

# Bescherming van de pasgeborene tegen kinkhoest; wat is de optimale strategie?

Protecting the newborn against pertussis; what is the best strategy?

Mw. N.A.T. van der Maas<sup>1</sup>, mw. dr. W.L.M. Ruijs<sup>2</sup>, mw. dr. N. Rots<sup>3</sup>, mw. dr. H.E. de Melker<sup>4</sup>

## SAMENVATTING

Kinkhoest komt wereldwijd nog veel voor. Ondanks een continu hoge vaccinatiegraad is dat ook in Nederland het geval. De kinkhoestvaccinatie binnen het Rijksvaccinatieprogramma wordt aangeboden op 2, 3, 4 en 11 maanden. Op 4-jarige leeftijd volgt nog een herhalingsvaccinatie. Deze serie biedt goede bescherming vanaf ongeveer 6 maanden tot 8-9 jaar. Vooral jonge, nog niet (volledig) gevaccineerde baby's hebben een hoog risico op kinkhoest en ook op een ernstig beloop en complicaties. In december 2015 heeft de Gezondheidsraad alle mogelijkheden om deze kwetsbare groep beter te beschermen systematisch onderzocht. De Gezondheidsraad concludeerde dat kinkhoestvaccinatie in het derde trimester van de zwangerschap de beste manier is om dit te bereiken. De antistoffen die worden overgedragen van moeder naar kind via de placenta beschermen het kind tot de eigen vaccinaties voldoende effect hebben. Kinkhoestvaccinatie in de zwangerschap wordt wereldwijd, onder andere in Engeland en België, steeds vaker toegepast, met een goede effectiviteit. Tot nu toe zijn er geen ernstige negatieve effecten van de vaccinatie aangetoond. Ondanks het feit dat de maternale antistoffen een remmend effect hebben op de antistofrespons van het kind op de eigen vaccinaties, is er 3 jaar na invoering in Engeland geen daling van de effectiviteit van deze kindervaccinaties gevonden bij kinderen van moeders die tijdens hun zwangerschap gevaccineerd zijn.

(TIJDSCHR INFECT 2017;12(6):196-202)

## SUMMARY

Despite continuous high vaccination coverage, pertussis is endemic in the Netherlands. Also worldwide pertussis continues to circulate. Pertussis immunizations within the National Immunization Programme are advised at 2, 3, 4 and 11 months of age with an additional booster at 4 years of age. This series offers protection from around 6 months of age till the child is 8-9 years old. Especially young, not yet (fully) vaccinated infants remain at risk for contracting pertussis. They also have an increased risk for severe disease and complications. In December 2015, the Health Council evaluated in a systematic way all possibilities to protect this vulnerable group against pertussis. The Health Council concluded that maternal pertussis vaccination in the 3<sup>rd</sup> trimester was the best option. Antibodies, transferred from mother to child through the placenta, protect the infant till the infant vaccinations have sufficient effect. Pertussis vaccination during pregnancy is being used in an increasing number of countries worldwide, e.g. Belgium and England, with good vaccine effectiveness. To date, no adverse pregnancy outcomes are shown. Despite the blunting of the infant's antibody response via maternal antibodies, three years after introduction in England no decreased vaccine effectiveness of the infant vaccination series was found in infants of mothers, vaccinated during pregnancy.

