

Kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap

Nicoline van der Maas, Nynke Rots, Guy Berbers, Laura Antonise-Kamp, Hester de Melker

Samenvatting

Naar aanleiding van het advies van de Gezondheidsraad is besloten maternale kinkhoestvaccinatie in te voeren in Nederland ter preventie van ernstige kinkhoest bij zuigelingen. Invoering wordt eind 2019 verwacht.

Onderzoeken hebben aangetoond dat maternale kinkhoestvaccinatie een hoge bescherming geeft tegen kinkhoest in de eerste drie levensmaanden. Studies onder gevaccineerde vrouwen laten geen verhoogd risico zien voor vroeggeboorte, miskraam, overlijden, laag geboortegewicht, neonatale sepsis, (pre)eclampsie en aangeboren afwijkingen. In een aantal studies werd een licht verhoogd risico op chorio-amnionitis gerapporteerd. Er werd echter geen verhoogd risico op vroeggeboorte of neonatale infecties gevonden.

Maternale vaccinatie kan interfereren met de immunrespons van het kind na vaccinaties. Dit kan waarschijnlijk worden ondervangen door later te beginnen met de kindervaccinaties (nu bij twee, drie, vier en elf maanden). In een gerandomiseerd RIVM-onderzoek kreeg een groep zwangere vrouwen bij 30 tot 32 weken zwangerschapsduur een kinkhoestvaccinatie en de controlegroep vlak na de bevalling. Kinderen kregen hun vaccinaties bij drie, vijf en elf maanden. De antistofconcentratie tegen pertussistoxine op de leeftijd van drie maanden was bij kinderen van gevaccineerde moeders nog hoog. Dit 'verlate' schema met één dosis minder zal worden aangeboden aan kinderen van tegen kinkhoest gevaccineerde moeders. Risicogroepen, zoals prematuren en kinderen van ongevaccineerde moeders krijgen het 2-3-5-11-schema aangeboden.

Abstract

Maternal immunisation is an effective strategy to protect newborns against diseases with high burden in early life. Therefore, the Health Council advised to offer a pertussis vaccination to pregnant women in the Netherlands. Implementation is expected late 2019.

Studies showed that maternal pertussis vaccination is effective in preventing pertussis in newborns up to three months of age. Studies also showed no increased risk of preterm delivery, miscarriage, death, low birth weight, neonatal sepsis, (pre)eclampsia and congenital malformations. Some studies revealed a small increased risk of chorio-amnionitis without adverse outcomes for mother and newborn.

A disadvantage of maternal immunization is the possible blunting of the infant's immune response. This may be avoided by postponing infant vaccination series. In a Dutch study one group of pregnant women received pertussis vaccination at 30-32w of gestation. The control group received vaccination directly after birth. All infants were immunized according to a 3-5-11 month schedule instead of the routine 2-3-4-11 month schedule. Anti-pertussis toxin geometric mean concentrations at three months of age in infants of vaccinated mothers were still elevated. Therefore, this schedule will be used in infants of vaccinated mothers after implementation of the maternal pertussis programme. For risk groups, e.g. preterm infants and for infants of unvaccinated mothers, vaccinations will be scheduled at two, three, five and eleven months of age.

Centrum voor Infectieziektebestrijding RIVM, Epidemiologie en Surveillance, dr. N.A.T. van der Maas, arts-epidemioloog, dr. H.E. de Melker, epidemioloog en hoofd afdeling Epidemiologie en surveillance van het Rijksvaccinatie programma. Immunologie van Infectieziekten en Vaccins, dr. N. Rots, medisch bioloog met expertise op vaccins, dr. G.A.M. Berbers, biochemicus met expertise op vaccins, Strategie- en Beleidsteam, L. Antonise-Kamp, projectleider invoering meningokokken ACWY-vaccinatie en maternale kinkhoestvaccinatie. Dienst Vaccins en Preventieprogramma's RIVM, dr. N.A.T. van der Maas, medisch adviseur vaccinaties en screening. Correspondentieadres: dr. N.A.T. van der Maas (Nicoline.van.der.maas@rivm.nl).

