



## Geven zwangeren voldoende bescherming door aan hun baby's?



Elke Leuridan

Centrum voor de Evaluatie van Vaccinatie  
Vaccin- en Infectieziekten Instituut

## Inleiding

maternale antistoffen

- placenta (IgG) en borstvoeding (IgA)
- eerste bescherming
- hoeveelheid beïnvloed door verschillende factoren bij moeder en kind

Universiteit Antwerpen

1

- Algemene achtergrond
  - Transport
    - Placenta
    - Lactatie
  - Maternale antistoffen in kinderen
  - Effect vaccinatie op maternale antistoffen
- Situatie in Vlaanderen (Antwerpen)
- Conclusie

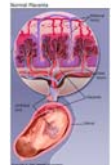


Universiteit Antwerpen

2

## Placentair transport

- start op 16 weken
- 35 weken: foetaal IgG > maternale concentraties
- IgG 1 ratio 1.8:1
- premature babies krijgen minder antistoffen  
(Leineweber B, PIDJ 2004; Linder N, Vaccine 2004)



Universiteit Antwerpen

3

## Lactatie

- IgA
- gastro intestinale infecties
- e.g. rotavirus: neutraliserende antistoffen
- niet-specifieke inhibitoren in borstvoeding: lactoferrine, oligosacchariden, ...



Universiteit Antwerpen

4

- Achtergrond
  - Transport
    - Maternale antistoffen in kinderen
      - Effecten in kinderen
      - Duur van aanwezigheid
    - Effect vaccinatie op maternale antistoffen
  - Situatie in Vlaanderen (Antwerpen)
  - Conclusie



Universiteit Antwerpen

5

### Effecten van maternelle antistoffen in kinderen



- passieve bescherming
- humorale immuun respons op vaccinatie vermindert bvb mazelen (Yeager, 1983)
- maternelle antistof/vaccin antigeen ratio: voldoende B cell vaccin epitopen beschikbaar om te binden aan de B cellen van het kind (Siegrist CA, Vaccine 1998)
- timing eerste vaccin dosis - vatbaarheidsinterval!!

Universiteit Antwerpen

6

### Duur van aanwezigheid in kinderen



regionale variatie bvb mazelen

- USA en andere 'eerste wereld' landen: 12 maanden (Sato, AmJDisChild 1979)
- sneller verlies in derde wereld landen: 2-9 maanden: co-morbiditeit, malnutritie...
- transfer, concentratie en persistentie van IgG in Duitsland > Nigeria (Hartter, PIDJ 2000)

Universiteit Antwerpen

7

- Achtergrond
  - Transport
  - Maternelle antistoffen in kinderen
  - Effect vaccinatie op maternelle antistoffen
    - Vaccinatie mazelen
    - Antistof titer bij vrouwen
    - Epidemie in antwerpen
- Situatie in de Vlaanderen (Antwerpen)
- Conclusie



Universiteit Antwerpen

8

### Vaccinatie tegen mazelen



- vaccinatie sinds jaren '60, '80
- 87% daling van gevallen in Europa tussen 1991 and 2000
- WHO Euro doel 2010: eliminatie van congenitaal rubella syndroom en mazelen in Europa

Muscat M., Bang H., Wohlfahrt J., Glismann S. & Molbak K. Measles in Europe: an epidemiological assessment. Lancet 2009

Universiteit Antwerpen

9

### Invloed op antistof titer bij de moeder



- lagere antistof titer na vaccinatie dan na natuurlijke blootstelling
- herd immunity
- vaccinatie graad in de bevolking: natuurlijke boosting (circulatie wild type virus)
- tijdsduur sinds contact met virus/ vaccin (leeftijd eerste zwangerschap)

Universiteit Antwerpen

10

### Natuurlijk immuun > gevaccineerd

| Reference (Year)         | Used test                            | GMT                             |         |            |         |
|--------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|---------|------------|---------|
|                          |                                      | Cord                            | Month 4 | Month 6    |         |
| Pabst PIDJ 1992          | NT <sup>a</sup>                      | Nat <sup>a</sup>                | 247     | 17.4       | 7.5     |
|                          |                                      | Vac <sup>a</sup> 1 <sup>a</sup> | 40.9    | 8.5        | 5.3     |
|                          |                                      | Vac 2 <sup>b</sup>              | 62.7    | 7.7        | 5.4     |
| Ohsaki Sc J Inf Dis 1999 | NT <sup>a</sup>                      | Cord                            | 175     | 26         | 5       |
|                          |                                      | Nat                             | 96      | 15         | 3       |
|                          |                                      | Cord                            | 61.6    |            |         |
| Janaszek Vaccine 2003    | ELISA <sup>d</sup>                   | Nat                             | 43.27   |            |         |
|                          |                                      | Vac                             |         |            |         |
| De Serres Vaccine 1997   | HI <sup>e</sup> , ELISA <sup>d</sup> | Nat                             |         | 1-7 months |         |
|                          |                                      | Vac                             |         | 125        |         |
| Kumar Vaccine 1998       | PRN <sup>f</sup> , EIA <sup>g</sup>  | Nat                             |         | 44.6       |         |
|                          |                                      | Vac A <sup>h</sup>              |         |            | Month 6 |
|                          |                                      | Vac B <sup>i</sup>              |         |            | 69      |