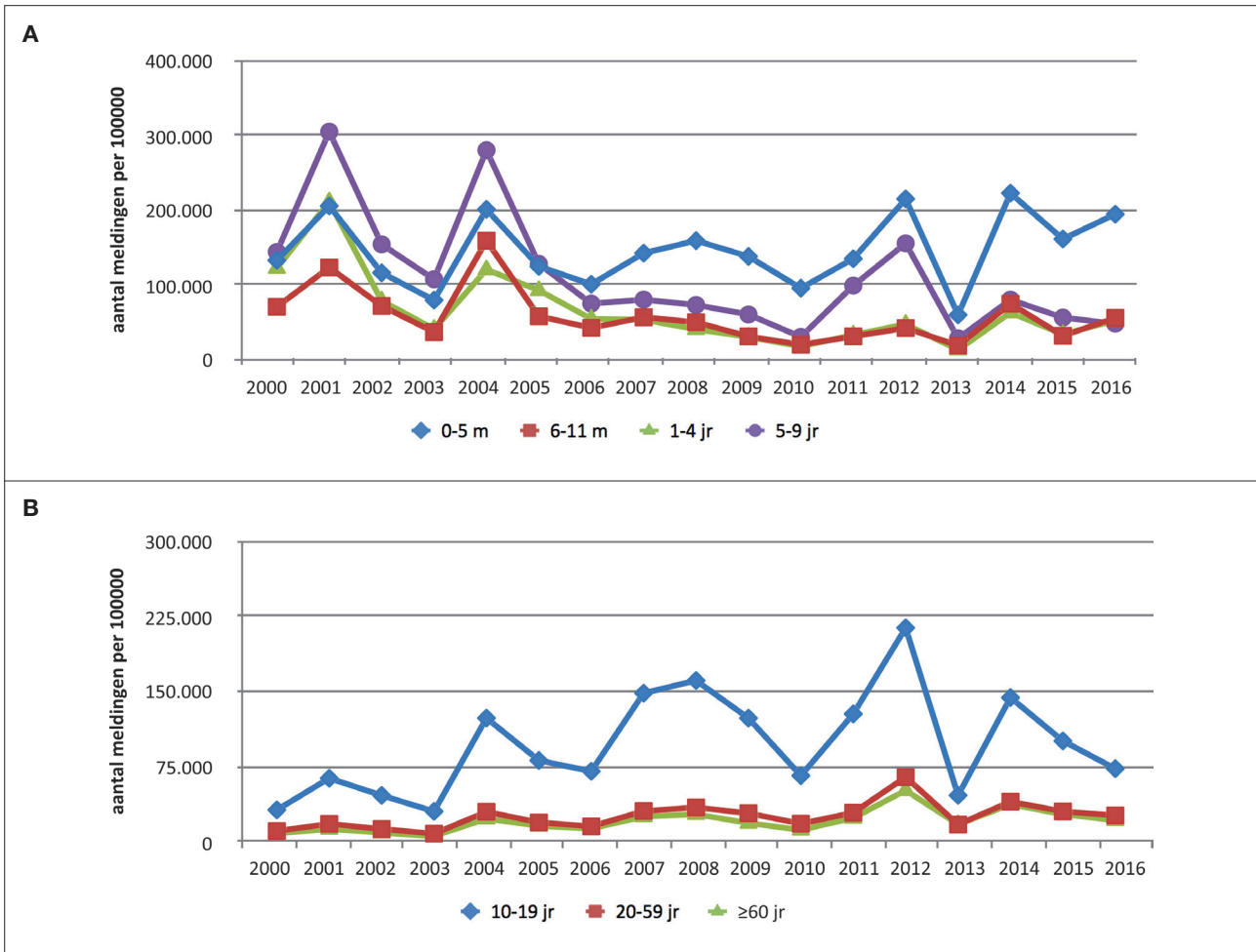
<sup>1</sup>arts-epidemioloog, <sup>2</sup>arts Maatschappij en Gezondheid, <sup>3</sup>medisch bioloog, <sup>4</sup>epidemioloog, allen Centrum Infectieziektebestrijding - Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu.

Correspondentie graag richten aan: mw. N.A.T. van der Maas, Centrum Infectieziektebestrijding - Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, e-mailadres: nicoline.van.der.maas@rivm.nl

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** bescherming, kinkhoest, pasgeborene, vaccinatie, zwangerschap.

**Keywords:** immunization, newborn, pertussis, pregnancy, protection, vaccination, whooping cough.



**FIGUUR 1. A.** Aantal kinkhoestmeldingen per 100.000 onder 0-5 en 6-11 maanden oude kinderen en 1- tot 4-jarigen en 5- tot 9-jarigen voor 2000-2016. **B.** Aantal kinkhoestmeldingen per 100.000 onder 10- tot 19-jarigen en 20- tot 59-jarigen en 60-plussers voor 2000-2016.

