

Wetenschappelijke achtergronden van vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap

Inhoud

Kinkhoest.....	2
Epidemiologie	2
De principes van maternale vaccinatie.....	4
Maternale kinkhoestvaccinatie.....	6
Effectiviteit.....	6
Veiligheid van (kinkhoest)vaccinaties tijdens de zwangerschap	8
Vaccinatiegraad.....	10
Impact van maternale antistoffen op de immuunrespons van het kind; blunting.....	11
Samenvatting en conclusie	12
Referenties.....	13

Kinkhoest.

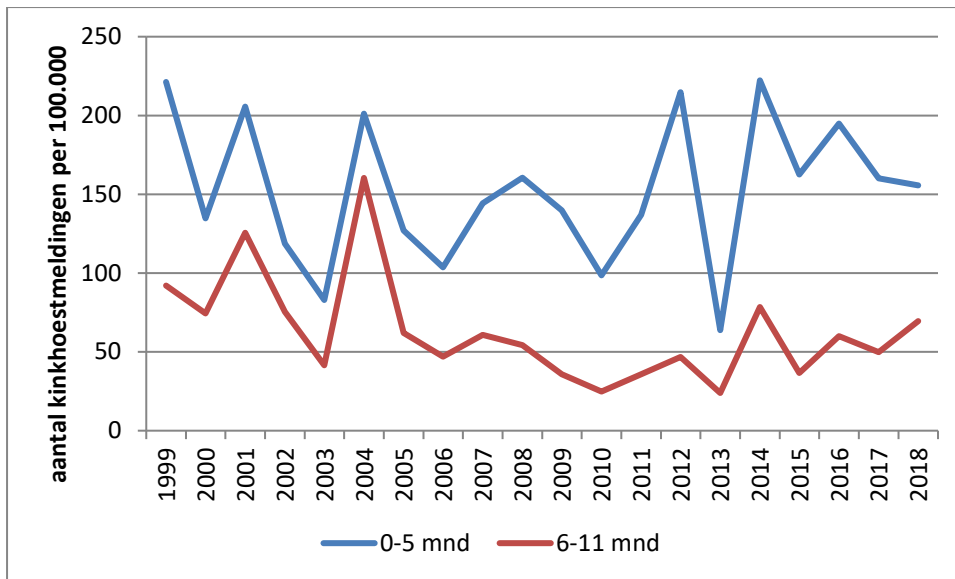
Kinkhoest is een luchtweginfectie, veroorzaakt door *Bordetella pertussis*, soms ook door *Bordetella parapertussis* (1). Het klassieke beloop begint met een fase van algemene verkoudheidsverschijnselen, die ongeveer 2 weken duurt. Daarna volgt een periode van hoesten, meestal in aanvallen, die zo heftig kunnen zijn dat een hoestaanval gevolgd wordt door een geforceerde inademing (het zogenaamde 'whoopen' of kinken) en/of overgeven (2). Deze hoestaanvallen kunnen wel drie tot vier maanden duren, wat gezorgd heeft voor de andere benaming van kinkhoest, namelijk "100-dagen hoest". Jonge baby's kunnen cyanotisch worden of een apneu krijgen. Op deze jonge leeftijd is het risico op complicaties ook het grootst. Bekende complicaties zijn longontsteking, convulsies, encefalopathie en soms zelfs overlijden. Bij oudere kinderen en volwassenen verloopt kinkhoest vaak minder typisch omdat zij meestal gevaccineerd zijn of al eerder in hun leven besmet zijn geweest met kinkhoest (1).

Sinds de jaren 40 van de vorige eeuw wordt er gevaccineerd tegen kinkhoest. Vanaf 1957 is de vaccinatie onderdeel van het Rijksvaccinatie Programma (RVP)(3). Voor invoering van het RVP was kinkhoest verantwoordelijk voor 3,8% van de sterfte onderen mensen tot 20 jaar (4). Na invoering van het RVP was dat 0,02%, waardoor het RVP ongeveer 6000 sterfgevallen door kinkhoest heeft voorkómen. Tegenwoordig wordt de primaire serie gegeven op de leeftijd van 2, 3 en 4 maanden, herhalingsvaccinaties zijn gepland op de leeftijd van 11 maanden en 4 jaar. De vaccinatiegraad is lang rond de 95% geweest, maar de laatste jaren licht gedaald (5).

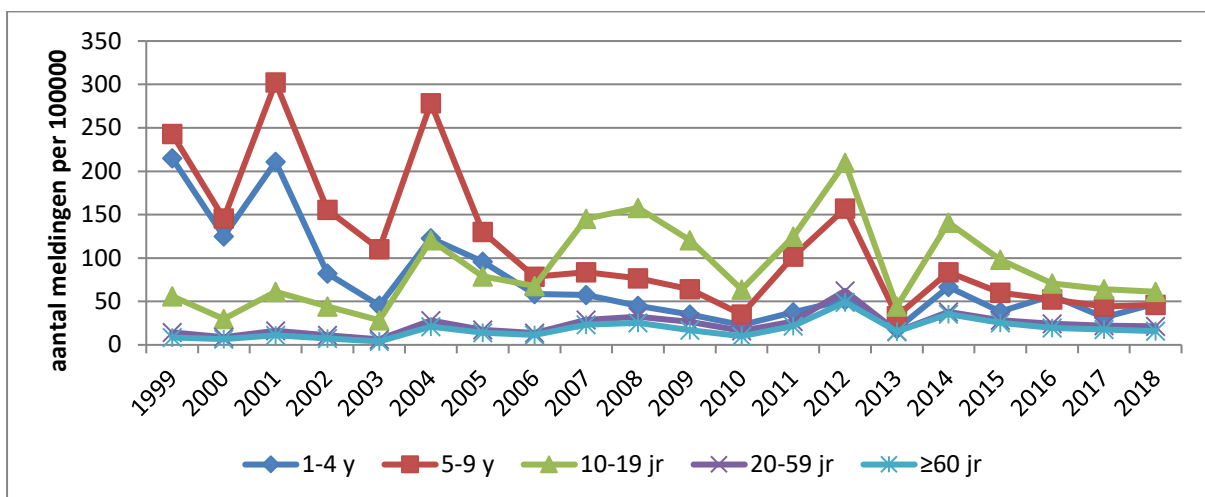
Epidemiologie

Ondanks deze hoge vaccinatiegraad komt kinkhoest vanaf de jaren 90 van de vorige eeuw weer veel voor, met elke 3-4 jaar een extra verheffing (figuur 1A en 1B) (6). Er zijn verschillende maatregelen genomen om de toename bij zuigelingen en kinderen tegen te gaan. Zo is in 1999 de start van het RVP vervroegd van 3 naar 2 maanden. Aan het einde van 2001 is een acellulaire kinkhoestcomponent toegevoegd aan de DTP herhalingsvaccinatie op 4-jarige leeftijd. Tenslotte is met ingang van 2005 de hele kinkhoestbacterie in het zuigelingen DKTP-combinatievaccin vervangen door een acellulaire kinkhoestcomponent. Acellulaire vaccins hebben het voordeel dat ze minder reactoegen zijn dan hele cel vaccins (7). Ze hebben echter het nadeel dat de beschermingsduur korter is dan vlak na registratie werd verondersteld (8).