Leuridan E, Van Damme P. Passive transmission and persistence of naturally acquired or vaccine-induced maternal antibodies against measles in newborns. Vaccine 2007

- Achtergrond
  - Transport
  - Maternele antistoffen in kinderen
  - Effect vaccinatie op maternele antistoffen
- Situatie in Vlaanderen (Antwerpen)**
- Conclusie



Universiteit Antwerpen

12

## Doel

Kinetiek maternele antistoffen in moeder en kind

- Mazelen
  - WHO-Europa: eliminatie 2010
  - 2 groepen
    - Gevaccineerde vrouwen (Vacc) ( $\pm 1980 \rightarrow$ )
    - Natuurlijk immune vrouwen (Nat)
- Rubella
  - vaccinatie sinds 1972
- Varicella
  - endemisch
  - timing van eventuele eerste dosis (MMRV)



Universiteit Antwerpen

13

## Methode

- prospectief (2006-2008)
- 221 moeder-kind paren
- 2 groepen voor mazelen: Vacc-Nat
- 13 maanden follow-up
- verschillende bloednames(7)
  - vrouwen: week 36 van de zwangerschap
  - kinderen: navelstreng, 1,3,6 of 9 en 12 maanden



Universiteit Antwerpen

14

## Demografische gegevens

- Vrouwen
  - gemiddelde leeftijd in jaren: 30 j (28 vacc-32 nat)
  - primipariteit: 76% (84% vacc- 70% nat)
  - keizersnede: 20% (16% vacc- 25% nat)
- Kinderen
  - geslacht: gelijk verdeeld
  - zwangerschapsduur: 39 weken 3 dagen
  - gemiddeld geboorte gewicht (gram): 3363 g
  - duur borstvoeding: 19.8 weken (89%)
  - kinderopvang: 85% niet thuis, 4.5 maanden

Universiteit Antwerpen

## Mazelen

- GMT
- individuele profielen



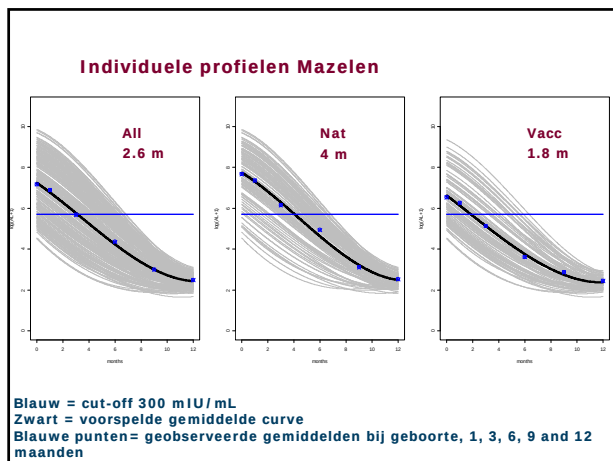
Courtesy: the American Academy of Pediatrics

Universiteit Antwerpen

16

| Mazelen     | GMT in mIU/mL<br>(% positieve stalen*) |                | p-waarde<br>Vacc-Nat |
|-------------|----------------------------------------|----------------|----------------------|
|             | Vacc                                   | Nat            |                      |
| Vrouwen     | 779<br>(75 %)                          | 2687<br>(92 %) | <0.0001              |
| Navelstreng | 698<br>(70 %)                          | 2221<br>(88 %) | <0.0001              |
| Maand 1     | 493<br>(61 %)                          | 1463<br>(87 %) | 0.0001               |
| Maand 3     | 179<br>(29 %)                          | 477<br>(60 %)  | 0.003                |
| Maand 6     | 37<br>(3 %)                            | 142<br>(24 %)  | 0.01                 |
| Maand 9     | 12<br>(0 %)                            | 19<br>(0 %)    | 0.03                 |
| Maand 12    | 6<br>(0 %)                             | 9<br>(0 %)     | 0.04                 |