**INLEIDING**

Kinkhoest is een luchtweginfectie die wordt veroorzaakt door *Bordetella pertussis*, soms ook door *Bordetella parapertussis*.<sup>1</sup> 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 zogenoemde ‘whoopen’ of kinken) en/of overgeven.<sup>2</sup> Deze hoestaanvallen kunnen wel 3 tot 4 maanden duren, wat gezorgd heeft voor de andere benaming van kinkhoest, namelijk 100-dagenhoest. Jonge baby’s kunnen cyanotisch worden of een apneu krijgen. Op deze jonge leeftijd is het risico op complicaties het grootst. Bekende complicaties zijn longontsteking, convulsies, encefalopathie en soms zelfs overlijden. Bij oudere kinderen en volwassenen verloopt kinkhoest vaak minder typisch, omdat zij in het algemeen gevaccineerd zijn of al eerder in hun leven besmet zijn geweest met kinkhoest.<sup>1</sup>

Sinds de jaren 40 van de vorige eeuw wordt er gevaccineerd tegen kinkhoest. Vanaf 1957 is de vaccinatie onderdeel van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP).<sup>3</sup> Voor invoering van het RVP was kinkhoest verantwoordelijk voor 3,8% van de sterfte onder mensen tot 20 jaar.<sup>4</sup> Na invoering van het RVP was dat 0,02%, waardoor het RVP ongeveer 6.000 sterfgevallen door kinkhoest heeft voorkómen. Tegenwoordig wordt de primaire serie gegeven op de leeftijd van 2, 3 en 4 maanden, herhalingsvaccinaties op de leeftijd van 11 maanden en 4 jaar. De vaccinatiëgraad is continu rond de 95%.<sup>5</sup> Desondanks komt kinkhoest vanaf de jaren 90 weer veel voor, met elke 3-4 jaar een extra verheffing (zie *Figuur 1A* en *1B*).<sup>6</sup> 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. Ten slotte is met ingang van 2005 de hele kinkhoestbacterie

**TABEL 1.** Criteria bij de keuze om een vaccin in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) op te nemen.

1.	Infectieziekte leidt tot een aanmerkelijke ziektelast in de bevolking.
2.	De vaccinatie leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast in de bevolking.
3.	Eventuele nadelige effecten van de vaccinatie doen geen afbreuk aan de gezondheidswinst.
4.	De individuele nadelen van de vaccinatie wegen op tegen de individuele voordelen.
5.	De individuele last voor het individu voor het totale RVP staan in verhouding tot de gezondheidswinst voor het individu en de bevolking.
6.	De vaccinatie is kosteneffectief.
7.	De keuze voor de vaccinatie dient een urgent volksgezondheidsbelang.

in het DKTP-combinatievaccin voor zuigelingen vervangen door een acellulaire kinkhoestcomponent. Acellulaire vaccins hebben het voordeel dat ze minder reactoegen zijn dan vaccins met hele cellen.<sup>7</sup> Ze hebben echter het nadeel dat de beschermingsduur korter blijkt te zijn dan vlak na registratie werd verondersteld.<sup>8</sup>

Omdat lang niet alle kinderen exact bij 4 maanden hun derde vaccinatie krijgen (in 2012 was dat 69%)<sup>9</sup> en het na een vaccinatie ongeveer 2 weken duurt voordat de immuunrespons goed is, zijn kinderen vanaf 6 maanden door vaccinatie goed beschermd tegen de ziekte.<sup>7</sup> Dit duurt tot ongeveer 8-9 jaar, waarna de bescherming afneemt. Jonge, nog niet (volledig) gevaccineerde baby's profiteren onvoldoende van het RVP. Ook onder adolescenten en volwassenen komt kinkhoest veel voor.<sup>10</sup> Zij vormen tevens een belangrijke besmettingsbron voor de jonge baby's.<sup>11</sup>

De Gezondheidsraad (GR) heeft in 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.<sup>12</sup> Dit artikel bespreekt de opties om jonge baby's mogelijk beter tegen ernstige kinkhoest te beschermen en geeft aan waarom maternale vaccinatie volgens de GR de beste bescherming aan de zuigeling geeft.

