

Vaccinatie van gezonde zwangere vrouwen tegen griep

Nr. 2021/39A/04, Den Haag, 20 september 2021

Achtergronddocument bij:

Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling 2021

Nr. 2021/39, Den Haag, 20 september 2021

Gezondheidsraad



inhoud

01 Inleiding **3**

02 Ziekteelast **4**

- 2.1 Zwangere vrouwen zelf 4
- 2.2 Zwangerschapsuitkomsten 4
- 2.3 Zuigelingen 6

03 Werkzaamheid en effectiviteit **8**

- 3.1 Zwangere vrouwen zelf 8
- 3.2 Zwangerschapsuitkomsten 8
- 3.3 Zuigelingen 10

04 Veiligheid **12**

- 4.1 Zwangere vrouwen zelf 12
- 4.2 Zwangerschapsuitkomsten 12
- 4.3 Zuigelingen en oudere kinderen 12

05 Doelmatigheid **14**

Literatuur **15**

01 inleiding

In dit achtergronddocument worden de studies beschreven die de commissie heeft gebruikt bij de beoordeling van alle criteria om te adviseren over vaccinatie van gezonde zwangere vrouwen tegen griep (hoofdstuk 6 *Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling 2021*).

De commissie bespreekt voor de criteria ziektelast, werkzaamheid en effectiviteit en veiligheid achtereenvolgens wat het betekent voor de zwangere vrouwen zelf, voor de zwangerschapsuitkomsten en voor de zuigelingen (tot zes maanden oud).

Bij enkele van de beschreven studies wordt de sterkte van het wetenschappelijk bewijs (*certainty of evidence*) beoordeeld volgens de *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE)-methodologie, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen: *high certainty, moderate certainty, low certainty* en *very low certainty*. Voor de effectiviteit van vaccinatie worden in verschillende onderzoeken verschillende maten gebruikt. Voor de vaccin-effectiviteit (VE) wordt gekeken hoe vaak griep, of bijvoorbeeld ziekenhuisopname door griep voorkomt in de groep mensen die gevaccineerd is ten opzichte van de niet-gevaccineerde groep. Andere maten om de verhouding tussen de ene en de andere groep weer te geven (en dus de effectiviteit van het vaccin)

zijn *incidence rate ratio* (IRR), *(adjusted) relative risk* ((a)RR), *(adjusted) odds ratio* ((a)OR) en *(adjusted) hazard ratio* ((a)HR). Deze maten voor risicoschatting worden ook gebruikt in studies naar ziektelast. Bij alle schattingen wordt ook de 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) genoemd.



02 ziekteelast

2.1 Zwangere vrouwen zelf

Veel van het tot april 2014 gepubliceerde onderzoek naar de gevolgen van griep voor zwangere vrouwen is samengevat in systematische reviews en meta-analyses.^{1,2} De commissie ziet als nadeel aan deze analyses dat veel van het geïncludeerde onderzoek gaat over de pandemische griep. Ook was de mate van variatie binnen de gegroepeerde studies (de heterogeniteit) door de kleine aantallen hoog: de helft van de studies includeerden 10 zwangere vrouwen of minder. De commissie hecht daarom meer waarde aan twee later verschenen studies.^{3,4} In het eerste onderzoek werden risicofactoren voor ziekenhuisopname met in het laboratorium bevestigde griep in kaart gebracht.³ Het onderzoek vond plaats in het griepseizoen 2013/2014 in 19 ziekenhuizen in China, Rusland, Spanje en Turkije. Zwangere vrouwen (n=126) hadden een groter risico om als gevolg van in het laboratorium bevestigde griep in het ziekenhuis te worden opgenomen dan niet zwangere vrouwen (n=391): aOR 3,55 (BI 2,21-5,68). In het tweede onderzoek werden risicofactoren voor ernstige uitkomsten bij in het ziekenhuis opgenomen zwangere vrouwen met in het laboratorium bevestigde griep in kaart gebracht.⁴ Het onderzoek vond plaats in de griepseizoenen 2010/2011 tot 2015/2016 in Spanje. De auteurs schatten dat zwangere vrouwen (n=176) een groter risico hebben om als gevolg van in het laboratorium bevestigde ernstige griep in het ziekenhuis te worden opgenomen dan niet zwangere

vrouwen (n=810): relatief risico 7,8 (BI 6,5-9,3). Het risico op opname op de IC (OR 0,93 (BI 0,51-1,66) en op sterfte (OR 1,17 (BI 0,36-3,78) was echter niet verhoogd. De auteurs opperen dat dit verschil voor in ieder geval een deel verklaard zou kunnen worden door het uit voorzorg opnemen van zwangere vrouwen met griep.

2.2 Zwangerschapsuitkomsten

Het tot december 2014 gepubliceerde onderzoek naar griep tijdens de zwangerschap en zwangerschapsuitkomsten is verzameld in een systematische review van een werkgroep van de WHO.⁵ In de review worden als uitkomstmaten gehanteerd vroeggeboorte, geboortegewicht en foetale sterfte. De commissie neemt die indeling over en bespreekt per categorie de review en de sinds 2015 verschenen relevante wetenschappelijke literatuur.