Inleiding

Vanaf eind 2019 krijgen zwangere vrouwen een vaccinatie aangeboden die de pasgeborene in de eerste levensmaanden beschermt tegen kinkhoest en de andere ziekten die met het vaccin voorkómen worden. Om te zorgen dat alle beroepsgroepen die een rol hebben bij de diagnostiek en behandeling van kinkhoest of bij het voorkómen daarvan, op de hoogte zijn van de belangrijkste aspecten van deze vaccinatie, beschrijven wij die zaken in dit overzichtsartikel.

Epidemiologie van kinkhoest in Nederland

Kinkhoest is een respiratoire infectie en wordt meestal veroorzaakt door *Bordetella pertussis* (*Bp*) en in veel mindere mate door andere Bordetellae als *B. paraper-tussis* (*Bpp*), *B. bronchiseptica* (*Bb*) of *B. holmesii* (*Bh*). De infectie kan vooral voor jonge, nog niet (volledig) gevaccineerde zuigelingen zeer ernstig verlopen en soms leiden tot sterfte.¹

Gegevens van kinkhoestmeldingen en -opnames laten zien dat het risico op kinkhoest voor jonge, nog niet (volledig) gevaccineerde baby's ook in Nederland nog steeds aanwezig is, ondanks een hoge vaccinatiegraad.² Elk jaar overlijdt er gemiddeld nog één jonge baby aan kinkhoest en worden ongeveer 170 kinderen jonger dan twee jaar opgenomen in het ziekenhuis. (Hierbij is rekening gehouden met onderrapportage.) Het betreft voor het overgrote deel baby's jonger dan vijf maanden.² Deze jonge baby's worden besmet doordat kinkhoest in hun omgeving veelvuldig voorkomt, bijvoorbeeld bij broertjes, zusjes en ouders, ook zonder dat die dit zelf weten.³ In PIENTER2, een groot seroprevalentie-onderzoek uit 2006-2007, werd aangetoond dat elk jaar ongeveer 9 procent van de Nederlandse bevolking van 10 jaar en ouder (dus ook mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd) een kinkhoestinfectie doormaakt.⁴ Dit percentage is een verdubbeling ten opzichte van de cijfers in PIENTER1, dat is uitgevoerd in 1995-1996. Er zijn diverse aanpassingen in het kinkhoestvaccinatieschema geïmplementeerd om de toename van kinkhoest vanaf 1996 te stoppen. Zo is in 1999 de start van de eerste dktp-vaccinatie vervroegd van de leeftijd van drie naar twee maanden. Aan het einde van 2001 is een acellulaire kinkhoestcomponent

toegevoegd aan de DTP-herhalingsvaccinatie op vierjarige leeftijd. Ten slotte is met ingang van 2005 de hele kinkhoestbacterie in het zuigelingen dktp-Hib-combinatievaccin vervangen door een acellulaire kinkhoestcomponent. Deze aanpassingen hebben geen effect gehad op de incidentie van kinkhoest bij kinderen van nul tot vijf maanden oud.² Wel hebben ze ervoor gezorgd dat kinkhoest beter onder controle is vanaf de leeftijd van ongeveer vijf tot zes maanden tot acht/negen jaar.⁵

Bovenstaande was reden voor de Gezondheidsraad om in 2015 te onderzoeken hoe deze kwetsbare baby's jonger dan zes maanden beter beschermd konden worden.⁶ De Gezondheidsraad concludeerde dat vaccinatie van zwangere vrouwen hiervoor het meest geschikt is. De staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft begin 2018 besloten het advies van de Gezondheidsraad op te volgen. Invoering van maternale kinkhoestvaccinatie wordt eind 2019 verwacht. Aangezien er geen los kinkhoestvaccin beschikbaar is, zal gevaccineerd worden met een vaccin dat ook beschermt tegen difterie en tetanus (dktvaccin).

