

Influenzavaccinatie bij zwangere vrouwen

- **Klinische vraag** Wat is bij moeders en pasgeborenen de klinische doeltreffendheid van een geïnactiveerd influenzavaccin toegediend tijdens het derde trimester van de zwangerschap in vergelijking met een pneumokokkenvaccin?
- **Achtergrond** Jonge kinderen en zwangere vrouwen lopen meer kans op ernstige verwickelingen bij het doormaken van influenza. Natuurlijke, van de moeder afkomstige antilichamen tegen influenza beschermen de pasgeborene gedurende de eerste maanden. Volgens de Hoge Gezondheidsraad is het geïnactiveerde vaccin aanbevolen voor zwangere vrouwen¹. Onder de leeftijd van twee jaar is het geïnactiveerde vaccin niet effectief² en bij zuigelingen jonger dan zes maanden werden nog geen studies met griepvaccinatie uitgevoerd. Tot op heden zijn er evenmin RCT's beschikbaar die de doeltreffendheid voor zuigelingen nagaan van een griepvaccinatie toegediend tijdens de zwangerschap.

Analyse
B. Michiels

Referentie
Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008;359:1555-64.



Bestudeerde populatie

- zwangere vrouwen in het derde trimester, gemiddeld 24,9 jaar oud, met gemiddelde pariteit van 2 (n=340)
- + de pasgeborenen (n=340)
- exclusie: systemische ziekte, voorgeschiedenis van gecompliceerde zwangerschap of van vroeggeboorte, spontane of medische abortus, congenitale afwijkingen, overgevoeligheid aan het pneumokokken- en influenzavaccin, het influenzavaccin toegediend in de voorbije drie jaren.

Onderzoeksoepzet

- dubbelblinde RCT met **factorial design**
- vóór de geboorte: toediening aan zwangere vrouwen van ofwel het influenzavaccin (Fluarix®) (n=172) ofwel het pneumokokkenvaccin (Pneumovax®) (n=168)
- na de geboorte: toediening van de routinevaccins aan alle pasgeborenen samen met ofwel het pneumokokkenvaccin (Pneumovax®) of het H. influenza type b vaccin (Hiberix®) (met als doel de veiligheid en de immunogeniteit van het pneumokokkenvaccin te evalueren bij moeder en kind, maar deze resultaten zijn niet vermeld in deze publicatie)
- analyse volgens **intention to treat**.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat (kind): eerste episode met bewezen influenza (met Rapid Influenzatest op keelwisser) vóór de leeftijd van 24 weken
- secundaire uitkomstmaat (kind): klinisch griepaal syndroom vastgesteld door een arts of griep bewezen met positieve keelwisser
- secundaire uitkomstmaat (kind + moeder): aantal respiratoire infecties met koorts, koorts >38°C, consulten voor respiratoire infecties, episodes van diarree.

Resultaten

- 92,9% van de geïncludeerde moeders en kinderen (n= 2 x 316) liet zich opvolgen tot 24 weken postpartum
- 22/316 zuigelingen maakten bewezen influenza door (zes in de interventiegroep / zestien in de controlegroep), wat neerkomt op een incidentie van 10% in de controlegroep
- klinische doeltreffendheid van griepvaccinatie in het derde trimester van de zwangerschap, bij moeder en kind tot zes maanden na de bevalling: *zie tabel*
- geen verschil voor lokale (behalve pijn) of systemische (zoals diarree en koorts) ongewenste effecten en voor ernstige ongewenste effecten; 13,4% van de moeders had koorts binnen 72 uur na de toediening.

Besluit van de auteurs

Het geïnactiveerde influenzavaccin, toegediend aan zwangere vrouwen, heeft een doeltreffendheid van 63% voor de preventie van bewezen griep bij de pasgeborene tot de leeftijd van zes maanden. In een derde van de gevallen is het ook effectief voor de preventie van respiratoire infecties met koorts bij moeder en kind. Griepvaccinatie van zwangere vrouwen is een strategie met substantiële voordelen voor moeder en kind.

Financiering: Bill and Melinda Gates Foundation, gesponsord door overheidsinstanties en farmaceutische bedrijven zoals Wyeth en Aventis Pasteur.

Belangenvermenging: twee auteurs kregen vergoedingen van verschillende instanties (o.a. farmaceutische bedrijven).

Tabel. Klinische doeltreffendheid van griepvaccinatie in het derde trimester van de zwangerschap, bij moeder en kind tot zes maanden na de bevalling.