\*positieve stalen  $\geq 300$  mIU/mL



## Rubella

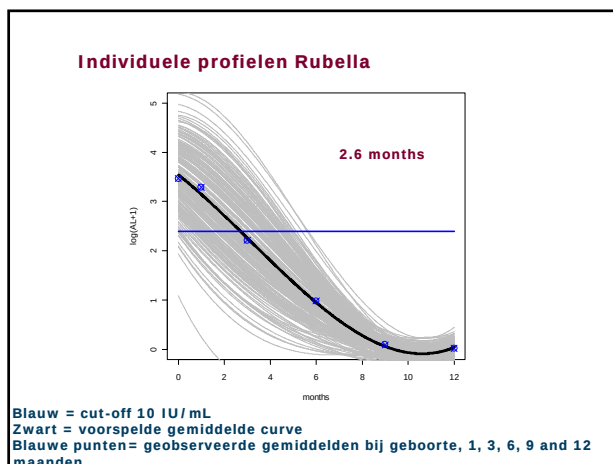
- individuele profielen



Courtesy: the American Academy of Pediatrics

Universiteit Antwerpen

19



## Varicella

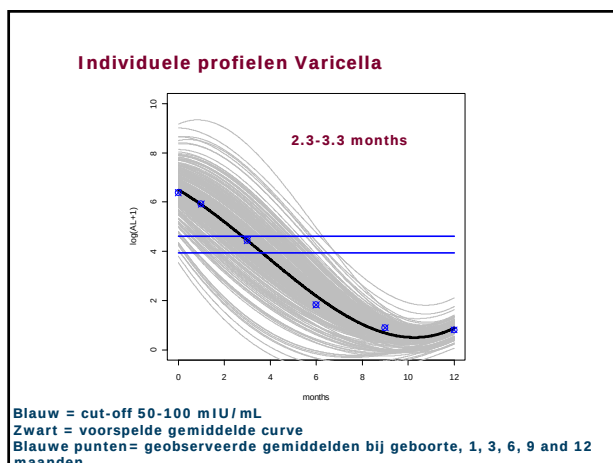
- individuele profielen



Courtesy: the American Academy of Pediatrics

Universiteit Antwerpen

21



- Achtergrond
  - Transport
  - Maternale antistoffen in kinderen
  - Effect vaccinatie op maternale antistoffen
- Situatie in de Provincie Antwerpen
- Conclusie



Universiteit Antwerpen

23

## Conclusie

- vrouwen
  - Mazelen:
    - significant hogere antistof waarden in Nat ( $p < 0.0001$ )
    - 25% van Vacc onder de cut off
  - Rubella: 4% onder de cut off
  - Varicella: 2% onder de cut off



Universiteit Antwerpen

24

## Conclusie

- Kinderen
  - Mazelen
    - significant verschil Nat-Vacc ( $p < 0.0001$ )
    - gemiddeld verlies van antistoffen op 2.61 maanden: 4 m(Nat) en 1.8 m(Vacc)
    - geen invloed van borstvoeding, geboorte gewicht, pariteit, geslacht, keizersnede
  - Rubella
    - gemiddeld verlies op 2.6 maanden
  - Varicella
    - gemiddeld verlies op 2.3 - 3.3 maanden



Universiteit Antwerpen

25

## Slot

- Kinderen worden korter beschermd door maternelle antistoffen dan verwacht en gedacht
- Er komen generaties aan die enkel nog gevaccineerd zijn en niet meer aan natuurlijke boosting hebben blootgestaan
- Het juiste vaccinatieschema is van het grootste belang, met tijdige toediening van de eerste dosis van het vaccin



Universiteit Antwerpen

26

## Danku!



Aan iedereen die heeft mee geholpen

- De 221 vrouwen en hun 227 geweldige kinderen
- Mevrouw Aline Bontenakel
- Niel Hens en Marc Aerts van Censtat, CHERMID
- Veronik Hutse (WIV) en Dr Greet Ieven (UZA)
- De medewerkers van het CEV, vooral Annelies, Annemie, Heidi, Pierre en Tessa
- De medewerkers op alle verloskamers, materniteiten en laboratoria van het UZA, het St Vincentius ziekenhuis, het St Augustinus ziekenhuis, het Middelheim ziekenhuis en het St Jozef ziekenhuis



Universiteit Antwerpen

27



- Vraag:** waarom mag MBR pas vanaf 12M? in het EPI van de WHO staat vanaf 9 maand? kan dat uitzonderlijk niet als mensen naar het buitenland vertrekken voor het kind 1 jaar is (naar land van herkomst of op vakantie buiten Europa)?
- Antwoord:** zeer zeker! Op basis van de huidige studie gegevens: best toedienen bij (mogelijke) blootstelling: epidemie- endemische gebieden... (WHO neemt ook derde wereldlanden in rekening)
- Op welke leeftijd?**  
Algemene aanbeveling 12-13 maanden  
(HGR: <https://portal.health.fgov.be>)

## Vroeger vaccineren?



- humorale immuun systeem: maturiteit
  - @ 4.5 m: 28% respons (92% op 9m) (Martins et al BMJ 2008) (low income country)
  - @ 6 m: 74% respons (100% na booster op 15m) (Johnson CE, Pediatrics 1994)
  - @ 9 of 12 m: 100% respons (Ozturk et al EurPediatr 2007)
- CMI (prime boost)
  - early priming bij vaccinatie op 6 m: cellulaire immuuniteit in aanwezigheid van maternelle antistoffen (Gans HA, J of Immunology 1999) (Gans HA, Vaccine 2003) (Gans HA, J of Infectious Diseases 2004)

Reisadvies: vanaf 6 maanden met booster op 12-15 maanden en 3e dosis later  
(<http://www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/echildren.pdf>)

Universiteit Antwerpen

29