



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

Timing van vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap

3 september 2019

Nynke Rots
Nicoline van der Maas
Hans van Vliet
Laura Antonise-Kamp

RIVM

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T 030 274 91 11
info@rivm.nl

Inhoudsopgave

Inleiding	3
Deel 1. Wetenschappelijke onderbouwing.....	4
Samenvatting	4
Aanleiding en doel van deze notitie	4
Achtergrondinformatie	5
Gegevens over de vaccinatiegraad	6
Gegevens over de effectiviteit van kinkhoestvaccinatie in het tweede en derde trimester van de zwangerschap.....	7
Gegevens over de veiligheid van kinkhoestvaccinatie in het tweede en derde trimester van de zwangerschap.....	9
Gegevens over de immunogeniciteit van kinkhoestvaccinatie tijdens tweede en derde trimester van de zwangerschap	10
Discussie en conclusie.....	12
Deel 2: Bijeenkomst timing maternale kinkhoestvaccinatie	13
Conclusie	13
Onderbouwing	13
Referenties.....	15

Inleiding

Deze notitie is een uitwerking van de nieuwe ontwikkelingen die plaats hebben gevonden op het gebied van maternale kinkhoestvaccinatie. Het zal gebruikt worden voor de implementatie van maternale kinkhoestvaccinatie en is een bijlage van het implementatieplan. Deze notitie zal ter kennisname naar de Commissie Vaccinaties van de Gezondheidsraad gestuurd worden.

De notitie bestaat uit twee delen, te weten:

Deel 1: wetenschappelijke onderbouwing over de timing van kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap.

Deel 2: de resultaten van een bijeenkomst met de betrokken beroepsorganisaties waarin een besluit is genomen over de timing van kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap in het programma.

Deel 1. Wetenschappelijke onderbouwing

Samenvatting

Het geven van een vaccinatie tegen kinkhoest aan vrouwen tijdens de zwangerschap is een veilige en effectieve manier om zwangere vrouwen maar vooral ook hun baby's in de eerste levensmaanden te beschermen tegen ernstige kinkhoest. Dit is in meerdere grote studies naar kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap bevestigd. In de meeste studies is de vaccinatie in het derde trimester van de zwangerschap gegeven. Slechts in enkele studies is ook gekeken naar de effecten van vaccinatie tegen kinkhoest in het tweede trimester. De resultaten van deze studies zijn bovendien niet eenduidig. Eén studie laat zien dat vaccinatie in het tweede trimester minder effectief beschermt tegen kinkhoest bij kinderen jonger dan 8 weken in vergelijking met vaccinatie in het derde trimester. Een andere studie naar de overdracht van antistoffen van moeder naar kind vond echter dat het kind bij de geboorte meer antistoffen van de moeder had meegekregen naarmate vroeger in de zwangerschap werd gevaccineerd. Gegevens uit Engeland laten zien dat de vaccinatiegraad onder zwangeren toeneemt, als de periode waarin aanstaande moeders gelegenheid krijgen om zich te kunnen laten vaccineren langer is.

Aanleiding en doel van deze notitie

De Gezondheidsraad heeft in december 2015 de minister geadviseerd om elke zwangere vrouw via het Rijksvaccinatie programma een (booster) vaccinatie tegen kinkhoest aan te bieden, om pasgeborene direct vanaf de geboorte gedurende de eerste levensmaanden te beschermen tegen kinkhoest (1). 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 (2). Op basis van de destijds beschikbare gegevens heeft de Gezondheidsraad geadviseerd om deze vaccinatie aan te bieden in het derde trimester van de zwangerschap. Inmiddels zijn nieuwe gegevens over het moment van vaccinatie tijdens de zwangerschap beschikbaar gekomen, waarbij ook vaccinatie in het tweede trimester een optie lijkt.

Doel van deze memo is informatie te verschaffen die gebruikt kan worden om een keuze te maken tussen vaccinatie in het derde trimester (≥ 27 weken) van de zwangerschap of in (een deel van) het tweede trimester. Hierbij is het tweede trimester gedefinieerd als de periode tussen 13 en 26 weken zwangerschapsduur.