Effectiviteit en veiligheid van maternale kinkhoestvaccinatie

Belangrijk bij de conclusie van de Gezondheidsraad waren de gegevens over de goede werkzaamheid (*tabel 1*) en de veiligheid van de kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap. De meeste data hierover komen uit Engeland, waar de vaccinatie is ingevoerd in oktober 2012, nadat er tot oktober van dat jaar tijdens een grote verheffing 14 baby's aan kinkhoest waren overleden.⁷⁻⁹ Deze verheffing vond ook plaats in Nederland met drie sterfgevallen onder jonge baby's.²

De Engelsen hebben recent de gegevens over effectiviteit van maternale kinkhoestvaccinatie bevestigd: de werkzaamheid tegen de ziekte kinkhoest onder jonge zuigelingen bleef hoger dan 90 procent.¹⁰ De werkzaamheid tegen sterfte aan kinkhoest werd geschat op 95 procent (95 procent betrouwbaarheidsinterval (95 procent BI): 79-100 procent). Recente gegevens laten zien dat er sinds de invoering van maternale vaccinatie eind 2012 in Engeland, 16 sterfgevallen ten

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

Eerste auteur	Land & jaar	Onderzoeksopzet	Uitkomstmaat	Werkzaamheid (95% BI ¹)
Amirthalingam ⁷	Engeland; 2014	Cohort	Kinkhoest < 3 m	91% (84-95%)
Dabrera ⁸	Engeland; 2014	Patiëntcontrole	Kinkhoest < 8 w	93% (81-97%)
Amirthalingam ¹⁰	Engeland; 2016	Cohort	Kinkhoest < 3 m	91% (88-94%)
			Sterfte aan kinkhoest <3 m	95% (79-100%)
Winter ¹²	Verenigde Staten; 2016	Cohort	Kinkhoest < 8 w	85% (33-98%)
Baxter ¹³	Verenigde Staten; 2017	Cohort	Kinkhoest < 2 m	91% (20-99%)
Bellido-Blasco ¹⁴	Spanje; 2017	Patiëntcontrole	Kinkhoest < 3 m	91% (57-98%)
Saul ¹⁵	Australië; 2018	Patiëntcontrole	Kinkhoest < 3 m	69% (13-89%)
			Opname vanwege kinkhoest < 3 m	94% (59-99%)
Becker-Dreps ¹⁶	Verenigde Staten; 2018	Cohort	Kinkhoest < 18 m	58% (22-77%)
			Opname vanwege kinkhoest < 18 m	70% (3-99%)

¹95% betrouwbaarheidsinterval

gevolge van kinkhoest zijn onder zuigelingen van ongevaccineerde moeders. Daarnaast waren er twee sterfgevallen onder moeders die de kinkhoestvaccinatie slechts één week voor de bevalling hadden gekregen.¹¹ Hierdoor was er waarschijnlijk onvoldoende tijd voor de overdracht van antistoffen. In deze periode werd nog veel kinkhoest gemeld bij oudere kinderen en volwassenen.¹¹

Naast de Engelse studies naar de werkzaamheid van maternale kinkhoestvaccinatie, zijn er nog vijf studies uit andere landen (*tabel 1*).¹²⁻¹⁶ De schattingen van de vaccinwerkzaamheid tegen kinkhoest bij baby's jonger dan twee of drie maanden varieerden van 69 (95 procent BI: 13-89 procent) tot 91 procent (95 procent BI: 20-99 procent). In één studie onder baby's jonger dan 18 maanden werd een iets lagere werkzaamheid

tegen kinkhoest gevonden, namelijk, 58 procent (95 procent BI: 22-77 procent) en tegen ziekenhuisopnames vanwege kinkhoest 70 procent (95 procent BI: 3-99 procent).¹⁶ Volgens de auteurs kan het feit dat bij kinderen vanaf zes maanden in deze studie geen beschermend effect van maternale kinkhoestvaccinatie meer werd waargenomen, een verklaring voor de lage werkzaamheid zijn.

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.¹⁷ Vergeleken met kinkhoest bij kinderen van ongevaccineerde moeders (n = 371), was de opnameduur bij kinderen van gevaccineerde moeders (n = 49) korter, ze hoefden niet geïntubeerd te worden en geen enkel kind overleed aan kinkhoest.