### WERKWIJZE VAN DE GEZONDHEIDSRAAD

De GR heeft een wettelijke taak om de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport over opname van een vaccinatie in het RVP te adviseren. In 2007 heeft de GR een beoordelingskader opgesteld om keuzes en prioriteiten voor opname van vaccinaties in het RVP gestructureerd te kunnen vaststellen.<sup>13</sup> Hierbij worden 7 criteria gehanteerd (zie *Tabel 1*). De GR toetst aan de hand van de huidige wetenschappelijke kennis deze criteria achtereenvolgens om tot een afweging te

komen of opname in een publiek programma geadviseerd wordt. Voor opname in een publiek programma moet aan alle criteria worden voldaan. Voor essentiële, collectief te financieren vaccinatiezorg moet voldaan zijn aan de criteria 1, 2, 3 en 6. Mensen die een vaccin willen dat niet aan deze criteria voldoet, maar wel in Nederland geregistreerd is, kunnen hiervoor contact opnemen met hun huisarts. Informatie over deze op eigen initiatief verkrijgbare vaccins is te vinden via [http://www.rivm.nl/Onderwerpen/V/vaccinaties\\_op\\_maat](http://www.rivm.nl/Onderwerpen/V/vaccinaties_op_maat).

Meer informatie over de werkwijze van de GR is te vinden in het advies uit 2013 over vaccinatiezorg in Nederland.<sup>14</sup> Hierin is gedefinieerd wanneer deze zorg voor eigen rekening van het individu of bedrijf kan zijn, wanneer er sprake moet zijn van collectief te financieren zorg en wanneer een vaccinatie moet worden opgenomen in een publiek programma.

### KINKHOESTADVISERING GEZONDHEIDSRAAD

De wereldwijde epidemiologie van kinkhoest en het feit dat zowel de huidige vaccins als natuurlijke infectie niet levenslang beschermen, maken duidelijk dat kinkhoest voorlopig alleen beheerst, maar niet geëlimineerd of geëradiceerd kan worden.

Tussen 2005 en 2016 werden jaarlijks gemiddeld 133 0-5 maanden oude zuigelingen met kinkhoest gemeld. Hiervan kwamen er jaarlijks 102 (77%) in het ziekenhuis. Aangezien de kinkhoestvaccinatie binnen het RVP tot doel heeft ook jonge baby's te beschermen, is de GR van oordeel dat de ziektelast van kinkhoest onder jonge baby's te hoog is. In het licht van een werkend vaccinatieprogramma met een hoge vaccinatiegraad wordt hiermee dus voldaan aan het eerste criterium van de GR. Vervolgens beoordeelde de GR voor 7 mogelijke interventies of en in welke mate deze de ziektelast

bij jonge baby's konden terugdringen. In *Figuur 2* is voor elke optie weergegeven aan welke criteria volgens de GR wel of niet voldaan kon worden of wanneer er onvoldoende informatie beschikbaar was om dit te beoordelen.

### PASSIEVE IMMUNISATIE VAN PASGEBORENEN

Bij deze methode worden antistoffen aan pasgeborenen toegediend om kinkhoest te voorkomen. De methode werd toegepast in de jaren 60 van de vorige eeuw bij risicovolle contacten. Een Zweedse studie liet een positief effect zien van immuunglobulinen als therapie tegen kinkhoest, mits vroeg genoeg toegediend, maar recenter onderzoek heeft geen bewijs voor de werkzaamheid kunnen vinden.<sup>15,16</sup> Daarmee vervalt deze mogelijke maatregel op basis van gebrek aan bewijs over effectiviteit en veiligheid.

### NEONATALE KINKHOESTVACCINATIE

Diverse onderzoeken hebben aangetoond dat een neonat een antistofrespons heeft tegen kinkhoestvaccinatie.<sup>17</sup> Informatie over de effectiviteit van een neonatale vaccinatie ontbreekt echter. Omdat het opwekken van een immuunrespons na een eerste vaccinatie enkele weken duurt, is de pasgeborene in die tijd nog niet beschermd tegen kinkhoest. Bovendien kan neonatale kinkhoestvaccinatie op dit moment alleen worden gegeven in een combinatievaccin met andere antigenen, omdat er geen los kinkhoestvaccin beschikbaar is. Er zijn enkele studies die aangaven dat interferentie met antistofrespons van de andere vaccincomponenten optrad.<sup>17,18</sup> De klinische relevantie daarvan is niet helder. Ten slotte zijn er maar zeer beperkte gegevens over de veiligheid van neonatale vaccinatie beschikbaar.