Sommige landen, waaronder Engeland, adviseren de vaccinatie bij voorkeur na het echografisch onderzoek bij 20 weken.

Achtergrondinformatie

Kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap is een zeer effectieve manier om het pasgeboren kind in de eerste levensmaanden tegen ernstige kinkhoest te beschermen (3). Dit gebeurt door overdracht van kinkhoest-specifieke antistoffen van moeder naar kind.

Bij vaccinatie in het derde trimester, kan vooral bij kinderen die te vroeg worden geboren, de tijd tussen vaccinatie en de bevalling te kort zijn om voldoende overdracht van antistoffen naar het kind realiseren. Prematuur geboren kinderen hebben - ongeacht of moeders kinkhoest vaccinatie tijdens de zwangerschap gehad hebben - een verhoogd risico op het krijgen van kinkhoest, zoals gegevens uit Noorwegen, Engeland en Nederland laten zien (4-6). Engelse gegevens van de periode na invoering van kinkhoestvaccinatie in derde trimester van de zwangerschap laten bovendien zien dat het aandeel van prematuren in meldingen en opnames van kinkhoest verder is toegenomen (5). Prematuur geboren kinderen zijn mogelijk meer gebaat bij vaccinatie vroeger in de zwangerschap. Vanaf april 2016 wordt in Engeland aan zwangere vrouwen de kinkhoestvaccinatie vanaf het tweede trimester aangeboden, waarbij wordt geadviseerd de vaccinatie te geven na de 20 weken echografie (7). In de volgende paragrafen wordt beschreven welke gegevens over de vaccinatiegraad, de effectiviteit, de veiligheid en de immunogeniciteit van kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap in het tweede en derde trimester gepubliceerd zijn. Tabel 1 geeft een overzicht van de timing van kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap in diverse landen.

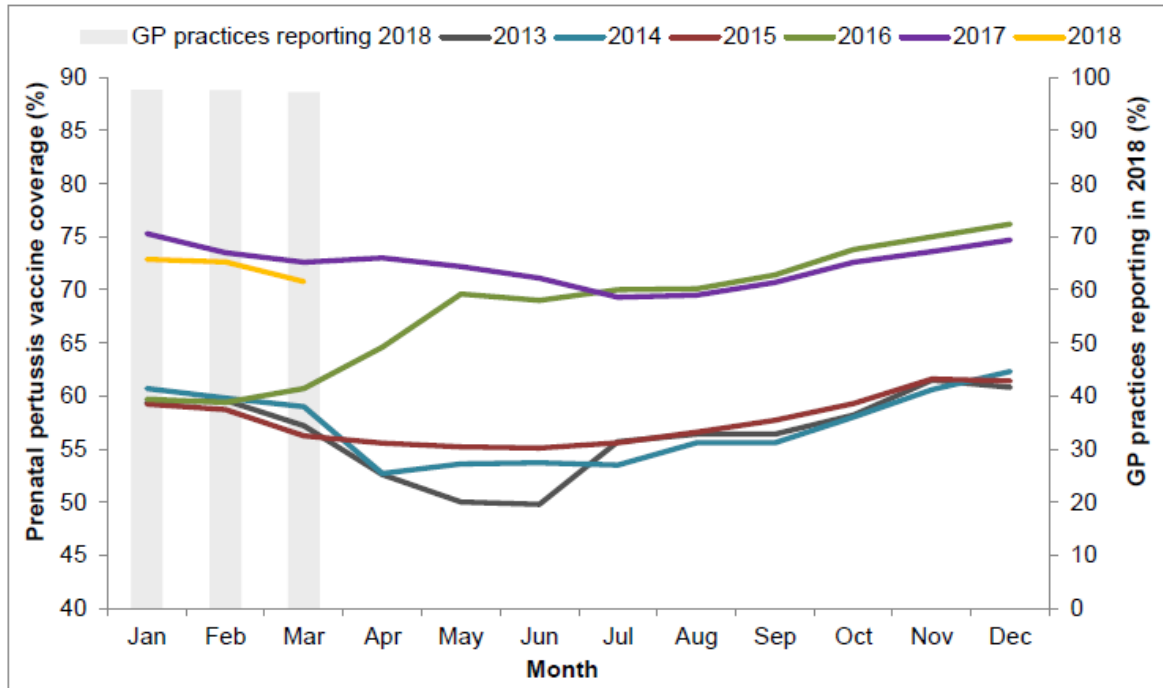
Tabel 1 Overzicht tijdstip kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap, Europa, Australië en de Verenigde Staten

