

INHOUD Vax Info nr 81 - september 2018

- 1 - Seizoensgriep: nieuwe aanbevelingen vaccinatie 2018-2019
- 2 - Maternale vaccinatie: een hulpmiddel om de baby te beschermen
- 3 - Vaccinatie van zwangere vrouwen: een goed bestudeerd onderwerp

1 - SEIZOENSGRIEP

Nieuwe aanbevelingen vaccinatie 2018-2019

De Hoge Gezondheidsraad houdt zich voor het komende winterseizoen 2018-2019 aan de bestaande aanbevelingen voor vaccinatie tegen seizoensgriep. Dit jaar zullen drie quadrivalente vaccins beschikbaar zijn.

Volgende doelgroepen moeten prioritair gevaccineerd worden.

Groep 1: Personen met een risico op complicaties

- zwangere vrouwen,
- chronisch zieken met leeftijd > 6 maanden,
- personen met leeftijd > 65 jaar,
- personen die verblijven in een instelling,
- kinderen > 6 maanden onder langdurige aspirinetherapie.

Groep 2: Personen werkzaam in de gezondheidssector

Groep 3: Personen die onder hetzelfde dak wonen als groep 1 of kinderen jonger dan 6 maanden.

Daarnaast is het ook zinvol om alle **personen tussen 50 en 65 jaar** te vaccineren. zelfs indien ze niet aan een risicoaandoening lijden, zoals die uit groep 1. Naast het verhoogde risico dat ze complicaties bij griep ontwikkelen door hun leeftijd, bestaat er immers ook één kans op drie dat ze minstens één factor vertonen die het risico op complicaties nog verhoogt. Het gaat vooral om personen die roken, excessief drinken en/of zwaarlijvig (BMI>30) zijn.

De risicogroepen zijn niet gewijzigd ten opzichte van vorige seizoenen. Behalve dat nu wordt aanbevolen om zwangere vrouwen te vaccineren ongeacht de fase van de zwangerschap, waar dit voordien alleen gold voor vrouwen in het tweede en derde zwangerschapstrimester.

Drie quadrivalente vaccins

Dit winterseizoen zijn drie quadrivalente vaccins beschikbaar. Ten opzichte van de trivalente vaccins beperken de tetravalente vaccins de kans op mismatch tussen de influenza B-viruscomponent in het vaccin en de

circulerende influenza B-virussen. Er zijn dus geen trivalente vaccins meer.

De drie beschikbare vaccins zijn geïnactiveerde inspuitbare vaccins. Alpharix-Tetra® en Vaxigrip Tetra® zijn geregistreerd voor iedereen boven de zes maanden. Influvac Tetra® is geregistreerd vanaf 18 jaar.

Wanneer de arts op het voorschrift 'influenzavaccin' vermeldt in plaats van een specialiteitsnaam, mag de apotheker een van de drie vaccins afleveren.

Deze quadrivalente vaccins zijn geregistreerd met een dosis van 0,5 ml. Op basis van gegevens over de vaccinveiligheid beveelt de HGR aan om ongeacht de leeftijd, dus zuigelingen van 6 tot 36 maanden inbegrepen, de volledige dosis van 0,5 ml van het vaccin toe te dienen. Het is immers aangetoond dat deze dosis een betere immunogeniciteit oplevert zonder meer bijwerkingen te veroorzaken.

Kinderen jonger dan 9 jaar die voor de eerste keer gevaccineerd worden, hebben een tweede dosis van het vaccin nodig binnen de 4 weken.

Samenstelling vaccins

De vaccins bevatten antigenen tegen de twee meest voorkomende influenza A-stammen en componenten tegen de twee circulerende B-stammen:

- A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus;
- A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-like virus;
- B/Colorado/06/2017-like virus (B/Victoria/2/87 lineage).
- B/Phuket/3073/2013-like virus.

De nieuwe griepvaccins bevatten voor het eerst sinds 2015 een nieuwe A(H3N2)-viruscomponent (2). In vergelijking met het vaccin 2017-2018 is de H3N2-component van A/Hong Kong /4801/2014 vervangen door A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016. Tijdens het griepseizoen 2017-18 werden de circulerende A(H3N2)-virussen slecht herkend door de op eieren geproduceerde antigenen tegen de op A/Hong Kong /4801/2014 gelijkende virussen. De recente A(H3N2) virussen worden beter geïnhibeerd door de op eieren geproduceerde antigenen tegen A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016.

Bovendien wordt de B-stam B/Brisbane/60/2008 vervangen door B/Colorado/06/2017 omdat een groeiend aantal griepvirussen antigenisch nauw verwant zijn aan B/Colorado/06/2017.

Griepseizoen 2017-2018

Uit voorlopige gegevens van de WGO en de ECDC (3, 4) blijkt dat de griepepidemie in het seizoen 2017-2018 in Europa langer dan gemiddeld duurde. De influenza activiteit was hoog tussen week 52 in 2017, tot week 17 van 2018. De meerderheid van de circulerende virussen behoorden tot de B-groep, vooral dan B/yamagata. De grote meerderheid van ernstige griepgevallen werd veroorzaakt door type B virus, en betrof vooral mensen ouder dan 15 jaar. De meerderheid van de type A virussen behoorden tot de groep A(H1N1)pdm09.

De effectiviteit van de griepvaccins schommelde tussen 25 en 52 procent. De effectiviteit was matig tot goed tegen influenza A(H1N1)pdm09 in alle leeftijdsgroepen (55 to 68%), slecht tegen influenza A(H3N2) (minder dan 8 %), en matig tegen influenza B (tussen 39 en 52 %).

Volgens een studie verschenen in *Clinical Infectious Diseases* (5) blijft het probleem van de verandering van antigene eigenschappen veroorzaakt door kweek in eieren ook met de nieuwe H3-component van het vaccin bestaan. De studie verwacht dan ook dat de vaccineffectiviteit van het nieuwe vaccin vergelijkbaar zal zijn met het vorige, en rond 20 procent zal schommelen tegen de dominant circulerende A-stam.

Het Amerikaanse NIH/*National Institute of Allergy and Infectious Diseases* heeft dit jaar een strategisch plan gelanceerd voor de ontwikkeling van een universeel vaccin tegen de griep. Bedoeling is een universeel vaccin te ontwikkelen dat een langdurige bescherming biedt tegen meerdere griepstammen, inclusief griepstammen die een pandemie kunnen veroorzaken. Het vaccin moet veilig zijn en een effectiviteit van minstens 75 procent

in alle leeftijdsgroepen hebben (6).

Ziektebelasting

Een studie van de ECDC gepubliceerd in *Eurosurveillance* (7) onderzocht de ziektebelasting gemeten in DALY's (levensjaren gecorrigeerd voor beperkingen) van 31 infectieziekten in Europa in de periode 2009-2013. Influenza veroorzaakte de hoogste ziektebelasting (30 procent van het totaal), gevolgd door tuberculose, hiv/Aids en invasieve pneumokokken. De ziektebelasting was het hoogst bij mannen (60 procent van het totaal), 65-plussers (24 %) en kinderen beneden vijf jaar (11 %).

Vaccinatiegraad

Ondanks de aanbeveling van de Hoge Gezondheidsraad ligt de vaccinatiegraad van zwangere vrouwen relatief laag.

Een studie gepubliceerd in *Vaccine* (8) vergeleek de vaccinatiegraad van **zwangere vrouwen** tegen pertussis en griep in Vlaanderen. Van de 481 vrouwen die deelnamen aan de studie was 69,3 procent gevaccineerd tegen pertussis en 47,2 procent tegen griep. Bij 65,3 procent van de vrouwen die gevaccineerd waren tegen pertussis en bij 96,89 procent van diegenen die gevaccineerd waren tegen griep gebeurde de vaccinatie op het aanbevolen tijdstip.

