



DRIGEND ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9622

Aanbevelingen voor SARS-CoV-2 vaccinatie met behulp van een boodschapper RNA-vaccin van zwangere vrouwen, vrouwen die zwanger willen worden of vrouwen die borstvoeding geven.

In this scientific advisory report, which offers guidance to public health policy-makers, the Belgian Superior Health Council provides priorities of COVID-19 vaccination for pregnant woman, women wishing to conceive and breastfeeding mothers.

This report aims at providing the Belgian Immunization Strategy and Operationalization Taskforce and general practitioners specific recommendations on strategic COVID-19 vaccination in Belgium for this specific part of the population.

Dringende versie gevalideerd door de ad-hoc werkgroep 9622 op 23 december 2020, gewijzigd op 25 december 2020 naar aanleiding van per e-mail ontvangen opmerkingen.¹

1. INLEIDING EN VRAAGSTELLING

In de ochtend van 22 december 2020 werd de Hoge Gezondheidsraad (HGR) mondeling op de hoogte gebracht van de wens van de Belgische Taskforce "Operationalisering van de vaccinatiestrategie COVID-19" om voordeel te kunnen halen uit een update van de passage van het vorige advies HGR 9597 "Vaccinatiestrategie tegen de ziekte van het Coronavirus 2019 (Covid-19) in België" met betrekking tot de vaccinatie (of niet) van zwangere vrouwen, vrouwen die zwanger willen worden of borstvoeding willen geven.

Deze aanvraag volgt op de publicatie van de aanbevelingen van het *European Medicines Agency* (EMA) en van de *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). De genoemde passage in de vorige publicatie moet daarom worden geactualiseerd en genuanceerd.

Aangezien uiterlijk op 28 december (idealiter eerder) een antwoord werd gevraagd, is dit verzoek op 22 december 2020 door de voorzitter van de *National Immunization Technical Advisory Group* (NITAG) en het Bureau van de HGR bij hoogdringendheid goedgekeurd (zie ook "Punt 2 Methodologie").

Dit advies zal moeten worden herzien, zowel in het licht van de beschikbare nieuwe gegevens als in het licht van de opkomst van vaccins op basis van andere platformen.

¹ De Raad behoudt zich het recht voor om in dit document op elk moment kleine typografische verbeteringen aan te brengen. Verbeteringen die de betekenis wijzigen, worden echter automatisch in een erratum opgenomen. In dergelijk geval wordt een nieuwe versie van het advies uitgebracht.

AFKORTINGEN EN SYMBOLEN

mRNA	<i>Messenger ribonucleic acid</i> (boodschapper ribonucleïnezuur)
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
HGR	Hoge Gezondheidsraad
JCVI	<i>Joint Committee on Vaccination and Immunisation (UK)</i>
NITAG	<i>National Immunization Technical Advisory Group (Belgium)</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>

Sleutelwoorden

Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
Coronavirus	Coronavirus	Coronavirus	Coronavirus
Covid-19	COVID-19	Covid-19	Covid-19
Vaccination	Vaccinatie	Vaccination	Impfung
Pregnancy	Zwangerschap	Gestation/grossesse	Schwangerschaft
Breastfeeding	Borstvoeding	Allaitement	Stillen
Risk group	Risicogroep	Groupe à risque	Risikogruppe
Prevention	Preventie	Prévention	Prävention
Priority group	Prioritaire groep	Groupe prioritaire	Prioritätengruppe

2. METHODOLOGIE

Na analyse van de vraag hebben de voorzitter van de NITAG en het Bureau van de HGR samen de nodige expertises bepaald. Op basis hiervan werd een ad-hoc werkgroep opgericht, waarin expertise op het gebied van gynaecologie-verloskunde, farmacologie en farmacovigilantie, infectiologie, vaccinologie, algemene geneeskunde, moederimmunitet en epidemiologie van infectieziekten vertegenwoordigd waren.

De experts van deze groep hebben als lid de HGR een algemene en ad-hoc belangenverklaring ingevuld. De experts van deze groep die deel uitmaakten van de Taskforce hebben binnen deze structuur een soortgelijke procedure gevolgd.

Het advies is gebaseerd op zeer recente relevante wetenschappelijke publicaties die zijn verschenen in zowel wetenschappelijke tijdschriften als in verslagen van nationale en internationale organisaties die op dit gebied bevoegd zijn (peer-reviewed), alsook op het oordeel van de experts.