Omdat lang niet alle kinderen exact bij 4 maanden hun derde vaccinatie krijgen (in 2012 was dat 69%) (9) en het na een vaccinatie ook ongeveer 2 weken duurt voordat de immuunrespons goed is, zijn kinderen vanaf ongeveer 5-6 maanden door vaccinatie goed beschermd tegen de ziekte (7). Dit duurt tot ongeveer 8-9 jaar, waarna de bescherming weer minder wordt. Jonge, nog niet (volledig) gevaccineerde baby's profiteren onvoldoende van het RVP, zoals ook blijkt uit figuur 1A. De incidentie van kinkhoestmeldingen in deze leeftijd is niet gedaald onder invloed van de wijzigingen in het kinkhoestvaccinatieschema. Ook onder adolescenten en volwassenen komt kinkhoest veel voor(10); hierdoor zijn zij een belangrijke besmettingsbron voor de jonge baby's (11).



Figuur 1A. Aantal kinkhoestmeldingen per 100000 onder 0-5 en 6-11 maanden oude kinderen voor 1999-2018.

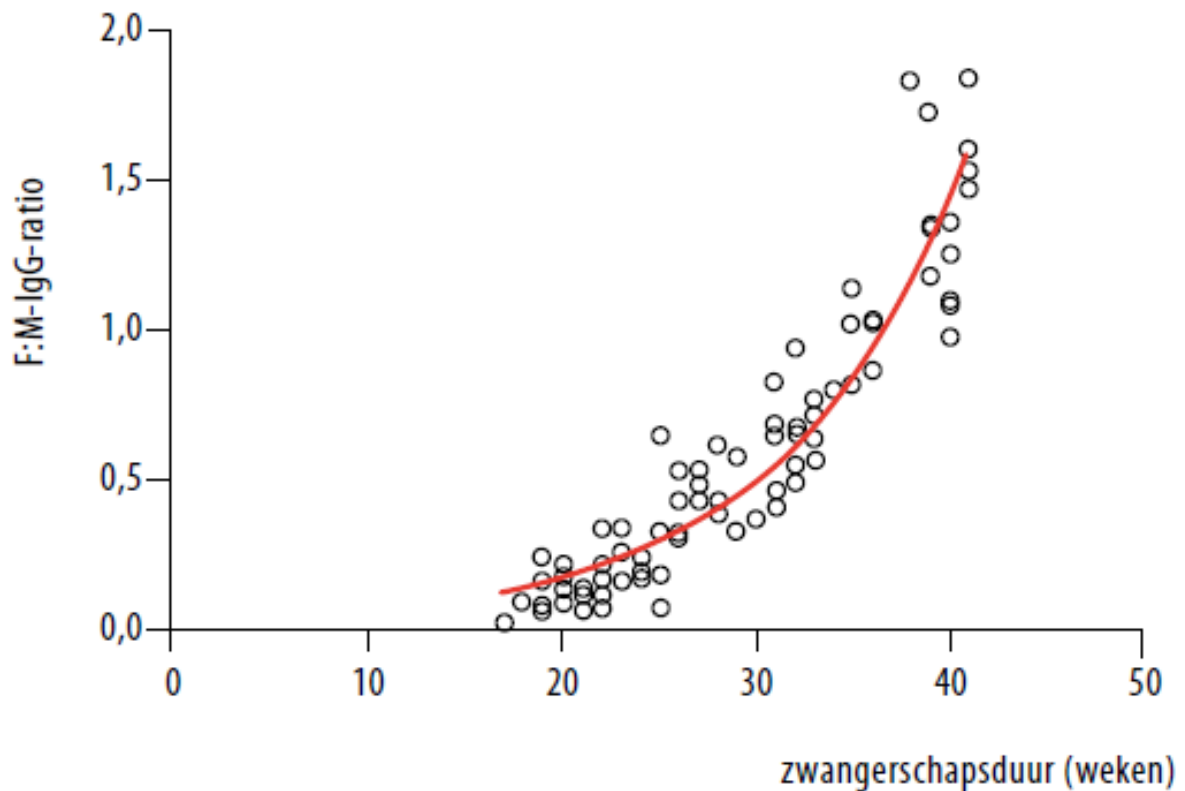


Figuur 1B. Aantal kinkhoestmeldingen per 100000 onder 1-4, 5-9, 10-19 en 20-59 jarigen en 60-plussers voor 1999-2018.

De Gezondheidsraad heeft in december 2015 geadviseerd dat jonge baby's beter beschermd kunnen worden tegen ernstige kinkhoest en heeft geconcludeerd dat vaccinatie tijdens de zwangerschap hiervoor de beste optie is (12). In juni 2018 heeft de staatssecretaris van VWS dit advies overgenomen. Waarschijnlijk zal eind 2019 de maternale kinkhoestvaccinatie in het RVP worden ingevoerd. Tegelijkertijd zal ook het vaccinatieschema voor kinderen van tijdens de zwangerschap gevaccineerde moeders onder bepaalde voorwaarden worden aangepast van een 2-3-4-11 maanden schema naar een 3-5-11 maanden schema (13). De kinderen, die niet aan de voorwaarden voldoen en kinderen van ongevaccineerde moeders zullen hun vaccinaties via een 2-3-5-11 maanden schema krijgen.