2.2.1 Vroeggeboorte

In de review werd de analyse van de gegevens over vroeggeboorte (gedefinieerd als geboorte na minder dan 37 weken zwangerschap, 16 studies, n=24.616.017) bemoeilijkt door lage kwaliteit van bewijs en grote heterogeniteit waardoor een meta-analyse niet mogelijk was. Twee studies van de hoogste methodologische kwaliteit rapporteerden een statistisch significant verhoogd risico op vroeggeboorte bij zwangere vrouwen met ernstige pandemische H1N1 (pH1N1)-griep in vergelijking met zwangere vrouwen zonder griep (OR 2,39; BI 1,64-3,49; OR 4,0; BI



2,71-5,90). Bij milde of matige pH1N1 of bij seizoensgriep was deze associatie er niet. Uit twee andere in de review opgenomen studies blijkt bij seizoensgriep het risico op vroeggeboorte niet verhoogd: bij milde of matige griep was de OR 0,82 (BI 0,55-1,22), bij ernstige seizoensgriep 1,20 (BI 0,72-2,01).

De commissie heeft drie studies beoordeeld die na de review zijn verschenen. Uit een Noorse cohortstudie bij zwangere vrouwen met pandemische griep (n= 1258) bleek geen toegenomen risico op vroeggeboorte: aOR 0,77, BI 0,32-1,88.⁶ De onderzoeksgroep bestond vooral uit vrouwen met milde griep: slechts 1,3 procent was in het ziekenhuis opgenomen. Uit onderzoek uit de Verenigde Staten (VS) bij zwangere vrouwen met pandemische griep (n= 1941) blijkt dat ernstige griep, waarvoor opname op de IC nodig was, resulteerde in een verhoogd risico op vroeggeboorte: aRR 3,9; BI 2,7-5,6).⁷ De meest recente studie betreft een retrospectieve observationele cohortstudie uitgevoerd bij 4750 zwangere vrouwen in Australië, Canada, Israël en de VS in de periode van 2010 tot 2015.⁸ In totaal waren 950 zwangere vrouwen opgenomen in het ziekenhuis met acute respiratoire of koortsachtige ziekte. Griep werd vastgesteld (in het laboratorium bevestigd) bij 57%. Zwangere vrouwen die waren opgenomen hadden een groter risico op vroeggeboorte dan zwangere vrouwen die niet waren opgenomen: aRR 1,57 BI 1,15-2,15). Er zijn verschillende beperkingen aan dit onderzoek. Zo is slechts 5% van de vrouwen die met acute respiratoire of koortsachtige ziekte in het zieken-

huis zijn opgenomen getest op griep. Ook is niet uit te sluiten dat in de vergelijkingsgroep (zwangere vrouwen die niet zijn opgenomen) ook griep is opgetreden.

2.2.2 Geboortegewicht

Uit een meta-analyse van de gegevens over maternale griep en geboortegewicht (gedefinieerd als *small for gestational age* (SGA), 5 studies, n=245.127) bleek niet een verband tussen griep bij zwangere vrouwen en geboortegewicht: pooled OR 1,24; BI 0,96-1,59. De drie studies over pandemische griep lieten eveneens geen verband zien, de twee over seizoensgriep wel: OR 1,59; BI 1,15-2,20; OR 1,66; BI 1,11-2,49).

Ook in de na de review verschenen studies is onderzoek gedaan naar geboortegewicht. Uit de Noorse cohortstudie bij vrouwen met milde pandemische griep bleek geen effect van griep op het geboortegewicht (SGA).⁶ Uit het Amerikaanse onderzoek bleek ernstige pandemische griep te resulteren in een verhoogd risico op een laag geboortegewicht: aRR 4,6; BI 2,9-7,5.⁷ In de retrospectieve observationele cohortstudie bleek ziekenhuisopname met acute respiratoire of koortsachtige ziekte wel te resulteren in een grotere kans op een laag geboortegewicht op zich (RR 1,45, BI 1,04-2,03), maar niet als dat werd berekend als SGA RR 0,98, BI 0,73-1,33).⁸



2.2.3 Foetale sterfte

Bij de analyse van de gegevens over foetale sterfte (10 studies, n=17.666.768) was meta-analyse eveneens niet mogelijk. Twee studies over pandemische griep waren van voldoende kwaliteit en grootte voor een betekenisvolle interpretatie. Beide rapporteerden een verhoogd risico op foetale sterfte na maternale H1N1pdm09-griep: HR 1,91 (BI 1,07-3,41) bij milde-matige ziekte en OR 4,2 (BI 1,42-12,4) bij ernstige ziekte. Deze gegevens werden bevestigd in een na de review gepubliceerd onderzoek naar het verband tussen foetale sterfte en griepachtige ziekte tijdens de zwangerschap op basis van Noorse bevolkingsregisters in de periode 2006 tot 2013 (417.406 zwangerschappen, 2510 gevallen van foetale sterfte).⁹ Griepachtige ziekte tijdens seizoensgriep was niet geassocieerd met een toegenomen risico op foetale sterfte: aHR 0,90 (BI 0,64-1,27), griepachtige ziekte tijdens pandemische griep daarentegen wel: aHR 1,75 (BI 1,21-2,54).

2.3 Zuigelingen

2.3.1 Ziektelast

De commissie heeft bij de beoordeling van de ziektelast als gevolg van griep bij zuigelingen gebruikgemaakt van een systematische review van het onderzoek naar de wereldwijde ziektelast als gevolg van griep bij jonge kinderen, met gegevens over kinderen jonger dan 1 jaar.¹⁰ De review omvat publicaties verschenen tussen 1995 en 2010 (43 studies, data over ongeveer 8 miljoen kinderen). De diagnose griep was met een

laboratoriumtest bevestigd. Meta-analyse was mogelijk. Voor ontwikkelde landen werd voor griep een incidentie geschat van 12.800 (BI 9.000-18.300, 5 studies) gevallen per 100.000 kinderen jonger dan 1 jaar en voor aan griep gerelateerde ernstige acute lagere luchtweginfecties een incidentie van 300 (BI 200-400, 19 studies).