Multipariteit is de enige gemeenschappelijke voorspeller voor niet-vaccinatie tegen griep én pertussis. Voorspellers voor niet-vaccinatie tegen pertussis zijn: familie-inkomen (<€3000) en het ziekenhuis waar men bevalt (minder vaccinaties bij meer dan 800 geboorten per jaar). Voorspellers van niet-vaccinatie tegen griep zijn: etniciteit en scholing van de moeder, opvolging van de zwangerschap door een gynaecoloog en het ziekenhuis waar men bevalt.

Ook de vaccinatiegraad van **gezondheidspersoneel** ligt laag. Dat werd recent bevestigd in een studie gepubliceerd in *Vaccine* (9). De studie is gebaseerd op een online enquête die werd ingevuld door ruim 5000 gezondheidswerkers van dertien ziekenhuizen en veertien woonzorgcentra verspreid over alle Vlaamse provincies. Vervolgens werden interviews afgenomen met de organisatoren van de griepvaccinatiecampagne in de deelnemende instellingen om de succesfactoren en knelpunten van griepvaccinatiecampagnes te identificeren.

De gemiddelde vaccinatiegraad bedroeg 40,4 procent in ziekenhuizen en 45,3 procent in woonzorgcentra. Slechts 20 procent van de niet-gevaccineerde ondervraagden vond het hun plicht om zich te laten vaccineren om hun patiënten niet te besmetten, ruim 40 procent gelooft dat ze zelf griep kunnen krijgen na vaccinatie. Het belangrijkste verschil tussen de gevaccineerde en niet-gevaccineerde gezondheidswerker is de mate van vertrouwen, respectievelijk wantrouwen, in de werking en het nut van het huidige griepvaccin. Toch zou ongeveer 20 % van de niet-gevaccineerden zich laten inenten indien er een betere organisatie van de griepvaccinatiecampagne zou zijn of mocht het diensthoofd het vaccin aanbevelen.

Referenties

1. Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep. Winterseizoen 2018-2019 [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/hgr_9488_seizoensgriep_2018-19_0.pdf]. Brussel: HGR; 2018. Advies nr. 9488.

BCFI. Influenza 2018 – 2019 [<http://www.bcfi.be/nl/articles/2944?folia=2942>]. *Folia Pharmacotherapeutica*. Augustus 2018.

2. WHO. *Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018-2019 northern hemisphere influenza season*. February 2018

3. Rondy M, Kissling E, Emborg H-D et al. Interim 2017/18 influenza seasonal vaccine effectiveness: combined results from five European studies. [<https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.9.18-00086>] *Euro.Surveill.* 2018;23(9):pii=18-00086

4. <https://flunewseurope.org> [<https://flunewseurope.org>]

5. Melia E Bonomo ME & Deem MW. Predicting Influenza H3N2 Vaccine Efficacy from Evolution of the Dominant Epitope [<https://academic.oup.com/cid/article-abstract/67/7/1129/4972858?redirectedFrom=fulltext>].

6. Erbeling EJ, Post D, Stemmy E et al. A Universal Influenza Vaccine: The Strategic Plan for the National Institute of Allergy and Infectious Diseases [<https://academic.oup.com/jid/article/218/3/347/4904047>]. *The Journal of Infectious Diseases* 2018. Online 28 februari 2018. DOI: 10.1093/infdis/jiy103

7. Cassini A, Colzani E, Pini A et al. Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic countries, 2009 to 2013. *Eurosurveillance* 2018. 23 (16): pii=17-00454. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.16.17-00454> [<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.16.17-00454>]

8. Maertens K, Braeckman T, Blaizot S et al. Coverage of recommended vaccines during pregnancy in Flanders, Belgium. Fairly good but can we do better? [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X18303785?via%3Dihub>] *Vaccine*. 2018. Available online 4 April 2018. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.033> [<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.033>]

9. Boey L, Bral C, Roelants M et al. Attitudes, believes, determinants and organisational barriers behind the low seasonal influenza vaccination uptake in healthcare workers – A cross-sectional survey [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X18305395>]. *Vaccine* 2018. Available online 30 April 2018. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.04.044> [<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.04.044>]

Vax Info 81 - einde van het artikel "Seizoensgriep: nieuwe aanbevelingen vaccinatie 2018-2019"

2 - MATERNALE VACCINATIE

Een hulpmiddel om de baby te beschermen

Dankzij vaccinatie van zwangere vrouwen kan de immuniteit van de baby worden verbeterd en kunnen infecties van bij de geboorte worden voorkomen.

Deze strategie wordt met succes toegepast voor de preventie van neonatale tetanus, kinkhoest en griep. Ze zou ook kunnen worden gebruikt om onder meer septicemie bij baby's en bronchiolitis bij zuigelingen te voorkomen. Er bestaan echter grote kennishiaten met betrekking tot de immunobiologie van de maternale vaccinaties.

Onderzoekers van de Université Libre de Bruxelles, University of Oxford, University of British Columbia, University of Western Australia en University of California San Francisco identificeerden in opdracht van de *Bill & Melinda Gates Foundation* prioritaire onderzoeksassen op het gebied van maternale vaccinatie.

Wereldwijd sterven naar schatting jaarlijks 2,9 miljoen baby's. Naar schatting 20 procent van deze sterfgevallen is te wijten aan een infectie. Vaccinatie van zwangere vrouwen is een belangrijk hulpmiddel om de gezondheid van baby's te verbeteren: ze maakt het mogelijk de hoeveelheid antistoffen die door de placenta worden overgedragen, te verhogen en baby's op die manier te beschermen tegen infectieziekten die optreden in de eerste levensmaanden, tot het risico niet meer bestaat (bijv. groep B streptokokken) of tot het kind zelf kan gevaccineerd worden (bijv. pertussis).

Bovendien vermindert vaccinatie van de moeder de kans op dragerschap en ziekte, en dus op overdracht op het kind. Ook beschermt vaccinatie de moeder en het ongeboren kind tegen de soms ernstige gevolgen van een infectie (bijv. griep). Tijdens de zwangerschap zijn vrouwen door veranderingen in het immuunsysteem gevoeliger voor griep. Daardoor lopen ze een groter risico om complicaties te ontwikkelen of kunnen ze ernstiger ziek worden.

Effecten van de zwangerschap

Tijdens de zwangerschap treden belangrijke wijzigingen op in het maternaal immuunsysteem. Die aanpassingen zijn nodig voor de overleving van de foetus, maar interfereren waarschijnlijk met het immuunantwoord op vaccinale antigenen. Bovendien beïnvloedt de zwangerschap de activiteit van de immunitaire B-cellen en de productie van immunoglobulinen IgG. De aanwezigheid van chronische aandoeningen (bijv. malaria) heeft eveneens een invloed op het vaccinale antwoord. Al deze mechanismen zijn nog niet precies bekend.

Overdracht van immuniteit

Door vaccinatie van de zwangere vrouw wil men de maternale immuniteit en de transfer hiervan op het kind verhogen. De transfer van maternale immuniteit is cruciaal voor de antimicrobiële bescherming tijdens de eerste levensmaanden, tot de baby zelf voldoende immuniteit heeft verworven (door vaccinatie of blootstelling aan pathogenen).

De bescherming van het pasgeboren kind berust op twee mechanismen: het actieve transport van maternale IgG via de placenta en borstvoeding.