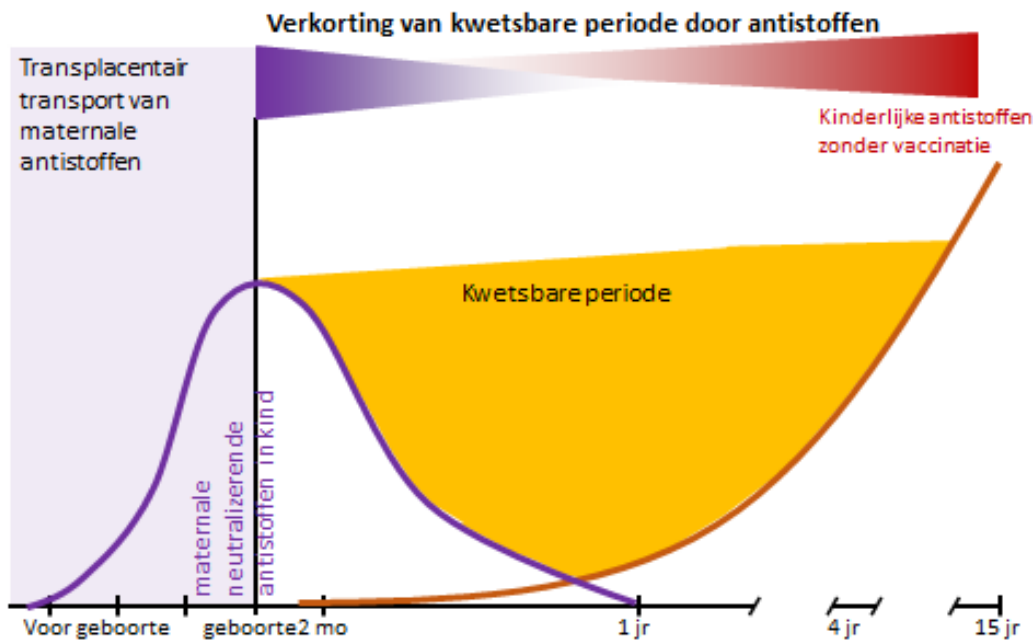
De principes van maternale vaccinatie

Maternale vaccinatie heeft tot doel de zwangere zelf, het ongeboren kind en de pasgeborene te beschermen. Bescherming van de pasgeborene wordt bewerkstelligd door transplacentair transport van antistoffen (Figuur 2).

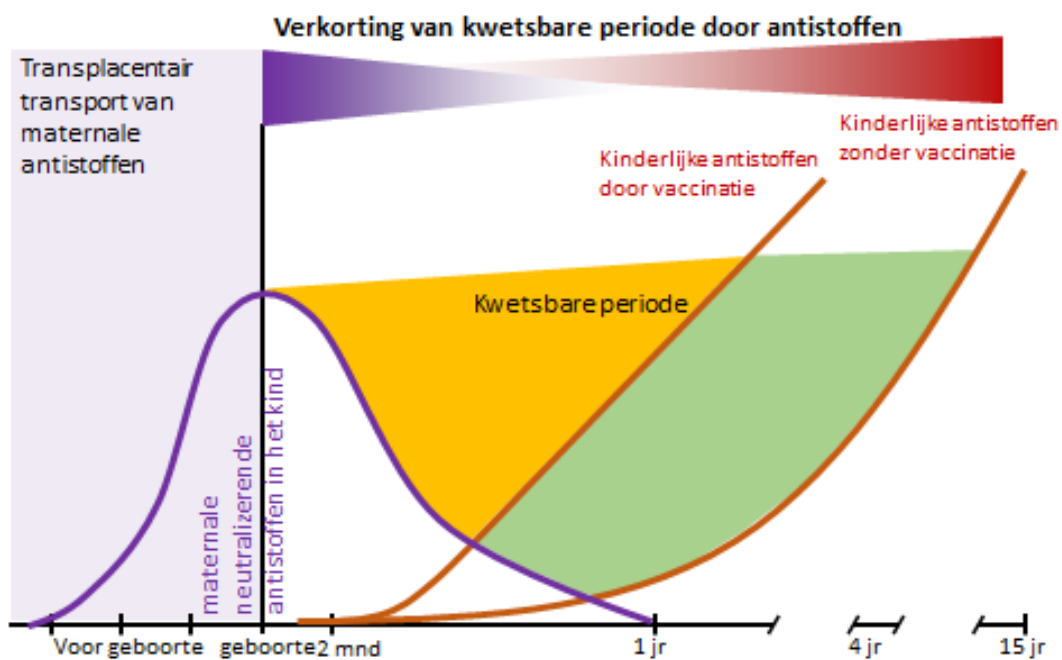


Figuur 2. (uit Malek et al). Foetale:maternale IgG ratio in relatie tot zwangerschapsduur (14).

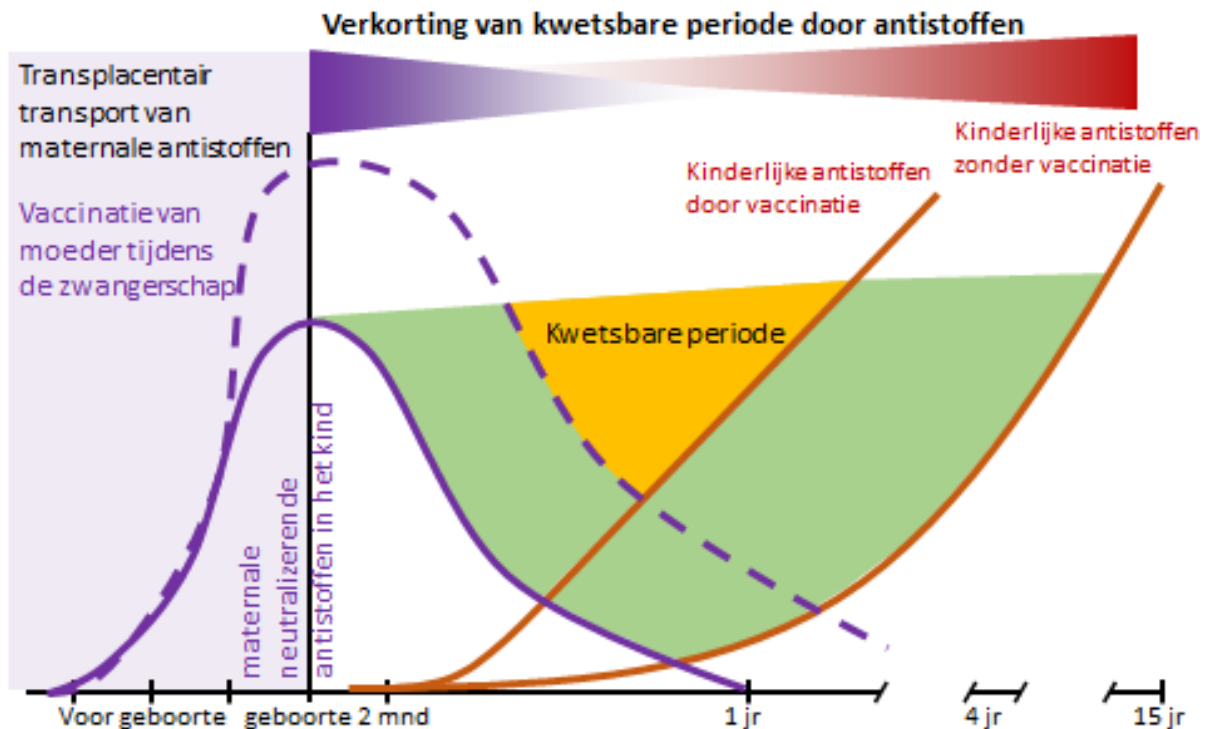
Dit transport begint vanaf 13-17 weken zwangerschapsduur waarbij de antistofconcentratie van de foetus kan stijgen tot waarden hoger dan de maternale concentratie rond de à terme periode (14). Er is dan sprake van actief transport. De rationale van maternale antistoffen is dat pasgeborenen hierdoor direct beschermd worden tegen ziektes die, vooral in de eerste levensmaanden, ernstig kunnen verlopen (Figuur 3A). Vervolgens kan vaccinatie van het kind en van de moeder tijdens de zwangerschap de vatbaarheid voor ernstige ziekte nog verder verkorten of soms zelfs voorkomen (Figuur 3B+3C).