2.3.2 Ziekenhuisopname

De commissie heeft bij de beoordeling van de ziekenhuisopnames als gevolg van griep bij zuigelingen eveneens gebruikgemaakt van een systematische review.¹¹ De review beschrijft de incidentie van ziekenhuisopnames als gevolg van griep bij kinderen jonger dan zes maanden op grond van 23 studies met gegevens over in totaal honderdduizenden kinderen uit de periode van 2000 tot 2014.¹¹ Door de grote methodologische en statistische heterogeniteit waren meta-analyses niet mogelijk. Gegevens over ziekenhuisopname werden verkregen uit 13 publicaties over onderzoek uit de VS die alleen seizoensgriep analyseerden. De incidentie liep uiteen van 93 tot 912 ziekenhuisopnames per 100.000 kinderen. De grote variatie is veroorzaakt door de jaarlijkse fluctuaties in de incidentie en ernst van griep, door verschillen wat betreft zorgorganisatie en surveillance, en door methodologische factoren. Gegevens over opname op de IC waren afkomstig van vijf studies. De incidentie werd door de auteurs van de review berekend en varieerde tussen de 0 en 35 per 100.000 kinderen. Drie publicaties uit de VS en Europa rapporteerden over overlijden van kinderen jonger dan zes



maanden als gevolg van griep. Sterfte als gevolg van griep was zeer zeldzaam: in slechts een van de drie studies met surveillancegegevens over naar schatting 726.886 kinderen werden drie sterfgevallen geregistreerd. In de twee andere studies met naar schatting respectievelijk 25.710 en 5366 kinderen werden geen sterfgevallen gerapporteerd.

In aansluiting op de twee systematische reviews gaat de commissie hier in op twee individuele studies die beide zijn opgenomen in de hierboven beschreven systematische review. De eerste betreft een retrospectieve cohortstudie bij kinderen jonger dan 16 jaar die in de periode van 1988 tot 2004 met in het laboratorium bevestigde griep in een Fins ziekenhuis zijn opgenomen (n=401).¹² De incidentie van griep is voor verschillende leeftijdsgroepen berekend aan de hand van de populatie van het adherentiegebied van het ziekenhuis (n=69.068). De incidentie van aan griep gerelateerde ziekenhuisopname bij kinderen jonger dan zes maanden oud was 276/100.000 (BI 220-336). In de leeftijdsgroep van 6-11 maanden was de incidentie naar schatting 173/100.000 (BI 188-262) en in de totale onderzoeksgroep 36/100.000 (BI 33-49). Een vergelijkbaar onderzoek is uitgevoerd in Zweden.¹³ Het betreft een studie bij kinderen jonger dan 17 jaar die in de periode van 1998 tot 2014 met een laboratoriumtest bevestigde griep in het ziekenhuis zijn opgenomen (n=922, waarvan 186 met pandemische griep en 736 met seizoensgriep).¹³ De mediane jaarlijkse incidentie van aan griep gerelateerde

ziekenhuisopname bij kinderen jonger dan zes maanden was in de periode van 1998 tot 2014 naar schatting gemiddeld 144/100.000 (BI 69-331). In de leeftijdsgroep jonger dan 5 jaar was de mediane jaarlijkse incidentie 59/100.000 (BI 19-138).



03 werkzaamheid en effectiviteit

3.1 Zwangere vrouwen zelf

De commissie merkt op dat de beperkingen aan vaccinatie tegen griep (de relatief lage en per seizoen wisselende effectiviteit) ook gelden bij vaccinatie van zwangere vrouwen. Uit onderzoek is wel gebleken dat griepvaccins immunogeen zijn bij zwangere vrouwen.^{14,15}

3.1.1 Tegengaan van griep of klinische verschijnselen

In drie RCT's, uitgevoerd in Zuid-Afrika, Mali en Nepal, is de werkzaamheid van griepvaccinatie in het tegengaan van griep bij zwangere vrouwen beschreven. Die werkzaamheid bleek in Zuid-Afrika 50% (BI 15-71), in Mali 70% (BI 42-86), en in Nepal 19% (BI 1-34).¹⁶⁻¹⁸ In een gepoolde analyse van deze RCT's (n=10.002 zwangere vrouwen) was de werkzaamheid bij vaccinatie van vrouwen tijdens de zwangerschap tot 6 maanden na de bevalling 50% (BI 32-63), gedurende de zwangerschap 42% (BI 12-61), en na de bevalling 60% (BI 36-75).¹⁹ In een vierde RCT, uitgevoerd in Bangladesh, is beschreven dat gevaccineerde zwangere vrouwen een kleinere kans hadden op luchtwegaandoeningen met koorts in vergelijking met niet-gevaccineerde zwangere vrouwen (36%; BI 4-57).²⁰ Over de zwangerschapsuitkomsten in deze RCT is separaat gepubliceerd.²¹

Uit een retrospectieve cohortstudie uit de VS (n=247.036) blijkt dat vaccinatie leidt tot een kleinere kans op griep (OR 0,49; BI 0.39-0.62) en op koorts tijdens de zwangerschap (OR 0,40; BI 0,35-0,45).²² Uit een prospectieve cohortstudie naar de effectiviteit van een geïnactiveerd quadrivalent vaccin (QIV) bij 423 zwangere vrouwen in Griekenland in 2018/19 bleek de kans op griep bij niet-gevaccineerde zwangere vrouwen groter dan bij gevaccineerde vrouwen (7,5% vs. 2,1%; OR 3,6 BI 1,1-11,3).²³ De effectiviteit van de vaccinatie tegen griep was 72% en tegen IAZ 61%.