### VACCINATIE VAN DE MOEDER TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

Bij maternale vaccinatie worden antistoffen die opgewekt zijn bij de moeder tijdens de zwangerschap, via de placenta overgedragen aan het kind. De passief overgedragen antistoffen geven de zuigeling in de eerste maanden na de geboorte bescherming tegen kinkhoest. Maternale kinkhoestvaccinatie wordt sinds 2011 in een toenemend aantal landen en regio's aangeboden, waaronder Engeland en Vlaanderen. Inmiddels zijn wereldwijd ruim 1,5 miljoen zwangere vrouwen gevaccineerd tegen kinkhoest. Observatieel onderzoek heeft aangetoond dat de vaccinatie een effectiviteit van ruim 90% heeft.<sup>19,20</sup> Reviews over de veiligheid van maternale kinkhoestvaccinatie brachten geen signalen aan het licht.<sup>20,21</sup> Wel is een lagere antistofrespons gevonden op de vaccinaties die het kind zelf ontvangt als de moeder tijdens de zwangerschap was gevaccineerd, maar deze is verdwenen na de herhalingsvaccinatie rond de 1<sup>e</sup> verjaardag.<sup>22-24</sup> Deze lagere antistofres-



**FIGUUR 2.** Toetsing van 7 opties voor aanvullende bescherming tegen kinkhoest van jonge zuigelingen aan de criteria voor opname in een publiek programma.

pons lijkt geen klinische consequenties te hebben. De effectiviteit van de kinderlijke vaccinaties tegen kinkhoest is namelijk niet verlaagd.<sup>19</sup> De GR beoordeelde tot slot ook dat de kosteneffectiviteit binnen de norm bleef die voor preventie wordt gesteld.<sup>12</sup>

## VACCINATIE VAN DE MOEDER VÓÓR DE ZWANGERSCHAP

Op dit moment is er voor kinkhoest geen goede ‘correlate of protection’ bekend. We weten dus niet welk niveau van maternale antistoffen voldoende bescherming biedt aan een neonat. Antistoffen nemen snel af na vaccinatie, waardoor het antistofniveau van de moeder bij een vaccinatie vóór de zwangerschap waarschijnlijk ontoereikend is om de neonat goed te beschermen tot de start van de eigen vaccinaties, zeker omdat het soms enige tijd duurt voordat een zwangerschapswens daadwerkelijk resulteert in een zwangerschap.<sup>25</sup> Daarbij verwacht de GR dat de dekkingsgraad van pre-conceptievaccinatie lager zal zijn dan van maternale kinkhoestvaccinatie. Qua veiligheid is deze vaccinatie een vaccinatie van een ‘gewone’ gezonde volwassene. Hierover is veel bekend en tot nu toe zijn er geen veiligheidssignalen gevonden.<sup>26</sup>

## VACCINATIE VAN GEZINSLEDEN EN VERZORGERS (COCOONING-STRATEGIE)

Onderzoek heeft aangetoond dat zuigelingen in ongeveer 60% van de gevallen besmet worden binnen het gezin.<sup>27</sup> Moeders (38%), oudere broertjes en zusjes (41%) en vaders (17%) waren in die gezinnen positief en zijn dus belangrijke bronnen van besmetting. Dit onderzoek maakte echter ook duidelijk dat bij ongeveer 40% van de baby’s met kinkhoest de besmettingsbron onbekend was. Om ook deze besmettingen te voorkomen, moet een bredere ring dan alleen de huisgenoten gevaccineerd worden. Sommige landen bevelen ‘cocooning’ aan, maar de resultaten zijn niet gunstig: het bereik is beperkt en de effectiviteit daardoor ook.<sup>28</sup> Vooral het op tijd vaccineren van alle gezinsleden en verzorgers blijkt een logistieke uitdaging te zijn. Toch heeft de GR onlangs werkgevers geadviseerd om periodieke kinkhoestvaccinatie aan te bieden aan werknemers die beroepsmatig met jonge zuigelingen te maken krijgen.<sup>29</sup>

## GEÏNTENSIVEERDE VOORLICHTING EN VROEGDIAGNOSTIEK

Zo snel mogelijk goede diagnostiek inzetten bij baby’s met symptomen van kinkhoest, gevolgd door adequate behandeling, zou theoretisch de ziektelast van kinkhoest kunnen verminderen. Daarnaast kan besmetting van jonge baby’s worden voorkomen door het hele gezin tijdig profylactisch te behandelen als een huisgenoot kinkhoest heeft. Ook hiervoor is tijdige diagnostiek nodig. De specifieke verkoudheidsverschijnselen in het begin van een kinkhoestinfectie belemmeren echter snelle en goede diagnostiek. Bovendien zijn er geen gegevens die de effectiviteit van deze strategie ondersteunen.