Figuur 3A. De dynamiek van maternale en kinderlijke antistoffen na natuurlijke infectie



Figuur 3B. De dynamiek van maternale en kinderlijke antistoffen na natuurlijke infectie van de moeder en vaccinatie van het kind



Figuur 3C. De dynamiek van maternale en kinderlijke antistoffen na vaccinatie van moeder en kind.

Een tweede vorm van bescherming door maternale vaccinatie volgt direct uit de vaccinatie van moeder. Door vaccinatie is de kans op kinkhoest bij de moeder minimaal en dus ook de kans van overdracht van kinkhoest van moeder naar kind.

Maternale kinkhoestvaccinatie

Zoals figuur 1A en 1B laten zien, was er in 2012 in Nederland sprake van een grote en langdurige verheffing van kinkhoest. Ook in Engeland was een vergelijkbare uitbraak aan de gang, met tot oktober 2012 14 sterfgevallen onder jonge baby's. De JCVI (de Gezondheidsraad van Engeland) heeft toen geadviseerd om zwangere vrouwen in het 3^{de} trimester een kinkhoestvaccinatie aan te bieden (15). Deze vaccinatie was snel daarna ook beschikbaar.

Effectiviteit

In Engeland werd in 2014 een eerste vaccin-effectiviteit (VE) van 91% (95% betrouwbaarheidsinterval (95%BI) 84%-95%) voor het voorkómen van kinkhoest bij het kind tot de leeftijd van 3 maanden bepaald (16). Dit resultaat werd bevestigd met behulp van een patiënt-controle opzet (VE 93%; 95%BI 81%-97%) (17).

Recent zijn deze gegevens over effectiviteit van maternale kinkhoestvaccinatie uit Engeland opnieuw bevestigd: de werkzaamheid tegen de ziekte kinkhoest onder jonge zuigelingen bleef hoger dan 90%

(18). De werkzaamheid tegen sterfte aan kinkhoest werd geschat op 95% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 79%-100%). Nog recentere gegevens over sterfte aan kinkhoest in Engeland laten zien dat er sinds de invoering van de maternale kinkhoestvaccinatie eind 2012 18 jonge baby's zijn overleden (19). Zestien baby's waren van moeders die niet gevaccineerd waren tijdens de zwangerschap. Twee moeders van deze baby's waren wel tegen kinkhoest gevaccineerd. Deze vaccinaties waren gegeven binnen 1 week voor de bevalling, waardoor er waarschijnlijk onvoldoende tijd was voor de overdracht van antistoffen. In deze periode werd nog veel kinkhoest gemeld bij oudere kinderen en volwassenen (19).

Naast de Engelse studies naar de werkzaamheid van maternale kinkhoestvaccinatie, zijn er nog studies naar werkzaamheid uit andere landen (Tabel 1)(20-24). Deze onderzoeken zijn soms met een patiënt-controle opzet en soms als een cohort studie uitgevoerd. De schattingen van de werkzaamheid tegen kinkhoest in baby's jonger dan 2-3 maanden varieerden van 69% (95%BI 13%-89%) tot 91% (95%BI 20%-99%). In 1 studie onder baby's jonger dan 18 maanden werd een wat lagere werkzaamheid tegen kinkhoest gevonden namelijk, 58% (95%BI 22%-77%) en tegen ziekenhuisopnames vanwege kinkhoest 70% (95%BI 3%-99%). Volgens de auteurs kan het feit dat bij kinderen vanaf 6 maanden in deze studie geen beschermend effect van maternale vaccinatie meer werd waargenomen een verklaring voor de lagere werkzaamheid zijn.

Tabel 1. Overzicht van onderzoeken naar de werkzaamheid van maternale kinkhoestvaccinatie.

Eerste auteur	Land & jaar	Onderzoeks opzet	Uitkomstmaat	Werkzaamheid (95%BI ¹)
Amirthalingam (16)	Engeland; 2014	cohort	Kinkhoest <3m	91% (84%-95%)
Dabrera (17)	Engeland; 2014	patiënt-controle	Kinkhoest <8w	93% (81%-97%)
Amirthalingam (18)	Engeland; 2016	cohort	Kinkhoest <3m	91% (88%-94%)
			Sterfte aan kinkhoest <3m	95% (79%-100%)
Winter (20)	Verenigde Staten; 2016	cohort	Kinkhoest <8w	85% (33%-98%)
Baxter (21)	Verenigde Staten; 2017	cohort	Kinkhoest <2m	91% (20%-99%)
Bellido-Blasco (22)	Spanje; 2017	patiënt-controle	Kinkhoest <3m	91% (57%-98%)
Saul (23)	Australië; 2018	patiënt-controle	Kinkhoest <3m	69% (13%-89%)
			Opname vanwege kinkhoest <3m	94% (59%-99%)
Becker-Dreps (24)	Verenigde Staten; 2018	cohort	Kinkhoest <18m	58% (22%-77%)
			Opname vanwege kinkhoest <18m	70% (3%-99%)

¹: 95% betrouwbaarheidsinterval

Onderzoek toonde ook aan dat als de baby toch kinkhoest kreeg nadat de moeder tijdens de zwangerschap hiertegen was gevaccineerd, de kinkhoest minder ernstig verliep (25). Vergeleken met kinkhoest in kinderen van ongevaccineerde moeders, was de opnameduur bij kinderen van gevaccineerde moeders korter, ze hoefden niet geïntubeerd te worden en geen enkel kind overleed aan kinkhoest.