3.1.2 Tegengaan van ziekenhuisopname

Uit een retrospectieve TND studie gebaseerd op gegevens uit Australië, Canada, Israël en de VS (n=1.030) bleek een effectiviteit van vaccinatie in het tegengaan van ziekenhuisopname door griep 40% (BI 12-59).²⁴ In de eerder genoemde prospectieve cohortstudie was de effectiviteit van vaccinatie tegen ziekenhuisopname 87%.²²

3.2 Zwangerschapsuitkomsten

Veel van de literatuur over de werkzaamheid en effectiviteit van vaccinatie ten aanzien van zwangerschapsuitkomsten is gebundeld in twee systematische reviews en meta-analyses.^{25,26} De reviews zijn voor een deel gebaseerd op dezelfde publicaties en omvatten zowel RCT's als observationeel onderzoek. De commissie bespreekt de meta-analyses en vult deze bespreking aan met relevante individuele studies.



3.2.1 Vroeggeboorte

Uit de meta-analyse van Giles e.a. blijkt dat gevaccineerde zwangere vrouwen in vergelijking met niet gevaccineerde zwangere vrouwen een kleinere kans hebben op een te vroeg geboren baby (OR 0,87 (BI 0,78-0,96)).²⁵ Deze analyse is gebaseerd op tien observationele studies, waarvan er zes over seizoensgriep gingen en vier over pandemische griep. De heterogeniteit van de studies is hoog. In de meta-analyse van Jeong e.a. werd geen verband tussen vaccinatie tegen griep en vroeggeboorte gevonden als alle geïnccludeerde studies werden betrokken: OR 0,95, (BI 0,74-1,35).²⁶ Als alleen naar de cohortstudies werd gekeken bleek wel een kleinere kans op vroeggeboorte na vaccinatie: OR 0,92, (BI 0,86-0,98).

In de vier eerder genoemde RCT's is geen effect van vaccinatie op vroeggeboorte waargenomen.^{16-18,21}

3.2.2 Geboortegewicht

Uit de meta-analyse van Giles e.a. blijkt dat gevaccineerde zwangere vrouwen een kleinere kans hebben op een baby met laag geboortegewicht (<2500 g) in vergelijking met niet-gevaccineerde zwangere vrouwen (OR 0,82 (BI 0,76-0,89)).²⁵ Deze analyse is gebaseerd op zes observationele studies, waarvan er twee over seizoensgriep gingen en vier over pandemische griep. In de meta-analyse van Jeong e.a. werd

geen verband tussen vaccinatie tegen griep en vroeggeboorte gevonden: OR 0.93, (BI 0,43-2,11).²⁶

Uit de RCT's uit Bangladesh²¹ en Nepal¹⁸ blijkt dat het gemiddeld geboortegewicht van zuigelingen waarvan de moeder gevaccineerd is hoger is (respectievelijk 200 en 42 gram) dan dat van zuigelingen waarvan de moeder niet gevaccineerd is. In de twee andere RCT's had vaccinatie geen effect op het geboortegewicht.

Uit de meta-analyses blijkt geen effect van vaccinatie op de kans op een kind dat bij de geboorte te klein is voor de zwangerschapsduur (SGA): OR 0,99 (BI 0,94-1,04)²⁵, OR 0,97 (BI 0,25-4,22).²⁶ Uit de RCT uit Bangladesh blijkt wel dat ten tijde van circulatie van het griepvirus die kans bij gevaccineerde zwangere vrouwen kleiner is: OR 0,43 (BI 0,20-0,94).²¹ De analyse is echter gebaseerd op een klein aantal deelnemers (n=116).

3.2.3 Foetale sterfte

In de meta-analyse van Giles e.a. wordt onderscheid gemaakt tussen spontane abortus en doodgeboorte. Het risico op spontane abortus (8 studies, n=6.471) was lager bij gevaccineerde zwangere vrouwen dan bij niet gevaccineerde zwangere vrouwen: aOR 0,27 (BI 0,14-0,52). Het risico op doodgeboorte (20 studies, n=152.713) was niet verlaagd: aOR 0,84 (BI 0,65-1,08)²⁵ In de meta-analyse van Jeong e.a. werd geen



verband tussen vaccinatie tegen griep en foetale sterfte gevonden als alle geïnccludeerde studies werden betrokken: OR 0,94, (BI 0,56-1,95).²⁶

Als alleen naar de cohortstudies werd gekeken bleek wel een kleinere kans op vroeggeboorte na vaccinatie: OR 0,82, (BI 0,72-0,93).

In de eerder genoemde na de systematische review en meta-analyse verschenen retrospectieve cohortstudie uit de VS was vaccinatie tegen griep geassocieerd met een iets verkleinde kans op doodgeboorte (OR 0,88; BI 0,78-0,99).²²

3.2.4 Andere uitkomsten

In de eerder genoemde retrospectieve cohortstudie uit de VS was vaccinatie tegen griep geassocieerd met een iets verkleinde kans op pre-eclampsie (OR 0,93; BI 0,90-0,96) en placenta scheuring (OR 0,89; BI 0,82-0,96).²²

3.3 Zuigelingen

De hier besproken analyses zijn voor een belangrijk deel gebaseerd op de vier eerder genoemde RCT's naar het effect van vaccinatie van zwangere vrouwen tegen griep. De commissie beschikte over een gepoolde analyse van drie van deze RCT's (n=9.800 zuigelingen)¹⁹ en over systematische reviews en meta-analyses van de vier RCT's en observationele studies.^{27,28} De commissie bespreekt deze analyses en vult de bespreking aan met relevante individuele studies.

