigeen. Veel studies lieten zien dat late DKT-vaccinatie zorgt voor maximale overdracht van kinkhoest-specifieke antistoffen in vldragen zuigelingen. In deze studies waren geen zwangeren geïncubeerd die vóór 24 weken zwangerschapsduur waren gevaccineerd (5, 8, 20-22). Een eerdere Zwitserse studie liet zien dat maternale vaccinatie vroeger in de zwangerschap resulteerde in meer transplacentaire antistof overdracht, mogelijk doordat er meer tijd is voor die overdracht (11). In de recent uitgevoerde *OpTIMUM-trial* werden de hoogste kinkhoest-specifieke antistofconcentraties in navelstrengbloed gevonden in zuigelingen van vrouwen, die vroeg in het derde trimester van de zwangerschap (28-32 weken) waren gevaccineerd, vergeleken met vaccinatie <24 weken en tussen 24-27 weken. Het aantal prematuren in deze trial was te klein om betrouwbare uitspraken over deze kwetsbare groep te doen (n=15; 5 per groep, 4%) (7).

De lagere kinkhoest-specifieke antistofconcentraties na maternale DKT-vaccinatie vóór 24 weken zwangerschap kan mogelijk verklaard worden doordat de piek in antistofconcentraties 2-6 weken na vaccinatie samenvalt met de periode waarin het transplacentair antistof transport nog suboptimaal is. Dit lijkt niet gecompenseerd te worden doordat er meer tijd beschikbaar is (gemiddeld 9 weken in geval van prematuren in de studie) voor overdracht van antistoffen.

Epidemiologische studies tonen aan dat een minimum interval van 2-4 weken tussen de maternale DKT-vaccinatie en de bevalling nodig is voor bescherming van vldragen zuigelingen tegen ernstige kinkhoest (7). Ongeveer 7-8 weken leek optimaal voor overdracht van antistoffen (6). Ondanks een vergelijkbare tijd van gemiddeld 9 weken tussen vaccinatie en geboorte, was de GMC in de groep prematuren na vroege DKT-vaccinatie minstens 2 keer lager dan in de vldragen zuigelingen uit de referentiegroep, dus na late DKT-vaccinatie. Ook de *OpTIMUM-trial* liet significant lagere anti-PT antistoffen zien na maternale DKT-vaccinatie $\leq 24,0$ weken vergeleken met 28-32 weken (7).

Verder liet onze studie zien dat de GMCs in premature en vldragen zuigelingen na vroege DKT-vaccinatie, onderling wel vergelijkbaar waren, maar minimaal twee keer lager dan de referentiegroep, terwijl de tijd tussen vaccinatie en bevalling duidelijk verschillend was (voor vldragen zuigelingen was dit 9 weken voor de referentie groep vs 18 weken voor de studie groep na vroege MKV).

Volgens een Belgische studie resulteert maternale DKT-vaccinatie rond 27 weken in verbeterde concentraties van maternale antistoffen in prematuren (gemiddelde zwangerschapsduur 34,0 weken) mogelijk door een voldoende lang interval tussen vaccinatie en bevalling omdat de piek van antistofconcentraties dan tegelijk valt met de periode van actief transplacentair transport (8). Dit is belangrijk omdat op dit moment in Nederland ongeveer 84% van alle prematuren wordt geboren vanaf 32 weken zwangerschapsduur (23).

In Engeland konden zwangeren de DKT-vaccinatie vanaf april 2016 halen vanaf 16 weken tot en met het derde trimester. Daarvoor was er een advies voor derde trimester vaccinatie. Na invoering bleek dat de vaccinatiegraad van de maternale DKT-vaccinatie was toegenomen tot 70% (24). Dit was voor de Gezondheidsraad een belangrijke reden om ook in Nederland de vaccinatie aan te bieden van 22 weken zwangerschapsduur (25). Na vervroeging van de mogelijkheid om zwangeren een DKT-vaccinatie aan te bieden, daalde in Engeland ook het aandeel prematuren in de ziekenhuisopnames vanwege kinkhoest van 18,5% naar 9,7% (24). De vaccineffectiviteit voor de bescherming van het kind tegen kinkhoest tot de leeftijd van 3 maanden bleef gelijk (ongeveer 90%), inclusief zwangeren die ≥ 4 maanden voor de bevalling waren gevaccineerd (26). Helaas kon hierbij geen onderscheid gemaakt worden tussen voldragen en premature zuigelingen. De gestegen vaccinatiegraad in die periode kan deze resultaten hebben beïnvloed. Op basis van de immunogeniciteitsdata uit onze studie kunnen we geen uitspraken doen over de bescherming in Nederland, omdat er geen goede CoP voor kinkhoest is. Studies naar de effectiviteit van de maternale DKT-vaccinatie, uitgesplitst naar zwangerschapsduur en de tijd van vaccinatie in de zwangerschap, zijn nodig om hier verdere uitspraken over te kunnen doen. Schattingen van vaccin-effectiviteit in Nederland op basis van wettelijke kinkhoest meldingen liggen rond dezelfde orde van grootte als die in de Engelse studie (27).