- IgG zijn de enige antilichamen die direct doorgegeven worden via de **placenta**. Dat gebeurt vooral na de 28ste zwangerschapsweek. Bij een premature geboorte worden dus minder antilichamen doorgegeven. Het aantal antilichamen dat wordt doorgegeven is afhankelijk van tal van factoren, zoals de specifieke soort en ondergroep IgG, chronische infecties van de zwangere vrouw, de aanwezigheid van hypergammaglobulinemie, enzovoort. Ook de progressieve daling van de maternale antilichamen bij het kind wordt door tal van factoren beïnvloed.

Daarom is het belangrijk dat het kind kan beschikken over een minimale concentratie maternale antilichamen voor een klinische bescherming, en dit tot op het ogenblik dat het zelf over een voldoende sterke actieve immuniteit beschikt of tot de risico's geweken zijn.

Anderzijds kunnen de maternale antilichamen interfereren met de immuunrespons van het kind, zowel kwantitief (het aantal antilichamen) als kwalitatief (de activiteit van de antilichamen tegen antigenen).

- Het belang van **borstvoeding** wordt onderstreept door het lagere risico op infecties en voortijdig overlijden. De ontwikkeling van het immuunsysteem van het kind wordt gestimuleerd door de immuuncomponenten in de moedermelk (hoge concentraties maternaal IgA) die bijdragen tot langdurige immuniteit ter hoogte van de slijmvliezen. Diverse studies hebben aangetoond dat de specifieke IgA tegen o.m. griep, kinkhoest, RSV, pneumokokken en meningokokken toenemen bij vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap tegen deze infecties.

De moedermelk bevat ook IgG (tien keer minder dan IgA), en de concentraties hiervan nemen toe met de duurtijd van de borstvoeding.

Er blijven echter veel vragen bestaan over de preciese vaccinale respons tijdens de zwangerschap, over de transfers en de persistentie van de maternale immuniteit bij de zuigeling, en over de interacties tussen de maternale antilichamen en het immuunsysteem van de zuigeling.

Prioritaire onderzoeksassen

De vaccinatiestrategie tijdens de zwangerschap is specifiek voor elke infectieziekte, waardoor het soms complex is om combinatievaccins te gebruiken.

In deze studie identificeerden de onderzoekers op basis van literatuuronderzoek en advies van experts uit de academische, farmaceutische en beleidswereld twintig prioritaire onderzoeksassen met betrekking tot vier ziekten: pertussis, influenza, groep B streptokokken en respiratoir syncytiaal virus (RSV).

De 20 belangrijkste kennishiaten

Vaccinatie tijdens de zwangerschap

1. Effect van het vaccinaal antigeentype op de maternale immuunrespons.
2. Effect van de gezondheid van de moeder op de maternale immuunrespons.

Transplacentale transfer van antilichamen

3. Effect van het tijdstip van vaccinatie op de netto transfer van IgG antilichamen.
4. Effect van het antigeentype op de transfer van IgG antilichamen

5. Effect van zwangerschapscomplicaties op de transfer van IgG antilichamen.

Bescherming van de foetus en het pasgeboren kind

6. Effect van maternale vaccinaties op de navelstreng antilichaamwaarden.

7. Effect van maternale vaccinaties op de immuunrespons van het kind.

8. Klinische relevantie van de interferentie van de passieve immunisatie door vaccinatie van de moeder met actieve immunisaties van het kind.

9. Effect van maternale antilichamen op de 'effector' en 'geheugen' B-cellen van kinderen.

10. Modulering van de immuuncomponenten in de moedermelk door vaccinatie, en het effect hiervan op de immuniteit van het kind.

Pertussisvaccinatie

11. Beschermingscorrelaties (vereiste concentratie antilichamen) tegen kolonisatie, ziekte en overlijden.

12. Noodzaak van meerdere pertussis antigenen, rol van het pertussis toxine.

13. Reactogeniciteit van herhaalde dosissen van tetanus, difterie en acellair pertussis vaccin in opeenvolgende zwangerschappen.

Groep B streptokokken vaccin

14. Beschermingscorrelaties (vereiste concentratie antilichamen) tegen kolonisatie, ziekte en afloop.

15. Serotype specifieke immunogeniciteit, transfer en bescherming

16. Effect van serotype op de beschermingscorrelaties.

17. Effect van het dragereiwit op de immuunrespons van het kind.

RSV-vaccin

18. Beschermingscorrelaties (vereiste concentratie antilichamen) tegen ziekte en overlijden.

19. Bescherming tegen lage luchtweginfecties.

20. Impact van bestaande immuniteit op de maternale respons.

De auteurs adviseren om de impact te bestuderen van de aard van het vaccinale antigeen op de respons op vaccins bij zwangere vrouwen en op de overdracht van antistoffen op de baby. Maternale antistoffen kunnen de vaccinale respons bij de baby moduleren. Dankzij de studie van de immunologische mechanismen die een rol spelen in deze modulatie kunnen maternale en pediatrische vaccinatie in de toekomst efficiënt geïntegreerd worden.

Referentie

Marchant A, Sadarangani M, Garand M, et al. *Maternal immunisation: collaborating with mother nature* [[http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(17\)30229-3/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(17)30229-3/fulltext)]. *Lancet Infectious Diseases*. 2017. 17 (7): e197-e208.

Vax Info 81 - einde van het artikel "Maternale vaccinatie: een hulpmiddel om de baby te beschermen"

3 - VACCINATIE VAN ZWANGERE VROUWEN

Een goed bestudeerd onderwerp

De voorbije twee jaar verscheen een groot aantal studies over de effectiviteit en de veiligheid van vaccinatie van zwangere vrouwen. We presenteren u een overzicht.

Aanbevolen vaccins tijdens zwangerschap

Deze lijst is opgesteld op basis van de adviezen van de Hoge Gezondheidsraad en het Instituut voor Tropische Geneeskunde (ITG) in het kader van de reisgeneeskunde.

• **Kinkhoest (Pertussis) / Tetanus / Difterie**

Vaccinatie met dTpa (Boostrix®) wordt door de Hoge Gezondheidsraad aangeraden tussen week 24 en 32, en dit bij elke zwangerschap, ongeacht of de vrouw voordien een herhalingsinenting kreeg.

• **Influenza (griep)**

Volgens het advies van de Hoge Gezondheidsraad moet elke zwangere vrouw tijdens het griepseizoen (oktober tot maart) gevaccineerd worden, ongeacht het trimester waarin ze zich bevinden.

• **Hepatitis A**

Aan vrouwen die geen immuniteit hebben tegen hepatitis A beveelt het ITG vaccinatie aan voor hun eigen bescherming wanneer ze een risico lopen te worden blootgesteld aan de ziekte. De vaccinatie gebeurt bij voorkeur vanaf het tweede zwangerschapstrimester.

• **Hepatitis B**

Het vaccin tegen hepatitis B wordt door het ITG aangeraden omdat een zwangere vrouw die langdurig reist een verhoogd risico heeft om in een ziekenhuis te worden opgenomen. Bovendien kan een infectie tijdens de zwangerschap consequenties hebben voor het kind.

• **Polio (kinderverlamming)**

Vrouwen die geen herhalingsvaccinatie hebben gekregen én tijdens hun zwangerschap een reis plannen naar een streek waar deze ziekte nog voorkomt, ontvangen het best één dosis van het IPV (Imovax Polio). Indien ook een vaccin tegen difterie en tetanus nodig is, wordt een combinatievaccin tegen tetanus, difterie, pertussis en polio (Boostrix Polio) gebruikt.

• **Meningokokken C**

Dit vaccin kan aan zwangeren worden toegediend die tijdens de meningitisperiode (van eind december tot eind juni) langer dan 4 weken of in primitieve omstandigheden rondreizen in risicogebieden (hoofdzakelijk Sahellanden).