3.3.1 Tegengaan van griep of klinische verschijnselen

In de eerste systematische review resulteerde meta-analyse van de vier RCT's in een effectiviteit van vaccinatie van zwangere vrouwen in het tegengaan van in het laboratorium bevestigde griep bij zuigelingen tot 6 maanden oud van 36% (BI 22-48).²⁷ Uit een meta-analyse van drie observationele studies bleek een effectiviteit van 59% (BI 36-74). Bij de gebundelde observationele studies was de heterogeniteit echter groter en er was bij de individuele studies een grotere kans op vertekening. Tot slot werden in twee studies de zuigelingen niet standaard getest op griep, maar alleen als de arts daar aanleiding toe zag. Meta-analyse van zowel de RCT's als de observationele studies resulteerde in een effectiviteit van 48% (BI 33-59).

In de tweede systematische review is de meta-analyse beperkt tot twee van de vier RCT's vanwege de verschillen in de controlegroepen.²⁸

Uit deze meta-analyse bleek een effectiviteit van vaccinatie van zwangere vrouwen in het tegengaan van in het laboratorium bevestigde griep bij zuigelingen tot 6 maanden oud van 34% (BI 15-50). Een meta-analyse van de observationele studies werd niet uitgevoerd. De effectiviteit van vaccinatie van zwangere vrouwen in het tegengaan van in het laboratorium bevestigde griep bij zuigelingen tot 6 maanden oud liep uiteen van 41% (95%CI: 6-63) tot 67% (BI 48-79).



In de gepoolde analyse van drie van de RCT's is onder meer gekeken naar het verloop van de effectiviteit gedurende de eerste zes maanden na de geboorte.¹⁹ De werkzaamheid over de totale periode was 35% (BI 19-47). Bij zuigelingen tot 2 maanden oud was de effectiviteit 56% (95%CI 28-73), bij zuigelingen tussen de 2 en 4 maanden oud 39% (BI 11-58), en bij zuigelingen tussen 4 en 6 maanden oud 19% (BI -9-40).

3.3.2 Tegengaan van ziekenhuisopname

Meta-analyse van vier observationele studies resulteerde in een effectiviteit van vaccinatie van zwangere vrouwen in het tegengaan van griep-geassocieerde ziekenhuisopname bij zuigelingen tot 6 maanden oud van 72% (BI 39-87).²⁷

Uit een niet in de meta-analyse opgenomen observationele studie uit Australië (n=31.028) blijkt dat zuigelingen van gevaccineerde moeders een kleinere kans hadden om te worden opgenomen voor een ernstige luchtweginfectie dan zuigelingen van niet gevaccineerde moeders (adjusted HR 0,75; BI 0.56-0.99).²⁹ In de periode buiten het griepseizoen was dit verschil er niet. Uitsplitsing van de resultaten naar het moment van vaccinatie tijdens de zwangerschap liet zien dat die kleinere kans op ziekenhuisopname alleen aantoonbaar was bij zuigelingen van moeders die tijdens het derde trimester waren gevaccineerd (aHR 0,67; BI 0,47-0,95). De kans op ziekenhuisopname bij zuigelingen waarvan de moeders tijdens het tweede trimester waren gevaccineerd was vergelijkbaar met

de kans bij zuigelingen van ongevaccineerde moeders (aHR 0,92; BI 0,58-1,46).

In de eerder genoemde retrospectieve cohortstudie uit de VS bleek dat vaccinatie van de zwangere vrouw resulteerde in een verminderde kans op opname van de zuigeling op de NICU (OR 0,89; BI 0,87-0,92).²



04 veiligheid

4.1 Zwangere vrouwen zelf

Zwangere vrouwen verdragen seizoensvaccinatie tegen griep even goed als niet-zwangere vrouwen.³⁰⁻³³

4.2 Zwangerschapsuitkomsten

Uit systematische reviews en later verschenen studies over de zwangerschapsuitkomsten van vrouwen die zijn gevaccineerd tegen griep tijdens de zwangerschap komt geen toegenomen risico op negatieve zwangerschapsuitkomsten naar voren.^{25,26} In aanvulling op deze studies heeft de commissie ook de beschikking over een systematische review van publicaties over onderzoek naar vaccinatie van de zwangere vrouw tegen griep en het optreden van foetale sterfte of vroeggeboorte.³⁴

De auteurs achtten een meta-analyse niet geschikt door de grote heterogeniteit van de betrokken studies. Achttien van de 19 in de systematische review opgenomen studies lieten geen verhoogd risico zien op vroeggeboorte na maternale vaccinatie (en vier daar van een verlaagd risico). Uit één onderzoek bleek een toegenomen risico op vroeggeboorte, met een gemiddelde afname van de zwangerschapsduur van drie dagen.³⁵

Bij de 15 publicaties waarin werd gerapporteerd over foetale sterfte onderscheidde de auteurs van de review sterfte gedurende de hele zwangerschap, vroege sterfte (voor 20 weken zwangerschap) en late sterfte (na 20 weken zwangerschap). Uit de drie in de review uitgewerkte

publicaties over sterfte gedurende de hele zwangerschap blijkt niet een effect van vaccinatie. Uit één van de vijf onderzoeken naar vroege foetale sterfte komt naar voren dat vaccinatie leidt tot een afname in het risico op sterfte (OR 0,74; BI 0,62-0,88)³⁶; uit de andere vier blijkt geen effect. Een afname in het risico op sterfte blijkt uit twee van de eveneens vijf uitgewerkte onderzoeken naar late foetale sterfte: aHR 0,44 (BI 0,20-0,94)³⁷, aRR 0,66; BI 0,47-0,91).³⁸ Uit de andere drie blijkt geen effect of was de analyse gebaseerd op een zeer klein aantal sterfgevallen (3 in de gevaccineerde groep en 2 in de controlegroep).