Ondanks het feit dat er toenemend bewijs is van de effectiviteit van de maternale DKT-vaccinatie, weten we nog erg weinig van de mechanismen achter deze bescherming (9, 10). Behalve concentraties van maternale antistoffen in de zuigeling, dragen de kwaliteit en de functionaliteit van die antistoffen ook bij aan de bescherming tegen kinkhoest, evenals andere componenten van het afweersysteem, zoals T-cellen, die tijdens de zwangerschap worden overgedragen en die mogelijk afhankelijk zijn van het tijdstip van de maternale DKT-vaccinatie (28-30).

Deze studie kent diverse beperkingen. Onze studie vond gedeeltelijk plaats tijdens de transmissiebeperkende maatregelen gedurende de COVID19 pandemie, waardoor er aanzienlijk minder circulatie van *Bordetella pertussis* was, vergeleken met de 2014-2016 inclusie periode van de referentiegroep (31). Minder circulatie zorgt voor minder regelmatige stimulering van het afweersysteem, waardoor de antistofrespons na de maternale DKT-vaccinatie ook verlaagd kan zijn. Een sensitiviteitsanalyse, waarbij we de antistoffen in moeders en zuigelingen na een maternale DKT-vaccinatie vóór en na de start van de COVID19 pandemie hebben vergeleken, liet geen verschil zien.

We vonden hogere antistofconcentraties in moeders van prematuren dan in moeders van voldragen zuigelingen. Toch hadden prematuren op de leeftijd van 2 maanden vergelijkbare antistofconcentraties als voldragen zuigelingen. Dit duidt op een snellere afname van de antistoffen bij prematuren.

Verder moesten we door de voorzorgsmaatregelen tijdens de COVID-19 pandemie veel bloedafnames bij 2 maanden afzeggen, waardoor we veel uitval hebben vergeleken met andere, soortgelijke studies. De uitval is niet selectief en heeft waarschijnlijk geen invloed op de uitkomsten.

Tenslotte hebben we prematuren geïncludeerd via 2 routes, te weten 1. Zwangeren, die vanuit de studie zijn gevaccineerd (n=14 prematuren) en 2. Gevaccineerde zwangeren, die in het ziekenhuis werden opgenomen meteen dreigende vroeggeboorte (n=46 prematuren). We vonden geen significante verschillen in de uitkomsten tussen beide groepen. Wel kunnen verschillen in onderliggende karakteristieken de resultaten beïnvloed hebben. We hebben helaas geen klinische data om dat te toetsen.

Concluderend kunnen we zeggen dat vroege maternale DKT-vaccinatie significant lagere anti-PT antistofconcentraties geeft in premature en voldragen zuigelingen op de leeftijd van 2 maanden

vergeleken met voldragen zuigelingen na late DKT-vaccinatie, ondanks het feit dat bij vroege vaccinatie het interval tussen vaccinatie en geboorte vergelijkbaar (prematuur) of zelfs langer (voldragen) is dan bij latere vaccinatie. Op basis van Nederlandse schattingen van vaccineffectiviteit op basis van wettelijke kinkhoest meldingen en internationale data geven deze resultaten nu geen aanleiding om het beleid rond de maternale DKT-vaccinatie, zoals beschreven in de richtlijn uitvoering RVP, aan te passen. Zwangeren kunnen vanaf 22 weken zwangerschapsduur gevaccineerd worden. Ook de regels voor het DKTP-Hib-HepB schema van het kind blijven voorlopig gelijk. Verder onderzoek naar de effectiviteit van maternale DKT-vaccinatie op verschillende momenten van de zwangerschap is nodig om de klinische relevantie van deze studieresultaten bij prematuren beter te duiden.