• **Gele koorts**

Het vaccin tegen gele koorts wordt normaal niet tijdens de zwangerschap toegediend. Bij een niet te vermijden reis naar hoogrisicogebied zal het vaccin wél toegediend worden. Het immunologisch antwoord is soms minder goed (minder seroconversie) en de duur van de bescherming is waarschijnlijk niet levenslang.

• **Rabies (hondsdoelheid)**

Na een verdachte beet moeten zwangere vrouwen ingeënt worden. Preventieve vaccinatie wordt alleen aangeraden bij hoge kans op blootstelling (bijv. veeartsen, archeologen...).

• **Buiktyfus**

Vaccinatie is aangewezen voor avontuurlijke reizen in slechte hygiënische omstandigheden, of voor reizen die langer dan 3 weken duren naar risicolanden. Bij zwangere vrouwen wordt het geïnactiveerde injecteerbare vaccin (Typherix of TyphimVi) gebruikt.

• **Frühsommer Meningo-Enzephalitis en Japanse encefalitis**

Zwangere vrouwen die naar een risicogebied moeten reizen, moeten worden gevaccineerd wegens het grote risico bij infectie voor moeder én kind.

Vaccins die beter niet worden toegediend tijdens de zwangerschap

Vaccins die levend afgezwakte virussen of bacteriën bevatten, worden uit voorzorg niet toegediend tijdens zwangerschap. Deze vaccins worden het best toegediend één maand voor een (geplande) zwangerschap. Dit geldt voor volgende vaccins:

- Mazelen – Bof – Rubella
- Gele koorts (indien nodig zal dit toch worden toegediend, zie hoger). Dit vaccin mag ook niet tijdens borstvoeding toegediend worden.
- Het orale vaccin tegen buiktyfus (Vivotif).
- Varicella.

Accidentele toediening van deze vaccins tijdens de zwangerschap is geen reden om een

zwangerschapsonderbreking te overwegen.

Overzichtsartikelen

- Zowel *The Lancet Infectious Diseases* als *The New England Journal of Medicine* publiceerden overzichtsartikelen en een editoriaal over de vaccinatie van zwangere vrouwen.

Het artikel in *The New England Journal of Medicine* geeft een overzicht van studies over de veiligheid en werkzaamheid van vaccinatie tijdens de zwangerschap om infecties te voorkomen bij pasgeborenen die nog te jong zijn om te worden gevaccineerd.

De artikelenreeks in *The Lancet Infectious Diseases* bespreekt de veiligheid en werkzaamheid van vaccinatie van zwangere vrouwen tegen onder meer influenza, tetanus en pertussis, Groep B streptokokken en RSV. Alhoewel steeds meer studies deze vaccinaties ondersteunen, blijven er een aantal onopgeloste vragen bestaan. Een van de artikelen geeft een overzicht van de prioritaire onderzoeksvragen.

Omer SB. *Maternal Immunization* [<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1509044>]. *N Engl J Med* 2017. 376 (13): 1256-1267

Edwards KM. *Ensuring Vaccine Safety in Pregnant Women* [<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMe1701337>]. *N Engl J Med* 2017. 376 (13):1280-1282

Raya BA, Edwards KM et al. *Pertussis and influenza immunisation during pregnancy: a landscape review* [[http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(17\)30190-1/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(17)30190-1/fulltext)]. *The Lancet Infectious Diseases* 2017. Published online 19 April 2017

Sobanjo-ter Meulen A et al. *Global perspectives on maternal immunisation* [[http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(17\)30230-X/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(17)30230-X/fulltext)]. *The Lancet Infectious Diseases* 2017. Published online 19 April 2017

Marchant A. et al. *Maternal immunisation: collaborating with mother nature* [[http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(17\)30229-3/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(17)30229-3/fulltext)]. *The Lancet Infectious Diseases* 2017. Published online 19 April 2017

Heath PT et al. *Group B streptococcus and respiratory syncytial virus immunisation during pregnancy: a landscape analysis* [[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(17\)30232-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(17)30232-3/fulltext)]. *The Lancet Infectious Diseases* 2017. Published online 19 April 2017

Vojtek I, Dieussaert I, Doherty TM et al. *Maternal immunization: where are we now and how to move forward?* [<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07853890.2017.1421320?src=recsys>] *Annals of Medicine*, 50 (3): 193-208

- Een systematische review gepubliceerd in *Vaccine* onderzocht de immuniteit van zuigelingen tegen mazelen door maternale antilichamen in landen waar mazelen sinds drie jaar geëlimineerd waren.

De meeste zuigelingen zijn immuun tegen mazelen dankzij maternale antilichamen. Wanneer het virus niet meer circuleert en immuniteit vooral wordt opgebouwd door vaccinatie en niet meer door infectie, daalt het niveau van maternale antilichamen. Dit leidt tot een snellere daling van de antistoftiters bij de zuigelingen. Uit de review blijkt dat een aantal kinderen vanaf 3-4 maanden niet of weinig beschermd zijn tegen mazelen.

Zie ook: *Maternale antistoffen: Hoe lang worden pasgeborenen beschermd door maternaal verworven antistoffen?* [<http://www.vaxinfo.be/spip.php?article110&lang=nl>]

Guerra FM, Crowcroft NS, Friedman L et al. *Waning of measles maternal antibody in infants in measles elimination settings* [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X18300264?via%3Dihub>] – A systematic literature review. *Vaccine* 2018. 36 (10): 1248-1255
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.01.002> [<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.01.002>]

- Een systematische review gepubliceerd in *Vaccine* onderzocht de effectiviteit van strategieën om vaccinatie van zwangere vrouwen te bevorderen.

Er werden 22, vooral Amerikaanse studies geanalyseerd. De meest effectieve methoden zijn: prenatale

herinneringsbrieven, vroedvrouwen die vaccineren en opvoeding van en informatie aan gezondheidswerkers en patiënten.

Bisset KA, Paterson P. *Strategies for increasing uptake of vaccination in pregnancy in high-income countries: A systematic review* [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X18304821?via%3Dihub>]. *Vaccine*. 2018. Available online 13 April 2018

• Een artikel in *Expert Reviews of Vaccines* onderzocht of de gegevens over de veiligheid en effectiviteit van maternale immunisatie tegen pertussis en influenza, ook relevant zijn voor nieuwe vaccins tegen groep B streptokokken en respiratoir syncytieel virus die in ontwikkeling zijn.

De auteurs besluiten dat meer gegevens nodig zijn om de mechanismen achter de bescherming door het pertussisvaccin beter te begrijpen en om de effectiviteit van het griepvaccin te verbeteren. Ook over het fenomeen van interferentie tussen maternale antistoffen en de eigen vaccinrespons van het kind bestaan nog veel vragen.

Loubet P, Olivia Anselem O en Launay O. *Immunization during pregnancy* [<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14760584.2018.1471988>], *Expert Review of Vaccines*, 2018.

Pertussis (Kinkhoest)

• In een artikel in *Vaccine* geeft de Belgische onderzoekster Elke Leuridan (Universiteit Antwerpen) een state of the art overzicht van vaccinatie tegen pertussis tijdens de zwangerschap in Vlaanderen.

In vele geïndustrialiseerde landen waaronder België wordt aanbevolen om zwangere vrouwen te vaccineren tegen pertussis om op die manier het pasgeboren kind te beschermen. Deze vaccinatie is immunogeen en doeltreffend en wordt door zowel de zwangere vrouwen als de medici aanvaard. Er bestaan nog wel een aantal vragen zoals de optimale timing van toediening van een eerste dosis aan het kind, en de gedetailleerde immunologische achtergrond van de rol en functie van de maternale antilichamen.