Uitkomstmaat	Klinische doeltreffendheid	95% BI
Bewezen influenza bij het kind	63%	5 - 85
Respiratoire infectie met koorts bij het kind	29%	7 - 46
Respiratoire infectie met koorts bij de moeder	36%	4 - 57

Methodologische beschouwingen

Deze RCT is eigenlijk een onderdeel van een grotere studie met factorial design en is zeer goed opgezet: volledige dubbele blindering, goede klinische opvolging van moeders en pasgeborenen met weinig uitval van deelnemers (24/340=7%), analyse volgens intention to treat en voldoende lange follow-up. Het enige probleem was een late levering van influenza sneltesten, waardoor in de eerste drie maanden van de follow-up de gevallen van influenza niet bevestigd konden worden. Samen met een iets lagere gevoeligheid van deze testen (t.o.v. PCR-analyse - Polymerase chain reaction) heeft dit geleid tot een onderschatting van het aantal bevestigde influenzagevallen. Omdat de groepen hierin niet verschilden van elkaar, is het onmogelijk dat dit de effectiviteitscijfers van het geteste vaccin beïnvloed heeft. Daarentegen is de power van de studie hierdoor wel verzwakt. De powerberekening gebeurde voor de primaire pneumokokkenstudie en niet voor deze studie. Er werd niet gecorrigeerd voor multipel testen (de exacte p-waarden ontbreken trouwens). De studie had bijvoorbeeld onvoldoende power om een uitspraak te doen over hospitalisatie en ernstige verwickelingen. Strikt genomen betekent dit dat deze studie hypothesevormend is en een specifieke RCT deze resultaten moet bevestigen.

Resultaten in perspectief

Deze studie bevestigt een tot op heden nog niet onderzochte hypothese dat het vaccineren van zwangere vrouwen helpt om influenza te voorkomen bij pasgeborenen, die vóór de leeftijd van zes maanden nog geen eigen immuniteit hebben. Deze studie kan echter geen uitspraak doen over het effect van vaccinatie van de moeder op de immuniteit van de pasgeborene na zes maanden en evenmin over de effectiviteit van het vaccin voor de preventie van ernstige verwickelingen, hospitalisatie en mortaliteit. Een Amerikaanse retrospectieve cohortstudie over vijf episodes van griepepidemie kon geen verschil aantonen tussen gevaccineerde of niet-gevaccineerde zwangere vrouwen op het vlak van hospitalisaties en ernstige verwickelingen of ambulante consulten voor respiratoire infecties, zowel bij de moeders als bij de pasgeborenen³.

De hier besproken studie gebeurde in Bangladesh in een streek met een subtropisch klimaat waar influenza heel het jaar door voorkomt. Ook moeten we rekening houden met andere factoren zoals een mogelijke andere voedings-toestand bij de moeders en het geven van borstvoeding (cultuurgebonden), die de immuniteit van de pasgeborene kunnen beïnvloeden. Dit vormt een probleem voor de extrapolatie van de resultaten naar meer gematigde klimaat-zones. Zo is het bijvoorbeeld onduidelijk wat het beste moment is om het vaccin toe te dienen. In deze studie gebeurde dit in het derde trimester van de zwangerschap. In onze klimaatzone zou toediening in het derde trimester betekenen dat moeders die moeten bevallen in mei - juni - juli mogelijk weinig voordeel halen uit een influenzavaccin voor zichzelf en voor de pasgeborene.

Voor de praktijk

De Hoge Gezondheidsraad beveelt aan om zwangere vrouwen te vaccineren in het tweede of derde trimester van hun zwangerschap¹, wanneer die periode samenvalt met de jaarlijkse griepvaccinatiecampagne. Het is niet duidelijk op welke wetenschappelijke gegevens deze aanbeveling gebaseerd is. Het advies lijkt zeer sterk op de richtlijnen van de Advisory Committee on Immunization Practices of the Centers for Disease Control and Prevention in de V.S.⁴. De hier besproken studie ondersteunt het advies van de Belgische Hoge Gezondheidsraad. Gezien het reële probleem van extrapolatie zijn echter bijkomende goed uitgevoerde RCT's noodzakelijk bij zwangere vrouwen in gematigde klimaatzones om meer duidelijkheid te brengen. Omwille van dit gebrek aan sluitende evidentie is de Gezondheidsraad van Nederland veel terughoudender over het nut van een vaccinatie voor moeder en kind. In Nederland raadt de Hoge Gezondheidsraad aan om alleen zwangere vrouwen met een chronische aandoening te vaccineren (om het even in welk trimester van de zwangerschap ze zich bevinden)⁵.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat een geïnactiveerd influenzavaccin, toegediend in het derde trimester van de zwangerschap, effectief is voor de preventie van influenza bij pasgeborenen tot de leeftijd van zes maanden. Omwille van extrapolatieproblemen (studie in een regio met subtropisch klimaat waar influenza het ganse jaar door voorkomt) is het belangrijk dat deze resultaten worden bevestigd in onderzoek in een gematigde klimaatzone met seizoensgebonden influenza.

1. Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep. Winterseizoen 2007 - 2008. Publicatie van de Hoge Gezondheidsraad nr. 8354, oktober 2007.
 2. Michiels B. Effectiviteit van griepvaccinatie bij kinderen. *Minerva* 2005;4(8):131-3.
 3. Black SB, Shinefield HR, France EK, et al; Vaccine Safety Datalink Workgroup. Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants. *Am J Perinatol* 2004;21:333-9.

4. Fiore AE, Shay DK, Haber P, et al; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep* 2007;56(RR-6):1-54.
 5. Gezondheidsraad. Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/09.