De veiligheid van kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap werd uitvoerig onderzocht. Inmiddels zijn er miljoenen vrouwen gevaccineerd. Systematische reviews rapporteren geen verhoogd risico op miskraam, vroeggeboorte, laag geboortegewicht, opname op NICU, sepsis en aangeborenafwijkingen.¹⁸⁻²¹ In een aantal onderzoeken werd een statistisch significant licht verhoogd risico op chorio-amnionitis gevonden.²²⁻

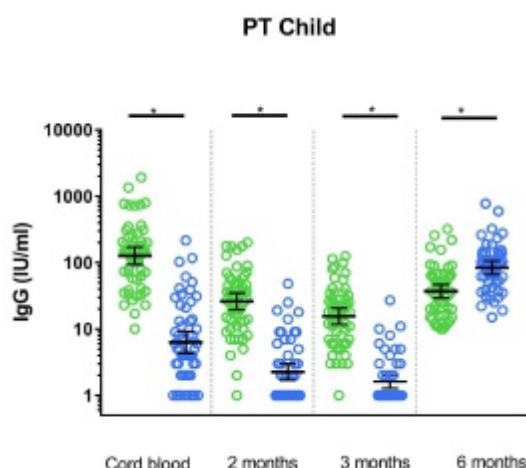
²⁴ Hiervan zijn twee studies deels uitgevoerd op dezelfde onderzoekspopulatie. In andere onderzoeken was dit risico niet statistisch significant verhoogd.²⁵⁻²⁷ Hoewel chorio-amnionitis een risico op vroeggeboorte of neonatale infecties geeft, werden deze uitkomsten in de genoemde studies niet vaker gezien. Tussen de studies was een groot verschil in het voorkomen van chorio-amnionitis (0,3-5,5 procent). In de meeste studies is de ICD-code voor klinische chorio-amnionitis gebruikt. De studie van Kharbanda et al. vond dat slechts bij 50 procent van de vrouwen met deze ICD-code, klinische verschijnselen waren beschreven in het medisch dossier die de ICD-code chorio-amnionitis ondersteunden. Dit komt neer op een positief voorspellende waarde van 50 procent.²² Na correctie hiervoor verdween het verhoogde risico op chorio-amnionitis na maternale kinkhoestvaccinatie.

Impact van maternale antistoffen op de immuunrespons van het kind

Een van de mogelijke nadelen van maternale vaccinatie is het dempend effect van maternale antistoffen op de antistofrespons van het kind op de eigen vaccinaties, het zogeheten 'blunting'.²⁸ Deze blunting betreft niet alleen de respons op de kinkhoestantigenen, maar ook de respons op de andere antigenen in het vaccin en tegen andere vaccinaties. Dit gebeurt door de aanwezigheid van antistoffen van de moeder in het bloed van het kind. Deze antistoffen van de moeder kunnen opgewekt zijn doordat de moeder tijdens de zwangerschap gevaccineerd is of doordat de moeder een infectie heeft doorgemaakt. Dit is ook de reden dat een bof-mazelen-rodehondvaccinatie bij een kind niet zinvol is vóór de leeftijd van zes maanden, vooral als de moeder zelf mazelen heeft doorgemaakt. Engelse gegevens laten zien dat blunting door maternale kinkhoestvaccinatie wel aanwezig is, maar geen negatief effect heeft op de werkzaamheid van het vaccinatieprogramma van het kind tegen kinkhoest.¹⁰ Zij vinden dat de maternale kinkhoestvaccinatie ook na de eerste vaccinatie van het kind nog een aanvullend beschermend effect heeft (82 procent, 95 procent BI: 65-91 procent). Naarmate het kind meer vaccinaties heeft gehad, neemt dit effect af tot niet-significante waarden. Een systematische review over de invloed van bij het kind aanwezige antistoffen en de leeftijd waarop het kind de eerste vaccinaties krijgt, concludeerde dat beide aspecten de immuunrespons van het kind beïnvloeden.²⁹ Auteurs deden de aanbeveling om te onderzoeken of uitstel van de eerste vaccinatie van het kind het effect van blunting na vaccinatie tijdens de zwangerschap kan verminderen.