Leuridan E. *Pertussis vaccination in pregnancy: State of the art* [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17303882?via%3Dihub>]. *Vaccine*. 2017. 35 (35 A): 4453-4456.

• Een retrospectieve cohortstudie in *Vaccine* onderzocht het effect van vaccinatie tegen pertussis van zwangere vrouwen op het risico op luchtweginfecties. In deze studie werden bijna 100.000 kinderen opgevolgd. Kinderen waarvan de moeder tijdens de zwangerschap werd gevaccineerd tegen pertussis (met het driewaardige DTPa-vaccin) hadden 9 procent minder kans op een acute luchtweginfectie tijdens de twee eerste levensmaanden dan kinderen waarvan de moeder niet tijdens de zwangerschap werd gevaccineerd. Bij vaccinatie tussen week 27 en 36 was de kans 17 procent lager. Van de 15 kinderen die pertussis kregen, was slechts één moeder tijdens de zwangerschap (het eerste trimester) gevaccineerd.

De auteurs besluiten dat vaccinatie tegen pertussis tijdens de zwangerschap nuttig is, ook als de moeder voordien reeds gevaccineerd was.

Khodr ZG, Bukowski AT, Gumbs GR et al. *Tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination during pregnancy and reduced risk of infant acute respiratory infections* [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17311295>]. *Vaccine*. 2017. 35 (42): 5603-5610
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.08.041> [<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.08.041>]

• Het BCFI publiceerde een update van observationele studies over vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap. Deze studies tonen bij de jonge zuigeling een daling van de incidentie van kinkhoest en een gunstige impact op de morbiditeit en mortaliteit door kinkhoest, indien de moeder werd gevaccineerd tijdens de zwangerschap. Vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap is doeltreffender dan vaccinatie van de moeder kort na de bevalling, en wordt ook doeltreffender geacht dan vaccinatie van de dichte familie (cocoonvaccinatie).

Er zijn aanwijzingen dat de immuunrespons op de eigen primovaccinatie negatief kan worden beïnvloed ('blunting') wanneer de moeder werd gevaccineerd tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap. De klinische relevantie van dit effect (bijv. verschuiving van de ziektelast naar oudere kinderen of adolescenten) dient verder te worden onderzocht.

Ook zijn meer gegevens noodzakelijk over het optimale tijdstip van de vaccinatie en, gezien de aanbeveling om te vaccineren bij elke zwangerschap, over de eventuele noodzaak van een minimaal interval tussen herhaalde toediening van het vaccin. Herhaalde toediening van tetanus-bevattende vaccins in intervallen korter dan 5 jaar is in verband gebracht met een toename van de incidentie van lokale reacties.

BCFI. Vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap: een update
[http://www.bcfi.be/fofia_pdfs/NL/P44N10.pdf]. *Folia Pharmacotherapeutica* 2017.

- Een retrospectieve cohortstudie in *Pediatrics* onderzocht de effectiviteit van vaccinatie tegen pertussis tijdens de zwangerschap. De studie analyseerde gegevens van bijna 150.000 kinderen die tussen 2010 en 2015 werden geboren in het Kaiser Permanente Northern California. De effectiviteit van het maternale Tdap-vaccin bedroeg 91,4 procent tijdens de eerste twee levensmaanden en 69 procent tijdens het eerste levensjaar. De effectiviteit bedroeg 87,9 procent voor de kinderen hun eerste vaccindosis hadden gekregen, 81,4 procent na de eerste vaccindosis, 6,4 procent na de tweede dosis en 65,9 procent na de derde dosis. De auteurs besluiten dat vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap zeer effectief is, vooral tijdens de twee eerste levensmaanden, en dat de maternale antistoffen ook later nog actief blijven.

Baxter R. et al. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis
[<http://pediatrics.aappublications.org/content/139/5/e20164091>]. *Pediatrics* 2017. 139 (5): e20164091

- Een prospectieve observationele studie gepubliceerd in *Vaccine* onderzocht de nevenwerkingen van het vaccin tegen tetanus, difterie en pertussis tijdens de zwangerschap. Van de 737 zwangere vrouwen die deelnamen aan de studie rapporteerden 496 patiënten (67 %) minstens één nevenwerking en 187 patiënten (25 %) twee of meer bijwerkingen in de eerste zeven dagen na vaccinatie. Het ging vooral om pijn, zwelling en/of roodheid op de injectieplaats. 24 vrouwen (3 %) verklaarden bij een volgende zwangerschap de vaccinatie te zullen weigeren. De auteurs besluiten dat, indien deze gegevens bevestigd worden, tijdens de zwangerschap een monovalent pertussisvaccin dient overwogen te worden.

Perry J et al. Patient reaction to Tdap vaccination in pregnancy
[<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17305212?via%3Dihub>]. *Vaccine* 2017. 35 (23): 3064-3066. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.043> [<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.043>]

- Een studie in *Eurosurveillance* bespreekt de mogelijke interferentie van de maternale antilichamen met het immuunantwoord op de primovaccinatie voor bepaalde antigenen bij vaccinatie tijdens de zwangerschap. Het is voldoende aangetoond dat vaccinatie van zwangere vrouwen tijdens de zwangerschap veilig is en de pasgeboren kinderen tot de leeftijd van twee maanden voldoende beschermt. De vaccinatie wordt ook meer en meer aanvaard door zowel de zwangere vrouwen als de gezondheidswerkers. Er bestaan echter nog een aantal vragen, zoals de optimale timing van een eerste dosis en de preciese immunologische achtergrond van de rol en functie van de maternale antilichamen.

Bento Al et al. Maternal pertussis immunisation: clinical gains and epidemiological legacy
[<https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.15.30510>]. *Euro Surveill.* 2017. 22 (15): pii=30510.

DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.15.30510> [<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.15.30510>]

- Een Belgisch onderzoeksteam publiceerde in *Vaccine* de resultaten van een multicentrische studie over de vaccinatiegraad tegen kinkhoest van zwangere vrouwen tussen oktober 2014 en mei 2015 in Vlaanderen. 64 procent van de vrouwen was gevaccineerd tegen kinkhoest, meestal door de huisarts (82 %). 45 procent van de vrouwen was ook gevaccineerd tegen de griep. Bijna 80 procent van de huisartsen en gynaecologen raden de vaccinatie tegen griep en kinkhoest tijdens de zwangerschap aan.

Maertens K., Braeckman T, Top G. et al. Maternal pertussis and influenza immunization coverage and attitude of health care workers towards these recommendations in Flanders, Belgium
[<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16308829?via%3Dihub>]. *Vaccine*. 2016. 34 (47): 5785-5791. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.09.055> [<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.09.055>].

• Een Belgische prospectieve gecontroleerde cohortstudie studie gepubliceerd in *Vaccine* bevestigt dat vaccinatie van zwangere vrouwen tegen kinkhoest, pasgeboren kinderen daadwerkelijk beschermt. Deze studie toont aan dat de titer antilichamen in het navelstrengbloed hoger ligt bij de gevaccineerde vrouwen en dat dit aanhoudt tot op het ogenblik van de promovaccinatie van de zuigeling. Vaccinatie tijdens de zwangerschap beschermt dus pasgeboren zuigelingen tijdens het vatbaarheidsvenster voor kinkhoest in de periode tot aan de primovaccinatie op de leeftijd van 8 weken. Interferentie van de hoge titers maternale antilichamen in de vaccinatiegroep met het humorale immuunantwoord van de zuigelingen, werd gevonden na primovaccinatie van de zuigelingen voor bepaalde antigenen. De klinische betekenis hiervan is echter niet duidelijk.