Land	Vaccinatie tijdstip (in weken zwangerschap)	opmerking
Europa:		
België	24-32	
Tsjechische Republiek	28-36	
Griekenland	27-36	
Ierland	27-36	
Israël	27-36	
Italië	3 ^{de} trimester, liefst 28 weken	
Portugal	20-36	
Spain	27-36	
Verenigd Koninkrijk	16 (logistieke redenen: 20)-32	Sinds 2016
Zwitserland	13-26 +3 ^{de} trimester	
Australië	28-32	
Verenigde Staten van Amerika	27-36	

Gegevens over de vaccinatiegraad

Public Health England (PHE) heeft vanaf de invoering van de kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap periodiek de vaccinatiegraad gepubliceerd (8). Figuur 1 laat zien dat de vaccinatiegraad voor kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap in Engeland voor 2013-2015 rond de 60% schommelt, met hogere waarden in de winter en lagere waarden in voorjaar en zomer.

Figure 1. Monthly pertussis vaccination coverage (%) in pregnant women: England, 2013-2018



Notes:

1. New IT specification implemented in March/April 2016 [11]; coverage reported prior to this date is likely to have been underestimated.
2. Women first offered pertussis vaccine from 20 weeks gestational age in April 2016 would have been expected to deliver in August 2016.

De figuur laat ook zien dat de vaccinatiegraad vanaf april 2016 is gestegen tot >70%. PHE geeft een aantal verklaringen voor deze stijging (9):

Men is gestart met een nieuwe manier van data-extractie voor de bepaling van de vaccinatiegraad, waardoor gegevens in de noemer minder dubbelingen bevatten en dus beter overeen komen met de werkelijkheid. Daarnaast zijn dood geboren kinderen vanaf dat moment geëxcludeerd. Beide aanpassingen kunnen echter de stijging met ongeveer 15% niet volledig verklaren. Daarom is volgens PHE ook de verruiming van de tijd om tijdens de zwangerschap gevaccineerd te worden tegen kinkhoest een verklaring voor de toename van de vaccinatiegraad.

Gegevens over de effectiviteit van kinkhoestvaccinatie in het tweede en derde trimester van de zwangerschap

Een recente review van Campbell et al. beschrijft de studies waarin de effectiviteit van kinkhoestvaccinatie van zwangere vrouwen is onderzocht (regel 1 tot en met 5 van Tabel 2) (10). In deze studies was de effectiviteit van kinkhoestvaccinatie tijdens

de zwangerschap tegen ziekte en sterfte door kinkhoest onder baby's, gedurende de eerste 3 maanden van hun leven, consistent en bedroeg 85%-95%. Één van de studies heeft ook gekeken naar de effectiviteit van kinkhoestvaccinatie in het tweede trimester van de zwangerschap en vond dat vaccinatie in het derde trimester (32-36 weken zwangerschapsduur) effectiever was dan vaccinatie in het tweede trimester (OR 8,06; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,33-48,97 voor kinkhoest in kinderen jonger dan 8 weken en OR 4,06; 95%BI 1,39-15,25 voor kinkhoest in kinderen van 12 weken of jonger) (11). Het aantal kinderen met kinkhoest in deze sub-analyse was echter klein (respectievelijk 5 en 11 kinderen) (11).