4.3 Zuigelingen en oudere kinderen

In Nederland is een cross-sectionele studie (n=1736) gedaan naar de veiligheid van vaccinatie tegen pandemische griep. Hieruit bleken geen verschillen in groei en ontwikkelingen tussen kinderen van gevaccineerde en niet-gevaccineerde moeders gedurende het eerste levensjaar.³⁹

In Denemarken is onderzoek gedaan naar kinderen tot 5 jaar na hun geboorte (n=61.359).⁴⁰ Kinderen van tegen de pandemische griep gevaccineerde moeders (n=6.311) werden in die periode niet vaker in het ziekenhuis opgenomen dan kinderen van niet-gevaccineerde moeders. In het Verenigd Koninkrijk (VK) is onderzoek gedaan naar het verband tussen vaccinatie van zwangere vrouwen tegen seizoensgriep in de periode 2010 tot 2016 en het optreden van ernstige genetische afwijkingen bij kinderen.⁴¹



In totaal werden 78.150 zwangerschappen met levend geboren kinderen geïnccludeerd; bij 5.707 kinderen werd een ernstige genetische afwijking vastgesteld. Er bleek geen verband tussen vaccinatie tegen griep en het optreden van de afwijkingen: aHR 1,02, BI 0,94-1,10).



05 doelmatigheid

Er zijn de commissie geen kosteneffectiviteitsanalyses bekend over vaccinatie van zwangere vrouwen tegen griep die betrekking hebben op Nederland. De commissie kan wel beschikken over twee buitenlandse studies, uit het VK en uit België.^{42,43} De commissie gaat op beide studies in.

Uit de analyse voor het VK blijkt voor vaccinatie van zwangere vrouwen tegen seizoensgriep tijdens het tweede of derde trimester in de maanden september tot december een incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van £23.000 (BI 10.000-140.000) (€26.000) per QALY.⁴² Uitgaande van een drempelwaarde van £30,000 per QALY was in een probabilistische sensitiviteitsanalyse 69% van de simulaties kosteneffectief. De effectiviteit van de vaccinatie voor zowel de zwangere als voor de zuigeling is relatief hoog geschat: respectievelijk 80% en 71%. Als van alleen een effect van vaccinatie op de zwangere vrouw zelf wordt uitgegaan blijkt een ICER van £28.000 (BI 13.000-200.000). De auteurs merken op dat de uitvoeringskosten van de vaccinatie in belangrijker mate bijdragen aan de onzekerheid rond de kosteneffectiviteit dan de (relatief lage) vaccinkosten. Uit de Belgische analyse blijkt voor vaccinatie van zwangere vrouwen tegen seizoensgriep tijdens het tweede of derde trimester een incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van €6616 (BI 4.097-10.345) per QALY.⁴³ Uitgaande van een drempelwaarde van €35,000 per QALY

waren in een probabilistische sensitiviteitsanalyse alle simulaties kosteneffectief. De effectiviteit van de vaccinatie was voor de zwangere vrouw 59% en voor de overdracht van effectiviteit van moeder naar kind 50%. In deze analyse zijn geen uitvoeringskosten meegenomen; introductie van eenmalig huisartsbezoek in het model had als gevolg dat vaccinatie van zwangere vrouwen alleen bij maximale overdracht van de effectiviteit naar kind kosteneffectief was. In de analyse is niet alleen het effect van vaccinatie op bijvoorbeeld ziekenhuisopname als gevolg van griep opgenomen, maar ook het effect op griep zonder dat daar sprake van is.

Op basis van de beschikbare gegevens kan de commissie geen harde uitspraak doen over de kosteneffectiviteit van vaccinatie van zwangere vrouwen tegen griep. In overeenstemming met de beide door haar beoordeelde publicaties verwacht de commissie dat bij de huidige vaccinatieprijzen de uitvoeringskosten een grotere rol zullen spelen bij de kosteneffectiviteit.