Maertens K., Caboré RN, Huygen K, et al. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Results of a prospective controlled cohort study [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X1501556X?via%3Dihub]. Vaccine. 2016; 34: 142-150.

• Een studie in *Vaccine* onderzocht het effect van de vaccinatie van zwangere vrouwen tegen pertussis op de hospitalisatiegraad en de mortaliteit van bevestigde gevallen van pertussis.

De studie vergeleek de hospitalisatiegraad en de mortaliteit in een Argentijns ziekenhuis tussen december 2003 en december 2016. Argentinië introduceerde in 2012 de vaccinatie met Tdap tijdens de zwangerschap. In de studieperiode waren er 1046 verdachte gevallen van pertussis bij kinderen jonger dan één jaar, waarvan 337 (32,2 %) werden bevestigd. In vergelijking met de pre-vaccinatieperiode waren de kinderen gemiddeld ouder (3 tegenover 9 maanden), daalde de hospitalisatiegraad (van 86,9 % naar 67,6 %) en de mortaliteit van 14 (5,9%) naar 0 gevallen.

Gentile A, del Valle Juarez A, Lucion MV et al. Bordetella pertussis (Bp) disease: Before (2003–2011) and after (2013–2016) maternal immunization strategy in a pediatric hospital [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X18301646?via%3Dihub]. Vaccine 2018. 36 (11): 1375-1380. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.01.091 [https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.01.091]

• Een Australische case-control studie gepubliceerd in *Vaccine* onderzocht de effectiviteit van vaccinatie van zwangere vrouwen met een acellulair vaccin (Boostrix) om pertussis bij zuigelingen te voorkomen.

De studie vergeleek gegevens van 117 gevallen met 117 controles. De effectiviteit van het vaccin (VE) was vrij laag bij kinderen jonger dan 6 maanden oud (39 %). Bij kinderen tot 3 maanden was de VE veel hoger (69 %). De VE was zeer hoog (94 %) om ernstige infecties met hospitalisatie te voorkomen.

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 [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X18302342?via%3Dihub]. Vaccine 2018. 36 (14): 1887-1892 . doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.047

• Amper 22 procent van de toekomstige mama's in Brussel en Wallonië liet zich in 2016 inenten tegen kinkhoest tegenover 69 procent in Vlaanderen. Dat blijkt uit cijfers van de Landsbond van Onafhankelijke Ziekenfondsen. Sinds 2013 adviseert de Hoge Gezondheidsraad om alle zwangere vrouwen tussen de 24e en 32e week van hun zwangerschap te vaccineren tegen kinkhoest. Het kinkhoestvaccin is volledig gratis voor zwangere vrouwen als een arts of vroedvrouw het bestelt via de elektronische platformen 'Vaccinnet' in Vlaanderen en 'e-vax' in Brussel en Wallonië. De ziekteverzekering betaalt het vaccin gedeeltelijk terug in specifieke gevallen (na akkoord van de adviserend arts) en via de aanvullende verzekering van bepaalde ziekenfondsen bestaat er ook een tegemoetkoming.

Landsbond van de Onafhankelijke Ziekenfondsen [https://www.mloz.be/nl/content/kinkhoest-te-weinig-zwangere-vrouwen-ingeent-brussel-en-wallonie]

• Een Amerikaanse studie gepubliceerd in het *American Journal of Preventive Medicine* onderzocht het effect van vaccinatie van zwangere vrouwen met het Tdap-vaccin op het voorkomen van pertussis bij jonge kinderen tijdens de eerste 18 maanden.

De studie analyseerde gegevens van ruim 675.000 zwangerschappen tussen 2010-2014. Bij kinderen waarvan de moeder tijdens de zwangerschap was gevaccineerd daalde het aantal pertussisgevallen in de eerste 6 levensmaanden met 46 procent, de hospitalisatiegraad vanwege pertussis daalde met 75 procent. Bovendien

bleek de vaccinrespons van kinderen van gevaccineerde moeders vergelijkbaar met die van niet-gevaccineerde moeders.

Het beste tijdstip voor vaccinatie is het derde trimester. Bij eerdere vaccinatie wordt geen effect op de baby gevonden.

Becker-Dreps S, M. Butler AM, J. McGrath LJ et al. Effectiveness of Prenatal Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis Vaccination in the Prevention of Infant Pertussis [https://www.ajpmonline.org/article/S0749-3797(18)31696-9/fulltext]. U.S. American Journal of Preventive Medicine. 2018. Online juni 2018

- Een studie gepubliceerd in *Vaccine* vergeleek de vaccinatiegraad van zwangere vrouwen tegen pertussis en griep in Vlaanderen.

Van de 481 vrouwen die deelnamen aan de studie was 69,3 procent gevaccineerd tegen pertussis en 47,2 procent tegen griep. Bij 65,3 procent van de vrouwen die gevaccineerd waren tegen pertussis en bij 96,89 procent van diegenen die gevaccineerd waren tegen griep gebeurde de vaccinatie op het aanbevolen tijdstip.

Multipariteit is de enige gemeenschappelijke voorspeller voor niet-vaccinatie tegen griep én pertussis. Voorspellers voor niet-vaccinatie tegen pertussis zijn: familie-inkomen (<€3000) en het ziekenhuis waar men bevalt (minder vaccinaties bij meer dan 800 geboorten per jaar). Voorspellers van niet-vaccinatie tegen griep zijn: etniciteit en scholing van de moeder, opvolging van e zwangerschap door een gynaecoloog en het ziekenhuis waar men bevalt.

De auteurs besluiten dat de vaccinatiegraad van zwangere vrouwen kan verhoogd worden door te focussen op ondergevacineerde groepen en het verminderen van vaccinatiedrempels.

Maertens K, Braeckman T, Blaizot S et al. Coverage of recommended vaccines during pregnancy in Flanders, Belgium. Fairly good but can we do better? [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X18303785?via%3Dihub] Vaccine. 2018. 36 (19): 2687-2693. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.033 [https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.033]

- Prenatale vaccinatie tijdens de zwangerschap met het Tdap-vaccin verhoogt het risico op een autisme spectrum stoornis niet, zo blijkt uit een retrospectieve cohortstudie gepubliceerd in *Pediatrics*. De studie analyseerde gegevens van bijna 82.000 kinderen geboren tussen januari 2011 en december 2014 in 15 ziekenhuizen in California. 26 tot 70 procent van de moeders was tijdens de zwangerschap gevaccineerd. Bij 1,6 procent van de kinderen (n=1341) werd de diagnose autisme spectrum stoornis gesteld. Bij kinderen van gevaccineerde moeders was dat 1,5 procent, in de niet-gevaccineerde groep 1,8 procent. Het gemiddelde in de Verenigde Staten bedraagt 1,7 procent. De incidentie bedroeg 3,78 per 1000 per jaar in de Tdap-groep en 4,05 per 1000 in de niet-gevaccineerde groep. De auteurs besluiten hieruit dat er geen verband bestaat tussen prenatale Tdap-vaccinatie en autisme.

Becerra-Culqui TA, Getahun D, Vicki Chiu V et al. Prenatal Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis Vaccination and Autism Spectrum Disorder [http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2018/08/09/peds.2018-0120]. Pediatrics. 2018. 142(3):e20180120

Influenza (Seizoensgriep)

- Een WGO-expertengroep publiceerde in *Vaccine* een rapport over de ziektelast van griep tijdens de zwangerschap en de werkzaamheid van griepvaccinatie.

- ▶ Er bestaan onvoldoende betrouwbare gegevens over de incidentie van griep bij zwangere vrouwen en kinderen jonger dan zes maanden.

- ▶ Er zijn sterke bewijzen dat griepvaccinatie tijdens de zwangerschap het aantal griepinfecties van zowel moeder als kind vermindert.