Een recent patiënt-controle onderzoek uit Australië met vaccinatie tussen 28w en 32w zwangerschapsduur vond een effectiviteit van 69% (95%BI 13%-89%) tegen symptomatische kinkhoest in de eerste 3 levensmaanden en 94% (95%BI 59%-99%) tegen opname vanwege ernstige kinkhoest in de eerste 3 levensmaanden (regel 7 Tabel 2) (12). Een vergelijkbare studie, uitgevoerd in Spanje, liet een effectiviteit van 91% (95%BI 57%-98%) tegen laboratorium bevestigde kinkhoest in de eerste 3 levensmaanden zien (regel 6 Tabel 2) (13). Eén studie die keek naar het voorkomen van kinkhoest onder baby's jonger dan 18 maanden, vond een bescherming tegen symptomatische kinkhoest van 58% (95%BI 22%-77%) en tegen ziekenhuisopnames vanwege kinkhoest van 70% (95%BI 3%-99%) (regel 8 Tabel 2) (14). Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat – zoals de auteurs ook aangeven – bij kinderen vanaf 6 maanden in deze studie geen aanvullend beschermend effect van kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap meer werd waargenomen.

Tabel 2. Overzicht van onderzoeken naar de werkzaamheid van maternale kinkhoestvaccinatie.

N r.	Eerste auteur	Land & jaar	Onderzoeks-opzet (aantal gevallen van kinkhoest)	Uitkomstmaat	Werkzaamheid (95%BI ¹)
1	Amirthalingam (15)	Engeland; 2014	Cohort; 82 gevallen	Kinkhoest <3m	91% (84%-95%)
2	Dabrera (16)	Engeland; 2014	patiënt-controle; 58 gevallen	Kinkhoest <8w	93% (81%-97%)
3	Amirthalingam (3)	Engeland; 2016	Cohort; 243 gevallen	Kinkhoest <3m	91% (88%-94%)
				Sterfte aan kinkhoest <3m	95% (79%-100%)
4	Winter (11)	Verenigde Staten; 2016	Cohort; 18 gevallen	Kinkhoest <8w	85% (33%-98%)
5	Baxter (17)	Verenigde Staten; 2017	Cohort; 16 gevallen	Kinkhoest <2m	91% (20%-99%)

6	Bellido-Blasco (13)	Spanje; 2017	patiënt-controle; 22 gevallen	Kinkhoest <3m	91% (57%-98%)
7	Saul (12)	Australië; 2018	patiënt-controle; 117 gevallen	Kinkhoest <3m	69% (13%-89%)
				Opname vanwege kinkhoest <3m	94% (59%-99%)
8	Becker-Dreps (14)	Verenigde Staten; 2018	Cohort; 425 en 156 gevallen	Kinkhoest <18m	58% (22%-77%)
				Opname vanwege kinkhoest <18m	70% (3%-99%)

Concluderend laten de onderzoeken allemaal een goede effectiviteit zien in de bescherming van baby's tegen kinkhoest in de eerste levensmaanden. Slechts één studie heeft gekeken naar de effectiviteit van kinkhoestvaccinatie in het tweede trimester en vond dat deze minder goed was dan na vaccinatie in het derde trimester.

Gegevens over de veiligheid van kinkhoestvaccinatie in het tweede en derde trimester van de zwangerschap

In de review van Campbell et al. is ook gekeken naar de veiligheid van maternale kinkhoestvaccinatie (10). In 16 studies werd gerapporteerd over veiligheid, deels gestratificeerd naar het tijdstip van de kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap. Er werd geen associatie gevonden tussen tetanus-difterie-acellulaire kinkhoest vaccinatie (Tdak) bij vaccinatie voor 14w zwangerschapsduur en het voorkomen van microcephalie (gecorrigeerde prevalentie ratio 0,96; 95%BI 0,36-2,58) (18).

Ook was er geen associatie tussen kinkhoestvaccinatie voor 20w zwangerschapsduur en zwangerschapshypertensie (gecorrigeerde RR 1,09; 95%BI 0,99-1,20) (19).

