



## **DRINGEND ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9622**

### **Aanbevelingen inzake 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, woman wishing to conceive and breastfeeding mother.

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

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

Deze versie werd vervolgens door de NITAG aangepast tijdens de plenaire vergadering van 21 januari 2021. Dit document vervangt dus de vorige versie<sup>1</sup>.

## **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 9557 "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 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 betwiste passage in de vorige publicatie moet daarom worden geactualiseerd en genuanceerd.

Aangezien uiterlijk op 28 december (idealiter eerder) een antwoord werd gevraagd, is het 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 en ook in functie van de opkomst van vaccins op basis van andere platformen dan mRNA en niet-replicerende adenovirussen.

<sup>1</sup> 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

<b>Keywords</b>	<b>Sleutelwoorden</b>	<b>Mots clés</b>	<b>Schlüsselwörter</b>
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-hocwerkgroep opgericht waarin expertise op het gebied van gynaecologie-verloskunde, farmacologie en farmacovigilantie, infectiologie, vaccinologie, algemene geneeskunde, moederimmunitet en epidemiologie van infectieziekten vertegenwoordigd waren.

De experten van deze groep hebben als lid van de HGR een algemene en ad-hocbelangenverklaring ingevuld. De experten 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 verslagen van nationale en internationale organisaties die op dit gebied bevoegd zijn (peer-reviewed), alsook op het oordeel van de experten.

Na de dringende goedkeuring van het advies door de ad-hocwerkgroep werd het document voor commentaar voorgelegd aan de experten 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.

Gezien de ontwikkeling van de kennis, werd het nodig om dit advies bij te werken. Dit is gebeurd tijdens de plenaire vergadering van de NITAG van 21 januari 2021 met de deskundigen die aanwezig konden zijn. Deze versie van het document vervangt dus alle voorgaande versies.

### 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 het volgende aan:

#### a) Voor zwangere vrouwen (van wie 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 intensieve zorg 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 SARS-CoV-2-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 beschouwt 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 kandidaat-vaccins. Dit principe vormt een ethisch probleem dat zich 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.

Verscheidende 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 kandidaat-vaccins die gericht zijn op meerdere ziekteverwekkers. Tot nu toe is geen enkele ervaring opgedaan met vaccins op basis van boodschapper-RNA, waaronder vaccins tegen COVID-19, die als eerste aan de bevolking aangeboden worden.

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* ©) en heeft ook onlangs een verslag uitgebracht over het Moderna-vaccin. 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 preconceptuele zwangerschappen (punt 3.6.1 van dit 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. Vaccinatie van zwangere vrouwen kan echter op individuele basis worden overwogen als de baten-risicoverhouding gunstig is voor vaccinatie, d.w.z. als de voordelen van het vaccineren van een zwangere vrouw groter zijn dan de mogelijke risico's van het vaccin (bv. bij gezondheidswerkers met een hoog blootstellingsrisico en vrouwen met co-morbiditeiten waardoor zij tot een risicogroep voor een ernstige COVID-19 behoren (cf. advies HGR-9618).

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

Gezien het beperkte aantal gegevens in deze materie en gelet op het feit dat uit de gegevens over dieren geen effect van de vaccinatie op de lopende zwangerschap of in de preconceptiefase blijkt, heeft de HGR geen bezwaar tegen de systematische vaccinatie van vrouwen in de vruchtbare leeftijd en die zwanger willen worden, indien het niet mogelijk is de zwangerschap uit te stellen tot na de tweede vaccindosis, met name voor gezondheidswerkers met een hoog blootstellingsrisico en vrouwen met co-morbiditeiten waardoor zij tot een risicogroep voor een ernstige COVID-19 behoren (cf. advies HGR-9618).

Als er na de eerste vaccinatie toch een zwangerschap optreedt en aangezien dat er geen gegevens zijn die aanleiding geven tot bezorgdheid, zal de tweede dosis worden toegediend volgens de baten-risicoverhouding die specifiek is voor elke klinische situatie die zich voordoet. Het is echter belangrijk om duidelijk te maken dat de toediening van één van de vaccins in geen geval een indicatie is voor een zwangerschapsafbreking. 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.

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.

### 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).

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

Ondanks het gebrek aan beschikbare klinische gegevens, is de aannemelijkheid van een toxisch effect bij zuigelingen die borstvoeding krijgen gering, zo niet onbestaande. Zoals vermeld in de meest recente aanbevelingen van de WHO, heeft de HGR in dit verband geen bijzondere bedenkingen.

Alle vrouwen die borstvoeding geven kunnen dus worden gevaccineerd, zeker als zij in de gezondheidszorg werken of tot de prioritaire groepen voor vaccinatie behoren (zie advies HGR-9618).

#### 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](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. (last updated January 21, 2021) [Interim Clinical Considerations for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine | CDC](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/pregnancy-breastfeeding.htm)
- CSS-HGR 9597. Stratégie de vaccination contre la *Coronavirus Disease 2019* (Covid-19) en Belgique. Juillet 2020.
- CSS-HGR 8754 Immunisation maternelle : lignes directrices belges. Juillet 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. European Medicines Agency, Human medicine European public assessment report (EPAR): Comirnaty (last updated 29/12/2020) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
- EMA. European Medicines Agency, Human medicine European public assessment report (EPAR): COVID-19 Vaccine Moderna. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-moderna>
- 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>
- JCVI. Joint Committee on Vaccination and Immunisation: advice on priority groups for COVID-19 vaccination, 30 December 2020 - Updated 6 January 2021
- 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](https://www.thelancet.com) Published online November 19, 2020.

- Taskforce Interfédérale Vaccination COVID-19. Stratégie opérationnelle concernant les premiers groupes à vacciner à partir du moment où des vaccins deviendraient disponibles en Belgique.
- WHO mRNA vaccines against COVID-19: Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine BNT162b2. 22 Dec 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/mrna-vaccines-against-covid-19-pfizer-biontech-covid-19-vaccinebnt162b2>
- WHO-SAGE. Interim recommendations for use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing. Interim guidance. 8 January 2021 [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE\\_recommendation-BNT162b2-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1)

## 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 zijn we](#)).

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 PETERS.

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

<b>DOGNE Jean-Michel</b>	Farmacie, geneesmiddelenbewaking.	UNamur, AFMPS, EMA
<b>ENGLERT YVON</b>	Gynaecologie-Obstetrie	ULB
<b>LEURIDAN Eike</b>	Epidemiologie van infectieziekten, vaccinologie, moederlijke immuniteit	UZ Antwerpen
<b>MAERTENS Kirsten</b>	Epidemiologie van infectieziekten, vaccinologie, moederlijke immuniteit	UZ Antwerpen
<b>VAN DAMME Pierre</b>	Epidemiologie van infectieziekten, vaccinologie	UZ Antwerpen
<b>VAN LAETHEM Yves</b>	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 op 23 december 2020.

Vervolgens hebben de NITAG-deskundigen die aanwezig waren op de zitting van 21 januari 2021 de vorige versie van dit document tijdens de zitting kunnen wijzigen en bijwerken en hebben zij de aangebrachte aanpassingen en bijwerkingen goedgekeurd.



## 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](http://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](mailto:info.hgr-css@health.belgium.be).