- ▶ Er bestaan evenwel onvoldoende gegevens over het effectiviteit van vaccinatie voor de preventie van ernstige infecties.

- ▶ Of vaccinatie tijdens de zwangerschap het aantal ongunstige zwangerschapsuitkomsten kan voorkomen, is onvoldoende aangetoond. Studies hierover spreken elkaar tegen of zijn van onvoldoende kwaliteit.

De auteurs besluiten dat het gebrek aan duidelijkheid over de incidentie van griep tijdens de zwangerschap en over de werkzaamheid van het vaccin tegen ernstige verwickelingen, het moeilijk maakt om de impact van vaccinatie tijdens de zwangerschap precies te evalueren.

Fell DB, Azziz-Baumgartner E, Baker MG et al. Influenza epidemiology and immunization during pregnancy: Final report of a World Health Organization working group. [\[https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17311258?via%3Dihub\]](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17311258?via%3Dihub) *Vaccine*. 35 (43): 5738-5750. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.08.037> [<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.08.037>]

• Een studie in *Vaccine* onderzocht het effect van eerdere vaccinatie tegen griep op de immuunrespons bij vaccinatie tijdens de zwangerschap. In deze studie werden de antilichaam titers gemeten bij 141 zwangere vrouwen voor ze gevaccineerd werden tegen de griep, na 30 dagen en bij de bevalling. 91 vrouwen waren het jaar voordien ook gevaccineerd, 50 vrouwen niet.

De eerder gevaccineerde vrouwen hadden voor de zwangerschapsvaccinatie hogere antilichaam titers dan de niet-gevaccineerde vrouwen. Maar de antilichaam respons en de seroconversiegraad dertig dagen na vaccinatie tijdens de zwangerschap was hoger bij de niet-gevaccineerde vrouwen. Op het tijdstip van de bevalling waren er echter geen significante verschillen tussen beide groepen wat betreft antilichaam titers en de antilichaamtransfer naar het kind.

Christian LM, Beverly C, Mitchell AM et al. Effects of prior influenza virus vaccination on maternal antibody responses: Implications for achieving protection in the newborns. [\[https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17306862?via%3Dihub\]](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17306862?via%3Dihub). *Vaccine*. 2017. 35 (39): 5283-5290. doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.05.050 [doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.05.050]

• Een observationele studie in *The Journal of Pediatrics* onderzocht het risico op ernstige aangeboren afwijkingen na vaccinatie met het geïnactiveerde griepvaccin tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. De studie vergeleek gegevens van ruim 52.800 kinderen waarvan de moeder tijdens het eerste trimester gevaccineerd werden en van ruim 373.000 kinderen waarvan de moeders niet gevaccineerd werden uit zeven Vaccine Safety Datalink sites. De kinderen werden tot de leeftijd van één jaar opgevolgd. De prevalentie van ernstige aangeboren afwijkingen (cardiaal, neurologisch, gastro-intestinaal, urogenitaal, orofaciaal, pulmonaal, oftalmologisch, musculair...) bedroeg 1,6 per 100 in de groep gevaccineerde moeders, tegenover 1,5 per 100 in de niet-gevaccineerde groep. De auteurs besluiten dat vaccinatie tijdens het eerste trimester de kans op ernstige afwijkingen niet verhoogt.

Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Romitti PA et al. First Trimester Influenza Vaccination and Risks for Major Structural Birth Defects in Offspring [\[https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(17\)30586-3/fulltext\]](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(17)30586-3/fulltext). *J Pediatr* 2017, 187 (8): 234-239. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.04.039> [<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.04.039>]

• Een Australische retrospectieve cohortstudie gepubliceerd in *Vaccine* onderzocht de veiligheid van griepvaccinatie tijdens de zwangerschap. Aan de studie namen ruim 7.000 zwangere vrouwen deel, waarvan gemiddeld 34 % gevaccineerd werd tijdens de zwangerschap. Er was geen verhoogde kans op een lager geboortegewicht of vroeggeboorte na griepvaccinatie, ongeacht het trimester waarin het vaccin werd toegediend.

McHugh L. et al. Birth outcomes for Australian mother-infant pairs who received an influenza vaccine during pregnancy, 2012–2014: The FluMum study. [\[https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X1730155X?via%3Dihub\]](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X1730155X?via%3Dihub). *Vaccine* 2017. 35 (10): 1403-1409. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.075> [<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.075>]

• Een Amerikaanse cohortstudie gepubliceerd in *JAMA Pediatrics* onderzocht het mogelijk verband tussen autisme en een griepinfectie of griepvaccinatie tijdens de zwangerschap. In totaal werden bijna 200.000 kinderen opgevolgd, waarvan ruim 3.100 (1,6 %) met een diagnose van autisme. 0,7 % van de moeders had tijdens de zwangerschap griep gehad, 23 % van de moeders was gevaccineerd tegen de griep. Er werd geen verband vastgesteld tussen een griepinfectie tijdens de zwangerschap en een verhoogde kans op autisme. Na griepvaccinatie tijdens het eerste semester van de zwangerschap was er een statistisch niet significant verband. De auteurs besluiten dat er momenteel geen reden is om het huidige vaccinatiebeleid te wijzigen, maar dat verdere studies nodig zijn over een eventueel verband tussen autisme en griepvaccinatie tijdens de zwangerschap.

Zerbo O. et al. Association Between Influenza Infection and Vaccination During Pregnancy and Risk of Autism Spectrum Disorder. [<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2587559>] *JAMA Pediatr.* 2017; 171 (1): e163609

• Een Canadese meta-analyse gepubliceerd in *Vaccine* onderzocht de mogelijke complicaties van een griepinfectie tijdens de zwangerschap. In totaal werden ruim 150 studies geanalyseerd, waarvan 96 % betrekking had op het pandemisch griepvirus H1N1. Uit de studie blijkt een hogere kans op hospitalisatie wegens griep van zwangere vrouwen ten opzichte van niet-zwangere vrouwen, maar geen verhoogde mortaliteit.

Mertz D. et al. Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16312191?via%3Dihub>]. *Vaccine* 2017. 35 (4): 521-528. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.12.012> [<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.12.012>]

• Een gerandomiseerde dubbelblinde studie in Zuid-Afrika gepubliceerd in *JAMA Pediatrics* onderzocht de veiligheid en de werkzaamheid van het trivalente geïnactiveerde griepvaccin tijdens de zwangerschap. Er werden meer dan 1.000 kinderen opgevolgd waarvan de moeder tijdens de zwangerschap werd gevaccineerd, en meer dan 1.000 kinderen waarvan de moeder een placebo kreeg.

De werkzaamheid van het vaccin tegen met PCR bevestigde griep bedroeg ± 85 procent bij kinderen tot 8 weken en daalde tot ± 25 procent bij kinderen tussen 8 en 16 weken en ± 30 procent tussen 16 en 24 weken. De auteurs besluiten dat griepvaccinatie tijdens de zwangerschap een in de tijd beperkte bescherming biedt. Dat heeft te maken met de dalende aanwezigheid van materialen antilichamen.

Nunes M, Cutland C, Jones S et al. Duration of Infant Protection Against Influenza Illness Conferred by Maternal Immunization. Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial [<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2531457>]. *JAMA Pediatr.* 2016;170(9):840-847.

• *Pediatrics* publiceerde een studie over het effect van vaccinatie tegen de griep tijdens de zwangerschap. Aan de studie namen 240.000 kinderen en meer dan 240.000 vrouwen deel, waarvan bijna 10 procent gevaccineerd werd tijdens de zwangerschap.