Zo'n uitgesteld vaccinatieschema is onderzocht in de MIKI (Moeders geïmmuniseerd tegen Kinkhoest)-studie, uitgevoerd door het RIVM.³⁰ In dit gerandomiseerde onderzoek kreeg één groep vrouwen bij 30 tot 32 weken zwangerschapsduur een kinkhoestcombinatievaccin (dkt; Boostrix®), terwijl de andere groep vrouwen (controlegroep) werd gevaccineerd direct na de zwangerschap. De kinderen van beide groepen kregen op de leeftijd van drie, vijf en elf maanden het dktp-Hib-HepB-vaccin en het 10-valente pneumokokkenconjugaatvaccin toegediend. De geometrisch

Figuur 1. Geometrisch gemiddelde concentraties van antistoffen tegen pertussistoxine (PT) bij kinderen van moeders die wel (groene bolletjes) en niet (blauwe bolletjes) bij 30-32 weken zwangerschapsduur gevaccineerd zijn tegen kinkhoest.³⁰



gemiddelde concentratie (GMC) van antistoffen tegen pertussistoxine (PT) was bij kinderen van gevaccineerde moeders op de leeftijd van drie maanden (voorafgaand aan de eerste vaccinatie) 16 IU/ml (95 procent BI: 12-21) en bij kinderen van moeders die na de bevalling waren gevaccineerd, 1 IU/ml (95 procent BI: 1-2) (figuur 1). De GMC van kinderen van gevaccineerde moeders op de leeftijd van drie maanden was negen keer hoger dan van kinderen van ongevaccineerde moeders op de leeftijd van twee maanden (GMC 2 IU/ml; 95 procent BI: 1-2), de leeftijd waarop normaliter de eerste vaccinaties binnen het Rijksvaccinatie programma zijn gepland. Ook in dit onderzoek was er sprake van blunting; dat wil zeggen dat de GMC's na de kindervaccinatie lager waren bij kinderen van gevaccineerde moeders dan van ongevaccineerde moeders. Op de leeftijd van zes maanden was de anti-PT GMC bij kinderen van gevaccineerde moeders 36 IU/ml (95 procent BI: 28-45) en bij kinderen van moeders die direct na de bevalling werden gevaccineerd, 83 IU/ml (95 procent BI: 66-105). Bij 12 maanden was dit respectievelijk 76 IU/ml (95 procent BI: 62-92) en 158 IU/ml (95 procent BI: 125-200).

Aanpassing van het Rijksvaccinatieprogramma

Bovenstaande resultaten waren aanleiding voor

de Gezondheidsraad te adviseren het vaccinatieschema van de dktp-Hib-HepB en pneumokokkenvaccinaties van kinderen van vrouwen die tijdens de zwangerschap zijn gevaccineerd tegen kinkhoest, onder bepaalde voorwaarden te veranderen van een 2-3-4-11-maandenschema naar een 3-5-11-maandenschema.³¹ De voorwaarden worden hieronder beschreven. Kinderen van ongevaccineerde moeders en kinderen die niet aan de voorwaarden voldoen, krijgen de vaccinaties in een 2-3-5-11-maandenschema aangeboden. De staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft dit advies over genomen.

Voorwaarden van een aangepast schema

- Het kind wordt geboren bij een zwangerschapsduur van minimaal 37 weken. Diverse studies laten zien dat prematuur geboren kinderen een verhoogd risico hebben op (een ernstiger beloop van) kinkhoest dan à terme kinderen.^{2, 32} Er zijn op dit moment geen gegevens over de epidemiologie van kinkhoest in relatie tot prematuriteit uit landen die kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap hebben geïntroduceerd in combinatie met een kindervaccinatieschema dat start op de leeftijd van drie maanden. Daarom adviseert de Gezondheidsraad om bij prematuren het vaccinatieprogramma te laten starten op de leeftijd van twee maanden, onafhankelijk van het feit of de moeder tegen kinkhoest is gevaccineerd tijdens de zwangerschap.
- De tijd tussen de maternale kinkhoestvaccinatie en de bevalling is minimaal twee weken. Gegevens uit Engeland laten zien dat de effectiviteit van kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap duidelijk lager is indien de vaccinatie kort voor de bevalling wordt gegeven, omdat er dan onvoldoende tijd is geweest voor de overdracht van antistoffen.¹⁰ Daarom adviseert de Gezondheidsraad om met vaccinatie bij de kinderen van deze groep moeders te beginnen op twee maanden.
- De moeder is geen drager van het hepatitis B-virus. Hepatitis B komt in Nederland vooral voor bij bepaalde risicogroepen. Pasgeborenen lopen vooral risico als hun moeder drager is van het hepatitis B-virus. Deze kinderen krijgen bij de geboorte hepatitis-B-immuunglobulinen en een eerste hepatitis B-vaccinatie. De meeste landen geven kinderen van met hepatitis B geïnfecteerde moeders een tweede vaccinatie op de leeftijd van één of twee maanden. Omdat er geen gegevens over langere intervallen bekend zijn, is het advies om deze kinderen te vaccineren volgens een 2-3-5-11-maandenschema. Voor kinderen van moeders die geen hepatitis B hebben, past een 3-5-11-maandenschema binnen de door fabrikanten onderzochte en voorgeschreven toedieningsschema's van hepatitis B-vaccinatie.