In een andere studie naar eventuele negatieve zwangerschapsuitkomsten na Tdak vaccinatie in het kader van tetanus post-expositie profylaxe, kreeg 63% (n=87) van de vrouwen deze vaccinatie in het eerste trimester van de zwangerschap, 17% (n=24) in het tweede en 20% (n=27) in het derde trimester (20). Er werd geen verband gevonden tussen de vaccinatie en negatieve uitkomsten van de zwangerschap zoals 1. Abortus (spontaan of ingeleid; 2,9% in gevaccineerde vrouwen vs 8,9% in ongevaccineerden; p=0,019), 2. Doodgeboren kind (0% vs 0,9%), 3. Vroeggeboorte (6% bij gevaccineerde zwangeren en 7,5% bij ongevaccineerden; p=0,536), 4. Aangeboren afwijkingen (3,7% en 4,4%; p=0,749) en 5. Complexe chronische conditie in het eerste levensjaar (3,6% en 10,4%; p=0,054). Hierbij is een complexe chronische conditie gedefinieerd als een aandoening, die minstens 1 jaar bestaat en verschijnselen in meerdere orgaansystemen geeft of dusdanig ernstige

verschijnselen in 1 orgaansysteem waardoor behandeling van een kinderarts en eventueel opname nodig is (21).

Een studie in de Verenigde Staten naar meldingen van mogelijke bijwerkingen van kinkhoestvaccinatie in de zwangerschap voorafgaand aan het nationale advies om alle zwangeren te vaccineren, vond geen clustering van spontane abortus kort na de vaccinatie en geen onverwachte of ongewone patronen van gemelde mogelijke bijwerkingen (22). In deze VAERS studie (Vaccine Adverse Events Reporting System; n=132) was 77% van de vrouwen gevaccineerd in het eerste trimester, 19% in het tweede en 4% in het derde trimester.

Samenvattend leverde de review van Campbell et al. geen veiligheidssignalen op. Ook twee andere reviews toonden aan dat maternale kinkhoestvaccinatie veilig is (23, 24). In het overgrote deel van de onderzoeken zijn de uitkomsten niet gestratificeerd naar zwangerschapsduur ten tijde van de vaccinatie. Het merendeel van de onderzoeken betreft vrouwen, die in het derde trimester van de zwangerschap zijn gevaccineerd. Ook in de studies waarin de vaccinatie vroeg in de zwangerschap gegeven is (18, 19, 22) werd geen veiligheidssignaal gevonden.

Gegevens over de immunogeniciteit van kinkhoestvaccinatie tijdens tweede en derde trimester van de zwangerschap

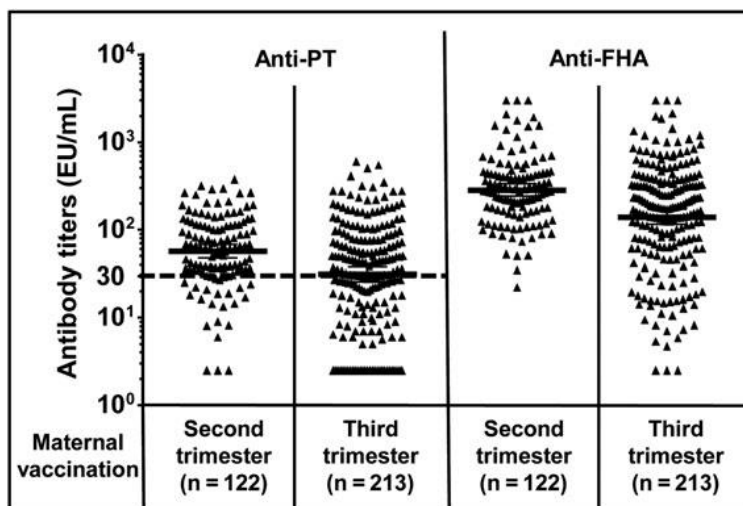
Baby's hebben bij de geboorte antistoffen van hun moeder meegekregen die hen gedurende de eerste levensmaanden beschermen tot het moment dat ze minder risico lopen op ernstige ziekte of tot ze door eigen vaccinaties voldoende bescherming hebben opgebouwd. De hoeveelheid antistoffen die baby's bij de geboorte meekrijgen is afhankelijk van een aantal factoren waaronder; 1. De hoogte van de antistof respons na vaccinatie van de moeder, 2. De tijd tussen het moment van vaccinatie tijdens de zwangerschap en de geboorte, 3. De mate van overdracht van moeder naar kind en de status van de placenta, 4. Het type vaccin en 5. De gezondheid van de moeder (25).