Kinderen van gevaccineerde vrouwen hebben een lager risico op griep (min 70 %) en op een ziekenhuisopname (min 81 %) tijdens de eerste zes levensmaanden.

Shakib J, Korgenski K, Presson A et al. Influenza in Infants Born to Women Vaccinated During Pregnancy [<http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2016/04/30/peds.2015-2360>]. *Pediatrics.* 2016; online May 2, 2016.

• In *Clin Infect Dis* verschenen de resultaten van een retrospectieve cohortstudie bij meer dan 50.000 geboorten. De studie vergeleek het aantal doodgeboren kinderen bij vrouwen die tijdens de zwangerschap gevaccineerd werden tegen griep met het geïnactiveerde trivalente vaccin, met vrouwen die niet gevaccineerd werden. Hieruit blijkt dat het risico op een doodgeboren kind lager lag bij de gevaccineerde vrouwen dan bij de niet-gevaccineerde vrouwen. Deze gegevens bevestigen dat het vaccin veilig is en een beschermend effect heeft.

Regan A, Moore H, de Klerk N et al. Seasonal Trivalent Influenza Vaccination During Pregnancy and the Incidence of Stillbirth: Population-Based Retrospective Cohort Study [<https://academic.oup.com/cid/article/62/10/1221/2462656>]. *Clin Infect Dis.* 2016. 62 (10): 1221-1227. doi: 10.1093/cid/ciw082.

• Een studie in *Vaccine* onderzocht de informatie op de bijsluiter van griepvaccins met betrekking tot zwangerschap en borstvoeding. Deze informatie komt vaak niet overeen met de aanbevelingen van o.m. de Wereldgezondheidsorganisatie om zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven te vaccineren tegen de griep. Dit kan ertoe leiden dat vrouwen aarzelen of weigeren zich te laten vaccineren.

Proveaux T, Lambach P, Ortiz J et al. Review of prescribing information for influenza vaccines for pregnant and lactating women [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16307149?via%3Dihub>].

Vaccine. 2016. 34 (45): 5406-5409

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.08.042> [<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.08.042>].

- Een studie in *Vaccine* onderzocht de veranderingen in serologische respons na vaccinatie tegen seizoensgriep tijdens de zwangerschap.

Er werd serum afgenomen bij 71 zwangere en 67 niet-zwangere vrouwen voor en na de vaccinatie in de winter van 2011-12 en 2012-13. Post-vaccinatie GMT's voor drie antigenen (anti-H1N1 IgG1, IgG2 en IgG3 titers) lagen na 28 dagen significant lager bij de zwangere vrouwen. Hoe later tijdens de zwangerschap het vaccin werd toegediend, hoe lager de vaccinatierespons. De titers daalden ook tijdens de zwangerschap. Dat was het meest opvallend voor anti-H1N1 IgG1 waarvan de titers met ca. 7 procent per week daalden.

Schlaudecker EP, Ambroggio L, McNeal MM et al. *Declining responsiveness to influenza vaccination with progression of human pregnancy* [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X18307965?via%3Dihub>]. *Vaccine*. 2018. Online 22 juni 2018.

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.117> [<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.117>]

- Vaccinatie met een trivalent geïnactiveerd influenzavaccin tijdens de zwangerschap reduceert kinkhoestinfecties. Dat blijkt uit een studie in Zuid-Afrika gepubliceerd in het *New England Journal of Medicine*. De gerandomiseerde dubbelblinde studie analyseerde Bordetella pertussis bij zwangere Zuid-Afrikaanse vrouwen die wel (1062) of niet (1054) waren gevaccineerd tegen influenza. B. pertussis werd aangetoond in de keel van 11 van 635 gevaccineerde vrouwen en bij 26 van 652 niet-gevaccineerden (relatief risico 0,4; P = 0,012).

Nunes MC, Cutland CL & Madhi SA. *Influenza Vaccination during Pregnancy and Protection against Pertussis* [<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1705208>]. *N Engl J Med* 2018. 378 (13):1257-1258

Interferentie met maternale antistoffen bij primovaccinatie

JAMA Pediatrics publiceert een meta-analyse van klinische studies over de mogelijke interferentie met maternale antistoffen bij vaccinaties van zuigelingen op jonge leeftijd.

De studie analyseerde data van ruim 7600 zuigelingen (mediane leeftijd 9 weken) uit 32 studies in 17 landen. Maternale antistoffen inhibeerden de immuunrespons na primovaccinatie voor 20 van de 21 onderzochte specifieke antigenen. Het sterkste effect werd vastgesteld na primovaccinatie met het geïnactiveerde poliovaccin, gevolgd door pertussis, difterie en tetanus. De invloed van de maternale antistoffen was ook na toediening van een booster dosis met het acellulaire pertussis- en het geïnactiveerde poliovaccin op de leeftijd van 12-24 maanden nog steeds merkbaar. De kinderen die hun primovaccinatie op oudere leeftijd kregen, hadden een betere immuunrespons voor 18 van de 21 onderzochte antigenen.

Voysey M, Kelly D. et al. *The Influence of Maternally Derived Antibody and Infant Age at Vaccination on Infant Vaccine Responses An Individual Participant Meta-analysis* [<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2627571>]. *JAMA Pediatr* 2017. 171 (7): 637-646. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.0638

Veiligheid

- *Vaccine* publiceerde een speciaal nummer over de veiligheid van vaccinatie tijdens de zwangerschap. Het gaat om de eerste resultaten van het Global Alignment of Immunization safety Assessment in pregnancy (GAIA) project met richtlijnen voor een betere opvolging van mogelijke nevenwerkingen en complicaties van vaccinaties tijdens de zwangerschap voor moeder en kind.

Bauwens J., Bonhoeffer J. & Chan R.T. *Harmonising Immunisation Safety Assessment in Pregnancy* [<https://www.sciencedirect.com/journal/vaccine/vol/34/issue/49>]. *Vaccine*. 2016; 34 (49): 5991-6110

- In *Vaccine* verscheen een prospectieve cohortstudie bij meer dan 4.300 vrouwen die de veiligheid van vaccins tegen kinkhoest en griep tijdens de zwangerschap werd onderzocht. Ongeveer één vrouw op tien rapporteerde banale bijwerkingen (meestal een lokale reactie). Volgens de auteurs bevestigt deze studie dat vaccinatie tegen griep (met het geïnactiveerde vaccin) en tegen kinkhoest (dTpa) tijdens de zwangerschap veilig is.

Reagan L. Tracey C. Blythe et al. *A prospective cohort study assessing the reactogenicity of pertussis and influenza vaccines administered during pregnancy* [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16300810?via%3Dihub>]. *Vaccine*. 2016; 34 (20): 2299-2304.

• Een Deense cohortstudie gepubliceerd in het *New England Journal of Medicine* onderzocht de veiligheid van het quadrivalente HPV-vaccin bij accidentele blootstelling tijdens de zwangerschap. De cohorte includeerde alle zwangere Deense vrouwen tussen 1 oktober 2006 en 30 november 2013. Bij de analyse van de gegevens werd een vergelijking gemaakt tussen vrouwen die tijdens de zwangerschap gevaccineerd werden en niet-gevaccineerde vrouwen in een verhouding van 1 op 4. Er werden geen verschillen vastgesteld wat ernstige congenitale afwijkingen, spontane abortus, vroeggeboorte, doodgeboorte, te laag geboortegewicht en -grootte betreft.

De auteurs besluiten dat (accidentele) blootstelling aan het vaccin tijdens de zwangerschap het risico op zwangerschapscomplicaties niet verhoogt.

Scheller NM et al. *Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes* [<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1612296>]. *N Engl J Med* 2017. 376 (13): 1223-1233. DOI: 10.1056/NEJMoa1612296