Kans op andere ziektes door aanpassing van het vaccinatieschema³¹

Naast het risico op kinkhoest is ook gekeken of

dit latere schema een grotere kans geeft op een van de andere ziektes waartegen kinderen in hun eerste levensjaar worden gevaccineerd.

Het MIKI-onderzoek toonde aan dat op de leeftijd van drie maanden de antistofconcentratie tegen difterie en tegen tetanus in beide groepen kinderen boven de afkapwaarde voor bescherming lag. Voor polio is al langer bekend dat een vaccinatieschema met twee doses vlak na elkaar, gevolgd door een boostervaccinatie na ongeveer zes maanden voldoende bescherming biedt. Daarnaast is, door de hoge vaccinatiegraad in Nederland en internationaal, het risico op difterie en polio ook heel erg klein.

Surveillancedata van *Haemophilus influenzae* type b (Hib) laten zien dat het aantal gevallen van Hib-infecties bij jonge kinderen na de invoering van vaccinatie in 1993 enorm is gedaald. Tot 1999 was het vaccinatieschema een 3-4-5-11-maandenschema. Vanwege de opkomst van kinkhoest is het schema vanaf 1999 vervroegd naar 2-3-4-11 maanden. Dit heeft niet geleid tot een daling van het aantal gevallen van Hib-ziekte onder jonge kinderen. Daarom verwacht de Gezondheidsraad geen scherpe stijging van het aantal Hib-infecties bij jonge baby's door deze schemaverandering. Een recente systematische review laat ook zien dat bescherming tegen Hib vergelijkbaar is na een primair vaccinatieschema met twee en met drie doses.³³

Voor pneumokokkenvaccinatie heeft de Gezondheidsraad al in 2013 geadviseerd om van een 3+1-vaccinatieschema op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 maanden naar een 2+1-schema te gaan.³⁴ Dit was grotendeels gebaseerd op een RIVM-onderzoek, waarbij vier verschillende pneumokokkenvaccinatieschema's (2-3-4-11 m, 2-4-6-11 m, 3-5-11 m en 2-4-11 m) met elkaar werden vergeleken.³⁵ Hieruit bleek dat bij alle onderzochte vaccinatieschema's de GMC op de leeftijd van 12 maanden, dus 1 maand na de booster-dosis, voor alle 13 serotypes boven de afkapwaarde van 0,35 µg/ml lag. Om aan te kunnen sluiten bij het tot nu toe gebruikte schema voor de dktp-Hib-HepB-vaccinaties rond die leeftijd (2, 3, 4 en 11 maanden) is aanvankelijk gekozen voor een 2-4-11-maandenschema. Met de voorgestelde aanpassing van het vaccinatieschema voor kinderen van moeders die tijdens de zwangerschap tegen kinkhoest gevaccineerd zijn, kan dit worden

veranderd in een 3-5-11-maandenschema, dat betere antistofresponsen oplevert dan het 2-4-11-maandenschema.