De piek van Tdak-geïnduceerde IgG antistof concentraties ligt rond 14 dagen na vaccinatie waarna ze geleidelijk weer afnemen (26). Sommige IgG subklassen zoals IgG 1 en IgG4 worden efficiënter overgedragen via de placenta van moeder naar kind dan anderen (IgG3 en IgG2). Eiwit vaccins, zoals Tdak, induceren vooral IgG1 en IgG3 antistoffen terwijl polysaccharide vaccins met name productie van IgG2 antistoffen opwekken.

De mate van overdracht van antistoffen van moeder naar kind varieert tijdens de zwangerschap. De overdracht begint op een laag niveau (de antistofconcentratie bij het kind is <8% van de concentratie bij de moeder) rond week 12-13 van de

zwangerschap, de concentraties bij het kind zijn 10-20% van de concentraties bij de moeder tussen week 13 en 18, en nemen dan geleidelijk toe tot ongeveer 100% aan het begin van het derde trimester (rond de 28 en 32 weken). Vervolgens stijgen de concentraties tot maximaal 120-130% van de concentraties bij de moeder tijdens de laatste vier weken van het derde trimester van de zwangerschap (27, 28).

IgG antistoffen tegen het kinkhoest antigeen Pertussis Toxine (PT), één van de antigenen in de huidige acellulaire kinkhoest vaccins, zijn noodzakelijk voor bescherming tegen ernstige kinkhoest. Het is echter niet bekend wat de precieze concentratie van deze antistoffen moet zijn om voldoende bescherming te bieden. Data uit een gerandomiseerde klinische studie waarin Tdak vaccinatie in het tweede trimester (13-25 weken) rechtstreeks vergeleken is met vaccinatie in het derde trimester (≥ 26 weken) van de zwangerschap laten zien dat anti-PT en anti-FHA (filamenteus hemagglutinine) concentraties in navelstrengbloed hoger waren na vaccinatie in het tweede trimester dan na vaccinatie in het derde trimester (PT: 57,1 EU/mL (95%BI, 47,8–68,2) vs 31,1 EU/mL (95%BI, 25,7–37,7), $p < 0.001$; FHA: 284,4 EU/mL (95%BI, 241,3–335,2) vs 140,2 EU/mL (95%BI, 115,3–170,3), $p < .001$) (Figuur 2) (29).



Figuur 2. Anti-pertussis toxine (PT) en anti-filamenteus hemagglutinine (FHA) concentraties in navelstrengbloed van pasgeborenen van moeders die tijdens de zwangerschap gevaccineerd zijn met Tdak in het tweede of derde trimester (29).

Deze resultaten suggereren dat een langere periode van antistof overdracht van moeder naar kind resulteert in hogere antistof concentraties bij het kind dan bij een kortere overdracht tijdens de periode met de meest efficiënte overdracht (32-33w zwangerschapsduur).

Discussie en conclusie

De hoeveelheid data over de effectiviteit, veiligheid en immunogeniciteit van kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap groeit. Steeds meer landen adviseren kinkhoestvaccinatie aan zwangere vrouwen. De meeste landen adviseren deze vaccinatie vanaf het derde trimester, maar te vroeg geboren kinderen kunnen baat hebben bij vaccinatie van hun moeders eerder in de zwangerschap. Het overgrote deel van de bewijsvoering van de veiligheid en effectiviteit van kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap is gebaseerd op studies over vaccinatie in het derde trimester. Publicaties over de effecten en gevolgen van vaccinatie in het tweede trimester zijn schaars. Eén onderzoek beoordeelde de immunogeniciteit en vond dat de IgG anti-PT concentratie na vaccinatie in het tweede trimester hoger was dan na vaccinatie in het derde trimester. Verder is er één studie, waarin werd gevonden dat tweede trimester vaccinatie minder effectief is in het voorkómen van kinkhoest in baby's jonger dan 8 weken dan vaccinatie in het derde trimester. De paar onderzoeken naar de veiligheid van kinkhoestvaccinatie in het eerste of tweede trimester brachten geen veiligheidssignalen aan het licht. De vaccinatiegraad kan stijgen als vrouwen langer de mogelijkheid krijgen om zich te laten vaccineren.