Referenties

1. IWHO pertussis: World Health Organization; 2022 [Available from: <https://www.who.int/health-topics/pertussis>].
2. Althouse BM, Scarpino SV. Asymptomatic transmission and the resurgence of *Bordetella pertussis*. *BMC Med*. 2015;13:146.
3. Gezondheidsraad. Vaccinatieschema zuigelingen na maternale kinkhoestvaccinatie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2018. Report No.: 2018/27.
4. Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaidis KH, Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *American journal of reproductive immunology*. 1996;36(5):248-55.
5. Healy CM, Rench MA, Swaim LS, Smith EO, Sangi-Haghpeykar H, Mathis MH, et al. Association Between Third-Trimester Tdap Immunization and Neonatal Pertussis Antibody Concentration. *JAMA*. 2018;320(14):1464-70.
6. Gomme J, Wanlapakorn N, Ha HTT, Leuridan E, Herzog SA, Maertens K. The Impact of Timing of Pertussis Vaccination During Pregnancy on Infant Antibody Levels at Birth: A Multi-Country Analysis. *Front Immunol*. 2022;13:913922.
7. Calvert A, Amirthalingam G, Andrews N, Basude S, Coleman M, Cuthbertson H, et al. Optimising the timing of whooping cough immunisation in mums (OpTIMUM) through investigating pertussis vaccination in pregnancy: an open-label, equivalence, randomised controlled trial. *Lancet Microbe*. 2023;4(5):e300-e8.
8. Maertens K, Orije MRP, Herzog SA, Mahieu LM, Hens N, Van Damme P, et al. Pertussis Immunization During Pregnancy: Assessment of the Role of Maternal Antibodies on Immune Responses in Term and Preterm-Born Infants. *Clin Infect Dis*. 2022;74(2):189-98.
9. Kandeil W, van den Ende C, Bunge EM, Jenkins VA, Ceregido MA, Guignard A. A systematic review of the burden of pertussis disease in infants and the effectiveness of maternal immunization against pertussis. *Expert review of vaccines*. 2020;1-18.
10. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein NP. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis. *Pediatrics*. 2017;139(5).
11. Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaitre B, Boukrid M, Combescure C, Othenin-Girard V, et al. Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against pertussis. *Clin Infect Dis*. 2016.
12. Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaitre B, Combescure C, Othenin-Girard V, Chilin A, et al. Pertussis Antibody Transfer to Preterm Neonates After Second- Versus Third-Trimester Maternal Immunization. *Clin Infect Dis*. 2017;64(8):1129-32.
13. 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.
14. van der Maas NAT, Sanders EAM, Versteegh FGA, Baauw A, Westerhof A, de Melker HE. Pertussis hospitalizations among term and preterm infants: clinical course and vaccine effectiveness. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):919.
15. Barug D, Pronk I, van Houten MA, Versteegh FGA, Knol MJ, van de Kasstele J, et al. Maternal pertussis vaccination and its effects on the immune response of infants aged up to 12 months in the Netherlands: an open-label, parallel, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(4):392-401.
16. Immink MM, Bekker MN, de Melker HE, Rots NY, Sanders EAM, van der Maas NAT. Study protocol of the PIMPI-project, a cohort study on acceptance, tolerability and immunogenicity of second trimester maternal pertussis immunization in relation to term and preterm infants. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):897.
17. van Gageldonk PG, van Schaijk FG, van der Klis FR, Berbers GA. Development and validation of a multiplex immunoassay for the simultaneous determination of serum antibodies to *Bordetella pertussis*, diphtheria and tetanus. *J Immunol Methods*. 2008;335(1-2):79-89.
18. Callender M, Harvill ET. Maternal vaccination: shaping the neonatal response to pertussis. *Front Immunol*. 2023;14:1210580.
19. Cherry JD. Immunity to pertussis. *Clin Infect Dis*. 2007;44(10):1278-9.
20. Abu-Raya B, Forsyth K, Halperin SA, Maertens K, Jones CE, Heining U, et al. Vaccination in Pregnancy against Pertussis: A Consensus Statement on Behalf of the Global Pertussis Initiative. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(12).

21. Abu-Raya B, Giles ML, Kollmann TR, Sadarangani M. The Effect of Timing of Tetanus-Diphtheria-Acellular Pertussis Vaccine Administration in Pregnancy on the Avidity of Pertussis Antibodies. *Front Immunol.* 2019;10:2423.
22. Naidu MA, Muljadi R, Davies-Tuck ML, Wallace EM, Giles ML. The optimal gestation for pertussis vaccination during pregnancy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):237 e1-6.
23. Perined. Perined 2021 Utrecht: Perined; 2022 [Available from: <https://www.peristat.nl/>].
24. Tessier E, Campbell H, Ribeiro S, Fry NK, Brown C, Stowe J, et al. Impact of Extending the Timing of Maternal Pertussis Vaccination on Hospitalized Infant Pertussis in England, 2014-2018. *Clin Infect Dis.* 2021;73(9):e2502-e8.
25. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen kinkhoest: doel en strategie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2015.
26. Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, Stowe J, Tessier E, Litt D, et al. Optimisation of timing of Maternal Pertussis Immunisation from 6 years of post-implementation surveillance data in England. *Clin Infect Dis.* 2022.
27. 27. van Roon AM, Lanooij SJ, de Melker HE. The National immunisation programme in the Netherlands; surveillance and developments in 2023-2024. Bilthoven: RIVM; 2024.
28. 28. Cherry JD, Gornbein J, Heininger U, Stehr K. A search for serologic correlates of immunity to Bordetella pertussis cough illnesses. *Vaccine.* 1998;16(20):1901-6.
29. 29. Hellwig SM, Rodriguez ME, Berbers GA, van de Winkel JG, Mooi FR. Crucial role of antibodies to pertactin in Bordetella pertussis immunity. *J Infect Dis.* 2003;188(5):738-42.
30. 30. Marcellini V, Piano Mortari E, Fedele G, Gesualdo F, Pandolfi E, Midulla F, et al. Protection against Pertussis in Humans Correlates to Elevated Serum Antibodies and Memory B Cells. *Front Immunol.* 2017;8:1158.
31. 31. Middeldorp M, van Lier A, van der Maas N, Veldhuijzen I, Freudenburg W, van Sorge NM, et al. Short term impact of the COVID-19 pandemic on incidence of vaccine preventable diseases and participation in routine infant vaccinations in the Netherlands in the period March-September 2020. *Vaccine.* 2021.



Dit artikel wordt gepubliceerd onder de licentie Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)