Veiligheid van (kinkhoest)vaccinaties tijdens de zwangerschap

In het algemeen kunnen geïnactiveerde vaccins veilig worden toegediend tijdens de zwangerschap (26). Daarentegen is zwangerschap een contra-indicatie voor levend verzwakte vaccins, hoewel er geen signalen zijn dat er teratogene effecten optreden na het per abuis toedienen van een levend verzwakt vaccin (26). Na elke vaccinatie – ongeacht aan wie en wanneer gegeven – bestaat er een kans op bijwerkingen. Voor de bijwerkingen van vaccinaties tijdens de zwangerschap is het belangrijk onderscheid te maken tussen ‘algemeen voorkomende’ bijwerkingen zoals lokale verschijnselen, koorts, malaise (zogenaamde tolerabiliteit of verdraagbaarheid) en bijwerkingen die specifiek gerelateerd zijn aan de zwangerschap en/of een eventuele negatieve invloed hebben op de pasgeborene. Voorbeelden hiervan zijn (pre-)eclampsie, miskraam, vroeggeboorte, laag geboortegewicht, aangeboren afwijkingen, verminderde groei en vertraagde ontwikkeling.

De tolerabiliteit van een kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap is vergelijkbaar met die van vrouwen, die niet zwanger zijn (27-29). Lokale verschijnselen, zoals pijn, roodheid en zwelling worden gerapporteerd in 6%-18% van de vrouwen. Algemene verschijnselen, zoals verhoging en koorts, malaise, spierpijn en hoofdpijn komen voor in 1% tot 10% van de vrouwen.

		Zwangeren (n=374)	Niet-zwangeren (n=225)
Lokale verschijnselen	Pijn	17,9%	11,1%
	Roodheid	5,6%	5,3%
	Zwelling	5,6%	5,8%
Algemene verschijnselen	Verhoging	3,2%	4,0%
	Koorts	0,5%	2,2%
	Malaise	10,4%	4,9%
	Spierpijn	7,8%	5,3%
	Hoofdpijn	7,2%	8,9%

Tot op heden zijn negatieve zwangerschapseffecten niet gevonden in de studies die hiernaar zijn verricht (26). Zoals bij alle vaccinaties, blijft voor maternale vaccinatie voortdurende gedetailleerde surveillance van de balans tussen bescherming en veiligheid van zwangere en pasgeborene van groot belang. Om een goede vergelijking tussen studies mogelijk te maken, is de Brighton Collaboration (een platform om kennis van vaccin onderzoek te bevorderen) in samenwerking met de Bill&Melinda Gates Foundation een project gestart om vaccinatieprogramma's tijdens de

zwangerschap te versterken. Hierbij wordt gewerkt aan verbetering en harmonisatie van data verzameling van mogelijke bijwerkingen na maternale vaccinatie, waarbij de nadruk ligt op ontwikkelingslanden (www.gaia-consortium.net).

Ook de veiligheid van kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap werd uitvoerig onderzocht. De eerste resultaten kwamen weer uit Engeland en brachten geen problemen rondom veiligheid aan het licht (30). Inmiddels zijn er meerdere reviews over de veiligheid van maternale kinkhoestvaccinatie verschenen (31-35). Tot nu toe zijn er geen signalen dat er negatieve gevolgen zijn voor moeder en kind, terwijl er inmiddels miljoenen vrouwen zijn gevaccineerd. In een aantal onderzoeken werd wel een statistisch significant licht verhoogd risico op chorio-amnionitis gevonden (Tabel 2) (36-38). Twee studies zijn deels uitgevoerd op dezelfde onderzoekspopulatie. De andere onderzoeken hebben dit verhoogde risico niet kunnen bevestigen (39-41).

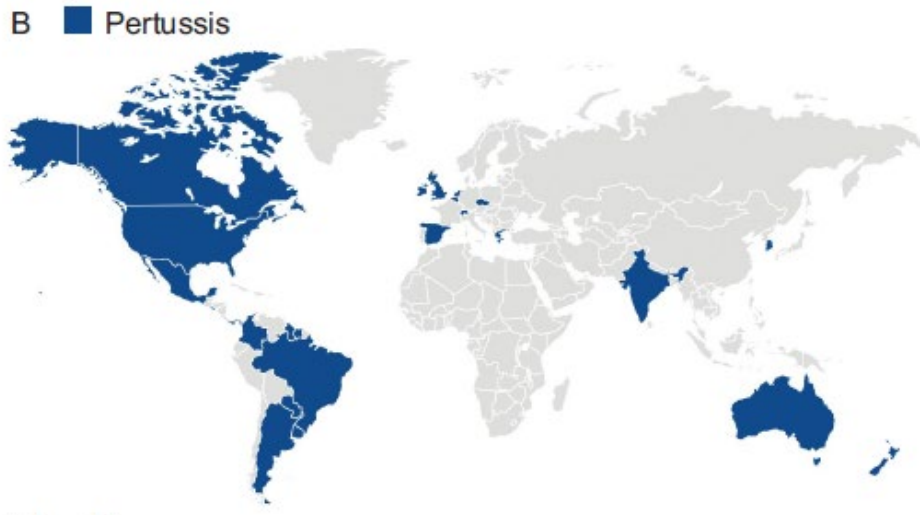
Een chorio-amnionitis geeft een verhoogd risico op vroeggeboorte of neonatale infecties. Deze negatieve zwangerschapsuitkomsten zijn in deze studies niet gevonden. Ook is er een groot verschil in het vóórkomen van chorio-amnionitis (0,3%-5,5%). In de meeste studies is de ICD-code voor klinische chorio-amnionitis gebruikt. Deze code heeft een positief voorspellende waarde van 50%. Dit maakt duidelijk dat de diagnose vaak ten onrechte wordt gesteld. Dit signaal wordt wel verder opgevolgd.

Tabel 2. Onderzoeken over chorio-amnionitis na maternale kinkhoestvaccinatie.