Deel 2: Bijeenkomst timing maternale kinkhoestvaccinatie

Datum 22 januari 2019

Aanwezig: vertegenwoordigers van AJN, KNOV, AJN, NVOG, RIVM

Conclusie

Op basis van de wetenschappelijke literatuur en praktische overwegingen is besloten om maternale kinkhoestvaccinatie te gaan geven vanaf 22 weken tot het eind van de zwangerschap. Zo vroeg mogelijk in deze periode heeft de voorkeur omdat op die manier ook prematuren zo goed mogelijk beschermd worden. Omdat de termijn waarin gevaccineerd kan worden ruim is, is de verwachting dat meer vrouwen bereikt worden wat hopelijk leidt tot een hogere vaccinatiegraad. Ook als een vrouw binnen 2 weken na vaccinatie bevalt, en het kind zelf waarschijnlijk niet optimaal beschermd is, is vaccinatie nog zinvol geweest omdat er wel geprofiteerd wordt van het cocooningeffect omdat moeder nu zelf beschermd is en haar kind niet kan besmetten met kinkhoest.

Onderbouwing

- **Prematuren worden zo goed mogelijk beschermd.**
Hoe vroeger in de zwangerschap er wordt gevaccineerd, hoe meer prematuren hiervan profiteren en beschermd zijn. Het is onduidelijk om hoeveel prematuren het precies gaat. 12% van alle kinkhoestgevallen die in Nederland in het ziekenhuis belanden, is prematuur.
- **De antistofconcentraties zijn hoog.**
Uit de literatuur blijkt dat de antistofconcentraties hoog zijn vanaf vaccinatie bij 22 weken. De concentraties zijn optimaal bij vaccinatie tussen 22 en 32 weken zwangerschap. Vaccinatie na 32 weken is ook nog zinvol omdat er in de laatste periode van de zwangerschap sprake is van actief transport.
Vaccinatie binnen 2 weken voor de bevalling is minder effectief, omdat de overdracht van antistoffen onvoldoende is geweest. Door de vaccinatie kan de moeder het kind niet besmetten, waardoor er toch een beperkte effectiviteit is.
- **Er worden mogelijk meer zwangeren bereikt.**
De termijn waarin zwangeren zich kunnen laten vaccineren is ruim, wat mogelijk tot een hogere vaccinatiegraad leidt.
- **Het consult na de 20-wekenecho is praktisch een goed moment.**
Praktisch gezien is het consult na de 20-wekenecho een goed moment voor de verloskundig zorgverlener om maternale kinkhoestvaccinatie te bespreken en een verwijzing mee te geven. Eventueel kan de folder al in

een eerder consult aan de zwangere meegegeven worden. De JGZ geeft aan snel na de verwijzing een consult in te kunnen plannen. Veel zwangeren leven echt toe naar de 20-wekenecho. Door pas hierna te vaccineren voorkom je dat de, onterechte, associatie tussen afwijking en vaccinatie wordt gelegd. Daarnaast komen er weinig andere aspecten ter sprake tussen 20 en 24 weken zwangerschap waardoor er meer aandacht is voor maternale kinkhoestvaccinatie.

- **Ouders besluiten al vroeg in het zwangerschap over het RVP.**

Uit onderzoek (publicatie in voorbereiding) blijkt dat zwangeren vaak al vroeg in de zwangerschap nadenken over wel of niet deelnemen aan het RVP. Het RVP kan tijdens het consult bij de JGZ al besproken worden als ouders hier vragen over hebben. Ook als vrouwen zich niet tegen kinkhoest willen laten vaccineren, zijn zij welkom tijdens een consult om het RVP te bespreken en zo nodig vragen te stellen.