De toekomst van maternale vaccinatie

Inmiddels is het aantal landen dat maternale kinkhoestvaccinatie aanbiedt, fors toegenomen (meer dan 20). Onder de nieuwkomers bevinden zich naast Engeland ook België, Zwitserland, Argentinië, Canada, Verenigde Staten en Australië.³⁶ De vaccinatiegraad in deze landen verschilt met een spreiding van 16 tot 70 procent. Deze hoge vaccinatiegraad is gemeten in Engeland.¹⁰ Een aantal landen geeft een vergelijkbaar advies voor maternale influenzavaccinatie. Kinkhoestvaccinatie is de eerste vaccinatie die in Nederland programmatisch zal worden aangeboden aan gezonde zwangere vrouwen.

Influenzavaccinatie wordt nu alleen aanbevolen aan zwangere vrouwen met onderliggend lijden; tijdens de pandemie in 2009 werd de vaccinatie wel aan gezonde zwangere vrouwen aangeboden. De Gezondheidsraad zal in 2020 een advies over influenzavaccinatie uitbrengen, onder meer over vaccinatie tijdens de zwangerschap. Mogelijk komen op korte termijn maternale vaccins tegen respiratoir syncytieel virus (RSV)³⁷ en groep B-streptokokken (GBS) op de markt. Daarna kan de Gezondheidsraad een advies uitbrengen of opname in het RVP zinvol is.

Aangezien geen enkel vaccin 100 procent effectief is en de vaccinatiegraad van deze maternale vaccinaties ook geen 100 procent zal zijn, zullen deze ziektes blijven voorkomen onder jonge kinderen. Het blijft dus van belang om bij vermoeden van bijvoorbeeld kinkhoest, tijdige en juiste diagnostiek in te zetten. Bij een positieve uitslag moet dit ook gemeld worden aan de GGD.

Voor de surveillance van de effecten van deze maternale kinkhoestvaccinatie is het verder van groot belang om bij ziekte van jonge kinderen te weten of de moeder is gevaccineerd tijdens de zwangerschap. Medisch microbiologen kunnen het belang van juiste diagnostiek in het algemeen en bij jonge kinderen in het bijzonder onder de aandacht brengen van de aanvragend artsen.

Conclusie

Maternale kinkhoestvaccinatie is effectief om baby's in de eerste levensmaanden te beschermen tegen kinkhoest. Systematische reviews laten zien dat er geen negatieve gevolgen zijn voor moeder en kind van vaccinatie tijdens de zwangerschap, ook niet als gevolg van de mogelijk licht verhoogde incidentie van chorioamnionitis bij gevaccineerde vrouwen. Na maternale kinkhoestvaccinatie kan het kind onder bepaalde voorwaarden een maand later met het eigen vaccinatieschema beginnen en ook een dktp-Hib-HepB-vaccinatie minder krijgen. Niettemin blijft het van groot belang om alert te blijven op ziektes die door vaccinatie zijn te voorkomen, en om bij klinische verdenking diagnostiek in te zetten. Geen enkel vaccin beschermt immers volledig en er zullen altijd vrouwen zijn die zich niet laten vaccineren. Bevestiging van kinkhoest met behulp van diagnostiek is ook belangrijk voor een goede evaluatie van de effectiviteit van de maternale kinkhoestvaccinatiestrategie. Meer informatie over kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap vindt u onder deze link: <https://ici.rivm.nl/richtlijnen/kinkhoestvaccinatie-zwangere-vrouwen>. Als onderdeel van de implementatie zal er ook een website met informatie over dit onderwerp komen.

Mogelijk is in de toekomst ook gezondheidswinst bij jonge zuigelingen te behalen door vaccinatie van zwangere vrouwen tegen andere infectieziekten.

Referenties

1. Heinger U. Pertussis: what the pediatric infectious disease specialist should know. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:78-9.
2. van der Maas NAT. Vaccine-preventable diseases: evaluation of vaccination programmes and optimisation of surveillance, in *Pediatrics*. 2018, Utrecht University Utrecht. p. 246.
3. de Greeff S C, Mooi F R, Westerhof A, et al. Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. *Clin Infect Dis*, 2010. 50:1339-45.
4. de Greeff S C, de Melker H E, van Gageldonk P G, et al., Seroprevalence of Pertussis in the Netherlands: Evidence for Increased Circulation of *Bordetella pertussis*. *PLoS One*, 2010;5:e14183.
5. 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;31:4541-7.
6. Gezondheidsraad, Vaccinatie tegen kinkhoest: doel en strategie. 2015, Gezondheidsraad: Den Haag.
7. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet*, 2014;384:1521-8.

8. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, 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;60:333-7.
9. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ*. 2014;349:g4219.
10. Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, et al. Sustained effectiveness of the maternal pertussis immunization program in England 3 years following introduction. *CID*. 2016;63:S236-43.
11. England PH. Laboratory confirmed cases of pertussis (England): April to June 2018, in Health Protection Report, P.H. England, Editor. 2018, Public Health England: London.
12. Winter K, Nickell S, Powell M, Harriman K. Effectiveness of prenatal versus postpartum Tdap vaccination in preventing infant pertussis. *Clin Infect Dis*. 2016;64:3-8.
13. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein NP. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis. *Pediatrics*. 2017;139:e20164091.
14. 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;22:30545.
15. Saul N, Wang K, Bag S, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in preventing infection and disease in infants: The NSW Public Health Network case-control study. *Vaccine*. 2018;36:1887-92.
16. Becker-Dreps S, Butler AM, McGrath LJ, 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;55:159-66.
17. Winter K, Cherry JD, Harriman K. Effectiveness of prenatal Tdap vaccination on pertussis severity in infants. *Clin Infect Dis*. 2017;64:9-14.
18. Campbell H, Gupta S, Dolan GP, et al. Review of vaccination in pregnancy to prevent pertussis in early infancy. *J Med Microbiol*. 2018;67:1426-56.
19. 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;129:560-73.
20. 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;17:390.
21. Gkentzi D, Katsakiori P, Marangos M, et al. Maternal vaccination against pertussis: a systematic review of the recent literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102:F456-F463.
22. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind H S, et al. Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. *JAMA*. 2014;312:1897-904.
23. DeSilva M, Vazquez-Benitez G, Nordin JD, et al. Maternal Tdap vaccination and risk of infant morbidity. *Vaccine*. 2017;35:3655-60.
24. Layton JB, Butler AM, Li D, et al. Prenatal Tdap immunization and risk of maternal and newborn adverse events. *Vaccine*. 2017;35:4072-8.
25. Berenson AB, Hirth JM, Rahman M, Laz TH, Rupp RE, Sarpong K O. Maternal and infant outcomes among women vaccinated against pertussis during pregnancy. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:1965-71.
26. Griffin JB, Yu L, Watson D, 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; 36:5173-9.
27. Morgan JL, Baggari SR, McIntire DD, Sheffield JS. Pregnancy outcomes after antepartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination. *Obstet Gynecol*. 2015;125:1433-8.
28. Hardy-Fairbanks A J, Pan SJ, Decker MD, et al. Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:1257-60.
29. Voysey M, Kelly DF, Fanshawe TR, et al. The Influence of Maternally Derived Antibody and Infant Age at Vaccination on Infant Vaccine Responses : An Individual Participant Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2017;171:637-46.
30. Barug D, Pronk I, Van Houten M, et al. Maternal pertussis vaccination results in high pertussis antibody levels until at least 3 months of age: a randomised controlled trial. *Lancet Infectious Diseases*. 2019;19:392-401.
31. Gezondheidsraad, Vaccinatieschema zuigelingen na maternale kinkhoestvaccinatie, Gezondheidsraad, Editor. 2018, Gezondheidsraad: Den Haag.
32. 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;103:224-9.
33. Griffiths UK, Clark A, Gessner B, et al. Dose-specific efficacy of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Epidemiol Infect*. 2012;140:1343-55.
34. Gezondheidsraad, Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties. 2013, Gezondheidsraad: Den Haag.
35. Spijkerman J, Veenhoven R H, Wijmenga-Monsuur A J, et al. Immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered according to 4 different primary immunization schedules in infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:930-7.
36. Vojtek I, Bekkat-Berkani R, Dieussaert I, et al. Maternal immunisation, are we closing the information gap?, in 4th International Neonatal and Maternal Immunisation Symposium. 2017: Brussels.
37. Novavax. Prepare-tm Trial Topline Results. 2019, 12 March 2019]; Available from: <https://novavax.com/presentation.show>.