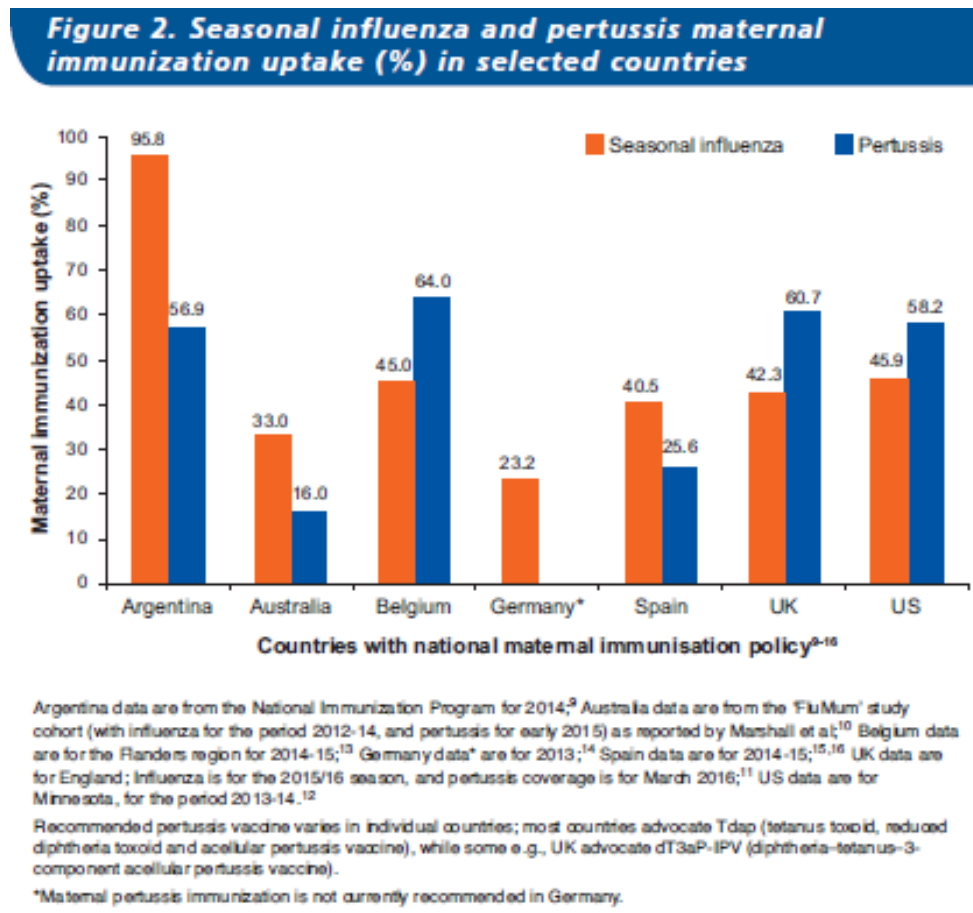
Studie	Gevaccineerd			Niet gevaccineerd			ruwe schatting (95% BI)	gecorrigeerde schatting (95% BI)
	N	n cases	%	N	n cases	%		
Berenson, 2016 (39)	1109	39	3,5	650	14	2,2	NR	1,53 (0,80-2,90)
Kharbanda 2014 (36)	11.351	637	5,6	97265	5329	5,5	1,02 (0,95-1,11)	1,11 (1,03-1,21)
Layton, 2017 (38)	123.780	4529	3,7	871.177	25.149	2,7	1,35 (1,31-1,40)	1,14 (1,10-1,18)
DeSilva, 2017 (37)	22.772	1430	6,3	133.882	7109	5,3	NR	1,20 (1,14-1,28)
Griffin, 2018 (40)	8178	26	0,3	60.372	198	0,3	0,89 (0,59-1,34)	1,10 (0,70-1,75)
Morgan, 2015 (41)	7152	421	5,9	226	9	4,0	1,51 (0,77-2,96)	NR

Vaccinatiegraad

Inmiddels is er een toenemend aantal landen, dat maternale kinkhoestvaccinatie aanbiedt, waaronder naast Engeland ook België, Zwitserland, Argentinië, Canada, Verenigde Staten en Australië (Figuur 4) (42). De vaccinatiegraad in deze landen verschilt, maar bedraagt rond 70% in Engeland en 60% in Vlaanderen (Figuur 5)(43, 44).



Figuur 4. Landen, waarin kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap wordt geadviseerd.



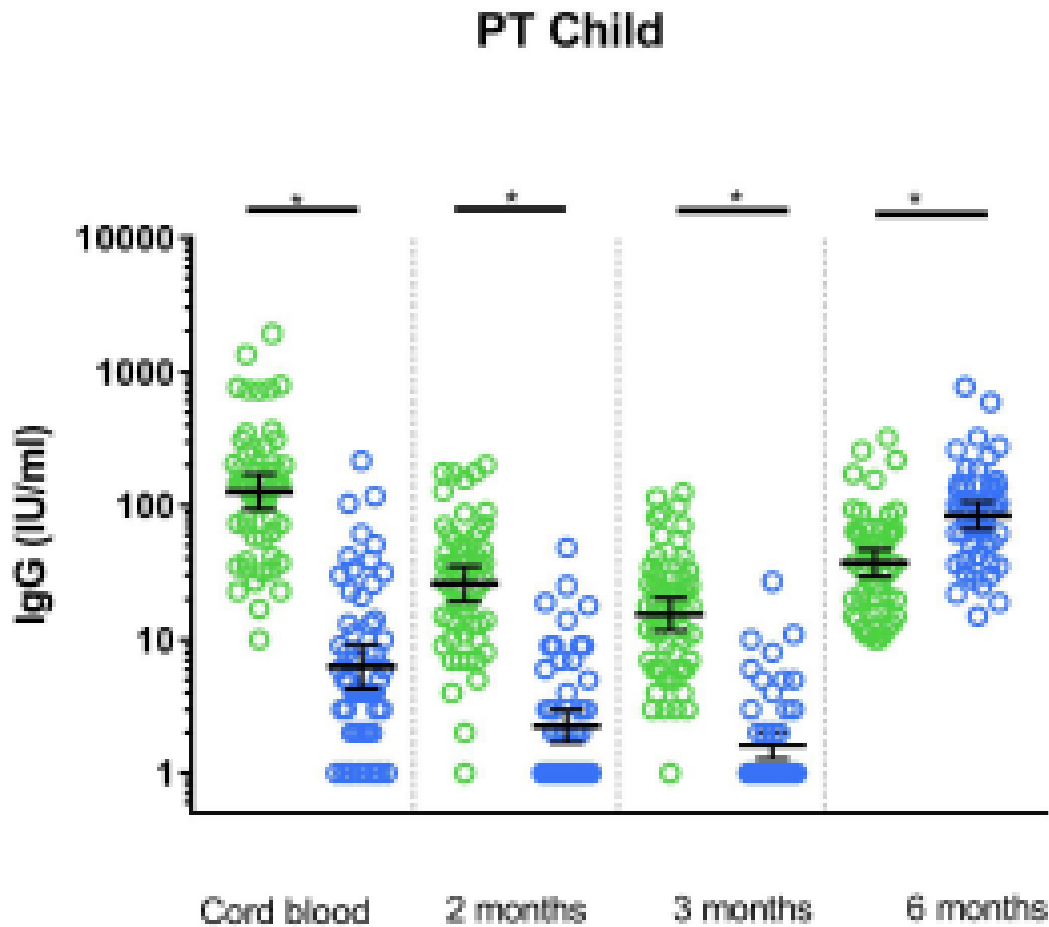
Figuur 5. Vaccinatiegraad van maternale kinkhoestvaccinatie in verschillende landen.