Referenties

1. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen kinkhoest: doel en strategie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2015.
2. Ministerie van Volksgezondheid WeS. Maternale kinkhoestvaccinatie. Den Haag 2018.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. van der Maas NAT, Sanders EAM, Versteegh FG, Baauw A, Westerhof A, de Melker HE. Pertussis hospitalizations among terms and preterms: clinical course and vaccine effectiveness. submitted for publication. 2018.
7. Amirthalingam G, Brown CS, Campbell H, Chand MA, Fry NK. New Public Health England guidelines for managing pertussis in England. *J Infect*. 2017;74(2):202-4.
8. England PH. Pertussis vaccination programme for pregnant women update: vaccine coverage in England, January to March 2018. London: Public Health England; 2018.
9. England PH. Pertussis Vaccination Programme for Pregnant Women: vaccination coverage estimates in England, April to September 2016. London: Public Health England; 2016.
10. Campbell H, Gupta S, Dolan GP, Kapadia SJ, Kumar Singh A, Andrews N, et al. Review of vaccination in pregnancy to prevent pertussis in early infancy. *J Med Microbiol*. 2018;67(10):1426-56.
11. Winter K, Nickell S, Powell M, Harriman K. Effectiveness of prenatal versus postpartum Tdap vaccination in preventing infant pertussis. *Clin Infect Dis*. 2016.
12. Saul N, Wang K, Bag S, Baldwin H, Alexander K, Chandra M, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in preventing infection and disease in infants: The NSW Public Health Network case-control study. *Vaccine*. 2018;36(14):1887-92.
13. Bellido-Blasco J, Guiral-Rodrigo S, Miguez-Santiyan A, Salazar-Cifre A, Gonzalez-Moran F. A case-control study to assess the effectiveness of pertussis vaccination during pregnancy on newborns, Valencian community, Spain, 1 March 2015 to 29 February 2016. *Euro Surveill*. 2017;22(22).

14. Becker-Dreps S, Butler AM, McGrath LJ, Boggess KA, Weber DJ, Li D, et al. Effectiveness of Prenatal Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis Vaccination in the Prevention of Infant Pertussis in the U.S. *Am J Prev Med.* 2018;55(2):159-66.
15. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet.* 2014.
16. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, et al. A Case-Control Study to Estimate the Effectiveness of Maternal Pertussis Vaccination in Protecting Newborn Infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin Infect Dis.* 2014.
17. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein NP. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis. *Pediatrics.* 2017;139(5).
18. DeSilva M, Vazquez-Benitez G, Nordin JD, Lipkind HS, Romitti PA, DeStefano F, et al. Tdap Vaccination During Pregnancy and Microcephaly and Other Structural Birth Defects in Offspring. *JAMA.* 2016;316(17):1823-5.
19. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, Klein NP, Cheetham TC, Naleway A, et al. Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. *JAMA.* 2014;312(18):1897-904.
20. Shakib JH, Korgenski K, Sheng X, Varner MW, Pavia AT, Byington CL. Tetanus, diphtheria, acellular pertussis vaccine during pregnancy: pregnancy and infant health outcomes. *J Pediatr.* 2013;163(5):1422-6 e1-4.
21. Feudtner C, Christakis DA, Connell FA. Pediatric deaths attributable to complex chronic conditions: a population-based study of Washington State, 1980-1997. *Pediatrics.* 2000;106(1Pt2):205-9.
22. Zheteyeva YA, Moro PL, Tepper NK, Rasmussen SA, Barash FE, Revzina NV, et al. Adverse event reports after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(1):59 e1-7.
23. Gkentzi D, Katsakiori P, Marangos M, Hsia Y, Amirthalingam G, Heath PT, et al. Maternal vaccination against pertussis: a systematic review of the recent literature. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition.* 2017;102(5):F456-F63.
24. Furuta M, Sin J, Ng ESW, Wang K. Efficacy and safety of pertussis vaccination for pregnant women - a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):390.
25. 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.
26. Halperin BA, Morris A, Mackinnon-Cameron D, Mutch J, Langley JM, McNeil SA, et al. Kinetics of the antibody response to tetanus-diphtheria-acellular pertussis

vaccine in women of childbearing age and postpartum women. *Clin Infect Dis*. 2011;53(9):885-92.

27. Gitlin D. Development and metabolism of the immunoglobulins. . In: Stiehm. BKaE, editor. *Immunologic Incompetence*. Chicago: Book Medical Publishers; 1971. p. pp 3–13.

28. Saji F, Samejima Y, Kamiura S, Koyama M. Dynamics of immunoglobulins at the feto-maternal interface. *Rev Reprod*. 1999;4(2):81-9.

29. 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.