## VACCINATIE VAN OUDERE KINDEREN EN VOLWASSENEN

Gemiddeld heeft elk jaar ruim 9% van de Nederlandse bevolking van 10 jaar en ouder een kinkhoestinfectie.<sup>10</sup> Hiervan geeft 25% aan dat zij ook hebben gehoest. Bij velen verloopt de infectie dus aspecifiek of onopgemerkt. Deze grote groep geïnfecteerden vormt een belangrijke besmettingsbron voor jonge baby’s, hoewel niet alle leeftijdsgroepen intensief contact hebben met jonge baby’s.<sup>30</sup> Bovendien beschermt een vaccinatie met hele-celkinkhoestcomponent maar gedurende 4 tot 12 jaar, de huidige acellulaire vaccins vaak nog korter (4 tot 6 jaar), zodat herhalingsvaccinaties nodig zijn om de bescherming op peil te houden.<sup>31,32</sup> Sommige landen bevelen deze vaccinatie onder adolescenten en volwassenen aan, maar hiervan wordt geen effect gezien op het voorkomen van kinkhoest bij jonge baby’s.<sup>33</sup>

## MATERNALE VACCINATIE NADER BESCHOUWD

In Engeland en Vlaanderen is maternale kinkhoestvaccinatie ingevoerd in respectievelijk 2012 en 2013, met een vaccinatiegraad rond 70%. In een cohortstudie in Engeland in 2014 werd aangetoond dat de vaccinatie 90% effectief was.<sup>34</sup> Dit betekent dat in een groep kinderen van gevaccineerde moeders 90% minder kinkhoest voorkomt dan in een groep kinderen van ongevaccineerde moeders. Analyse met behulp van een patiënt-controle-opzet liet hetzelfde resultaat zien.<sup>35</sup> Inmiddels hebben diverse studies in Engeland en andere landen overeenkomstige resultaten laten zien.<sup>19,36,37</sup> De veiligheid wordt nauwlettend gemonitord. In een groot cohortonderzoek in Engeland kwamen geen problemen rondom veiligheid aan het licht.<sup>38</sup> Resultaten van alle veiligheidsstudies zijn samengevat in 2 reviews.<sup>20,21</sup> In één studie werd een licht verhoogd risico op chorio-amnionitis gezien, maar zonder de daarbij verwachte toename in vroeggeboorte.<sup>39</sup> In aanvullend onderzoek om dit signaal te evalueren, werd het risico niet opnieuw gevonden.<sup>40</sup> Experts gaan ervan uit dat deze bevinding berust op toeval en dat er geen sprake is van een oorzakelijk verband.

De maternale kinkhoestvaccinatie werd aanvankelijk gegeven in het derde trimester van de zwangerschap. Sommige studies laten zien dat ook vaccinatie in het tweede trimester goede resultaten geeft.<sup>41,42</sup> In andere studies werd aangetoond dat vaccinatie in het derde trimester effectiever is.<sup>43</sup> Sinds begin 2017 kunnen zwangeren in Engeland de vaccinatie ook in het tweede trimester krijgen.

In Nederland vormen zwangere vrouwen een nieuwe doelgroep voor vaccinatie. Bij de implementatie van de vaccinatie zullen ook andere professionals, zoals verloskundigen en gynaecologen/obstetici, nauw betrokken worden. Onderzoek

**AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK**

- 1 Verloskundigen, obstetrici, huisartsen, jeugdartsen en andere professionals kunnen zwangere vrouwen attenderen op de mogelijkheid zich te laten vaccineren tegen kinkhoest en zo hun pasgeboren kind te beschermen.**
- 2 Kinkhoestvaccinatie in het tweede of derde trimester van de zwangerschap biedt de zwangere zelf en haar jonge baby een goede bescherming tegen kinkhoest.**
- 3 Tot nu toe zijn er geen aanwijzingen dat de vaccinatie ernstige negatieve gevolgen heeft, terwijl wereldwijd ruim 1,5 miljoen zwangeren zijn gevaccineerd.**
- 4 De maternale antistoffen hebben een remmend effect, ook wel ‘blunting’ genoemd, op de antistofrespons van het kind.**
- 5 Deze ‘blunting’ zorgt niet voor een lagere effectiviteit van de kinderlijke vaccinaties.**
- 6 Zwangeren kunnen zich nu al laten vaccineren tegen kinkhoest via de huisarts, de GGD of het vaccinatiecentrum. De kosten zijn dan voor eigen rekening.**
- 7 De Gezondheidsraad heeft onlangs werkgevers geadviseerd om kinkhoestvaccinatie aan te bieden aan werknemers die beroepsmatig met jonge zuigelingen te maken hebben.**

naar de determinanten van acceptatie van vaccinatie onder zwangeren zelf en de betrokken professionals wordt momenteel uitgevoerd. Gegevens uit dit onderzoek zullen meegenomen worden bij de implementatie, mocht de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het GR-advies overnemen, en in de communicatie over deze vaccinatie.

Ook goede evaluatie van de positieve en negatieve effecten van de vaccinatie is belangrijk. Daarom is het Centrum voor Infectieziektebestrijding van het RIVM momenteel bezig met het voorbereiden van de surveillance van maternale kinkhoestvaccinatie in samenwerking met andere belanghebbende partijen, zoals het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, de perinatale registratie (Perined) en de GGD'en. De minister van VWS staat positief tegenover het GR-advies, mits het betaalbaar en uitvoerbaar is. Een definitief besluit volgt. Als de minister inderdaad besluit de vaccinatie in te voeren, zullen ook de professionals betrokken worden bij de verdere uitwerking van deze surveillance.

**CONCLUSIE**

Kinkhoest komt in Nederland veel voor, ondanks een hoge vaccinatiegraad. Vooral jonge, nog niet (volledig) gevaccineerde baby's lopen veel risico op ernstige ziekte en complicaties. Volgens de Gezondheidsraad is vaccinatie in het derde trimester van de zwangerschap de beste manier om deze groep te beschermen tegen morbiditeit en mortaliteit. Bij toetsing van de criteria voor opname in het RVP voor deze optie

werd aan alle criteria voldaan. Uitgaande van een vaccinatie-effectiviteit van 90%, zoals vastgesteld in Engels onderzoek, en een vaccinatiegraad van 70%, kan maternale kinkhoestvaccinatie het aantal baby's van 0 tot 5 maanden oud, dat jaarlijks wordt opgenomen vanwege kinkhoest, terugdringen van 128 naar 26.

**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;18:326-82.
2. Vegelin AL, van Vught AJ, Wolfs TF, et al. [Pertussis in young infants]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:2657-60.
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, et al. 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;16:592-8.
5. Van Lier A, Oomen P, Giesbers H, et al. Immunisation coverage National Immunisation Programme in the Netherlands; year of report 2016. Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment; 2016. Report No.: 2016-0064.
6. De Melker HE, Schellekens JF, Neppelenbroek SE, et al. Reemergence of pertussis in the highly vaccinated population of the Netherlands: observations on surveillance data. *Emerg Infect Dis* 2000;6:348-57.
7. Van der Maas NA, Mooi FR, de Greeff SC, et al. Pertussis in the Netherlands, is the current vaccination strategy sufficient to reduce disease burden in young