Na de dringende goedkeuring van het advies door de ad-hoc-werkgroep werd het document voor commentaar voorgelegd aan de experts van de NITAG en het Bureau van de HGR. Door de tijdsdruk was het niet mogelijk om in laatste instantie een validatie door het College te vragen, zoals de normale werkwijze van de HGR voorschrijft.

3. CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

Gelet op de zeer korte reactietijd die werd gevraagd, op basis van de recente bronnen en referenties die in dit document zijn opgenomen, beveelt de HGR aan:

a) Voor zwangere vrouwen (waarvan de staat van zwangerschap bekend is)

De vaccinatie van zwangere vrouwen vroeg om speciale aandacht vanaf de eerste vaccinatiegolf, aangezien vrouwen in de reproductieve leeftijd goed vertegenwoordigd zijn in de groep van zorgverleners en werknemers in de gezondheidssector.

Sinds het begin van de pandemie zijn er veel studies gestart om de impact van een SARS-CoV-2-infectie tijdens de zwangerschap op de gezondheid van zwangere vrouwen, op de uitkomst van de zwangerschap en op de gezondheid van de pasgeborene te bepalen. Een studie van het Amerikaanse CDC meldde een hoog percentage ziekenhuisopnames, opnames op de intensive care en mechanische beademing als gevolg van Covid-19 in een groot cohort van zwangere vrouwen (Ramasamy et al., 2020). Op basis hiervan beschouwt het CDC zwangerschap als een risicofactor voor ernstige Covid-19 en heeft het aanbevelingen geformuleerd om het risico op CoV-2 SARS-infectie tijdens de zwangerschap te voorkomen (CDC, 2020a; CDC, 2020b). Bovendien hebben verschillende studies aangetoond dat er een verhoogd risico kan zijn op premature bevalling na een infectie met SARS-CoV-2. Andere recente studies bevestigen deze bevindingen echter niet en concluderen dat het risico op complicaties vergelijkbaar is met dat van de algemene bevolking (CDC, 2020c; JAMA-Network, nov 2020).

Gezien het feit dat het CDC zwangerschap als een risicofactor beschouwd voor ernstige Covid-19, heeft het daarom zwangere vrouwen opgenomen als een prioritaire groep voor vaccinatie tegen SARS-CoV-2 (MIC, nov 2020). De vaccinatie tegen Covid-19 tijdens de zwangerschap brengt specifieke en belangrijke vraagtekens met zich mee waarmee ernstig rekening moet worden gehouden. De eerste is de veiligheid van de vaccinatie. Het immuunsysteem wordt op een specifieke manier gereguleerd tijdens de zwangerschap. Deze veranderingen maken het moeilijk om de veiligheidsgegevens die bij niet-zwangere vrouwen worden verkregen, om te zetten. Daarenboven is het bekend dat de foetus mogelijk wordt blootgesteld aan ongewenste effecten. Hoewel vaccinatie tijdens de zwangerschap, wanneer deze nodig is, veilig kan zijn (bijvoorbeeld tegen seizoensgriep of kinkhoest) en hoewel het algemene veiligheidsprofiel van vaccins die opzettelijk of incidenteel tijdens de zwangerschap worden toegediend geruststellend is, moet toch bijzondere aandacht worden besteed aan deze populatie. Het voorzorgsprincipe leidt er in het algemeen toe dat zwangere vrouwen worden uitgesloten van studies naar nieuwe kandidaatvaccins. Dit principe vormt een ethisch probleem dat de laatste jaren steeds vaker stelt. Als zwangere vrouwen niet worden opgenomen in studies waarin nieuwe kandidaat-vaccins worden geëvalueerd, worden ze bijgevolg uitgesloten van de mogelijke voordelen van vaccinatie.

Verschuillende vaccinproducenten hebben aangekondigd dat zij van plan zijn zwangere vrouwen in hun klinische ontwikkelingsprogramma's op te nemen. Het veiligheidsprofiel van bepaalde vaccinformuleringen, zoals vaccins met adjuvante subeenheden of adenovirale vectoren, is geëvalueerd voor kandidaatvaccins die gericht zijn op meerdere ziekteverwekkers. Tot nu toe is er geen ervaring opgedaan met vaccins op basis van boodschapper-RNA, waaronder vaccins tegen Covid-19, die als eerste aan de bevolking zullen worden aangeboden.

Het EMA heeft net zijn verslag vrijgegeven over het eerste SARS-CoV-2 vaccin dat in Europa werd vergund, op basis van boodschapper-RNA (*Comirnaty* ©). In het verslag wordt opgemerkt dat de zwangerschapsgegevens op dit moment zeer beperkt zijn en dat het moeilijk is om er nauwkeurige feitelijke informatie uit te halen.