Impact van maternale antistoffen op de immuunrespons van het kind; blunting.

Een aandachtspunt bij het invoeren van maternale vaccinatie is een mogelijke vermindering van de antistofrespons na de actieve vaccinaties van het kind zelf, een proces wat 'blunting' genoemd wordt (45). Blunting treedt op zowel door moederlijke antistoffen, opgewekt door vaccinatie, als door een infectie van de moeder (kort) voor of tijdens de zwangerschap. Dit is dan ook één van de redenen, dat een bof-mazelen-rodehond vaccinatie bij een kind niet zinvol is vóór de leeftijd van 6 maanden, vooral als de moeder zelf mazelen heeft doorgemaakt. Het optreden van blunting is o.a. aangetoond na maternale antistoffen tegen mazelen, oraal poliovaccin, tetanus, kinkhoest en hepatitis A. Er zijn grote verschillen in de mate van remming van antistofvorming binnen en tussen studies en de verschillende maternale vaccins (46). Blunting hangt onder andere samen met de verhouding tussen de, bij het kind aanwezige, maternale antistoffen en de hoeveelheid antigenen in het vaccin. Theoretisch kan hiermee rekening worden gehouden door bijvoorbeeld bij de eerste vaccinatie aan het kind een hogere dosis vaccin toe te dienen. Uitstellen van de eerste vaccinatie naar bijvoorbeeld 4 of 5 maanden dosis is ook een mogelijkheid, maar heeft als risico dat de passieve bescherming door maternale antistoffen dan onvoldoende is geworden. In de praktijk leidt blunting waarschijnlijk niet tot een verhoogd risico op infecties mede omdat de meeste vaccins meerdere malen toegediend worden in het eerste levensjaar. Een systematische review over de invloed van maternale antistoffen en de leeftijd waarop het kind de eerste vaccinaties krijgt, laat zien dat beide aspecten de immuunrespons van het kind beïnvloeden (46). Deze beïnvloeding was soms zelfs zichtbaar tot de leeftijd van 2 jaar. De auteurs adviseren om na te denken over nieuwe kindervaccinatieschema's met een latere start na maternale vaccinatie.

Diverse studies rapporteerden ook blunting na maternale kinkhoestvaccinatie (47-51). Engelse gegevens laten zien dat de blunting door maternale kinkhoest vaccinatie wel aanwezig is, maar dat er tot nu toe geen negatief effect lijkt te zijn op de werkzaamheid van het vaccinatieprogramma van het kind (18). Zij vinden dat de maternale vaccinatie ook na de eerste vaccinatie van het kind zelf nog een beschermend effect heeft (82%, 95% BI 65%-91%). Naarmate het kind meer eigen vaccinaties heeft gehad neemt dit effect af tot niet significante waarden.

In Nederland is onderzocht of het uitstellen van de eerste vaccinaties van het kind leidt tot minder blunting (51). In de MIKI (Moeders geïmmuniseerd tegen Kinkhoest)-studie, uitgevoerd door het RIVM, kreeg één groep vrouwen bij 30-32 weken zwangerschapsduur een kinkhoest combinatievaccin, terwijl de controle vrouwen niet werden gevaccineerd tijdens hun zwangerschap. De kinderen van beide groepen kregen op de leeftijd van 3, 5 en 11 maanden het DKTP-Hib-HepB vaccin en het 10-valente pneumokokken conjugaat vaccin toegediend. De geometrisch gemiddelde concentratie (GMC) van antistoffen tegen pertussistoxine (PT) was in kinderen van matернаal gevaccineerde moeders op de leeftijd van 3 maanden voorafgaand aan de eerste vaccinatie 16 IU/ml (95%BI: 12-21) en in kinderen van ongevaccineerde moeders 1 IU/ml (95%BI: 1-2). Dit is dus 16 keer hoger. Deze GMC was ook 9 keer hoger dan in kinderen van ongevaccineerde moeders op de leeftijd van 2 maanden (GMC 2 IU/ml; 95%BI: 1-2), de leeftijd waarop normaliter de eerste vaccinaties binnen het Rijksvaccinatie programma zijn gepland (Figuur 6). Ook in dit onderzoek was er sprake van blunting.



Figuur 6. Antistof concentratie tegen Pertussis Toxine in kinderen van gevaccineerde (groene bolletjes) en ongevaccineerde (blauwe bolletjes) moeders op verschillende tijdstippen en een 3-5 maanden vaccinatie schema.

Samenvatting en conclusie

Kinkhoest is terug van weggeweest en jonge, nog niet (volledig) gevaccineerde zuigelingen zijn onvoldoende beschermd via het huidige Rijksvaccinatieprogramma. Een kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap is op dit moment de beste manier om deze kwetsbare groep aanvullend te beschermen. Deze vaccinatie blijkt effectief (voorkomt ongeveer 90% van kinkhoest in zuigelingen tot 3 maanden) en veilig. Aandachtspunt rondom de veiligheid is een mogelijk licht verhoogd risico op chorio-amnionitis.