literatuur

- ¹ Mertz D, Geraci J, Winkup J, Gessner BD, Ortiz JR, Loeb M. *Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies*. Vaccine 2017; 35(4): 521-528.
- ² Mertz D, Lo CK, Lytvyn L, Ortiz JR, Loeb M, Flurisk I. *Pregnancy as a risk factor for severe influenza infection: an individual participant data meta-analysis*. BMC Infect Dis 2019; 19(1): 683.
- ³ Puig-Barbera J, Natividad-Sancho A, Trushakova S, Sominina A, Pisareva M, Ciblak MA, et al. *Epidemiology of Hospital Admissions with Influenza during the 2013/2014 Northern Hemisphere Influenza Season: Results from the Global Influenza Hospital Surveillance Network*. PLoS One 2016; 11(5): e0154970.
- ⁴ Mazagatos C, Delgado-Sanz C, Oliva J, Gherasim A, Larrauri A. *Exploring the risk of severe outcomes and the role of seasonal influenza vaccination in pregnant women hospitalized with confirmed influenza, Spain, 2010/11-2015/16*. PLoS One 2018; 13(8): e0200934.
- ⁵ Fell DB, Savitz DA, Kramer MS, Gessner BD, Katz MA, Knight M, et al. *Maternal influenza and birth outcomes: systematic review of comparative studies*. Bjog 2017; 124(1): 48-59.
- ⁶ Laake I, Tunheim G, Robertson AH, Hungnes O, Waalen K, Haberg SE, et al. *Risk of pregnancy complications and adverse birth outcomes after maternal A(H1N1)pdm09 influenza: a Norwegian population-based cohort study*. BMC Infect Dis 2018; 18(1): 525.
- ⁷ Newsome K, Alverson CJ, Williams J, McIntyre AF, Fine AD, Wasserman C, et al. *Outcomes of infants born to women with influenza A(H1N1)pdm09*. Birth Defects Res 2019; 111(2): 88-95.
- ⁸ Regan AK, Feldman BS, Azziz-Baumgartner E, Naleway AL, Williams J, Wyant BE, et al. *An international cohort study of birth outcomes associated with hospitalized acute respiratory infection during pregnancy*. J Infect 2020; 81(1):48-56.
- ⁹ Gunnes N, Gjessing HK, Bakken IJ, Ghaderi S, Gran JM, Hungnes O, et al. *Seasonal and pandemic influenza during pregnancy and risk of fetal death: A Norwegian registry-based cohort study*. Eur J Epidemiol 2020; 35(4): 371-379.
- ¹⁰ Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA, et al. *Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis*. Lancet 2011; 378(9807): 1917-1930.
- ¹¹ Fell DB, Johnson J, Mor Z, Katz MA, Skidmore B, Neuzil KM, et al. *Incidence of laboratory-confirmed influenza disease among infants under 6 months of age: a systematic review*. BMJ Open 2017; 7(9): e016526.
- ¹² Silvennoinen H, Peltola V, Vainionpaa R, Ruuskanen O, Heikkinen T. *Incidence of influenza-related hospitalizations in different age groups of*



- children in Finland: a 16-year study.* *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(2): e24-28.
- ¹³ Bennet R, Hamrin J, Wirgart BZ, Ostlund MR, Ortqvist A, Eriksson M. *Influenza epidemiology among hospitalized children in Stockholm, Sweden 1998-2014.* *Vaccine* 2016; 34(28): 3298-3302.
- ¹⁴ Christian LM, Porter K, Karlsson E, Schultz-Cherry S, Iams JD. *Serum proinflammatory cytokine responses to influenza virus vaccine among women during pregnancy versus non-pregnancy.* *Am J Reprod Immunol* 2013; 70(1): 45-53.
- ¹⁵ Kay AW, Blish CA. *Immunogenicity and Clinical Efficacy of Influenza Vaccination in Pregnancy.* *Front Immunol* 2015; 6: 289.
- ¹⁶ Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, Weinberg A, Hugo A, Jones S, et al. *Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants.* *N Engl J Med* 2014; 371(10): 918-931.
- ¹⁷ Tapia MD, Sow SO, Tamboura B, Tegete I, Pasetti MF, Kodio M, et al. *Maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: a prospective, active-controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial.* *Lancet Infect Dis* 2016; 16(9): 1026-1035.
- ¹⁸ Steinhoff MC, Katz J, Englund JA, Khatry SK, Shrestha L, Kuypers J, et al. *Year-round influenza immunisation during pregnancy in Nepal: a phase 4, randomised, placebo-controlled trial.* *Lancet Infect Dis* 2017; 17(9): 981-989.
- ¹⁹ Omer SB, Clark DR, Madhi SA, Tapia MD, Nunes MC, Cutland CL, et al. *Efficacy, duration of protection, birth outcomes, and infant growth associated with influenza vaccination in pregnancy: a pooled analysis of three randomised controlled trials.* *Lancet Respir Med* 2020; 8(6): 597-608.
- ²⁰ Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, et al. *Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants.* *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1555-1564.
- ²¹ Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, El Arifeen S, Raqib R, Dodd C, et al. *Neonatal outcomes after influenza immunization during pregnancy: a randomized controlled trial.* *Cmaj* 2012; 184(6): 645-653.
- ²² Getahun D, Fassett MJ, Peltier MR, Takhar HS, Shaw SF, Im TM, et al. *Association between seasonal influenza vaccination with pre- and postnatal outcomes.* *Vaccine* 2019; 37(13): 1785-1791.
- ²³ Maltezou HC, Asimakopoulos G, Stavrou S, Daskalakis G, Koutroumanis P, Sindos M, et al. *Effectiveness of quadrivalent influenza vaccine in pregnant women and infants, 2018-2019.* *Vaccine* 2020; 38(29): 4625-4631.
- ²⁴ Thompson MG, Kwong JC, Regan AK, Katz MA, Drews SJ, Azziz-Baumgartner E, et al. *Influenza Vaccine Effectiveness in Preventing Influenza-associated Hospitalizations During Pregnancy: A Multi-country Retrospective Test Negative Design Study, 2010-2016.* *Clin Infect Dis* 2018; 68(9):1444-1453.