Het rapport vermeldt dat er een follow-up plaatsvindt van de zwangerschap van 23 patiënten (van wie enkele gevaccineerd zijn) die zwanger zijn geraakt tijdens de Fase 2/3-studie.

Er moet echter ook worden opgemerkt dat uit de gegevens van dieren (ratten) geen effect blijkt van de vaccinatie op lopende of pre-conceptuele zwangerschappen (punt 3.6.1 van dit het EMA-verslag).

In het licht van deze recente waarnemingen is het EMA van mening dat vaccinatie geval per geval kan worden overwogen (zwangere vrouwen kunnen bijvoorbeeld tot andere risicogroepen behoren).

Gezien het gebrek aan specifieke gegevens en naar aanleiding van de meest recente aanbevelingen van zowel het EMA als het JCVI (*Joint Committee on Vaccination and Immunisation* - UK), beveelt de HGR momenteel geen systematische vaccinatie aan van zwangere vrouwen, tenzij de risico-batenverhouding gunstig is voor deze vaccinatie (het besluit om te vaccineren wordt genomen na overleg met de behandelende arts).

b) Voor vrouwen van vruchtbare leeftijd en/of die zwanger willen worden

Gezien het gebrek aan beschikbare klinische gegevens bij vrouwen en gelet op het feit dat uit de gegevens van dieren geen effect van de vaccinatie op de lopende zwangerschap of in de pre-conceptiefase blijkt, beveelt de HGR uit voorzorg aan zich ervan te vergewissen dat de betrokken vrouw niet zwanger is op het moment van de vaccinatie (via een consult of eventueel via een zwangerschapstest) en om haar te adviseren om effectieve anticonceptie te gebruiken tot twee maanden na de tweede vaccinatie-prik.

Als er na de eerste vaccinatie toch een zwangerschap optreedt, moet de tweede dosis (bij wijze van voorzorgsmaatregel) niet worden gegeven. Het is echter belangrijk om duidelijk te maken dat de toediening van het vaccin in geen geval een indicatie is voor een zwangerschapsafbreking. In dergelijke gevallen is het evenzeer raadzaam de aanbevelingen voor het melden van bijwerkingen na de vaccinatie op te volgen, zoals aanbevolen in de officiële procedures.

In dit verband is het nuttig eraan te herinneren dat dit geen levende verzwakte virale vaccins zijn en dat er geen vaststaand bewijs is om te vermoeden dat ze foetale afwijkingen kunnen veroorzaken.

c) Voor moeders die borstvoeding geven

Hoewel er geen gegevens zijn over de passage van mRNA of vaccin spike-eiwitten via de moedermelk, zouden beiden - indien ze toch in de moedermelk zouden doorgegeven worden - waarschijnlijk worden vernietigd in het spijsverteringskanaal van de pasgeborene (mRNA) en/of geen schadelijke effecten hebben (spike-eiwit).

In het recente EMA-rapport (punt 5.8.1) stelt dat men geen specifieke risico's verwacht tijdens de borstvoeding (op basis van biologische plausibiliteit).

Uit voorzorg beveelt de HGR echter aan om de vaccinatie uit te stellen tot de stopzetting van de borstvoeding, tenzij de risico-batenverhouding gunstig is voor deze vaccinatie (dit na overleg met de behandelende arts).

4. REFERENTIES

- CDC. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–October 3, 2020a.
https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6944e3.htm?s_cid=mm6944e3_w
- CDC. People with Certain Medical Conditions. Update 01 Dec 2020b
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>
- CDC. Pregnancy, Breastfeeding, and Caring for Newborns. Update 18 Dec 2020c
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/pregnancy-breastfeeding.htm>
- CDC. Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. 20 Dec 2020d
<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>
- CSS-HGR 9597. Vaccinatiestrategie tegen COVID-19 in België. Juli 2020.
- CSS-HGR 8754 Immunisatie tijdens de zwangerschap: Belgische richtlijnen. Juli 2020.
<https://www.health.belgium.be/fr/avis-8754-immunisation-maternelle>
- CSS-HGR Symposium 18 november 2020. Presentatie 5 Vaccinatie tijdens de zwangerschap in het kader van de pandemie. Kirsten Maertens.
[Online symposium: Vaccinatie bij zwangere vrouwen - DB Video \(https://hogegezondheidsraad.dbvideo.tv/online-symposium \)](https://hogegezondheidsraad.dbvideo.tv/online-symposium)
- CMI. Di Toro *et al.* Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. 01 Nov 2020
[https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(20\)30618-2/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30618-2/fulltext)
- EMA. Rapporteur's critical assessment report (*Comirnaty* ©). 20-12-2020.
- Jama-Network. Adhikari *et al.* Pregnancy Outcomes Among Women With and Without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. 19 nov 2020.
<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/10.1001/jamanetworkopen.2020.29256>
- Ramasamy *et al.* Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adult (COV002): a single-blind, randomized, controlled, phase 2/3 trial. *www.thelancet.com* Published online November 19, 2020.
- Interfederale Taskforce Vaccinatie COVID-19. Operationele strategie voor de eerste groepen die gevaccineerd worden zodra er in België vaccins beschikbaar zijn.

5. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De samenstelling van het Bureau en het College en de lijst van de bij Koninklijk Besluit benoemde deskundigen zijn te vinden op de website van de HGR (pagina: [Wie we zijn](#)).

Alle deskundigen hebben **op persoonlijke titel** deelgenomen aan de werkgroep. De algemene belangenverklaringen van de deskundigen van de HGR en die van de leden van het Bureau en het College kunnen worden geraadpleegd op de website van de HGR (pagina: [Belangenconflicten](#)). Voor de deskundigen van de "Immunisation Strategy Task Force" werd een onafhankelijke procedure voor het beheer van de algemene belangenverklaringen door deze structuur gewaarborgd.

De redactiegroep werd voorgezeten door **Yves VAN LAETHEM** en het wetenschappelijk secretariaat werd verzorgd door Jean-Jacques Dubois en Fabrice Péters.

De volgende deskundigen werden uitgenodigd om deel te nemen aan de evaluatie en de goedkeuring van het binnen de HGR opgestelde advies:

DOGNE Jean-Michel	Farmacie, geneesmiddelenbewaking.	UNamur, AFMPS, EMA
ENGLERT YVON	Gynaecologie-Obstetrie	ULB
LEURIDAN Elke	Epidemiologie van infectieziekten, vaccinologie, moederlijke immuniteit	UZ Antwerpen
MAERTENS Kirsten	Epidemiologie van infectieziekten, vaccinologie, moederlijke immuniteit	UZ Antwerpen
VAN DAMME Pierre	Epidemiologie van infectieziekten, vaccinologie	UZ Antwerpen
VAN LAETHEM Yves	Infectiologie, vaccinologie, reisgeneeskunde	CHU St-Pierre Bruxelles

In een versnelde procedure werden de deskundigen van de NITAG uitgenodigd om, voor zover zij beschikbaar waren, te reageren en commentaar te geven op dit document. De volgende personen kregen de gelegenheid om hun bedenkingen en opmerkingen op zeer korte termijn door te geven:

BOREUX Myriam	Infectiologie, epidemiologie	AViQ
BRASSEUR Daniel	Pediatrie	ULB
CALLENS Steven	Infectiologie, Interne geneeskunde	UZ Gent
DE LOOF Geert	Huisartgeneeskunde	BCFI
DE SCHUTTER Iris	Pediatrie	VAZG
FLAMAING Johan	Geriatric	KU Leuven
FRERE Julie	Pediatrie, infectiologie	CHR Citadelle
HANQUET GERMAINE	Epidemiologie	KCE
MALFROOT Anne	Pediatrie, Infectiologie	UZ Brussel
SPODEN Julie	Huisartgeneeskunde	SSMG
THEETEN Heidi	Vaccinologie	UAntwerpen
TUERLINCKX David	Pediatrie, vaccinologie	CHU UCL Namur
WAETERLOOS Geneviève	Biologische standardisatie	Sciensano
WUILLAUME Françoise	Epidemiologie	Sciensano

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federaal adviesorgaan waarvan de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu het secretariaat verzekert. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van Volksgezondheid en van Leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijke kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experten (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen, praktijkbeoefenaars, enz.), waarvan er 300 tot expert van de Raad zijn benoemd bij KB; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten en een Commissie voor Deontologie) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingsorgaan van de HGR, samengesteld uit 30 leden van de pool van benoemde experten). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

Na validatie door het College worden de adviezen overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van Volksgezondheid en worden ze gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar bepaalde doelgroepen (beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector, universiteiten, politiek, consumentenorganisaties, enz.).

Indien u op de hoogte wilt blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kunt u een mail sturen naar info.hgr-css@health.belgium.be.