- infants? *Vaccine* 2013;31:4541-7.
8. Sheridan SL, Ware RS, Grimwood K, et al. Number and order of whole cell pertussis vaccines in infancy and disease protection. *JAMA* 2012;308:454-6.
  9. Scheepers ED, van Lier A, Drijfhout IH, et al. Dutch national immunization schedule: compliance and associated characteristics for the primary series. *Eur J Pediatr* 2017;176:779-78.
  10. De Greeff SC, de Melker HE, van Gageldonk PG, et al. Seroprevalence of pertussis in the Netherlands: evidence for increased circulation of *Bordetella pertussis*. *PLoS One* 2010;5:e14183.
  11. De Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A, et al. Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. *Clin Infect Dis* 2010;50:1339-45.
  12. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen kinkhoest: doel en strategie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2015.
  13. Gezondheidsraad. De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma; naar een programma voor alle leeftijden. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007.
  14. Gezondheidsraad. Het individuele, collectieve en publieke belang van vaccinatie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2013. Report No.: 2013/21; ISBN 978-90-5549-973-1.
  15. Granstrom M, Olander-Nielsen AM, Holmblad P, et al. Specific immunoglobulin for treatment of whooping cough. *Lancet* 1991;338:1230-3.
  16. Halperin SA, Vaudry W, Boucher FD, et al. Is pertussis immune globulin efficacious for the treatment of hospitalized infants with pertussis? No answer yet. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:79-81.
  17. Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, et al. Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. *J Pediatr* 2008;152:655-60.
  18. Siegrist CA. Blame vaccine interference, not neonatal immunization, for sub-optimal responses after neonatal diphtheria, tetanus, and acellular pertussis immunization. *J Pediatr*. 2008;153:305-7.
  19. Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, et al. Sustained effectiveness of the maternal pertussis immunization program in England 3 years following introduction. *Clin Infect Dis* 2016;63(suppl 4):S236-S243.
  20. Keller-Stanislawski B, Englund JA, Kang G, et al. Safety of immunization during pregnancy: a review of the evidence of selected inactivated and live attenuated vaccines. *Vaccine* 2014;32:7057-64.
  21. McMillan M, Clarke M, Parrella A, et al. Safety of tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2017;129:560-73.
  22. Ladhani SN, Andrews NJ, Southern J, 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;61:1637-44.
  23. Hardy-Fairbanks AJ, 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.
  24. Maertens K, Hoang TT, Nguyen TD, 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.
  25. Halperin BA, Morris A, Mackinnon-Cameron D, et al. Kinetics of the antibody response to tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in women of child-bearing age and postpartum women. *Clin Infect Dis* 2011;53:885-92.
  26. Kovac M, Rathil N, Kuriyakose S, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a decennial booster dose of a combined reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis and inactivated poliovirus booster vaccine (dTpa-IPV) in healthy adults. *Vaccine* 2015;33:2594-601.
  27. De Greeff SC, de Melker HE, Westerhof A, et al. Estimation of household transmission rates of pertussis and the effect of cocooning vaccination strategies on infant pertussis. *Epidemiology* 2012;23:852-60.
  28. Healy CM, Rensch MA, Wootton SH, et al. Evaluation of the impact of a pertussis cocooning program on infant pertussis infection. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:22-6.
  29. Gezondheidsraad. Werknemers en kinkhoest: criteria voor vaccinatie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2017. Report No.: 2017/07.
  30. Mossong J, Hens N, Jit M, et al. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med* 2008;5:e74.
  31. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(5 Suppl):S58-61.
  32. McGirr A, Fisman DN. Duration of pertussis immunity after DTaP immunization: a meta-analysis. *Pediatrics* 2015;135:331-43.
  33. Forsyth KD, Wirsing von Konig CH, Tan T, et al. Prevention of pertussis: recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting. *Vaccine* 2007;25:2634-42.
  34. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet* 2014;384:1521-8.
  35. 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* 2015;60:333-7.
  36. Bellido-Blasco J, Guiral-Rodrigo S, Miguez-Santiyan A, et al. 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).
  37. Winter K, Cherry JD, Harriman K. Effectiveness of prenatal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination on pertussis severity in infants. *Clin Infect Dis* 2017;64:9-14.
  38. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ* 2014;349:g4219.
  39. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, et al. Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. *JAMA* 2014;312:1897-904.
  40. Morgan JL, Baggari SR, McIntire DD, et al. Pregnancy outcomes after antepartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination. *Obstet Gynecol* 2015;125:1433-8.
  41. Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaire B, et al. Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against pertussis. *Clin Infect Dis* 2016;62:829-36.
  42. Eberhardt CS, Combescure C, Siegrist CA. Cautious interpretation of optimal timing of maternal pertussis immunization. *Clin Infect Dis* 2017;65:1766.
  43. Winter K, Cherry JD, Harriman K. Effectiveness of prenatal Tdap vaccination on pertussis severity in infants. *Clin Infect Dis* 2017;64:9-14.

ONTVANGEN 18 JULI 2017, GEACCEPTTEERD 20 OKTOBER 2017.