- ²⁵ Giles ML, Krishnaswamy S, Macartney K, Cheng A. *The safety of inactivated influenza vaccines in pregnancy for birth outcomes: a systematic review*. Hum Vaccin Immunother 2019; 15(3): 687-699.
- ²⁶ Jeong S, Jang EJ, Jo J, Jang S. *Effects of maternal influenza vaccination on adverse birth outcomes: A systematic review and Bayesian meta-analysis*. PLoS One 2019; 14(8): e0220910.
- ²⁷ Nunes MC, Madhi SA. *Influenza vaccination during pregnancy for prevention of influenza confirmed illness in the infants: A systematic review and meta-analysis*. Hum Vaccin Immunother 2018; 14(3): 758-766.
- ²⁸ Jarvis JR, Dorey RB, Warricker FDM, Alwan NA, Jones CE. *The effectiveness of influenza vaccination in pregnancy in relation to child health outcomes: Systematic review and meta-analysis*. Vaccine 2020; 38(7): 1601-1613.
- ²⁹ Regan AK, de Klerk N, Moore HC, Omer SB, Shellam G, Effler PV. *Effect of Maternal Influenza Vaccination on Hospitalization for Respiratory Infections in Newborns: A Retrospective Cohort Study*. Pediatr Infect Dis J 2016; 35(10): 1097-1103.
- ³⁰ Regan AK, Tracey L, Blyth CC, Mak DB, Richmond PC, Shellam G, et al. *A prospective cohort study comparing the reactogenicity of trivalent influenza vaccine in pregnant and non-pregnant women*. BMC Pregnancy Childbirth 2015; 15: 61.
- ³¹ Regan AK, Tracey LE, Blyth CC, Richmond PC, Effler PV. *A prospective cohort study assessing the reactogenicity of pertussis and*

- influenza vaccines administered during pregnancy*. Vaccine 2016; 34(20): 2299-2304.
- ³² Asavapiriyant S, Kittikraisak W, Suntarattiwong P, Ditsungnoen D, Kaoiean S, Phadungkiatwatana P, et al. *Tolerability of trivalent inactivated influenza vaccine among pregnant women, 2015*. BMC Pregnancy Childbirth 2018; 18(1): 110.
- ³³ Munoz FM, Patel SM, Jackson LA, Swamy GK, Edwards KM, Frey SE, et al. *Safety and immunogenicity of three seasonal inactivated influenza vaccines among pregnant women and antibody persistence in their infants*. Vaccine 2020; 38(33): 5355-5363.
- ³⁴ Fell DB, Platt RW, Lanes A, Wilson K, Kaufman JS, Basso O, et al. *Fetal death and preterm birth associated with maternal influenza vaccination: systematic review*. Bjog 2015; 122(1): 17-26.
- ³⁵ Chambers CD, Johnson D, Xu R, Luo Y, Louik C, Mitchell AA, et al. *Risks and safety of pandemic H1N1 influenza vaccine in pregnancy: birth defects, spontaneous abortion, preterm delivery, and small for gestational age infants*. Vaccine 2013; 31(44): 5026-5032.
- ³⁶ Sammon CJ, Snowball J, McGrogan A, de Vries CS. *Evaluating the hazard of foetal death following H1N1 influenza vaccination; a population based cohort study in the UK GPRD*. PLoS One 2012; 7(12): e51734.
- ³⁷ Pasternak B, Svanstrom H, Molgaard-Nielsen D, Krause TG, Emborg HD, Melbye M, et al. *Vaccination against pandemic A/H1N1 2009*



influenza in pregnancy and risk of fetal death: cohort study in Denmark. Bmj 2012; 344: e2794.

- ³⁸ Fell DB, Sprague AE, Liu N, Yasseen AS, 3rd, Wen SW, Smith G, et al. *H1N1 influenza vaccination during pregnancy and fetal and neonatal outcomes.* Am J Public Health 2012; 102(6): e33-40.
- ³⁹ van der Maas N, Dijs-Elsinga J, Kemmeren J, van Lier A, Knol M, de Melker H. *Safety of vaccination against influenza A (H1N1) during pregnancy in the Netherlands: results on pregnancy outcomes and infant's health: cross-sectional linkage study.* Bjog 2016; 123(5): 709-717.
- ⁴⁰ Hviid A, Svanstrom H, Molgaard-Nielsen D, Lambach P. *Association Between Pandemic Influenza A(H1N1) Vaccination in Pregnancy and Early Childhood Morbidity in Offspring.* JAMA Pediatr 2017; 171(3): 239-248.
- ⁴¹ Peppas M, Thomas SL, Minassian C, Walker JL, McDonald HI, Andrews NJ, et al. *Seasonal influenza vaccination during pregnancy and the risk of major congenital malformations in live-born infants: A 2010-2016 historical cohort study.* Clin Infect Dis 2020.
- ⁴² Jit M, Cromer D, Baguelin M, Stowe J, Andrews N, Miller E. *The cost-effectiveness of vaccinating pregnant women against seasonal influenza in England and Wales.* Vaccine 2010; 29(1): 115-122.
- ⁴³ Blommaert A, Bilcke J, Vandendijck Y, Hanquet G, Hens N, Beutels P. *Cost-effectiveness of seasonal influenza vaccination in pregnant*

women, health care workers and persons with underlying illnesses in Belgium. Vaccine 2014; 32(46): 6075-6083.



De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van www.gezondheidsraad.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Vaccinatie van gezonde zwangere vrouwen tegen griep.

Achtergronddocument bij Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling 2021.

Den Haag: Gezondheidsraad, 2021; publicatienr. 2021/39A/04.

Auteursrecht voorbehouden