Referenties

1. Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(2):326-82.
2. Vegelin AL, van Vught AJ, Wolfs TF, Kimpen JL, Geelen SP. [Pertussis in young infants]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1998;142(49):2657-60.
3. Schurink-van 't Klooster TM. the National Immunisation Programme in the Netherlands; surveillance and developments in 2015-2016. Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment; 2016. Report No.: 2016-0141.
4. van Wijhe M, McDonald SA, de Melker HE, Postma MJ, Wallinga J. Effect of vaccination programmes on mortality burden among children and young adults in the Netherlands during the 20th century: a historical analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016.
5. Schurink-van 't Klooster TM, De Melker HE. The National Immunisation Programme in the Netherlands; surveillance and developments in 2017-2018. Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment; 2018.
6. de Melker HE, Schellekens JFP, Neppelenbroek SE, Mooi FR, Rumke HC, Conyn-van Spaendonck MAE. Reemergence of pertussis in the highly vaccinated population of the Netherlands: observations on surveillance data. *Emerg Infect Dis.* 2000;6(4):348-57.
7. van der Maas NAT, Mooi FR, de Greeff SC, Berbers GAM, Conyn-Spaendonck MAE, de Melker HE. Pertussis in the Netherlands, is the current vaccination strategy sufficient to reduce disease burden in young infants? *Vaccine.* 2013;31(41):4541-7.
8. Sheridan SL, Ware RS, Grimwood K, Lambert SB. Number and order of whole cell pertussis vaccines in infancy and disease protection. *JAMA.* 2012;308(5):454-6.
9. Scheepers ED, van Lier A, Drijfhout IH, Berbers G, van der Maas NAT, de Melker HE, et al. Dutch national immunization schedule: compliance and associated characteristics for the primary series. *Eur J Pediatr.* 2017.
10. de Greeff SC, de Melker HE, van Gageldonk PG, Schellekens JF, van der Klis FR, Mollema L, et al. Seroprevalence of Pertussis in the Netherlands: Evidence for Increased Circulation of *Bordetella pertussis*. *PLoS One.* 2010;5(12):e14183.
11. de Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A, Verbakel JM, Peeters MF, Heuvelman CJ, et al. Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. *Clin Infect Dis.* 2010;50(10):1339-45.
12. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen kinkhoest: doel en strategie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2015.
13. Gezondheidsraad. Vaccinatieschema zuigelingen na maternale kinkhoestvaccinatie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2018. Report No.: 2018/27.
14. 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.
15. Billingsley M. Pregnant women in UK are offered whooping cough vaccine to protect newborns. *BMJ.* 2012;345:e6594.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. England PH. Laboratory confirmed cases of pertussis (England): April to June 2018. London: Public Health England; 2018.

20. Winter K, Nickell S, Powell M, Harriman K. Effectiveness of prenatal versus postpartum Tdap vaccination in preventing infant pertussis. *Clin Infect Dis*. 2016.
21. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein NP. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis. *Pediatrics*. 2017;139(5).
22. 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).
23. 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.
24. 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.
25. Winter K, Cherry JD, Harriman K. Effectiveness of prenatal Tdap vaccination on pertussis severity in infants. *Clin Infect Dis*. 2016.
26. Keller-Stanislawski B, Englund JA, Kang G, Mangtani P, Neuzil K, Nohynek H, et al. Safety of immunization during pregnancy: a review of the evidence of selected inactivated and live attenuated vaccines. *Vaccine*. 2014;32(52):7057-64.
27. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(17):1760-9.
28. Maertens K, Cabore RN, Huygen K, Hens N, Van Damme P, Leuridan E. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Results of a prospective controlled cohort study. *Vaccine*. 2016;34(1):142-50.
29. Fortner KB, Swamy GK, Broder KR, Jimenez-Truque N, Zhu Y, Moro PL, et al. Reactogenicity and immunogenicity of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant and nonpregnant women. *Vaccine*. 2018.
30. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ*. 2014;349:g4219.
31. 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.
32. McMillan M, Clarke M, Parrella A, Fell DB, Amirthalingam G, Marshall HS. Safety of Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination During Pregnancy: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2017;129(3):560-73.
33. 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.
34. 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.
35. D'Heilly C, Switzer C, Macina D. Safety of Maternal Immunization Against Pertussis: A Systematic Review. *Infect Dis Ther*. 2019.
36. 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.
37. DeSilva M, Vazquez-Benitez G, Nordin JD, Lipkind HS, Klein NP, Cheetham TC, et al. Maternal Tdap vaccination and risk of infant morbidity. *Vaccine*. 2017;35(29):3655-60.
38. Layton JB, Butler AM, Li D, Boggess KA, Weber DJ, McGrath LJ, et al. Prenatal Tdap immunization and risk of maternal and newborn adverse events. *Vaccine*. 2017;35(33):4072-8.
39. Berenson AB, Hirth JM, Rahman M, Laz TH, Rupp RE, Sarpong KO. Maternal and infant outcomes among women vaccinated against pertussis during pregnancy. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(8):1965-71.

40. Griffin JB, Yu L, Watson D, Turner N, Walls T, Howe AS, et al. Pertussis Immunisation in Pregnancy Safety (PIPS) Study: A retrospective cohort study of safety outcomes in pregnant women vaccinated with Tdap vaccine. *Vaccine*. 2018;36(34):5173-9.
41. Morgan JL, Baggari SR, McIntire DD, Sheffield JS. Pregnancy outcomes after antepartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination. *Obstet Gynecol*. 2015;125(6):1433-8.
42. Vojtek I, Bekkat-Berkani R, Dieussaert I, Doherty MT, Franck V, Hanssens L, et al. Maternal immunisation, are we closing the information gap? 4th International Neonatal and Maternal Immunisation Symposium; Brussels 2017.
43. England PH. Pertussis vaccination programme for pregnant women update: vaccine coverage in England, January to March 2018. London: Public Health England; 2018.
44. Maertens K, Braeckman T, Blaizot S, Theeten H, Roelants M, Hoppenbrouwers K, et al. Coverage of recommended vaccines during pregnancy in Flanders, Belgium. Fairly good but can we do better? *Vaccine*. 2018;36(19):2687-93.
45. Siegrist CA. Mechanisms by which maternal antibodies influence infant vaccine responses: review of hypotheses and definition of main determinants. *Vaccine*. 2003;21(24):3406-12.
46. Voysey M, Kelly DF, Fanshawe TR, Sadarangani M, O'Brien KL, Perera R, et al. The Influence of Maternally Derived Antibody and Infant Age at Vaccination on Infant Vaccine Responses : An Individual Participant Meta-analysis. *JAMA pediatrics*. 2017.
47. Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD, Johnson DR, Greenberg DP, Kirkland KB, et al. Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(11):1257-60.
48. Ladhani SN, Andrews NJ, Southern J, Jones CE, Amirthalingam G, Waight PA, et al. Antibody Responses After Primary Immunization in Infants Born to Women Receiving a Pertussis-containing Vaccine During Pregnancy: Single Arm Observational Study With a Historical Comparator. *Clin Infect Dis*. 2015;61(11):1637-44.
49. Maertens K, Cabore RN, Huygen K, Vermeiren S, Hens N, Van Damme P, et al. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Follow-up of infants until 1 month after the fourth infant pertussis vaccination at 15 months of age. *Vaccine*. 2016;34(31):3613-9.
50. Maertens K, Hoang TT, Nguyen TD, Cabore RN, Duong TH, Huygen K, et al. The Effect of Maternal Pertussis Immunization on Infant Vaccine Responses to a Booster Pertussis-Containing Vaccine in Vietnam. *Clin Infect Dis*. 2016;63(suppl 4):S197-S204.
51. Barug D, Pronk I, van Houten MA, Versteegh FGA, Knol MJ, van de Kasstelee 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.